

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Estudio multicéntrico de caracterización epidemiológica y clínica de los
pacientes diagnosticados con epilepsia con seguimiento activo en el
2022 en la consulta externa de los hospitales San Juan de Dios, México y
Nacional de Niños.**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios
de Posgrado en Medicina para optar al grado y título de Especialista en
Neurología

CANDIDATOS: DR. CARLOS MARIO SEQUEIRA QUESADA

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

DEDICATORIA

A mi madre Kattia Quesada, mi guía y roca desde el inicio y quien ha sido mi compañera, fuente de consejo, regaño, desahogo, risas, alegrías, llantos y tristezas a lo largo no solo de mi carrera profesional y académica sino en toda mi vida.

A María Alexandra, para este momento ya mi esposa, esa nueva fuente de apoyo e inspiración que ilumina mis días y me motiva a ser mejor persona primero, y luego mejor profesional. El estandarte de mi futuro.

A mi abuela Miriam Aguirre, mi abuelo que en paz descansa Mario Quesada, y mi tía Arlene Quesada, mi primer modelo de familia y quienes han contribuido en gran manera a ayudarme a formar la persona que hoy en día soy.

Al resto de mi familia materna (Mario Quesada, Doris Sequeira, Esteban Quesada, Margarita Marques, Katherine Quesada e Isabella Quesada) por esa fe inquebrantable y acompañamiento constante.

A mi padre, Ronald Sequeira que en paz descansa, quien siempre me dijo que a través de mi trabajo como médico ayudaría a muchas personas y profesaría la obra de Dios. Espero estar cumpliendo con lo anterior en mayor o menor medida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, puesto que, si bien yo soy malo en agradecerle la mayor parte del tiempo, él siempre es bueno en llenar mi vida de bendiciones.

A mi esposa y madre, que en todo este camino de preparación no solo de este proyecto de graduación sino residencia, han tenido que tolerar más información neurológica que lo razonable.

A toda mi familia, materna y paterna, por estar siempre ahí.

A mis compañeros residentes del Hospital San Juan de Dios, así como los rotantes en servicios de Neurología de otros hospitales, por ayudarme a crecer como médico y persona día a día.

A mis compañeros de grupo de guardia del Hospital San Juan de Dios, principalmente José Leonardo Granados, Sofía Angulo, Carolina Espinoza, Minor Coto, Pablo Rojas, Karina Hidalgo, Nery Vallejo, Shahana Stewart, Luis Elizondo, Johel Mondragón entre muchos otros, quienes fueron a lo largo de estos casi 6 años una segunda familia.

A los médicos especialistas de los servicios de Medicina Interna, Gastroenterología, Nefrología, Reumatología, Cardiología, Emergencias, Hematología y Cuidados Intensivos, en los cuales tuve la oportunidad de rotar en mis primeros años de residencia.

A los servicios de Neurología de los hospitales San Juan de Dios, Calderón Guardia, México, Hospital Nacional de Niños, San Rafael de Alajuela, así como los hospitales Nacional Psiquiátrico y CENARE, de los cuales pude ser parte en los años restantes de formación.

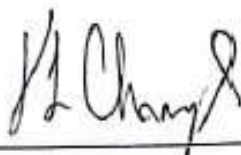
A los neurólogos o neuropediatras que me recibieron en dichos servicios o guiado en guardias/clases: Alexander Parajeles, Norbel Román, David Villegas, Mónica Garro, Johana Vásquez, Kenneth Carazo, Francisco Huete, Dennis Chinchilla, Marvin Heyden, José Chang, Álvaro Hernández, Silvia Josephy, Roberto Vargas Howell, Huberth Fernández, Miguel Barboza, Randall Pérez, Ricardo Sánchez Pacheco, Roger Rodríguez, Sixto Bogantes, Laura Hernández, Adriana Ulate, Alfonso Gutiérrez, Mario Gutiérrez, Hernán Fernández, Federico Álvarez, Carlos Oviedo y Priscilla Monterrey. Todos quienes, a lo largo de este tiempo de formación, mediante

su trabajo o tutoría directa han sido fuente de inspiración, ejemplo y enseñanza en miras a poder ser el neurólogo que aspiro ser.

A los doctores Laura Serrano, Rafael Matamoros y Luis Gómez, quienes me han enseñado que este camino de la residencia es más llevadero en equipo, de quienes aprendo en cada intercambio y estoy seguro serán excelentes profesionales y personas adonde sea que la vida los lleve.

Y a todos y cada uno de los pacientes que he tratado como médico general, médico residente, y aquellos que aceptaron ser parte de este proyecto de investigación. Todo lo hacemos por ellos, y sin ellos nada es posible.

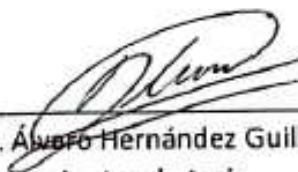
"Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Neurología"



Dr. José Lee Chang Segura
Tutor de tesis



Dr. Roberto Vargas Howell
Lector de tesis



Dr. Álvaro Hernández Guillén
Lector de tesis



Dr. Roberto Vargas Howell
Director Coordinador del Programa de Posgrado en la Especialidad de Neurología



Dr. Carlos Mario Sequeira Quesada
Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Carlos Mario Segura Quesada, con cédula de identidad 115290033, en mi condición de autor del TFG titulado "Estudio multicéntrico de caracterización epidemiológica y clínica de los pacientes diagnosticados con epilepsia con seguimiento activo en el 2022 en la consulta externa de los hospitales San Juan de Dios, México y Nacional de Niñas"

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO *

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

San José, 28 de julio de 2023

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

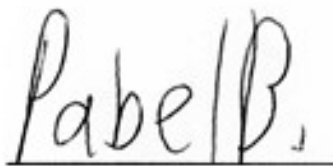
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado "Estudio multicéntrico de caracterización epidemiológica y clínica de los pacientes diagnosticados con epilepsia con seguimiento activo en el 2022 en la consulta externa de los hospitales San Juan de Dios, México y Nacional de Niños", elaborado por el estudiante Carlos Mario Sequeira Quesada, para optar por el título y grado de Especialista en Neurología.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, estará listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,|



Pabel José Bolívar Porras
Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718
Carnet Colypro: 67873
Teléfono: 8707-9270
Email: pabelb@gmail.com

TABLA DE CONTENIDOS

Introducción.....	1
Introducción.....	2
Capítulo I: Marco Teórico.....	4
Sección I: Clasificación de la epilepsia.....	5
Sección II: Definiciones en función de la epilepsia.....	19
Sección III: Epileptogénesis: mecanismos, factores de riesgo y fisiopatología.....	25
Sección IV: La epilepsia y sus comorbilidades.....	35
Sección V: Abordaje farmacológico de la epilepsia.....	66
Sección VI: Mecanismos y opciones terapéuticas para la epilepsia fármaco-resistente.....	90
Sección VII: Abordaje de las emergencias de la epilepsia.....	117
Capítulo II: Protocolo del estudio.....	132
1. Propósito del estudio.....	133
1.1. Problema de investigación.....	133
1.2. Pregunta de investigación.....	133
1.3. Población:.....	134
1.4. Intervención/Comparaciones.....	134
1.5. Resultados esperables.....	134
2. Objetivos.....	135
2.1. Objetivo general:.....	135
2.2. Objetivos específicos.....	135
3. Características de la población.....	135
3.1. Criterios de inclusión:.....	135
3.2. Criterios de exclusión:.....	136
3.3. Marco muestral y diseño muestral.....	136
4. Metodología y diseño de la investigación.....	136
5. Diseño y procedimientos.....	137
5.1. Lista de variables.....	137
5.2. Descripción de procedimientos.....	146
5.3. Procesamiento de datos:.....	147
6. Evaluación del riesgo/beneficio de la investigación.....	149
6.1. Evaluación de riesgo.....	149

6.2. Daños potenciales	149
6.3. Beneficios	150
7. Consideraciones estadísticas	150
8. Control de calidad	151
8.1. Confidencialidad	151
8.2. Mecanismos para garantizar la integridad y veracidad de datos.	152
8.3. Mención de entes que estarán autorizados para realizar monitoreos y auditorías. 152	
9. Consideraciones bioestadísticas	152
9.1. Aspectos de Bioética:	152
Capítulo III: Resultados	155
Capítulo IV: Discusión	182
Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones	196
1. Conclusiones	197
2. Recomendaciones	199
Bibliografía	201
Anexos	220
1. Hoja de Recolección	221

RESUMEN

Estudio multicéntrico de caracterización epidemiológica y clínica de los pacientes diagnosticados con epilepsia con seguimiento activo en el 2022 en la consulta externa de los hospitales San Juan de Dios, México y Nacional de Niños.

Introducción

La epilepsia es una condición neurológica sufrida por 10% de la población mundial, caracterizada por un riesgo aumentado a presentar crisis epilépticas, con consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales. Las personas con epilepsia presentan además un riesgo aumentado en comparación con la población general de padecer de diferentes comorbilidades médicas y psiquiátricas, entre ellas depresión, ansiedad, trastornos del sueño, todo lo anterior con impacto en su calidad de vida.

Objetivo

Evaluar las características sociales, económicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento activo en el 2022 en la consulta externa del servicio de Neurología en los hospitales San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños.

Metodología

Este estudio es multicéntrico transversal, con características retrospectivas (valoración del expediente clínico digital de los participantes) y prospectivas (aplicación de escalas ESS, HADS, ISI y QOLIE-10 vía telefónica o en persona). La población del estudio consiste en personas con diagnóstico de epilepsia adscritos en la consulta externa de Neurología de los hospitales HSJD, HMX y HNN, con seguimiento activo en el 2022. Se realiza prueba de chi cuadrado para comparación de variables entre los tres centros de atención terciaria, y ANOVA para determinar la relación entre puntaje de calidad obtenido en escala QOLIE-10 con años vividos desde diagnóstico, tipo de crisis epiléptica, tipo de epilepsia, frecuencia de crisis epilépticas y evolución/respuesta farmacológica de la epilepsia.

Resultados

La muestra cuenta de 418 participantes (223 mujeres y 195 hombres), la mayoría costarricenses (93.8%), con alguna forma de trabajo remunerado (23.7% asalariado, 5% independiente) menor o igual a 29 años de edad (38.3%), solteros (59.1%), sin bachillerato completo (10.6%) y asegurados por el Estado (42.6%). Se obtuvo representación de las 7 provincias, predominantemente habitantes de San José (69.1%). La comorbilidad más frecuente fue discapacidad intelectual (21.3%), el tipo de crisis epiléptica más común fue la de inicio desconocido (45%), de epilepsia la de tipo focal (54.5%) y la etiología desconocida (63.2%). Solo 31.3% tuvo epilepsia fármaco-resistente, con 25.6% de la población sin crisis mensuales, y prescribiéndose más comúnmente lamotrigina como anticrisis (45.9%), con pocos efectos adversos en general (88% sin). La prevalencia de depresión (7.7%), ansiedad (8.6%) y trastornos del sueño (2.2%) fueron menores a la población general; sin embargo, con puntajes en ISI (promedio 10.8, desviación estándar 8.1), ESS (promedio 6.6, desviación estándar 7.5) HADS subescala depresión (promedio 5.0, desviación estándar 5.0) y ansiedad (promedio 7.0, desviación estándar 5.5) que proyectan a una mayor prevalencia. La calidad de vida según puntaje escala QOLIE-10 (promedio 24.7, desviación estándar 9.1) mostró relación estadísticamente significativa con la frecuencia de crisis ($p < 0.001$) y la evolución de la enfermedad ($p < 0.002$).

Conclusión

Los pacientes epilépticos presentan una afección en su calidad de vida. La utilización de escalas de tamizaje para patologías psiquiátricas podría disminuir la brecha de subdiagnóstico actual para estas enfermedades.

ABSTRACT

Multicentric study for epidemiological and clinical characterization of people diagnosed with epilepsy with actively enrolled by 2022 in the outpatient services of hospitals San Juan de Dios, Mexico and Nacional de Niños.

Background: This study aims to provide a comprehensive overview of a cohort of 418 epilepsy patients, including demographics, clinical characteristics, comorbidities, medication profiles, and quality of life assessment.

Methods: The study included 418 patients, comprising 223 females and 195 males, predominantly nationals (93.8%). Employment status indicated that 23.7% had formal jobs, while 5% were in informal employment. Approximately 38.3% of the participants were under the age of 30, and the majority were single (59.1%). Educational levels showed that 10.6% had incomplete secondary high school education, and 42.6% had insurance coverage provided by the state. Representation was achieved from all seven provinces, with San José being the most prominent (69.1%).

Results: Cognitive impairment was the most frequent comorbidity, observed in 21.3% of the patients. The most common type of seizure was of unknown origin (45%), while focal epilepsy accounted for 54.5% of cases. The etiology of epilepsy remained unknown in 63.2% of patients. Only 31.3% of participants were classified as refractory to treatment, and 25.6% reported having no monthly seizures. Among the prescribed medications, lamotrigine was the most common, prescribed to 45.9% of patients, with 88% reporting no adverse effects.

Psychiatric Comorbidities: Prevalence of major depression disorders was 7.7%, anxiety disorders 8.6%, and sleep disorders 2.2%. These rates were lower than those reported in the general population. However, assessment scores on the Insomnia Severity Index (ISI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) for depression, and anxiety subscales indicated a potentially increased prevalence of these conditions.

Quality of Life: The quality of life was assessed using the QOLIE-10 score, with an average score of 24.7 (standard deviation 9.1). Statistical analysis revealed significant associations between quality of life and seizure frequency ($p < 0.001$) and the duration of epilepsy ($p < 0.002$).

Conclusion: This study provides a detailed profile of epilepsy patients, highlighting demographics, clinical characteristics, comorbidities, medication usage, and quality of life. The findings underscore the need for comprehensive care, including mental health support, in managing epilepsy patients

LISTA DE TABLAS Y CUADROS

	Página
Tabla 1. Síndromes epilépticos focales	14
Tabla 2. Síndromes de epilepsia generalizada	15
Tabla 3. Encefalopatías epilépticas y del desarrollo	17
Tabla 4. Mecanismos de acción propuestos para los fármacos anticrisis	66
Tabla 5. Espectro de eficacia de fármacos anticrisis	69
Tabla 6. Efectos adversos e interacciones medicamentosas de fármacos anticrisis	71
Tabla 7. Escala de resultados de la cirugía de epilepsia de Engel	110
Tabla 8. Escala de resultados de la cirugía de epilepsia International League Against Epilepsy Classification	110
Tabla 9. Causas posibles según cronicidad de estatus epiléptico	121
Tabla 10. Diseño de estudio y características de población seleccionada	136
Tabla 11. Listado operacional de variables	137
Tabla 12. Cronograma de actividades	148
Tabla 13. Características socioeconómicas de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.	158
Tabla 14. Cantón de procedencia de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.	160
Tabla 15. Tipo de trastornos psiquiátricos mayores encontrados en pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.	163

	Página
Tabla 16. Tipos de neoplasia encontrados en pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.	164
Tabla 17. Otros antecedentes personales patológicos encontrados en pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.	164
Tabla 18. Otros antecedentes personales patológicos encontrados en pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.	166
Tabla 19. Características de la epilepsia de los pacientes con este diagnóstico en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.	168
Tabla 20. Características de la epilepsia de los pacientes con este diagnóstico en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, expresadas por centro hospitalario.	170
Tabla 21. Características del tratamiento de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.	172
Tabla 22. Características del tratamiento de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, expresadas por cada centro hospitalario.	173

	Página
Tabla 23. Frecuencia mensual de crisis epilépticas de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, expresadas por cada centro hospitalario.	174
Tabla 24. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según escala modificada de Rankin.	178
Tabla 25. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según escala modificada de Rankin, expresado por cada centro hospitalario.	178
Tabla 26. Distribución del índice de severidad de somnolencia, escala de sueño de Epworth, subescala HADS depresión, HADS ansiedad y QOLIE-10 de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.	179
Tabla 27. Distribución del QOLIE-10 de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según año de diagnóstico.	180
Tabla 28. Distribución del QOLIE-10 de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según tipo de crisis epiléptica.	180
Tabla 29. Distribución del QOLIE-10 de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del	181

	Página
Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según tipo de epilepsia.	
Tabla 30. Distribución del QOLIE-10 de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según frecuencia de las crisis epilépticas.	181
Tabla 31. Distribución del QOLIE-10 de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según evolución.	181

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Diagnóstico Diferencial de Síntomas y Signos Neurológicos Paroxísticos	24
Figura 2. Fórmula para cálculo de muestra	136
Figura 3. Flujograma de reclutamiento de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.	157
Figura 4. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según provincia de procedencia.	160
Figura 5. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según antecedentes médicos y comorbilidades.	163
Figura 6. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan	175

de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según tipo de tratamiento actual.

Figura 7. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según tipo de tratamiento previo. 176

Figura 8. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según tipo de tratamiento previo. 177

ABREVIATURAS

ABCB1	Miembro 1 de la subfamilia B de casete unidor de ATP
ACZ	Acetazolamida
ASCVD	Enfermedad Aterosclerótica Cardiovascular
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
AV	Atrioventricular
AZM	Acetazolamida
BECTS	Epilepsia de puntas centro-temporales benigna
BRV	Brivaracetam
CACNA1a	Subunidad 1 alfa de canales de calcio voltaje dependiente
CBZ	Carbamazepina
CCSS	Caja Costarricense del Seguro Social
CEC	Comité de Ética Científico
CENDEISS	Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social
CLB	Clobazam
CLZ	Clonazepam
CONIS	Consejo Nacional de Investigación en Salud
CPAP	Presión Positiva Continua
DALY	Año de vida ajustado por discapacidad
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th
EDUS	Expediente Digital Único en Salud
ECV	Evento cerebrovascular
EFHC1	Proteína 1 conteniendo dominio de mano EF
EEG	Electroencefalograma
EMJ	Epilepsia Mioclónica Juvenil
ESM	Etosuximida
ESS	Escala de Somnolencia Diurna de Epworth

EZG	Ezogabina
FB1	Fibrilina 1
FBM	Felbamato
FDA	Food and Drug Administration
FFA	Fenfluramina
FIRES	Síndromes epilépticos relacionados a infecciones febriles
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GAD-7	General Anxiety Disorder-7
GBD	Global Burden Disease
GBP	Gabapentina
GRIN2A	Subunidad 2A del receptor ionotrópico de glutamato
HADS	Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión
HCG	Hospital Calderón Guardia
HCN1	Neuronas Humanas Corticales 1
HMX	Hospital México
HNN	Hospital Nacional de Niños
HSJD	Hospital San Juan de Dios
IC	Intervalo de confianza
ICD	International Classification of Diseases
IL	Interleucina
ILAE	Liga Internacional Contra la Epilepsia
ISI	Insomnia Severity Index
IV	Intravenoso
LCS	Lacosamida
LGI1	Glioma inactivo rico en leucina 1
LTG	Lamotrigina
LRZ	Lorazepam
LVT	Levetiracetam
OXC	Oxcarbacepina

MAV	Malformación Arteriovenosa
MEG	Magnetoencefalografía
MRNA	Ácido ribonucleico mensajero
NMDA	N-metil-D-aspartato
NORSE	Estatus epiléptico refractario de nuevo inicio
NREM	Non-Rapid Eye Movement
NNDI-E	Neurological Disorders Depression Inventory of Epilepsy
PB	Fenobarbital
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PGB	Pregabalina
PHT	Fenitoína
PRRT2	Proteína 2 transmembrana rica en prolina
PRM	Primidona
QOLIE	Quality of Life Inventory
REM	Movimientos oculares rápidos
RMN	Resonancia magnética nuclear
RRNA	Ácido ribonucleico ribosómico
RUF	Rufinamida
SAF	Síndrome Antifosfolipídico
SAHOS	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
SCN1a	Subunidad alfa tipo 1a del canal de sodio
SCN4a	Subunidad alfa tipo 4a del canal de sodio
SCN5a	Subunidad alfa tipo 5a del canal de sodio
SCN10a	Subunidad alfa tipo 1a del canal de sodio
SCN11a	Subunidad alfa tipo 1a del canal de sodio
SDE	Somnolencia diurna excesiva
SNC	Sistema Nervioso Central
SPECT	Tomografía Computarizada por emisión de fotón único
STP	Estiripentol

SUDEP	Muerte Súbita Inesperada en Epilepsia
SV2A	Glicoproteína 2A vesícula sináptica
TDAH	Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
TGB	Tiagabina
TNF	Factor de necrosis tumoral
TPM	Topiramato
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VGB	Vigabatrina
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VPA	Valproato
ZNS	Zonisamida

Introducción

Introducción

Los desórdenes y patologías neurológicas son la principal causa de discapacidad en personas y la segunda causa general de muerte a nivel mundial. En los últimos 30 años, el número de personas con un compromiso de funcionalidad secundario a enfermedades neurológicas ha aumentado de forma exponencial, particularmente en países con ingresos económicos medios o bajos. Este aumento representa un claro desafío a los sistemas de salud pública a nivel mundial, y se estima que en las próximas décadas esta carga social continúe aumentando. Los gobiernos y figuras políticas se encuentran en una posición de necesidad de rápida toma de decisión para mitigar el riesgo e impacto de estas enfermedades neurológicas, para lo cual se requieren adecuados recursos y datos sobre los cuales basarse, en el marco de un compromiso para ejercicio de acciones y toma de decisiones a nivel individual, gubernamental, organizacional e internacional (Feigin et al., 2019).

Las enfermedades neurológicas deben conceptualizarse como multidimensionales, adquiriendo no solo una naturaleza clínica, sino con consecuencias en múltiples otros aspectos en la vida de una persona. Los profesionales de la salud no siempre logran valorar todas las caras de estas entidades. Un neurólogo en su ejercicio clínico normal usualmente trata cada paciente de forma aislada y por una condición o enfermedad en específico, mientras que un profesional en salud pública aborda la neurología en un aspecto más amplio y se enfoca en el registro y monitoreo de estas condiciones, así como otros posibles aspectos relacionados en un nivel más macro, elevándolo tradicionalmente en poblaciones enteras y buscando concomitantemente promover prácticas y conductas que mantengan a las personas saludables. Esto sin tomar en cuenta la posible visión de diferentes profesionales no mencionados en este paradigma, como lo pueden ser aquellos en el ámbito de la nutrición, enfermería, etc. (Aarli et al., 2006).

Ambas caras de la moneda de una enfermedad neurológica deberían verse como un continuo, sin embargo, tradicionalmente tienden a separarse la una de la otra en la práctica, y los profesionales en cada uno de los extremos carece de la información generada por el otro. Los pacientes lamentablemente en su día a día no experimentan una dimensión aislada de la enfermedad, sino que deben vivir y sufrir de la totalidad de la misma. El impacto de las enfermedades neurológicas va más allá de la severidad clínica que pudiese propiciar, sino que también conlleva un impacto a nivel social, económico y mental (Aarli et al., 2006).

Esta multidimensionalidad es reconocida dentro de la definición misma de epilepsia. Como se amplía en el texto del documento, se concibe la epilepsia como un desorden neurológico crónico que más allá de una predisposición perdurante a crisis epilépticas, presenta consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales. Cualquiera y toda persona con cerebro puede presentar en algún momento de la vida una crisis epiléptica, si bien evidentemente existen diversos factores que vuelven más o menos probable dicho desenlace (Aarli et al., 2006).

Aspectos como establecer el comportamiento clínico de la epilepsia y las diferentes manifestaciones que esta puede presentar, intentar delimitar los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de la enfermedad, delinear las características que comparten las personas diagnosticadas con esta condición en ámbitos sociales y económicos, así como las comorbilidades médicas y psicológicas que pudiesen presentar. Las opciones terapéuticas disponibles en el contexto médico y la respuesta de la enfermedad a las mismas se vuelven de vital importancia para conseguir un manejo integral de una condición médica, no solo en el abordaje individual del neurólogo, sino en un aspecto más amplio incluyendo una eventual toma de decisiones de salud pública (Aarli et al., 2006). Todos estos son puntos que serán explorados y analizados en el siguiente trabajo.

La OMS señala como a nivel mundial una escasez de información sobre la globalidad de las enfermedades de índole neurológico prevalece, catalizando subsecuentemente una falta de políticas, programas y recursos gubernamentales para con las mismas. Se deduce, por ende, que, en esta cadena de manejo de patologías neurológicas, el desconocimiento de la situación actual es el primer eslabón defectuoso. El establecer y conocer la masiva carga que ejercen los desórdenes neurológicos en la población viene de la mano con reconocer que servicios y recursos neurológicos a disposición de palear estas condiciones son escasas, especialmente en países en vías de desarrollo pública (Aarli et al., 2006).

Capítulo I: Marco Teórico

Sección I: Clasificación de la epilepsia

Aproximadamente 8% a 10% de la población a nivel mundial experimentará en algún momento una crisis epiléptica, y aproximadamente 1 de cada 26 personas desarrollarán epilepsia a lo largo de su vida, volviendo a esta patología uno de los problemas neurológicos más comunes en la práctica clínica. Un aspecto clave dentro de las investigaciones epidemiológicas es la universalización de términos, esto mediante la definición clara de conceptos (Wirrell, 2022).

La epilepsia no es una única entidad, sino un grupo de desórdenes clínicos que comparten la predisposición a crisis epilépticas recurrentes y no provocadas. Además de las crisis epilépticas como tal, se concibe a la epilepsia con comorbilidades cognitivas, psiquiátricas y médicas, así como con consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales (Wirrell, 2022) (Pack, 2019) (Kanner et al., 2016).

Desde el 2014 la ILAE propuso una definición práctica, enfocada en el diagnóstico clínico de la epilepsia, concibiendo el diagnóstico a todo aquel paciente que tuviera: 1) por lo menos dos crisis no provocadas o reflejas ocurriendo con una separación de por lo menos 24 horas, 2) una crisis epiléptica no provocada o refleja y una probabilidad de futuras crisis epilépticas similar al riesgo de recurrencia general después de dosis crisis epilépticas, o 3) diagnóstico de un síndrome epiléptico (Wirrell, 2022).

Por otro lado, el término de crisis epiléptica hace referencia a episodios paroxísticos y episódicos de actividad eléctrica cerebral anormal, excesiva e hipsincrónica resultando en signos y/o síntomas transitorios visuales, motores, somatosensoriales o de comportamiento (Pack, 2019).

Si bien aspectos con los cuales tanto la epilepsia como las crisis epilépticas pueden ser clasificadas serán discutidos en párrafos posteriores, resulta de importancia establecer previo a esto los conceptos de crisis provocada y no provocada. Las crisis provocadas son aquellas debidas a causas identificables. Un subgrupo muy cercano a este resulta el de las crisis de procesos cerebrales agudos, a los cuales se les llama sintomáticas agudas. Estas pueden ser clasificadas junto a las provocadas, sin embargo, ciertos autores recomiendan entenderlas como grupos separados, es relevante remarcar que ninguna de ellas es contemplada dentro la

definición de epilepsia. Por otro lado, existen las ya mencionadas crisis no provocadas, las cuales son episodios que ocurren en ausencia de un factor precipitante. Aquellas que se deben a una anomalía cerebral persistente estática se les llama crisis sintomáticas remotas, y las que se propician por lesiones progresivas son las crisis sintomáticas progresivas. Las crisis no provocadas difieren de las agudas sintomáticas tanto en riesgo de recurrencia como mortalidad, y conceptualmente se deben entender las sintomáticas agudas como diferentes a las sintomáticas remotas (Sequeira et al., 2018).

Diferentes sistemas de clasificación para crisis epilépticas y epilepsia han sido usados en la práctica clínica e investigación desde 1970. A lo largo de los años, múltiples revisiones se han implementado, de los cuales la más moderna es la propuesta por la ILAE en el año 2017. Este sistema tiene como meta alcanzar una mejor definición de crisis y epilepsias clasificándolas basado en hallazgos clave de la historia clínica, hallazgos electroencefalográficos, imágenes y genética (Pack, 2019).

La clasificación de crisis epilépticas, así como la clasificación de epilepsia han evolucionado a lo largo de los años. Previo a la primera clasificación moderna, realizada por Gastaut en el año 1969, los tipos de epilepsia y crisis no se reconocían ni distinguían entre sí. A pesar de que inicialmente encontró resistencia y rechazo, este sistema ganó notoriedad internacional después de 1970 y su uso se diseminó. En 1981 la ILAE publica otra clasificación de crisis seguida de una propuesta para clasificar la epilepsia, con una revisión subsecuente en 1989 en el que además se introducía el concepto de síndrome epiléptico (Pack, 2019).

Para los pacientes, la presencia de un lenguaje universal común en el contexto de un sistema de clasificación único brinda un nombre y diagnóstico conciso, puntual, que mejora el entendimiento y reconocimiento de la enfermedad. Además, se mejora la comunicación entre pacientes, médicos e investigadores.

De igual forma, a nivel médico, los clínicos tienen acceso a un lenguaje que les permite mejorar la comunicación con pacientes y colegas, así como poder considerar dentro de este sistema de clasificación información proveniente de nuevas tecnologías a la hora de hacer un diagnóstico, elegir tratamiento y definir pronóstico. Los investigadores se benefician ya que se estandariza la investigación en la presentación de crisis epilépticas y epilepsia, etiologías, así como recursos terapéuticos. Por ejemplo, al estudiarse patrones de incidencia de epilepsia, el utilizar un

lenguaje y clasificación único permite la comparación entre múltiples poblaciones y estudios (Pack, 2019).

Las crisis epilépticas además pueden y deben ser clasificadas, existiendo diferentes maneras de hacerlo o de contextualizarlas, categorizándose según la nomenclatura propuesta por la ILAE en focales, generalizadas o desconocidas. Las crisis focales se originan dentro de una red neuronal limitada a un solo hemisferio que puede localizarse de forma discreta o estar ampliamente distribuida, mientras que las crisis generalizadas se originan en algún punto dentro del cerebro y rápidamente involucran redes cerebrales bilaterales. Si no se detecta el inicio del evento o el mismo no es claro, se clasifica como crisis de inicio desconocido (Pack, 2019).

Desde el año 2010 el término focal reemplazó al concepto de crisis parcial. Clasificaciones previas habían sustituido el término de focal por parcial al considerar que su uso era confuso y presuponía que su inicio se encontraba restringido a una única área cerebral. Sin embargo, actualmente se piensa que el término de crisis focal es más integral y explicativo (Pack, 2019).

Las crisis focales se subclasifican tomando en cuenta el nivel de estado de conciencia y si el primer síntoma es prominentemente motor o no motor. Estos primeros síntomas prominentes son importantes a la hora de localizar el sitio de inicio de la crisis o la zona epileptogénica. Dentro de los inicios no motores se enumeran el autonómico, arresto del comportamiento, cognitivo, emocional y sensorial. Los motores incluyen automatismos, crisis atónicas, clónicas, espasmos epilépticos, hipercinéticos, mioclónicos y tónicos. La característica final usada en la clasificación de las crisis epilépticas focales es si el evento permanece focal o evoluciona a una crisis tónico-clónica bilateral. El término de crisis tónico-clónica secundariamente generalizada ya no se utiliza. El estado de alerta utilizado para subdividir las crisis focales se define como el conocimiento y entendimiento de que algo está ocurriendo o existe. Cuando una persona tiene una crisis focal, su nivel de alerta se determina basándose en si la persona sabe quién es y qué está ocurriendo a sus alrededores. No hace referencia a si la persona reconoce o no que está teniendo una crisis epiléptica. También es un concepto separado a la capacidad de respuesta. El *awareness* puede considerarse un equivalente o sustituto para la conciencia, por otro lado, la alteración del *awareness* durante una crisis epiléptica probablemente se deba a depresión de los sistemas de alerta subcorticales (Pack, 2019).

Los automatismos son actos coordinados, sin propósito, repetitivos que bajo otras circunstancias podrían aparecer normales. Ejemplos pueden ser automatismos orales o manuales, entre los que se resaltan chupeteo de labios y movimientos repetitivos de manos. Las crisis focales atónicas se caracterizan por pérdida de tono en una parte del cuerpo. Las crisis clónicas son movimientos tipo sacudida estereotipados, repetidos y regulares. Clínicamente, los espasmos epilépticos se presentan en niños con flexión de la cadera y flexión o extensión de los brazos, tradicionalmente en salvas. Si los espasmos epilépticos ocurren temprano en la vida, puede llamárseles espasmos infantiles. Las crisis hipercinéticas o con excesivos movimientos musculares pueden tener características clínicas variables, incluyendo pedaleo u otros varios tipos de movimiento. Las crisis mioclónicas focales se presentan con sacudidas las cuales sin embargo discrepan de las clonias al ser irregulares o arrítmicas. Las crisis tónicas presentan aumento de tono, con rigidez de alguna extremidad corporal o el cuello (Pack, 2019).

Las crisis autonómicas se presentan con cambios en la frecuencia cardíaca, presión arterial, sudoración, coloración cutánea, piloerección o sensaciones gastrointestinales. El arresto del comportamiento se caracteriza por un cese del movimiento, que debe ser la característica dominante a lo largo de todo el evento y no solo una parte breve de la misma, clínicamente incluye mirada fija y detención del movimiento o del habla. Pacientes con crisis no motoras cognitivas pueden experimentar cambios en el lenguaje, pensamiento o funciones corticales superiores asociadas; ejemplos incluyen *deja vu*, *jamaís vu* o alucinaciones. Crisis emocionales aparecen con claros cambios emocionales como pesadumbre, miedo, ansiedad, o placer. Crisis focales sensoriales se subdividen de acuerdo a cambios en fenómenos sensoriales, como sabor, olor, audición, visión, dolor, adormecimiento y hormigueo (Pack, 2019).

Otro modo de categorizar las crisis focales es basado en el lóbulo cerebral donde está. Aquellas que se originan en el lóbulo frontal representan hasta un 30% de los pacientes con epilepsia focal y son el segundo tipo de más común posterior a las crisis del lóbulo temporal. La mitad de los pacientes tienen pérdida de la conciencia, y pueden provenir de diferentes puntos del lóbulo frontal (a excepción de la corteza rolándica). Características semiológicas incluye que tienden a ocurrir en salvas o brotes, aparece varias veces por día, tiene una corta duración y un periodo corto de confusión postictal. Ataques bizarros con automatismos motores prominentes afectando las extremidades inferiores, automatismos sexuales y vocalizaciones motoras son

comunes, y todas las crisis son notoriamente estereotipadas en cada paciente. Crisis clónicas frecuentemente se originan de la convexidad frontal, crisis tónicas del área motora suplementaria y crisis automotoras de la región orbitofrontal. Eventos con agitación motora y características hipermotoras probablemente provengan de las regiones orbitofrontales y frontopolares, contrario a las crisis con automatismos orobucuales, señalización y búsqueda, los cuales son más sugestivos de crisis temporales. La mitad de los pacientes pueden desarrollar estados epilépticos. La sintomatología de la corteza motora suplementaria incluye un inicio con extensión tónica abrupta de las extremidades frecuentemente bilateral si bien pudiese ser asimétrico y acompañado de movimientos sin propósito de las extremidades no comprometidas. Típicamente estas ocurren durante el sueño y recurren varias veces por noche; debido a su semiología bizarra, en ocasiones se confunden con crisis funcionales. En ocasiones, cuando el punto de inicio es la corteza motora suplementaria, no hay afectación de la conciencia (Pack, 2019).

Las crisis cinguladas tienen semiología variada, cuando se originan de la porción anterior tienen manifestaciones predominantemente motoras, mientras que un inicio anatómicamente posterior desencadena alteraciones del estado de conciencia y automatismos de las porciones distales de las extremidades como manifestación clínica principal. Las crisis orbitofrontales manifiestan fenómenos autonómicos de manera prominente, incluyendo rubor facial, midriasis, emisión de sonidos y automatismos. Estas vocalizaciones pueden consistir en gritos no entendibles o exabruptos ruidosos de palabras u oraciones cortas. Los eventos de la convexidad anterolateral dorsal pueden manifestarse con auras dentro de las cuales se enumeran mareo, sensación epigástrica y en hasta 50% de las personas miedo. En menor porcentaje se pueden presentar arresto del comportamiento y del lenguaje. Un tercio de los pacientes tienen olfato, masticación o tragar. Hay una tendencia a la actividad motora parcial en la forma de movimientos clónicos o tónicos contralaterales al foco de actividad. Otros reportan, en aquellos cuadros que provienen de la corteza dorsolateral, arresto del lenguaje, alucinaciones visuales, ilusiones y pensamiento forzado. Estos pacientes presentan además posturas tónicas asimétricas de las extremidades, así como desviación cefálica y síntomas autonómicos (Pack, 2019).

Las crisis con un origen en lóbulo temporal tienen en 40 a 80% de los casos automatismos estereotipados. De hecho, aquellas crisis con automatismos predominantemente orales o manuales, así como algunas otras manifestaciones motoras (excluyendo actividad clónica focal o versiva) son altamente sugestivos de un origen temporal. Sincronía bilateral, un concepto previamente acuñado generalización secundaria, ocurre en aproximadamente 60% de las ocasiones. La recuperación postictal es gradual y procede a varios minutos de confusión, sin embargo, en este lapso la persona es capaz de llevar a cabo comportamientos automáticos, como lo son ponerse de pie, camina o correr, todo esto sin tener memoria o recolección alguna. Intentos físicos para detenerlos solo empeora el comportamiento. Puede haber episodios de violencia en este periodo. En la población pediátrica, crisis focales de lóbulo temporal son marcadas predominantemente por un arresto del comportamiento, automatismos orobucuales - hacia los 5 a 6 años inicia la aparición de automatismos manuales- y posturas similares a las de inicio en lóbulo frontal de pacientes adultos (Pack, 2019).

Las crisis epilépticas focales que provienen del lóbulo parietal pueden manifestarse con pérdida de conciencia y automatismos, esto último en caso de que la actividad se propague al lóbulo temporal. Propio del lóbulo parietal resulta fenomenología sensorimotora, alucinaciones vestibulares, disfunción del lenguaje en caso de provenir de hemisferio dominante, así como sensaciones epigástricas, alucinaciones visuales, arrestos del comportamiento y ataques de pánico (Pack, 2019).

Cuando se originan de lóbulo occipital clínicamente se manifiestan con auras visuales, usualmente de sensaciones elementales como luces chispeantes, ya sean blancas o de colores. Los fenómenos visuales pueden permanecer inmóviles o moverse por todo el campo visual. La ceguera ictal ha sido también reportada. Versión de los ojos contralateral es común, los pacientes pueden reportar una sensación de que los ojos son jalados al lado opuesto inclusive en casos en lo que esta versión no esté presente como tal. Hay reportes en los que se describe un parpadeo rápido y forzado, así como actividad oculoclónica (Wirrell, 2022).

Por otro lado, las crisis generalizadas, similar a las focales, se clasifican de acuerdo con sus manifestaciones motoras y no motoras. Aquellas de inicio motor incluyen las clónicas, tónico-clónicas, atónicas y espasmos epilépticos. Las crisis tónico-clónicas generalizadas generalmente

duran entre 1 y 3 minutos y resultan en pérdida inmediata de la conciencia. La fase inicial tónica es un aumento de tono en todas las extremidades. El paciente puede emitir un sonido gutural o llanto al inicio, conforme el aire es forzado hacia afuera a través de las cuerdas vocales, se puede morder la lengua en esta misma fase.

La fase clónica ocurre justo después de la tónica y se caracteriza por sacudidas rítmicas sostenidas de las extremidades. Puede haber cambios en la coloración facial asociado a problemas en la respiración, también podría ocurrir incontinencia vesical o defecatoria al momento de relajación corporal. Una crisis clónica generalizada se enmarca por sacudidas bilaterales y rítmicas sostenidas, mientras que una crisis tónica presentará únicamente aumento de tono en las extremidades. Las crisis mioclónicas, por otro lado, se asocian con sacudidas irregulares y no necesariamente sincrónicas de partes corporales. Se han descrito crisis mioclónicas-tónicas-clónicas, así como mioclónicas atónicas. Las crisis atónicas son breves y ocurren cuando hay pérdida bilateral de tono muscular; si la persona se encuentra en bipedestación al ocurrir, degenera en una precipitación. Los espasmos epilépticos, por otro lado, son breves, típicamente ocurren en salvas, con flexión de tronco con o sin extensión de extremidades (Pack, 2019).

Las crisis generalizadas no motoras se reducen básicamente a crisis de ausencia, las cuales incluyen típicas, atípicas, mioclónicas y mioclonías palpebrales. Ausencias típicas se presentan con un cese repentino de la actividad, en ocasiones con *fluttering* palpebral, movimientos cefálicos u otros automatismos seguidos de recuperación inmediata. Las atípicas son parecidas a estas, pero con hallazgos disimiles como inicio más lento, recuperación más prolongada y alteraciones en tono muscular más pronunciadas. Una ausencia mioclónica inicia y es seguida rápidamente por sacudidas musculares. Cuando ocurren en párpados se da esto en dicho sitio anatómico, con desviación de la mirada (Pack, 2019).

En casos raros, pero no menos importantes, existen pacientes que pueden tener crisis epilépticas y focales simultáneamente. Este subgrupo es más común en algunos de las epilepsias farmacorresistentes de inicio temprano (Wirrell, 2022).

Aparte de la clasificación, y siendo un aspecto para tomarse en cuenta a lo largo de todo el abordaje y seguimiento de un paciente, es la determinación de la etiología causal de las crisis

epilépticas y epilepsia, lo cual es enfatizado en el nuevo sistema de clasificación. Actualmente el campo de la epilepsia se ha distanciado de los términos usados previamente, en que idiopático hacía referencia a causas genéticas, sintomático a la presencia de un desorden o lesión establecida, y criptogénico a una causa tal vez sospechada pero finalmente desconocida. Se han definido seis categorías en la actualidad, las cuales, si bien no son excluyentes, deben priorizarse según cual sea la más relevante en aspectos de terapéutica. Estas categorías son: estructural, genética, infecciosa, metabólica, inmune y desconocida (Pack, 2019).

Una etiología estructural se determina cuando hay una anormalidad estructural visible en estudios de neuroimagen y cuando los signos y síntomas de las crisis, en combinación con la información brindada por el electroencefalograma, sugiere que dicha anormalidad es la causal. En aquellos casos en los que haya discordancia entre la información clínica y los estudios ancilares, se define que la alteración en neuroimágenes no es relevante. Las anormalidades estructurales pueden ser genéticas, adquiridas o ambos, pueden deberse a evento cerebrovascular, trauma, neoplasias, malformaciones del desarrollo cortical e infecciones (Pack, 2019).

La etiología genética se determina si existe una mutación genética que derive en crisis epilépticas como uno de los síntomas pivotes del desorden clínico. Las epilepsias genéticas son diversas, y la lista se extiende año con año. Genético no es equivalente a hereditario, ya que, si bien algunas pueden ser pasadas de una generación a otra, la gran mayoría presentan una mutación de nuevo. En algunos casos, no se identifica la mutación genética específica, sin embargo, la presentación clínica, hallazgos electroencefalográficos e historia familiar altamente la sugieren como etiología. Las causas infecciosas se erigen como la más común a nivel mundial. Un punto de distinción clave es que el paciente tenga epilepsia secundaria a una causa infecciosa y no crisis en el contexto de una enfermedad infecciosa aguda. Las etiologías prototípicas incluyen neurocisticercosis, VIH, citomegalovirus y toxoplasmosis cerebral (Pack, 2019).

Aquellas con etiología metabólica ocurren secundaria a un desorden conocido o supuesto metabólico dentro del cual las crisis son un síntoma pivotal. Sobreposición con una etiología genética puede ocurrir ya que muchos desórdenes metabólicos tienen de trasfondo una mutación genética. Las etiologías inmunes se reconocen cada vez más comúnmente como

causas potenciales de epilepsia. Así como con otras etiologías, las crisis epilépticas deben ser de los síntomas más importantes dentro del desorden inmune en cuestión. En pacientes en los que se define esta etiología, debe considerarse inmunoterapia. Ejemplos de estas condiciones incluyen encefalitis anti NMDA y anti LGI1. La última categoría corresponde a las de causa desconocida, la cual abarca hasta un tercio de los pacientes. Si bien evidentemente debe existir un factor causal, su identificación puede verse limitada por no contar con los recursos adecuados (Pack, 2019).

La epilepsia inmune implica que esta deriva directamente de un desorden inmune subyacente. Un reporte reciente del grupo de trabajo de inflamación y autoinmune de la ILAE distingue la epilepsia inmunomediada de las crisis sintomáticas agudas secundarias a una encefalitis autoinmune, basado en que en este primer grupo se tiene una predisposición para crisis epilépticas que perdura en el tiempo (Wirrell, 2022).

Entre más pruebas se realizan y más exhaustiva sea la investigación etiológica, aumenta la probabilidad de encontrar la causa de la epilepsia. Sin embargo, inclusive posterior a diversos estudios, hasta en un tercio de los pacientes no se llega a encontrar causa clara. También se puede presentar el escenario en que las causas detrás de la epilepsia calcen en más de una categoría etiológica; por ello, estos grupos no son mutuamente excluyentes y, por lo contrario, se pueden combinar (Wirrell, 2022).

Un síndrome epiléptico, una condición que ya *per se* otorga la definición de epilepsia a un paciente, es una agrupación característica de hallazgos clínicos y electroencefalográficos, aunado a ciertos hallazgos etiológicos específicos. La clasificación del 2017 definió el término de encefalopatía epiléptica y del desarrollo para describir aquellas epilepsias asociadas con una encefalopatía subyacente, donde tanto la etiología y las crisis epilépticas y descargas epileptiformes contribuyen a la encefalopatía. Aunque este término se puede aplicar a personas de cualquier edad, estas epilepsias tienden a iniciar tempranamente en la vida de las personas. Las encefalopatías epilépticas y del desarrollo pueden ser definidas por un síndrome epiléptico o por etiología. En la mayoría de casos, correlacionan con crisis vitalicias resistentes a la farmacoterapia, grados variables de discapacidad intelectual y otras muchas y variadas comorbilidades médicas y cognitivas (Wirrell, 2022).

Síndromes epilépticos

Tabla 1. Síndromes Epilépticos Focales (Wirrell, 2022)

Síndrome	Edad de presentación	Tipos de crisis epilépticas	EEG interictal	Comorbilidades usuales	Pronóstico
Epilepsia autolimitada neonatal	Primer mes de vida	Focales clónicas o tónicas que frecuentemente evolucionan a tónico-clónicas bilaterales	Usualmente normal	Ninguna	Remite a los 6 meses sin alteración en el desarrollo
Epilepsia autolimitada infantil	3-20 meses	Crisis focales con compromiso del <i>awareness</i> o focales clónicas, que pueden evolucionar a tónico clónicas bilaterales	Usualmente normal	Usualmente ninguna, muy aisladamente con trastornos del movimiento en el contexto de mutaciones en PRRT2	Mayoría remite en edad preescolar con desarrollo normal posterior
Epilepsia autolimitada con puntas centrotemporales	3 a 12 años	Crisis focales con disartria, sialorrea y movimientos tónicos o clónicos unilaterales en hemicara inferior, con posible progresión a crisis tónico-clónicas en sueño	Descargas de alta amplitud centrotemporales que empeoran en sueño	Ninguna	Remisión en los primeros años de adolescencia
Epilepsia hipermotora relacionada con el sueño	Niñez y adolescencia	Crisis focales motoras con características distónicas, tónicas asimétricas o hipercinética, ocurriendo mayoritariamente durante el sueño	Frecuentemente normal, pero durante el sueño puede tener descargas frontales durante el sueño	Inusualmente con problemas cognitivos y/o déficit atencional	Frecuentemente tienen buena respuesta a la farmacoterapia, aquellas refractarias pueden ofrecérsele tratamiento quirúrgico
Epilepsia mesial temporal con	2 años hasta la edad adulta	Crisis con y sin afectación del <i>awareness</i> , con	Frecuentemente con lentecimiento	Depresión y problemas de memoria	Alta incidencia de epilepsia

Síndrome	Edad de presentación	Tipos de crisis epilépticas	EEG interictal	Comorbilidades usuales	Pronóstico
esclerosis de hipocampo		hallazgos localizables en el lóbulo temporal mesial (autonómicas, cognitivas, emocionales o síntomas sensitivos).	o descargas en derivadas frontotemporales		resistente a la farmacoterapia, pero que puede tener remisión posterior a cirugías resectivas o con termoablación.
Epilepsia autolimitada con crisis autonómicas (síndrome de Panayiotopoulos)	2-9 años	Crisis autonómicas focales con o sin compromiso del <i>awareness</i>	Descargas focales/multifocales de alta amplitud que tienden a incrementarse durante el sueño	Ninguna	Remiten en la niñez

Tabla 2. Síndromes de Epilepsia Generalizada (Wirrell, 2022)

Síndrome	Edad de Presentación	Tipos de Crisis Epilépticas	EEG interictal	Comorbilidades Usuales	Pronóstico
Epilepsia de Ausencias en la Niñez	3-10 años	Ausencias típicas múltiples veces por día	Descargas punta-onda generalizadas	Problemas de aprendizaje, déficit atencional	Dos tercios logran remitir alrededor de los 13 años, si no lo hacen podrían evolucionar a epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia de Ausencias Juvenil	8-19 años	Ausencias típicas, con menor frecuencia que en la niñez, hasta 80% presentan de manera	Descargas tipo punta-onda generalizadas	Problemas de aprendizaje, déficit atencional	Frecuentemente controlados con la farmacoterapia, si bien la remisión es inusual

Síndrome	Edad de Presentación	Tipos de Crisis Epilépticas	EEG interictal	Comorbilidades Usuales	Pronóstico
		concomitante crisis tónico-clónicas.			
Epilepsia Mioclónica Juvenil	Adolescencia hasta adultos jóvenes	Mioclónías, crisis tónico-clónicas y crisis de ausencia	Descargas generalizadas tipo polipunta-onda, frecuentemente con activación fótica	Depresión, ansiedad, déficit atencional	Frecuentemente controlados con la farmacoterapia, si bien la remisión es inusual
Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas aisladas	Adolescencia hasta adultos jóvenes	Crisis tónico-clónicas	Descargas generalizadas de punta-onda y polipunta-onda de más de 3Hz	Depresión, ansiedad, déficit atencional	Frecuentemente controlados con la farmacoterapia, si bien la remisión es inusual
Epilepsia con mioclónías palpebrales	2-14 años	Mioclónías palpebrales, crisis de Ausencia típicas y crisis tónico-clónicas generalizadas	Polipunta y polipunta-onda lenta de 3 a 6Hz, Frecuentemente catalizadas por cierre palpebral o estimulación fótica	Retraso neurocognitivo leve, ansiedad, Depresión, déficit atencional	Remisión es posible pero rara, Frecuentemente resistente a la farmacoterapia
Epilepsia de ausencia mioclónicas	2-12 años	Mioclónías generalizadas con ausencias. Pueden presentar también crisis tónico-clónicas	Descargas tipo punta onda generalizadas de 3Hz	Retraso neurocognitivo leve, ansiedad, depresión, déficit atencional	Remite en aproximadamente 40% de los casos

Tabla 3. Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo (Wirrell, 2022)

Síndrome	Edad de presentación	Tipos de crisis epilépticas	EEG interictal	Comorbilidades usuales	Pronóstico
Encefalopatía epiléptica y del desarrollo temprano infantil	Menos de 3 meses	Tónicas y/o mioclónicas	Enlentecimiento anormal y difuso, con descargas multifocales y/o patrón de brote-supresión	Deterioro cognitivo, hipotonía	Pobre respuesta a la farmacoterapia
Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico	Usualmente en la infancia o los años prescolares	Crisis gelásticas	Normal	Retraso en el desarrollo, problemas del comportamiento. Se puede tener pubertad precoz	Pobre respuesta a la farmacoterapia
Síndrome de espasmos epilépticos infantiles	1-24 meses	Salvas de espasmos epilépticos	Enlentecimiento de ritmo dominante severamente anormal, con altas amplitudes, o presentando descargas focales o Multifocales, en un patrón denominado hipsarritmia	Discapacidad intelectual severa	Epilepsia refractaria a fármacos, puede evolucionar epilepsia focal/multifocal o a un síndrome de Lennox-Gastaut
Síndrome de Dravet	1-20 meses	Crisis tónico-clónicas generalizadas o focales, prolongadas, y frecuentemente ocurriendo con fiebre	Usualmente normal al inicio	Inicialmente desarrollo normal, pero posteriormente presentan discapacidad intelectual	Pobre respuesta a lo largo de la vida a fármacos
Epilepsia con crisis atónico-mioclónicas	Edad prescolar	Crisis mioclónicas y atónicas, pero también pueden	Enlentecimiento de ritmo dominante, con descargas tipo	La mayoría de los pacientes al inicio sin afección. En periodos de	60% pueden remitir, pero persistir

Síndrome	Edad de presentación	Tipos de crisis epilépticas	EEG interictal	Comorbilidades usuales	Pronóstico
		aparecer otros múltiples tipos de crisis epilépticas.	punta onda generalizadas.	crisis epilépticas frecuentes puede detectarse problemas cognitivos y de atención.	con algún compromiso o leve de atención o cognitivo. Aquellos que siguen con crisis epilépticas presentan problemas de aprendizaje y atención mucho más severos.
Síndrome de Lennox-Gastaut	Edades prescolares y escolares.	Crisis tónicas predominan, pero pueden aparecer otros múltiples tipos de crisis epilépticas.	Enlentecimiento de ritmo de fondo con ondas de gran amplitud, con actividad rápida paroxística en el sueño y descargas punta-onda generalizadas	Problemas de comportamiento, discapacidad intelectual frecuentemente severo.	Resistentes a la farmacoterapia.
Síndrome de Rasmussen	Usualmente en la niñez	Crisis focales, hemisféricas que aumentan en el tiempo en severidad y frecuencia, pudiendo culminar en una epilepsia parcial continua.	Enlentecimiento de ritmo de fondo dominante hemisférico, con descargas interictales.	Disfunción hemisférica progresiva, con hemiparesia, déficits campimétricos y trastornos del lenguaje si la afección es en hemisferio dominante.	Poca respuesta a los fármacos
Encefalopatía del desarrollo y/o epiléptica con	Edad escolar o últimos años prescolares	Usualmente focales motoras, con posible evolución a crisis	Descargas tipo punta durante el sueño, alcanzando frecuentemente continuidad	Regresión en función motora, conductual o cognitiva.	Típicamente remite en la adolescencia, sin embargo,

Síndrome	Edad de presentación	Tipos de crisis epilépticas	EEG interictal	Comorbilidades usuales	Pronóstico
activación de punta y onda en el sueño.		bilaterales tónico-clónicas. Algunos pacientes pueden presentar otros tipos de crisis.	superior al 50% de ondas punta-onda lenta en el sueño.		podría persistir dependiendo de la etiología.
Epilepsias mioclónicas progresivas	Cualquier edad	Deterioro progresivo de las crisis mioclónicas con el tiempo, frecuentemente con la aparición de otros tipos de crisis epilépticas.	Empeoramiento progresivo del ritmo dominante electroencefalográfico, con enlentecimiento o aumento de descargas epileptiformes.	Deterioro cognitivo, con signos cerebelosos progresivos.	Deterioro progresivo en el tiempo, con mioclonías refractarias a la farmacoterapia.

Una mención particular lo representa el síndrome de epilepsia genética con crisis febriles plus, el cual ocurren la infancia con un patrón de herencia mendeliano autosómico dominante si bien con una penetrancia incompleta, con crisis febriles que persisten superando los 6 años de edad, sufren de crisis focales y generalizadas. A nivel electroencefalográfico presentan un enlentecimiento generalizado o descargas focales en algunos casos, sin embargo, frecuentemente es normal. No tienden a padecer de comorbilidades y usualmente remite con la edad. Lo diferente de este síndrome epiléptico es que dentro de este grupo se clasifica como un síndrome focal y generalizado a la vez (Wirrell, 2022).

Sección II: Definiciones en función de la epilepsia

Dentro del abordaje de la persona con algún tipo de patología, muchas veces se plantean los conceptos de prevención secundaria, entendida como evitar la recurrencia de un evento si bien ya el mismo aconteció una primera ocasión, y la prevención primaria, englobada en la idea de todas las medidas realizadas para mantener la salud de una persona. Este último concepto viene

de la mano con la salud pública. La salud pública es la ciencia y muchas veces el arte de prevenir enfermedades, prolongar la vida y promover estrategias y hábitos en un esfuerzo para optimizar la salud de toda una comunidad, tan amplio o tan estrecho se quiera aplicar este concepto en la cuantificación de sus miembros. El objetivo final, si bien idealista, de esta corriente es alcanzar en las personas un estado completo de bienestar físico, social y mental en las personas, y no solo tener ausencia de enfermedad, representando esta misma la definición planteada por la Organización Mundial de la Salud (Aarli et al., 2006).

En este enfoque, usualmente las estadísticas y estudios en salud poblacional se centran en cuantificar el estado de los miembros de una población, un simple conteo de personas y sus patologías tienden a quedarse cortos. La epidemiología es definida como un método de razonamiento sobre una enfermedad que se ocupa de la inferencia biológica derivada de observaciones de fenómenos de la enfermedad en grupos poblacionales. Conocer sobre la epidemiología de determinada patología es trascendental a la hora de tomar decisiones en el campo de la salud (Aarli et al., 2006).

En el espectro de desórdenes neurológicos, más allá de solo saber la cantidad de personas diagnosticadas con una enfermedad por año, la totalidad de miembros de una población que año a año continúan siendo afectados por la misma, o definir únicamente la mortalidad de una enfermedad, puesto que esta puede enmascarar la carga y el nivel de afectación que puede ejercer una enfermedad en los seres humanos que la padecen.

Se concibe en este espectro por ende como una enfermedad quizá estadísticamente con baja mortalidad y ligeramente por ende concebida como poco severa, podría condicionar a una gran parte de la población diagnosticada con números años de funcionalidad limitada, incidiendo directamente en la definición trazada de salud. Reconociendo la necesidad de establecer una estrategia para definir carga más allá de la mortalidad, el estudio Global Burden of Disease (GBD), un trabajo llevado a cabo por la Escuela de Salud Pública de Harvard, introdujo una nueva medición: EL DALY (año de vida ajustado por discapacidad), incorporando los conceptos de enfermedades, lesiones y factores de riesgo.

Un DALY equivale a 1 año de vida sana perdido debido a discapacidad o morbilidad. Porcentualmente, las enfermedades neurológicas superan a otras entidades como la

tuberculosis, infección por virus de inmunodeficiencia humana adquirida, neoplasias malignas, isquemia aguda al miocardio, enfermedades respiratorias o enfermedades del tracto digestivo en DALY (Aarli et al., 2006).

La epilepsia es una condición con una distribución mundial en su incidencia. La incidencia anual de crisis no provocadas es de 33-198 por 100000, y la de epilepsia de 23-190 por 100000. A nivel mundial, estos números varían, siendo mayores en países de escasos recursos, superando por ejemplo los 100 por 100000 en América Latina y África. En países en vías de desarrollo, la incidencia de esta enfermedad es mayor que en los industrializados; en los primeros, la banda etaria de mayor afección es de aquellos ubicados en la segunda década de vida, mientras que en los desarrollados se tiene un pico bimodal, con un aumento en la incidencia en personas adultas mayores y en la infancia. Se estima que en todo el planeta un aproximado de 50 millones de personas tienen esta condición, para 2.7-4.1 por 1000. En la prevalencia de esta enfermedad se observan cambios según la edad, sexo y condición socioeconómica de las personas, siendo mayor en el sexo masculino y personas nativas de pacientes en vías de desarrollo. La edad muestra el mismo comportamiento denotado en la incidencia de esta enfermedad (Aarli et al., 2006).

Respecto a mortalidad, representación tradicional de la carga de la enfermedad, este mismo estudio indica que 142 mil personas con epilepsia fallecen por año, representando un 0.2% de todas las muertes a nivel mundial. Expresado en término de DALYs, la epilepsia contribuyó con un 0.5% de la carga total de enfermedad global; 7 millones de DALYs. 90% de la carga mundial de la epilepsia se centra en países en vías de desarrollo. El azote de la epilepsia se ha enmarcado como mayor en países de bajos ingresos económicos, esta proporción de DALYs no solo es considerable en este momento, sino que se proyecta que para el 2030 habrá aumentado su número absoluto (Aarli et al., 2006).

La mayor carga de la epilepsia observada en estas regiones, si bien de origen multicausal, tiene como uno de sus principales contribuyentes la diferencia entre el número de individuos con epilepsia activa y el número de pacientes adecuadamente tratados en un punto del tiempo definido, este concepto se le conoce la brecha terapéutica. Estimados sugieren que hasta un 80% de las personas con epilepsia en países pobres se encuentran inadecuadamente tratados.

Múltiples factores encuentran involucrados en este punto, incluyendo más no limitados la poca accesibilidad a la farmacoterapia anticrisis y servicios de salud en general, el desconocimiento de la población sobre la condición e inclusive falta de información del personal de salud teóricamente involucrado en el seguimiento esta enfermedad (Aarli et al., 2006).

La carga de la enfermedad, sin embargo, afecta mucho más que meramente la salud física. El estigma que una enfermedad puede acarrear puede en ocasiones tener igual o inclusive mayor peso en el diario vivir de una persona que las consecuencias sobre su bienestar orgánico. El estigma muchas veces se define como un atributo peyorativo que reduce a una persona a una que puede ser denigrada al encontrarse de alguna manera manchada o dañada. Las dimensiones del estigma de una enfermedad abarcan aspectos como qué tan ocultable es una patología para con los demás, cómo evoluciona la condición patología con el tiempo, qué tanta disrupción en las relaciones interpersonales se genera a raíz de la misma, si se afectan o no aspectos estéticos de la persona, el origen y de dónde proviene, ya sea real o percepción, la misma, y los posibles riesgos que se entiendan puedan propiciarse de la misma. En enfermedades como la epilepsia muchas veces el estigma es un condicionante mayor en la funcionalidad y bienestar de la persona que las crisis epilépticas mismas (Aarli et al., 2006).

Las crisis epilépticas y la epilepsia presentan una situación compleja en muchos aspectos, iniciando desde el momento en que se diagnostica la enfermedad y hasta el momento de intentar establecer un pronóstico de la misma, puesto que, al existir diferentes tipos de crisis y diversos tipos de epilepsia, resulta impar el intentar homogeneizar bajo un único dato. El diagnóstico de epilepsia no se realiza tomando una fuente exclusiva o utilizando un recurso único como fuente de información. Por el contrario, la epilepsia es un diagnóstico clínico, sustentado en mayor o menor cuantía en información obtenida de diversos lugares: historia clínica (brindada por el paciente mismo y testigos cercanos), las circunstancias en las que ocurren los eventos, examen neurológico, electroencefalograma, pruebas de laboratorio, exámenes y paneles genéticos, así como estudios de neuroimágenes. Si la historia es lo suficientemente característica se puede llegar al diagnóstico de crisis epiléptica sin necesidad de pruebas diagnósticas o de laboratorio. Sin embargo, es frecuente que surjan dudas debido a las similitudes entre este diagnóstico y muchas otras entidades. Se debe mencionar que no existe ninguna prueba, hallazgo clínico o síntoma que por sí mismo de manera confiable pueda

discriminar entre una convulsión epiléptica y otro evento paroxístico. Además de esto, el testimonio de un testigo tampoco es infalible debido a que su recolección de los hechos puede ser variable. Para tener un diagnóstico válido, el clínico debe ser también capaz de descartar los diagnósticos diferenciales que podrían desembocar en un cuadro similar (Aarli et al., 2006) (Sequeira et al., 2018) (Manji et al., 2016) (Biller et al., 2011) (Shibasaki et al., 2016).

El diagnóstico diferencial es amplio, debido a que múltiples desórdenes paroxísticos pueden imitar una crisis, simulándola en aspectos tales como características fenotípicas, duración, características postictales e inclusive hallazgos electroencefalográficos. Este incluye, más no se limita, a desórdenes del movimiento, parasomnias, crisis funcionales/no epilépticas, isquemias cerebrales transitorias, síncope, entre otros. Las entidades a considerar en el diagnóstico diferencial de síntomas transitorios paroxísticos no serán profundizadas una a una, sin embargo, a modo de generalización, se puede decir que un inicio repentino de disfunción neurológica focal sin aviso sugiere etiología vascular, la progresión lenta de los síntomas durante unos segundos sugiere fenómeno ictal, mientras que aquella progresión a lo largo de minutos u horas hace sospechar en una diátesis migrañosa, pero existen excepciones a estos postulados.

Idealmente el diagnóstico de epilepsia debería ser realizado por clínicos con cierto nivel de experiencia en el ámbito de la epilepsia, aunque dependiendo del contexto del sistema de salud de cada país, el acceso a neurólogo o epileptólogo podría ser dificultoso, por lo que otros clínicos se ven en la posición de realizar el abordaje diagnóstico. Estimados de diagnóstico erróneo sugieren que un quinto de las personas con epilepsia podría haber sido maldiagnosticados en primer lugar. Revaloración del diagnóstico epilepsia en estudios epidemiológicos arroja hasta un 23% de duda diagnóstica (Sequeira et al., 2018) (Manji et al., 2016) (Biller et al., 2011) (Shibasaki et al., 2016).

Los llamados fenómenos no epilépticos son episodios de alteración en el movimiento, la sensación y la experiencia que se distinguen de una crisis epiléptica por su falta de asociación con anomalías eléctricas ictales. De un modo general, los fenómenos no epilépticos pueden dividirse en dos grandes grupos: entidades fisiológicas y entidades psicogénicas. A su vez, el cajón de entidades fisiológicas es subseparado en patologías neurológicas y no neurológicas. Los

eventos psicogénicos son una fuente frecuente de confusión y son fenómenos similares a la crisis, pero faltándole las características clínicas y electrofisiológicas de una crisis verdadera.

En centros de atención especializados en epilepsia, hasta 88% de los pacientes con fenómenos no convulsivos son eventualmente diagnosticados con una etiología psicogénica como la explicación de su cuadro. El diagnóstico de estos fenómenos funcionales se realiza basándose en toda la evidencia a disposición, incluyendo historia clínica, examen físico, la descripción y visualización si fuese posible de los eventos paroxísticos, así como los hallazgos (o falta de) en EEG ictal e interictal (Sequeira et al., 2018) (Shibasaki et al., 2016)

La aparición de una crisis epiléptica a lo largo de la vida de las personas es un evento relativamente frecuente, calculándose que cerca del 10% de la población tendrá una de ellas. Se estima que 150 000 adultos experimentan anualmente su primera crisis epiléptica y esto tan solo considerando los Estados Unidos. Las crisis epilépticas presentan un problema aún más serio y económicamente costoso. Diferentes estudios y trabajos han abordado este aspecto, y han establecido si bien es cierto 1 de cada 10 personas presentarán crisis epilépticas en algún momento de la vida, el riesgo de recaída en un plazo de 1 año posterior a una primera y única crisis es de 36 a 37%, aumentando a 45% (probabilidad oscila entre 21 y 45%) a los 2 años y manteniéndose en cifras similares a los 5 años. Estos datos se incrementan si el paciente presenta dos crisis no provocadas (Sequeira et al., 2018).

Una vez que esto suceda, su riesgo de recidiva se dispara un 73% de tener un tercer episodio y en 76% el de tener un cuarto. Este aumento de recurrencia posterior la segunda crisis es el que se incorpora a la definición dada por la ILAE para justamente fundamentar su concepto. La mayoría de las recaídas ocurren en los primeros 365 días. Establecer la etiología atrás de la convulsión es también importante, puesto que las llamadas crisis sintomáticas (estructurales o metabólicas), si ya han ocurrido dos veces en el paciente, presentan un 87% a los 5 años de ocurrir por tercera vez, esto frente a un 64% en el mismo contexto, pero con epilepsias idiopáticas o criptogénicas (Sequeira et al., 2018).

Figura 1: Diagnóstico Diferencial de Síntomas y Signos Neurológicos Paroxísticos. (Sequeira et al., 2018)

Diagnósticos Neurológicos	Diagnósticos No Neurológicos
Desórdenes psicológicos, psiquiátricos y del comportamiento (ataques de pánico, estado dissociativo, alucinaciones en desórdenes psiquiátricos, reacciones de ira/berrinche entre otros)	Síncope vasovagal Hipotensión ortostática Convulsiones anóxicas reflejas Valsalva convulsiva Obstrucción impuesta de vía aérea
Ataque Isquémico Transitorio	Síncope cardíaco
Migraña	Ataques hipercianóticos
Delirio	Síndrome de Sandifer
Trastornos hipercinéticos del movimiento	
Parasomnias	
Cataplejía	
“Amiloid Spells”	
Mioclono espinal	

A pesar de la importancia de los mismos previamente mencionada, los estudios poblacionales sobre epilepsia en Costa Rica no obstante han sido limitados. El trabajo quizá más exhaustivo y a la vez más reciente y actualizado lo constituye el del Hospital Calderón Guardia como proyecto de graduación de los doctores Hernández y Martínez en el 2020. Dicho ensayo, un estudio prospectivo, se propuso evaluar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes portadores de epilepsia en seguimiento en dicho centro a lo largo de 4 meses. Con una muestra de 314 pacientes, lograron definir que la población de este sitio de adscripción presentaba en un 86% crisis focales; el principal factor de riesgo fue el trauma craneoencefálico y la gran mayoría con respuesta farmacológica adecuada a monoterapia con fármacos anticrisis (Hernández et al., 2020) (Sanabria-Castro 2016) (Chaves-Sell 2001) (Chaves-Sell 1989) (Tian et al., 2020).

Sección III: Epileptogénesis: mecanismos, factores de riesgo y fisiopatología

En principio, es fundamental entender la fisiopatología de las crisis tanto focales como generalizadas, las crisis focales se generan a partir de actividad localizada en la corteza cerebral, la cual se propaga hacia regiones adyacentes. Reclutando y activando una gran cantidad de neuronas excitatorias locales, se produce una hipersincronización de estímulos excitadores en una gran área de la corteza. Esta actividad se deriva a raíz de una despolarización prolongada de

la membrana neuronal, causada por la entrada de calcio extracelular, que dará apertura a canales de sodio dependientes de voltaje. Así, se da la entrada de sodio y por ende la generación de potenciales de acción repetitivos. El mecanismo se basa en una función sináptica defectuosa, tanto como en la reducción de la actividad sináptica inhibitoria, como en la potenciación de la actividad sináptica excitatoria, para generar la crisis. (Abou, 2022) (Rao et al., 2022) (Sequeira et al., 2023)

Gran parte de los estudios farmacológicos han identificado a los aminoácidos GABA (inhibidores) y glutamato (excitador) como los principales neurotransmisores en la generación de crisis. En estudios farmacológicos en animales experimentales *in vivo*, los antagonistas del receptor GABAA, o los agonistas de diferentes subtipos de receptores de glutamato (NMDA, AMPA o ácido kainico) desencadenan crisis, mientras que los agentes mediados por GABA, que promueven la inhibición sináptica, suprimen las crisis con diversos mecanismos. También los antagonistas del receptor de glutamato han demostrado inhibir crisis en diversos modelos. (Smith et al., 2019) (Hilal et al., 2015) (Sequeira et al., 2023)

Por lo general, el reclutamiento se basa en una serie de mecanismos tanto sinápticos y no sinápticos como 1) Elevación del potasio extracelular, que disminuye la hiperpolarización y causa una despolarización de las neuronas adyacentes; 2) Acumulación de calcio en las terminales presinápticas, que genera liberación de neurotransmisores; 3) Activación inducida por despolarización del NMDA de los receptores de aminoácidos excitadores, causando más entrada de calcio y activación neuronal, y 4) Transmisión efápticas, generado cambios en la osmolaridad de tejidos y edema celular (Sequeira et al., 2023).

Además de las propiedades intrínsecas de las neuronas, como los canales iónicos regulados por voltaje, estos proporcionan posibles blancos farmacológicos para regular la susceptibilidad a los ataques (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Por otra parte, las epilepsias secundarias a lesiones clínicas como derrame cerebral, infección, traumatismo u otros factores, se beneficiarían de profilaxis de crisis secundaria por el alto riesgo, pero en la actualidad no se ha identificado ningún antiepiléptico efectivo que altere su desarrollo (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Sobre todo, el conocimiento acerca de los mecanismos responsables del inicio y de la propagación de la mayoría de las crisis generalizadas es muy básica y demuestra el limitado

conocimiento sobre la conexión del cerebro con otros sistemas. Las crisis generalizadas se basan en una descarga recíproca de impulsos del tálamo y de la corteza cerebral (Hilal et al., 2015) (Sequeira et al., 2023).

Entre las formas más estudiadas está la crisis de ausencia, caracterizada por la descarga generalizada de espiga y con una frecuencia de 3 por segundo (3 Hz). La generación de estas descargas está determinada por la propiedad intrínseca de las neuronas talámicas, específicamente por la corriente de calcio de bajo umbral (tipo T) (Hilal et al., 2015) (Sequeira et al., 2023).

Existen múltiples factores que inciden en el riesgo de desarrollar epilepsia, entre estos se mencionan el antecedente de evento cerebrovascular, procesos infecciosos intracraneales, etilismo, fumado, factores genéticos, traumatismo, metabólicas, según ubicación geográficas, el componente de edad, padecer de otras comorbilidades neuropsiquiátricas, entre otras (Walsh et al., 2017) (Zhang et al., 2014) (Sequeira et al., 2023).

Causas genéticas

Las causas genéticas aportan una gran diversidad de epilepsias humanas, responsables de formas raras heredadas de manera autosómica dominante o autosómica recesiva. Dentro de las formas más comunes, están la epilepsia mioclónica juvenil (JME, *juvenile myoclonic epilepsy*), síndrome de Dravet, o epilepsia infantil con crisis de ausencia (CAE, *childhood absence epilepsy*), que se deben posiblemente por herencia de dos o más genes de susceptibilidad. (Smith et al., 2019) (Hilal et al., 2015) (Sequeira et al., 2023)

De hecho, se han identificado mutaciones en más de 70 genes que contribuyen a la epilepsia, muchas de estas en aquellos que codifican para canales iónicos controlados por voltaje o por ligando. Tanto en conductos de cationes y aniones, en conductos activados por acetilcolina y GABA, conductos de liberación de calcio intracelulares (RyR2) activados por calcio. Otras mutaciones afectan las vías de señalización, en los transportadores y proteínas de vesículas simpáticas (Smith et al., 2019) (Hilal et al., 2015) (Sequeira et al., 2023).

Factores maternos

La eclampsia y la preeclampsia son factores maternos que aumentan significativamente el riesgo de epilepsia en los niños, mujeres con historia de preeclampsia durante el embarazo asocian un riesgo de más de 1,5 veces de que sus recién nacidos presenten epilepsia infantil, este riesgo incrementa a más de nueve veces en los primeros cinco años de vida del niño. Entre más severa es la preeclampsia, mayor es la incidencia de epilepsia infantil (Nahum et al., 2019). Sin embargo, no se observa un aumento de riesgo de presentar este trastorno en edad adulta luego de la manifestación de preeclampsia materna (Walsh et al., 2017) (Sequeira et al., 2023).

Entre los factores maternos que se han visto relacionados con el desarrollo de epilepsia neonatal, se encuentra el antecedente de infecciones del tracto urinario durante el embarazo, haber recibido tratamiento antibiótico durante el embarazo e historia de epilepsia materna entre otros. Esto además se ha vinculado con antecedentes de internamiento hospitalario por procesos infecciosos, tal como cistitis, pielonefritis, diarrea o presencia de candidiasis vaginal en el contexto de partos pretérmino. A su vez, no se ha documentado relación existente entre madres con historia de herpes genital, verrugas venéreas o herpes labial y el desarrollo de epilepsia (Walsh et al., 2017) (Sequeira et al., 2023).

Factores del recién nacido

Aspectos importantes en este apartado son la edad gestacional; se ha visto que a menor edad gestacional existe mayor riesgo de sufrir crisis epiléptica. Recién nacidos con edad gestacional entre las 23 y 31 semanas presentan una tasa de desarrollo de epilepsia mucho mayor a la observada en aquellos con edad gestacional entre las 37 y 42 semanas, durante el primer año de vida es cuando ocurre la mayor cantidad de crisis (Walsh et al., 2017). El riesgo de desarrollar epilepsia a lo largo de la vida en niños prematuros y aquellos que nacieron pequeños para edad gestacional con peso menor al óptimo es ocho veces mayor que en la población en general (Chou et al., 2020). Las crisis neonatales también son por sí mismas un factor de riesgo asociado al desarrollo de epilepsia en la niñez, estas se asocian a su vez con niños que presentaron parálisis cerebral infantil, evento cerebrovascular perinatal, encefalopatía neonatal y leucomalacia periventricular (Chou et al., 2020) (Sequeira et al., 2023)

Existe una relación entre una mayor incidencia de epilepsia durante los primeros cinco años de vida y recién nacidos con restricción del crecimiento fetal, en donde se observó que aquellos con peso menor al 75% del óptimo estimado netamente presentaron mayor riesgo de llegar a desarrollar epilepsia, esto ya que en dicha población hay mayor tasa de anormalidades cerebrales, hemorragias intracraneales y asfixia en el nacimiento, lo cual induce a daño neuronal y consecuentemente puede incidir en la epileptogénesis (Walsh et al., 2017) (Sequeira et al., 2023).

Otros aspectos que pueden influir en un adecuado desarrollo neurológico del recién nacido prematuro y subsecuentemente con la aparición posterior de epilepsia son un menor perímetro cefálico, un bajo peso al nacer, una edad gestacional temprana, además ser del género masculino, embarazo múltiple, que haya presencia de comorbilidades, o se hayan realizado intervenciones neonatales. Mientras que factores maternos como el nivel de educación, disponibilidad de un seguro de salud, etnia no blanca y ser soltera predisponen a un inadecuado desarrollo neurológico del recién nacido; otros factores relacionados con lo anterior son la administración de corticoides prenatales y el parto vaginal (Chou et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Las infecciones TORCH son patologías congénitas que causan epilepsia en recién nacidos, estos presentan adicionalmente anomalías en el crecimiento, alteración del desarrollo y anormalidades clínicas que contribuyen con el aumento de la morbilidad y mortalidad infantil (Neu et al., 2015), (Jaan et al., 2022). La toxoplasmosis, parte de este grupo de infecciones, es un factor de riesgo para el inicio de epilepsia en el recién nacido (Ngoungou et al., 2015), dicha patología es transmitida de forma transplacentaria durante la presencia de la infección primaria durante el embarazo o 3 meses antes de la concepción, siendo de mayor prevalencia en regiones con climas tropicales, esto conlleva a mayor predisposición de crisis y de epilepsia como tal (Neu et al., 2015) (Sequeira et al., 2023).

La enfermedad primaria de toxoplasmosis en la madre también la predispone a epilepsia, donde el parásito intracelular *Toxoplasma gondii* infecta mediante quistes el tejido cerebral, especialmente neuronas, astrocitos y microglia, creando tejido cicatricial que produce alteración de la anatomía y funcionalidad de la actividad neuronal (Ngoungou et al., 2015) (Sequeira et al., 2023).

La sífilis, parte de las infecciones de TORCH que afecta el recién nacido ocurre por la transmisión de espiroquetas a través de la placenta durante el embarazo y puede vincularse en niños que no fueron tratados, con manifestaciones como infarto cerebral, hidrocefalia y meningitis que asocian cambios a nivel del sistema nervioso central que incide en mayor daño de dicho tejido, predisponiendo en mayor medida al desarrollo de epilepsia (Neu et al., 2015), (Lino et al., 2022), (Gómez et al., 2013) (Sequeira et al., 2023).

Otro tipo de infección asociado a TORCH es la transmisión e infección de parvovirus B19 que ocurre principalmente por gotículas respiratorias y transmisión prenatal vertical. La infección de parvovirus fetal puede producir en el recién nacido anemia severa, trombocitopenia e inclusive meningoencefalitis, ataxia cerebelosa, y episodios de crisis, asociado a cambios en la actividad cerebral que inciden en mayor probabilidad de epilepsia (Neu et al., 2015) (Barah et al., 2014) (Sequeira et al., 2023).

La infección primaria por citomegalovirus es la que asocia mayor riesgo de transmisión transplacentaria. Dentro de las complicaciones relacionadas con la infección de citomegalovirus congénita se observa daño del SNC como calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia, vasculopatía lenticuloestriada y microcefalia, que conlleva a retrasos en el desarrollo neurológico, con déficit motores y cognitivos, además de presentar episodios de crisis que pueden conllevar como conjunto al daño de tejido cerebral asociado a una mayor predisposición al desarrollo de epilepsia (Akpan et al., 2022) (La et al., 2017) (Sequeira et al., 2023).

Crisis febriles

El riesgo de padecer de epilepsia posterior a presentar crisis febriles es de un 2 a 10%, siendo más del doble en comparación con el resto de la población, a su vez se ha descrito que el 15% al 20% de los niños que desarrollaron epilepsia tuvieron en algún momento antecedente de crisis febriles (Walsh et al., 2017) (Lee et al., 2016) (Sequeira et al., 2023).

Existen factores que contribuyen a la incidencia de este trastorno tras sufrir crisis febriles, entre ellos la aparición a una edad temprana, crisis febriles complejas, anomalías del desarrollo neurológico, electroencefalograma anormal (asociado a localizaciones de descargas paroxísticas

como puntas, ondas agudas y complejos de puntas y ondas) y antecedentes familiares de epilepsia. Crisis febriles complejas que tengan duración prolongada o que se conviertan en estatus epilépticos se asocian con el inicio de epilepsia límbica subsecuente, mientras que la epilepsia del lóbulo temporal se ha asociado a convulsiones febriles focales o prolongadas por daño del hipocampo (Lee et al., 2016) (Sequeira et al., 2023).

Antecedentes heredofamiliares

Los antecedentes heredofamiliares de epilepsia o de crisis se asocian a un riesgo significativo para el desarrollo de esta enfermedad, tanto de parte materna como paterna (Walsh et al., 2017). Se han descubierto más de 30 mutaciones genéticas asociadas a familias con epilepsia autosómica dominante de alta penetrancia, entre estas se encuentran la alteración de proteínas celulares como canales iónicos, proteínas sinápticas y reguladores transcripcionales (Sequeira et al., 2023).

Dichas anomalías genéticas pueden ser *de novo*, pero también contribuyen las mutaciones recesivas o ligadas al cromosoma X, el número de copias cromosómicas o mosaicismo. Este tipo de contribución genética puede ser la causa principal en ciertos individuos de padecer epilepsia mientras que en otros los puede predisponer al desarrollo de epilepsia focal adquirida como posterior a una lesión traumática de cabeza (Sequeira et al., 2023).

Eventos cerebrovasculares

En adultos se describe que los eventos cerebrovasculares (ECV) son de los factores externos no genéticos más comunes en el desarrollo de epilepsia (Walsh et al., 2017), en donde el mecanismo fisiopatológico asociado a epilepsia posterior a un ECV se atribuye a la cicatrización del tejido glial que induce cambios persistentes en la excitabilidad neuronal junto con cambios en la membrana, desaferenciación, pérdida neuronal selectiva y brotes colaterales. Se ha determinado que el riesgo de desarrollar epilepsia aumenta en cuatro veces posterior a un ECV, supeditado al daño cortical generado por esta noxa. Por otro lado, la presencia de un evento hemorrágico intracraneal duplica el riesgo existente para futuras crisis (Ferlazzo et al., 2016) (Sequeira et al., 2023).

No obstante, en la revisión sistemática realizada por Walsh et al. se indica que, ante un evento cerebrovascular, ya sea de causa isquémica o hemorrágica, se incrementa el riesgo de presentar

una crisis por primera vez, pero no así de desarrollar epilepsia como tal, siendo únicamente los eventos isquémicos factor de riesgo para epilepsia cuando la crisis fue de inicio tardío; es decir, cuando ocurrió dos semanas posterior al evento cerebrovascular (Walsh et al., 2017), (Ferreira et al., 2021). Se identificó que los pacientes que desarrollaron epilepsia posterior a un ECV tenían en promedio 59 años, mientras que factores como la trombosis venosa intracraneal, el sangrado intracraneal y un puntaje de escala de NIHSS elevado no se vinculan de manera significativa al desarrollo de epilepsia (Conrad et al., 2013) (Sequeira et al., 2023).

Infecciones del sistema nervioso central

Las personas que viven en países en vías de desarrollo tienen un riesgo importante de desarrollar epilepsia debido a que geográficamente se encuentran en zonas endémicas de infecciones con alta prevalencia y que se asocian con el desarrollo de este trastorno. Entre las infecciones del sistema nervioso central que presentan un riesgo significativo de inducir epilepsia están la meningitis, la malaria cerebral, la neurocisticercosis, la tuberculosis, el virus de inmunodeficiencia humana, la encefalitis y absceso cerebrales (Walsh et al., 2017) (Zhang et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Se ha identificado que el 46 % de las personas con antecedente de encefalitis por el virus de herpes simple y el 32% de las personas con antecedente de un absceso cerebral han desarrollado un trastorno epileptogénico, siendo estos dos procesos infecciosos los que presentan el mayor riesgo de desarrollar epilepsia secundaria, mientras que en el caso de la meningitis bacteriana se ha visto relacionada en un 2% al 13%, especialmente ante la presencia concomitante de crisis (Larsen et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

La encefalitis por herpes simple se caracteriza por presencia de lesiones necrotizantes a nivel frontotemporal mientras que los abscesos cerebrales suelen producir lesiones expansivas focales que provocan injuria en el tejido adyacente, en donde incluso se ha visto que el drenaje de estos puede influir aún más en el daño cortical (Zelano et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Se ha observado que el riesgo de padecer epilepsia posterior a una infección del SNC ocurre principalmente dentro de los primeros años posterior al proceso infeccioso. Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de epilepsia posterior a cuadros de encefalitis/meningitis,

incide la presencia de estatus epilépticos, admisiones a la unidad de cuidados intensivos, crisis sintomáticas tempranas, además de hallazgos electroencefalográficos anormales y lesiones neuroradiológicas (Zelano et al., 2020). Existen comorbilidades asociadas al desarrollo de epilepsia cuando se presenta una infección del sistema nervioso central, entre ellas se encuentra la discapacidad intelectual, tumores cerebrales, eventos cerebrovasculares, trauma y patología psiquiátrica. El daño cortical cerebral es una de las principales razones del porqué estas infecciones se asocian con la aparición de epilepsia (Zelano et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Trastornos neurocognitivos

Los trastornos neurocognitivos que asocian un compromiso significativo a nivel cerebral con afectación de áreas como la función ejecutiva, aprendizaje, memoria, lenguaje y la percepción motora que no son atribuibles al delirio u otros trastornos mentales, se asocian con la aparición de epilepsia. Dentro de esta gama de patologías se encuentra la demencia frontotemporal, demencia vascular, enfermedad de Alzheimer, demencia por enfermedad de Parkinson o parálisis supranuclear progresiva, entre otros cuadros del constructo neurodegenerativo (Sequeira et al., 2023).

Los factores ligados a la aparición de epilepsia en personas dentro de este grupo incluyen el tener una edad menor a 50 años, ya que existe una aceleración de la manifestación del deterioro cognitivo; que la persona presente algún trastorno de subtipo no especificado de enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, esto por un posible efecto epileptógeno de la patología amiloide beta y tau, y el aumento de los marcadores de enfermedad cerebrovascular. Finalmente, el tabaquismo es otro factor relacionado (Wang et al., 2021) (Sequeira et al., 2023).

En la enfermedad de Alzheimer se ha demostrado que existe un aumento de prevalencia de epilepsia de origen desconocido en los estadios presintomáticos de esta enfermedad y aquellos que la presentan asocian un deterioro cognitivo mayor (Di Francesco et al., 2017) (Sequeira et al., 2023).

Trauma cerebral

La epilepsia secundaria a una lesión traumática cerebral representa el 5 % de casos de epilepsia a nivel mundial. A su vez, dicha etiología representa el 30 % de casos de epilepsia en personas

entre los 15 y 34 años de edad (Xu et al, 2017), motivo por el cual se considera un factor de riesgo significativo. Existen diferentes aspectos asociados al desarrollo de epilepsia post trauma cerebral, entre ellos, el ser del sexo masculino (se cree que ocurre por una asociación de abuso étílico por parte de este grupo que predispone a trauma craneoencefálico), tener presencia de signos neurológicos focales, historia de abuso de alcohol, además de pérdida de consciencia y amnesia postraumática (Sequeira et al., 2023).

Se ha descrito que personas con antecedente de crisis sintomática aguda secundaria a trauma cerebral asocian cinco veces mayor riesgo de desarrollar epilepsia. Además, existe una relación de mayor incidencia en casos donde se ha documentado fracturas de cráneo, contusión cerebral, hemorragia subdural y hemorragia intracraneal (Ding et al., 2016) (Sequeira et al., 2023).

El mayor riesgo de desarrollar epilepsia secundaria al trauma se presenta en el primer año posterior al evento, luego disminuye levemente, no obstante, persiste incluso hasta por 10 años post trauma. Esto es debido a que el daño al parénquima cerebral lleva a muerte neuronal y gliosis reactiva, que a su vez conduce a actividad neuronal anormal, lo cual favorece la actividad epileptogénica. Se ha establecido que el riesgo es directamente proporcional al grado de severidad de la lesión cerebral (Walsh et al., 2017). Cuando la persona presenta episodios de crisis posterior a la lesión traumática, previa al alta hospitalaria, asocia un mayor riesgo de padecer de epilepsia (Walsh et al., 2017) (Sequeira et al., 2023).

Tabaquismo

El fumado se ha descrito como un factor que aumenta la incidencia de aparición de epilepsia de inicio tardío (Larsson et al., 2022), además el tabaquismo activo en mujeres embarazadas se asocia a mayor tasa de epilepsia en recién nacidos, riesgo que se mantiene inclusive a lo largo de la adultez. En la actualidad no se ha visto una relación entre la exposición el fumador pasivo en la madre y el desarrollo de epilepsia en el recién nacido (Walsh et al., 2017) (Sequeira et al., 2023).

Etilismo

Con respecto a la relación existente entre el etilismo y la epilepsia, se dice que los consumidores de alcohol tienen más del doble de riesgo de sufrir este trastorno, no obstante, hay una relación

lineal entre el consumo de alcohol y la aparición de esta patología, en donde se ha identificado que al superar el umbral de consumo de 24 gramos de alcohol por día el riesgo de desarrollar epilepsia no provocada aumenta significativamente (Walsh et al., 2017) (Sequeira et al., 2023).

El etilismo crónico se asocia a su vez a daño cerebral debido a que predispone a una mayor incidencia de lesiones y traumas cerebrales por caídas o accidentes que puedan ocurrir durante episodios de consumo de alcohol en donde al comprometer la estructura y funcionamiento del sistema nervioso central se induce la hiperexcitabilidad neuronal (Xu et al., 2017). Se ha visto que personas que están genéticamente predispuestas a presentar ingesta excesiva de alcohol asocian un mayor riesgo de presentar epilepsia (Zhang et al., 2022) (Sequeira et al., 2023).

Sección IV: La epilepsia y sus comorbilidades

Como se mencionó en capítulos previos, el diagnóstico de epilepsia, al ser otorgado a un paciente, implica más que únicamente el riesgo aumentado a subsecuentes crisis epilépticas. De parte de la ILAE inclusive, la epilepsia se concibe como un desorden cerebral que impacta aspectos biológicos, sociales y culturales de la persona que la padece, y por ende se asocia a una serie de desórdenes y patologías de diversos otros campos y sistemas orgánicos (Pack, 2019).

A pesar de tratarse de un campo en constante progreso, la patofisiología de la génesis ictal así como de la epileptogénesis no se ha dilucidado completamente. Numerosas observaciones sugieren que la epilepsia podría tratarse no solo de una condición neurológica, es decir, no limitada únicamente a la predisposición de tener crisis epilépticas no provocadas. Impresiona que es una patología más compleja, cada vez apreciándose más la importancia de comprender todos los factores que se intersecan en pacientes con epilepsia (Yuen et al., 2018).

Los estudios en general evidencian que condiciones tanto psiquiátricas como somáticas son más prevalentes en la población con epilepsia que en aquellos individuos que no la padecen. Hay asociaciones importantes con enfermedades tanto estructurales como funcionales, entre las cuales se puede enumerar patologías como enfermedad cerebrovascular, demencia, migraña. Esta asociación no se limita a enfermedades del sistema nervioso central. Entidades como hipertensión arterial, cardiopatías, enfermedad pulmonar crónica no obstructiva también se

documentan con mayor frecuencia en la población epiléptica. Un estudio llevado a cabo en Canadá con una muestra de 180 mil personas entrevistadas entre 1998 y 2001 evidenció que la enfermedad ácido péptica prácticamente doblaba su ocurrencia en epilépticos en comparación con pacientes sin esta comorbilidad. El mismo estudio arrojó que la colitis y enfermedad Crohn eran 2 a 3.3 veces más prevalente (Yuen et al., 2018).

Esta prevalencia aumentada de tantas y diversas comorbilidades en pacientes epilépticos sugieren que existe un componente no neurológico en relación con la epilepsia. Dentro de varias teorías, se plantea la posibilidad de un modelo de factores de riesgo compartidos. Estos factores de riesgo en cuestión podrían ser genéticos o estructurales; ejemplos de esto es una mutación en el gen SCN1 deriva tanto en epilepsia como en arritmia cardíaca, o como un trauma craneoencefálico puede ocasionar tanto una epilepsia lesional como déficits cognitivos (Yuen et al., 2018).

Otra posibilidad habla, siempre dentro del marco de factores de riesgo compartidos, de la existencia una disfunción sistémica que explique estas relaciones observadas. Si bien las crisis dentro de la epilepsia son el resultado de la epileptogenicidad de un foco o redes neuronales anormales, y este foco tiene una característica inherente de producir estas crisis, el qué tan propenso en cuestión sea ese sitio cerebral específico para realizarlo puede verse modificado por diferentes aspectos sistémicos (Yuen et al., 2018).

La fisiopatología no se encuentra completamente dilucidada en el campo de la salud humana. Si bien el modelo médico prevalente se centra en hallar causas específicas para las enfermedades, cada vez se aprecia que debe haber procesos patológicos fundamentales involucrados. Por ende, varias enfermedades podrían sustentarse en los mismos procesos patofisiológicos, y los individuos manifestar diferentes enfermedades basado en diferencias genéticas y constitucionales entre las personas. Desde esta perspectiva, no solo uno, sino varios procesos pueden estar involucrados, incluyendo causas genéticas, epigenéticas, eficiencia mitocondrial, procesos bioquímicos (inflamación crónica sistémica, estrés oxidativo, mecanismos de glicación y metilación) y estrés psicológico, todos ellos con grados de superposición (Yuen et al., 2018).

Epilepsia y comorbilidades cardiacas

Observaciones iniciales evidencian una relación entre enfermedades cardiacas y epilepsia. El primer aspecto descrito fue el riesgo de muertes súbitas inesperadas, lo cual llevó a la definición ya conocida de SUDEP. Sin embargo, este no es el único ente cardiaco que ha sido relacionado con la epilepsia (Schmuely et al., 2017). Se ha observado que alrededor de 30-45% de las muertes en personas con epilepsia son debido a diversas enfermedades cardiovasculares tanto previas como de nuevo, asimismo se ha observado que diversas enfermedades cardiacas tienden a aparecer a edades más temprana en pacientes con epilepsia en comparación a la población general (Terman et al., 2021)(Zack et al., 2018).

También se ha visto una relación con enfermedad coronaria, falla y diversas arritmias cardiacas. Diversos estudios han demostrado que en la epilepsia se pueden presentar alteraciones en los canales iónicos cardiacos y disfunción molecular que provoca remodelamiento estructural del tejido cardiaco, todo esto llevando a un aumento en la comorbilidad cardiovascular. Asimismo, se ha demostrado que diversos medicamentos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, o incluso empeorar enfermedades cardiovasculares preexistentes (Liang et al., 2022)

Relación de epilepsia con arritmias cardiacas

En diversos estudios se han descrito varias arritmias antecediendo, precediendo o inclusive ocurriendo durante las crisis epilépticas. Monitorización con electroencefalograma y electrocardiograma demuestran que el 90-100% de convulsiones del lóbulo temporal son acompañadas por cambios en la función cardiaca. La taquicardia sinusal es el patrón ictal más común, registrado en alrededor del 80% de las convulsiones y en 82% de personas epilépticas (Serdyuk et al, 2021). Sin embargo, la mayoría de las veces se presenta asintomática. La arritmia clínicamente más relevante es la asistolia ictal ocurre en el 0.3% de las personas con epilepsia refractaria focal (Zaccara et al., 2019).

Esta arritmia, junto con la bradicardia y bloqueos AV ocurren predominantemente en personas con epilepsia del lóbulo temporal. Clínicamente, la asistolia ictal se caracteriza por pérdida súbita del tono durante una crisis no cognitiva, y se define como la ausencia de complejos QRS por más de 4 segundos luego del inicio de una crisis epiléptica evidenciada por EEG (Zaccara et al., 2019). El patrón circulatorio es similar al de un síncope vasovagal con un enlentecimiento

transitorio, progresivo y autolimitado de la frecuencia cardiaca y disminución de la presión arterial. Por algún tiempo se pensó que la asistolia ictal era un posible mecanismo para la SUDEP, sin embargo, estudios recientes parecen indicar lo anterior como falso ya que, solo hay un caso reportado en el que la asistolia ictal no fue autolimitada (Zaccara et al., 2019).

El mecanismo preciso de la asistolia ictal es desconocido, se cree que es catalizado por actividad epileptogénica estimulando directamente redes autonómicas centrales. Otra hipótesis de etiogenia se centra en la liberación catecolaminérgica inducida por la convulsión puede evocar una respuesta vagal causando cardio-inhibición y vasodilatación. La asistolia ictal se presume en su misma definición como autolimitada, algunos estudios retrospectivos sugieren que la mejoría en el control de las crisis convulsivas puede prevenir la asistolia ictal. Dentro del manejo de la misma se recomienda suspender fármacos con efecto inotrópicos negativos y considerar la implantación de algún monitor según los criterios clínicos respectivos. Si los episodios de asistolia persisten, se debe considerar la implantación de un marcapasos cardiaco para reducir el riesgo de trauma (Zaccara et al., 2019).

Otra arritmia que se ha visto es la asistolia postictal, la cual es menos común y está asociada más a epilepsias generalizadas y no tanto a focales, dicha entidad tiene una tasa de mortalidad más alta. Todos los casos fatales se presentan junto a una crisis con supresión generalizada postictal inmediata en el EEG, apnea transitoria y asistolia resultando en apnea terminal seguida de asistolia terminal. Aun no se sabe el mecanismo específico desencadenante, sin embargo, la inhibición excesiva que causa depresión del tallo cerebral puede jugar un papel importante (Zaccara et al., 2019).

Otra arritmia postictal menos frecuente es la taquicardia ventricular/fibrilación ventricular. En este caso estas taquiarritmias ocurren posterior a una epiléptica. El mecanismo es desconocido, sin embargo, se sabe que las crisis epilépticas pueden tener efectos proarritmogénicos al activar el sistema nervioso simpático, que se ha reflejado por el pico de catecolaminas y actividad electro-dérmica. Al mismo tiempo las crisis pueden incrementar la deprivación de oxígeno del corazón al inducir taquicardia sinusal y desbalance respiratorio causando hipoxemia.

También se ha encontrado que marcadores electrocardiográficos de muerte súbita cardiaca como acortamiento o alargamiento del QTc y alternancia de ondas T son más prevalentes durante y después de la actividad ictal. El riesgo de taquiarritmias en personas con epilepsia es tres veces mayor que la población general. En un análisis retrospectivo de estos casos de

epilepsia y taquiarritmias se demostró que la mayoría no eran relacionados con crisis epilépticas, sino con enfermedad cardíaca previa o resultado de infarto agudo de miocardio (Zaccara et al., 2019).

El riesgo incrementado de episodios de taquicardia o fibrilación ventricular no relacionados con crisis en pacientes epilépticos puede ser explicada por la alta comorbilidad cardíaca. Personas con epilepsia pueden tener una mayor propensión a muerte súbita cardíaca, así como reducción en la variabilidad de la frecuencia, una medida del balance adrenérgico-vagal a nivel cardíaco, que también es un marcador de muerte súbita cardíaca y que empeora progresivamente en personas con epilepsia refractaria (Zaccara et al., 2019).

Otro mecanismo que explica la asociación entre arritmias y epilepsia es el factor de riesgo genético. Cada vez se conocen más genes potencialmente relacionados a las arritmias cardíacas en epilepsia. Varias mutaciones de canales iónicos que se encuentran tanto en cerebro como el corazón podrían ser la causa de las arritmias y las crisis convulsivas. La primera relación genética relacionada con epilepsia y arritmias cardíacas fue el descubrimiento de los genes del canal cardíaco de sodio SCN5A en el cerebro. Después más variantes patógenas de la familia de genes que provocan un QT prolongado (KCNQ1, KCNH2 y SCN5A), se han relacionado con epilepsia (Zaccara et al., 2019).

En algunos síndromes epilépticos el riesgo de SUDEP es marcadamente más elevado. El ejemplo más reconocido es el del síndrome de Dravet, un síndrome epiléptico severo con alta mortalidad prematura, causada por una mutación en el SCN1A. En ratones con SCN1A mutado, se han reconocido cuadros de bradicardia postictal y fibrilación ventricular activada por convulsiones (Zaccara et al., 2019).

En sujetos con síndrome de Dravet se han encontrado marcadores asociados con el riesgo de muerte súbita como lo son el incremento en la dispersión del QT y una disminución del HRV. Otros ejemplos menos estudiados de genes asociados a SUDEP son KCNA1, SCN8A, KCNQ1, KCNH2 y SCN5A (Bernardi et al., 2021). El KCNA1 es expresado en el nervio vago, así como en el cerebro y es asociado con convulsiones, arritmias cardíacas, Hiperexcitabilidad del nervio vago y muerte prematura en ratones. En el caso del gen SCN8A, este codifica para un canal de sodio que es expresado en el corazón y el cerebro de ratones, juega un rol en la asociación entre excitación y contracción, así como la propagación del potencial de acción y la función de marcapasos. Además en otros estudios se han descrito genes que son potenciales candidatos

como factores de riesgo para SUDEP, entre los que se encuentran FBN1, HCN1, SCN4A, EFHC1, CACNA1A, SCN11A y SCN10A (Coll et al., 2019).

Asimismo, se tienen varios medicamentos anticrisis que pueden provocar arritmias cardiacas, principalmente aquellos con propiedades bloqueantes de canales de sodio. La complicación más frecuente es la conducción atrioventricular. Sin embargo, también se han reportado cambios en el segmento ST, patrones similares al síndrome de Brugada, fibrilación atrial y prolongación del QTc (Coll et al., 2019).

Relación de la epilepsia y condiciones cardiacas estructurales

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado que las personas con epilepsia tienen una mayor prevalencia de enfermedad cardiaca estructural y que dichas enfermedades cardiacas tienen a dar una contribución significativa para la mortalidad incrementada de estos pacientes con respecto a la población general (Li et al., 2019).

Factores de riesgo compartidos pueden ser causantes de la relación entre epilepsia y enfermedad cardiaca, adición a los factores genéticos y etiológicos. Las personas con historia de epilepsia tienden a ser obesas, físicamente inactivos, fumadores y tienen un peor perfil de riesgo cardiovascular. Las personas con epilepsia tienen mayores tasas de enfermedad cerebro y cardiovascular mayores a los controles (Li et al., 2019).

Ecocardiogramas de pacientes con epilepsias generalizadas sin tratamiento han evidenciado marcadores de tanto disfunción sistólica como diastólica. Asimismo, un estudio reciente encontró un aumento en la rigidez cardiaca en pacientes jóvenes con epilepsia del lóbulo temporal en los que no había enfermedad cardiovascular previa conocida. Algunos análisis establecen la disfunción autonómica como la responsable de más del 50% de dichas anomalías cardiacas. Un estudio evidenció que los únicos predictores independientes significativos de neuropatía cardiaca autonómica son la duración del tratamiento y la frecuencia de convulsiones. Con respecto a esto se ha visto que pacientes con tratamiento por menos de 10 años tienen mayor riesgo de neuropatía autonómica cardiaca que aquellos con una mayor duración del tratamiento. Los pacientes con más de cuatro crisis epilépticas al mes, tienen mayor riesgo que los que tienen un menor número de crisis (Li et al., 2019)(Adebiyi et al., 2020).

Sobreestimulación simpática relacionada a crisis epilépticas puede dañar el miocardio y llevar a remodelamiento cardiaco maladaptativo, con evidencia de hipertrofia excéntrica y

miocardiopatía dilatada secundaria a epilepsia. Es de gran significancia que las anormalidades estructurales cardiacas observadas en epilepsia están por sí mismas independientemente asociadas con remodelamiento de canales iónicos. Dado esto, se ha evidenciado expresión alterada de diversos canales de sodio, potasio, calcio y cloruro en personas con falla cardiaca secundaria a miocardiopatía dilatada. El incremento crónico del tono simpático y un tono vagal disminuido están relacionados a arritmias y muerte súbita cardiaca al promover remodelamiento secundario a incrementos en calcio intracelular y reducción en corrientes de potasio en el corazón, alterando la duración del potencial de acción celular llevando a repolarización eléctrica heterogénea. Todo esto puede llevar a automatismo anómalo arritmogénico. Se ha evidenciado también crecimiento anómalo de fibras nerviosas en el miocardio luego de isquemia, lo cual favorece estimulación eléctrica asimétrica promoviendo arritmias (Fialho et al., 2019). Se ha observado que en los niños a diferencia de los adultos el mecanismo más importante es una disminución del sistema parasimpático, mientras en adultos es el aumento del sistema simpático (Ibrahim et al., 2021).

En un estudio también se evidenció un aumento en la incidencia de insuficiencia cardiaca en pacientes epilépticos. Con respecto a esto hay diversos cambios estructurales que se han observado, como, por ejemplo, depósitos fibrosos en varios componentes del corazón, como lo es el ventrículo izquierdo. Asimismo, se ha observado hipertrofia del ventrículo izquierdo que es reconocido como un posible signo temprano de falla cardiaca. Otro mecanismo posible es la hipoxia inducida por la epilepsia, así como la “toxicidad por catecolaminas” explicada previamente (Doerge et al., 2021).

El tratamiento de la epilepsia también puede contribuir a un peor perfil de riesgo cardiovascular. Uso de fenitoína o carbamazepina desencadena marcadores serológicos vasculares elevados y resultar en una aterosclerosis acelerada. Otros medicamentos como el ácido valproico y la carbamazepina también son conocidos por provocar aumento de peso e incremento en posibilidades de desarrollar enfermedad hepática grasa no alcohólica y síndrome metabólico, llevando a deterioro del perfil de riesgo cardiovascular (Doerge et al., 2021).

La ocurrencia simultánea de epilepsia y enfermedad cardiaca, a veces acompañada de déficit intelectual puede resultar de síndromes de múltiples malformaciones. La enfermedad cerebrovascular es un factor de riesgo común en epilepsia y tiene que ver con alrededor de un tercio de los pacientes diagnosticados de nuevo luego de los 60 años. En particular los eventos

isquémicos con afectación cortical, hemorragia cerebral y convulsiones post-evento cerebrovascular tempranas, tienen un riesgo incrementado de epilepsia post ECV (Doege et al., 2021).

La actividad epileptogénica puede no solo inducir arritmias, sino también provocar cambios cardiacos estructurales. Crisis epilépticas pueden provocar isquemia cardiaca debido a efectos agudos y crónicos en el corazón. Isquemia miocárdica transitoria indicada por depresión del segmento ST ha sido también reportada. Asimismo, las crisis son la segunda condición más frecuente del sistema nervioso central conocida por inducir síndrome de Takotsubo. El tipo de convulsión que más frecuentemente produce es la convulsión tónico-clónica generalizada. Las convulsiones más frecuentemente causan debido a liberación de catecolaminas inducidas por estrés. Esta liberación abundante de catecolaminas puede contribuir a estatus epiléptico fatal, sin embargo, no se ha visto relación entre Takotsubo y SUDEP (Doege et al., 2021).

Relación de epilepsia con factores de riesgo cardiovasculares

Se ha evidenciado que las personas con epilepsia tienen peores estilos de vida que la población general, incluyendo dietas hipercalóricas y menor actividad física. A diferencia de esto se ha evidenciado que tienden a tomar una menor cantidad de bebidas alcohólicas. A pesar de esto un estudio no logró demostrar diferencias significativas en valores de laboratorio de los distintos factores de riesgo cardiovascular, como lo son la hemoglobina glicosilada, presión arterial y colesterol. Sin embargo, si se evidenció un aumento en el riesgo ASCVD, con un riesgo a 10 años para las personas con epilepsia de un 2.5%, en comparación a un 1.7% en la población general. (Terman et al., 2021).

También se ha demostrado que las personas con epilepsia tienen la misma o mejores tasas de tratamiento y control en el uso de tratamiento para la presión, diabetes o dislipidemia. La hipertensión y la enfermedad cerebrovascular son los principales factores de riesgo para muerte súbita (Cheng et al., 2021). En el caso de las personas con hipertensión arterial, se ha observado que aquellas con epilepsia tienen mejor conocimiento y conciencia acerca de su enfermedad que las personas de la población general. Se piensa que esta relación es causada por la mayor visita a servicio de salud de personas con epilepsia que permite una mejor detección y seguimiento de las diversas enfermedades crónicas (Terman et al., 2021).

La epilepsia y comorbilidades psiquiátricas

Avances en las últimas dos décadas han llevado a la realización que aparte de las crisis epilépticas, los problemas psiquiátricos y cognitivos representan una fuente potencial de discapacidad en niños y adultos con epilepsia, tanto así que esto se ve reflejado en la definición trazada por la ILAE de epilepsia. Así, actualmente se concibe a esta enfermedad como un desorden cerebral no solo caracterizado por crisis epilépticas recurrentes, sino por sus consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicosociales. La epilepsia es además una condición altamente estigmatizante. Estudios epidemiológicos muestran que los desórdenes psiquiátricos afectan 1 de cada 3 pacientes epilépticos, y 1 de cada 4 pacientes tienen actualmente un problema psiquiátrico. Este diagnóstico genera además limitantes sociales mayores, y el factor de no poder predecir cuándo ocurrirá una crisis epiléptica puede propiciar depresión y baja autoestima (Mula et al., 2022) (Pooya, 2018) (Konishi, 2020) (Forthoffer, 2020) (Kanner et al., 2017).

Se cuenta actualmente con amplia información epidemiológica respecto a los desórdenes psiquiátricos tanto en población adulta como pediátrica, concurriendo todos los estudios en que los desórdenes psiquiátricos tienden a ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con epilepsia que en la población general. En general, la prevalencia a lo largo de la vida es relativamente alta, oscilando entre los 30 y 35%. (Mula et al., 2022).

En adultos, un metaanálisis de 14 estudios poblacionales incluyendo más de un millón de participantes evidenció una prevalencia activa (entendida como actualmente o en los últimos 12 meses) de depresión en pacientes epilépticos en 23.1%, con un riesgo general aumentado de 2.7, en comparación con un 5-13% en la población general. Estudios aislados de menor escala arrojan datos similares. Un metaanálisis de 27 estudios de desórdenes de ansiedad de más de 3000 personas con epilepsia mostró una prevalencia acumulada de 20.2% de ansiedad generalizada como el trastorno más común. Los estudios indican prevalencias en general que oscilan entre un 5 y 25%, siendo particularmente mayor en la epilepsia de lóbulo temporal. Un metaanálisis sobre la prevalencia de psicosis, esquizofrenia y padecimientos esquizofreniformes de 57 estudios con un total de 40 mil pacientes arrojó una prevalencia acumulada de 5.6 en individuos no seleccionados aumentando hasta un 7% en personas con epilepsia de lóbulo temporal, con un odds ratio para riesgo de psicosis de 7.8. En el resto de tipos de epilepsia la

prevalencia de psicosis es de 3 a 6%. (Mula et al., 2022) (Pooya, 2018) (Wiglusz, 2017) (Siarava, 2022)(Forthoffer, 2020) (Kanner et al., 2017).

Datos sobre la población pediátrica no difieren mucho a pesar de un énfasis obvio en trastornos del desarrollo. Los desórdenes del humor son muy comunes entre niños y adolescentes, pero tienden a pasar desapercibidos. Un estudio poblacional de 85 niños y adolescentes con edades entre los 5 y 15 años con epilepsia activa en Inglaterra reportó una prevalencia de desorden de déficit atencional de 33%, trastorno del espectro autista en 21%, depresión en 7% y ansiedad en 13%. Un registro nacional de Noruega en población pediátrica no selecta de más de 1 millón de niños con epilepsia reportó comorbilidades del desarrollo y psiquiátricas en 43% de la población epiléptica, con *odds ratio* generales de 10.7 para autismo, 5.4 para ADHD, 2.3 para desórdenes de ansiedad y 1.8 para depresión. Estudios más generales hablan que pacientes epilépticos entre 5-15 años hasta un 60% cumplen con criterios para algún diagnóstico psiquiátrico, pero solo 33% recibieron alguna forma de tratamiento. En este grupo, la depresión puede tener una presentación atípica en comparación con la depresión en población adulta, manifestándose con humor irritable, enojo, caída en el desempeño académico y rumiación con pensamientos negativos sobre ellos mismos (Mula et al., 2022).

La prevalencia de depresión en epilépticos pediátricos oscila en los estudios entre 23-33%, sin importar el género. Otros factores importantes incluyen historia familiar de depresión, crisis epilépticas de lóbulo temporal y el uso de ciertos fármacos anticrisis como barbitúricos. La ideación suicida e intentos de autoeliminación también tienen mayor prevalencia en la población epiléptica (Stefanidou, 2020).

Una problemática importante en todos estos estudios recalca en que gran parte de estos provienen de países con muchos recursos económicos, con tan solo 10% proviniendo de países de medianos o escasos recursos, a pesar de que evidentemente esto es un asunto de importancia mundial, resaltado en el plan de acción de salud mental 2013-2020 desarrollado por la Organización Mundial de la Salud. Estudios epidemiológicos cros seccionales brindan estimados de la magnitud del problema, pero no ayudan a clarificar la naturaleza de la asociación. Información de estudios observacionales prospectivos indican claramente que la relación entre epilepsia y desórdenes psiquiátricos es bidireccional.

Esta noción fue establecida a lo largo de 10 años, y la mayoría de estudios en este campo fueron publicados antes del 2013, confirmado por otros más recientes. Los de tipo cohorte observacionales encontraron que la depresión se asocia con un aumento de 2.5 veces de desarrollar epilepsia. El riesgo de suicidio se aumenta en 2.9 veces inclusive antes del diagnóstico de epilepsia. Todos estos hallazgos sugieran la presencia de mecanismos patogénicos compartidos entre la epilepsia y todos los desórdenes psiquiátricos mayores. (Mula et al., 2022) (Kanner et al., 2017).

La definición brindada por la ILAE implica que las comorbilidades psiquiátricas son una consecuencia de la epilepsia. Sin embargo, la relación entre epilepsia y desórdenes psiquiátricos es compleja y refleja una combinación entre factores psicosociales y biológicos. La epilepsia persiste como una condición altamente estigmatizada, causando discriminación y marginalización. La limitación social, lo impredecible de las crisis epilépticas, la posible vergüenza social de verse asociado con este diagnóstico, todo esto podría desembocar en baja autoestima, aislamiento social y distrés. Al mismo tiempo, varios factores biológicos contribuyen con la aparición aumentada de desórdenes psiquiátricos.

Estudios de neuroimágenes han identificado anormalidades en redes neuronales, involucrando particularmente estructuras límbicas en pacientes con epilepsia y depresión o psicosis. Sin embargo, información de estudios observacionales han indicado que la relación entre epilepsia y patología psiquiátrica es bidireccional, lo cual significa que los pacientes epilépticos no solo tienen un mayor riesgo de enfermedades psiquiátricas, sino que los pacientes con estas patologías tienen mayor probabilidad de desarrollar epilepsia. Esto último ha sido evidenciado para depresión mayor, psicosis, TDAH y trastornos del espectro autista, en trabajos como un gran estudio tipo cohorte observacional en el Reino Unido, además de dos estudios retrospectivos en Taiwán e Inglaterra (Mula et al., 2022) (Stefanidou, 2020) (Kanner et al., 2017).

Las personas con epilepsia pueden presentar síntomas psiquiátricos peri-ictales, antes, después o durante una crisis epiléptica, inclusive como consecuencia de tratamiento medicamentoso o intervención quirúrgica. Los problemas psiquiátricos pueden ser debido a mecanismos neurobiológicos compartidos, como consecuencia de la epilepsia o simplemente por la

ocurrencia desafortunada de presentar 2 condiciones del mismo individuo. Desde un punto de vista neurobiológico, las neuroimágenes en pacientes con condiciones psiquiátricas primarias como la depresión y esquizofrenia han demostrado anormalidades en redes cerebrales que se superponen con aquellas involucradas en la epilepsia de lóbulo temporal, particularmente la amígdala y el hipocampo (Mula et al., 2022).

En personas con epilepsia, las comorbilidades psiquiátricas históricamente se han asociado con pobre calidad de vida, pero la evidencia moderna sugiere que incluso pueden ostentar un rol como indicador pronóstico. Es evidente hoy en día que las comorbilidades psiquiátricas deben ser consideradas al informar a las personas sobre los prospectos de pronóstico a largo plazo de la epilepsia misma. Diversos estudios han plasmado el hecho que la presencia de patología psiquiátrica concomitante se relaciona con epilepsia resistente a la farmacoterapia, suponiendo una evolución más tórpida y control médico más dificultoso. Estas comorbilidades psiquiátricas se relacionan además con un alto riesgo de efectos adversos, especialmente quejas cognitivas y síntomas psiquiátricos. De hecho, las comorbilidades psiquiátricas, particularmente la depresión, representan una causa importante de queja cognitiva. Las comorbilidades psiquiátricas se asocian con un aumento de 4 veces de resistencia a la farmacoterapia en epilepsias focales y generalizadas, así como menor probabilidad de alcanzar remisión de la enfermedad (Mula et al., 2022).

La depresión en pacientes con diagnóstico de epilepsia y las manifestaciones derivadas de la misma se pueden confundir con síntomas de epilepsia. Otro factor a tomar en cuenta es la relación que existe entre depresión y deterioro cognitivo. Esto se puede ver aún más potenciado en pacientes con diagnóstico de epilepsia; en este sentido, se van a ver afectadas las funciones ejecutivas, así como la memoria verbal y no verbal. Se ha documentado inclusive relación con cambios en estudios neurobiológicos, reflejado en una disminución en el volumen del hipocampo (Kanner et al., 2017).

El impacto de comorbilidades psiquiátricas en términos de desenlace de las crisis epilépticas y desenlace psiquiátrico, en cirugías para la epilepsia, es complejo y aun no bien establecido. Algunos estudios han encontrado baja probabilidad en lograr libertad absoluta de crisis

epilépticas después de lobectomía temporal, mientras que otros estudios han refutado estas conclusiones (Mula et al., 2021) (Mula et al., 2022).

También existe relación entre las comorbilidades psiquiátricas y la muerte prematura. Esto puede tener múltiples razones, incluyendo mayor riesgo de abuso de sustancias, de lesiones, pobre adherencia a medicaciones y mayores tasas de suicidio. Estudios poblacionales como los de un grupo en Europa documentan un aumento de 5 veces de muerte súbita en epilepsia al compararse con aquellos sin dichas comorbilidades (Mula et al., 2021) (Mula et al., 2022).

Es evidente que las comorbilidades psiquiátricas aumentan la carga global de la epilepsia desde una perspectiva de salud pública. Las personas con epilepsia y trastornos psiquiátricos tienen una alta tasa de utilización de recursos, incluyendo mayor cantidad de visitas a departamentos de emergencia y seguimiento ambulatorio. Estudios hospitalarios nacionales en Estados Unidos mostraron que comorbilidades psiquiátricas, particularmente depresión y psicosis, aumentaron el tiempo de hospitalización y por ende los costos y gastos (Mula et al., 2022) (Kanner et al., 2017).

Referente al tamizaje en esta población por dichas comorbilidades, a pesar de una robusta evidencia sobre la frecuencia e implicaciones clínicas de los desórdenes psiquiátricos en la epilepsia, estos problemas se encuentran subdiagnosticados y subtratados. Las barreras para el diagnóstico y manejo de estas comorbilidades son complejas y multifactoriales. Estas incluyen, entre muchos factores, las culturales sobre aspectos de salud mental, falta de entrenamiento de parte de los neurólogos y psiquiatras sobre estas patologías, así como la falta de recursos para alcanzar un abordaje multidisciplinario (Mula et al., 2022).

En la población general, algunas herramientas para tamizaje se encuentran a disposición para virtualmente la totalidad de patologías psiquiátricas. Estos recursos se han confirmado como costo-efectivos, ya que son cortos, estandarizados y más prácticos que una entrevista clínica completa (Mula et al., 2022).

Una revisión sistemática de estudios validando 16 herramientas de tamizaje de depresión en adultos con epilepsia encontraron que escalas como el NDDI-E, Inventario de depresión de Beck y el PHQ-9 han sido validados en la población epiléptica, pero requieren en su mayoría puntos

de corte mayores a los usado para la población general. En el caso de la Escala de Beck, el punto de corte en los epilépticos es de 15, contra 9 en la población general. Esto puede ser parcialmente explicado por la heterogeneidad de la presentación clínica en la epilepsia, pero también resalta la necesidad de adaptar estos cuestionarios a las necesidades específicas de la población epiléptica para así maximizar su sensibilidad y especificidad (Mula et al., 2022).

Dos instrumentos clínicos han sido por su parte validados para síntomas de ansiedad en pacientes epilépticos: HADS y GAD-7. Aunque estudios sobre la validez de la primera en epilepsia brinda resultados conflictivos, la validez y costo-efectividad de GAD-7 se encuentra bien establecida. Las discrepancias en los estudios se dan debido a la naturaleza fluctuante de síntomas de ansiedad y la fenomenología inusual de síntomas psiquiátricos en epilepsia (Mula et al., 2021).

Información sobre las herramientas de tamizaje en la población infantil es limitada. Una revisión sistemática sobre el manejo de TDAH en epilepsia generó buena evidencia para el uso de diversas herramientas, como el Strength and Difficulties Questionnaire. Información sobre recursos para valorar la depresión y ansiedad es aún escasa (Mula et al., 2022).

Después de una prueba de tamizaje positiva, es de importancia confirmar el diagnóstico, ya que los síntomas psiquiátricos pueden ser vistos en una gran variedad de escenarios clínicos incluyendo síntomas peri-ictales, efectos adversos o drogas, así como desórdenes comórbidos psiquiátricos. Históricamente, los síntomas psiquiátricos en epilepsia se han categorizado de acuerdo a su relación temporal con las crisis epilépticas. De forma general, se habla de síntomas periictales (preictales, ictales, postictales) paraictales e interictales. Se pueden concebir los mismos de igual forma como desórdenes psiquiátricos comórbidos o efectos adversos de la farmacoterapia. Los límites entre estos grupos fácilmente se pueden borrar, ya que los pacientes desarrollan sintomatología debido a múltiples factores contribuyentes. De hecho, pacientes con comorbilidades psiquiátricas están también en alto riesgo de efectos adversos psiquiátricos de la medicación anticrisis, y también evidencian deterioro de su sintomatología psiquiátrica durante la fase postictal de sus crisis. Por ende, el desafío prioritario en el abordaje del paciente es identificar los diferentes factores contribuyentes (Forthoffer, 2020).

Por esto mismo, es importante tomar en cuenta a los síntomas psiquiátricos que ocurren como efecto adverso de los medicamentos anticrisis, frecuentemente reportados. Un análisis retrospectivo realizado en Estados Unidos de más de cuatro mil adultos con inicio reciente de farmacoterapia evidenció que 1 de cada 6 individuos con epilepsia desarrolló efectos adversos psiquiátricos relacionados a los fármacos. Aquellos medicamentos que poseen un mecanismo de acción a través del bloqueo de los canales de sodio se asocian en menor frecuencia a efectos psiquiátricos adversos. LA FDA ha emitido una alerta para todos los fármacos anticrisis respecto al riesgo de los mismos de aumentar la tasa de suicidio; este, en epilepsia es, sin embargo, multifactorial, y no existe ningún estudio *head to head* que compare este aspecto entre fármacos anticrisis (Mula et al., 2022).

Referente a los síntomas peri-ictales, la prevalencia y patofisiología de los mismos se mantienen mayoritariamente desconocidos, y virtualmente la totalidad de información es en población adulta. La presentación clínica misma de las comorbilidades psiquiátricas en pacientes epilépticos en sí misma es un aspecto de debate. De hecho, pacientes epilépticos pueden desarrollar desórdenes psiquiátricos clínicamente idénticos a aquellas personas sin epilepsia, sin embargo, la presentación de las mismas puede ser atípicas y en ocasiones desafiante para personas de base con discapacidades intelectuales, donde inclusive el patrón mismo de efectos adversos psiquiátricos a los medicamentos anticrisis puede ser diferente (Mula et al., 2022).

La prevalencia y patofisiología de síntomas peri-ictales es prácticamente desconocida, y la información se deriva de poblaciones adultas. La psicosis postictal es probablemente el patrón de síntomas más investigado y frecuentemente descrita. La psicosis postictal es típicamente visto en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal, y se caracteriza por altas tasas de comportamiento violento e intentos de suicidio. En un estudio sistemático de personas con epilepsia refractaria, 43% tenían síntomas de depresión postictales, 45% de ansiedad postictal y 7% síntomas psicóticos (Mula et al., 2022).

La fenomenología de los desórdenes psiquiátricos en la población epiléptica es controversial y un punto de disyuntiva. Los epilépticos pueden desarrollar desórdenes psiquiátricos idénticos a los individuos sin epilepsia; sin embargo, se ha establecido que algunos desarrollan síndromes psiquiátricos caracterizados por hallazgos atípicos pobremente capturados por sistemas de

clasificación convencionales como el DSM-5 y el ICD-10. Esto ha llevado a intentos de desarrollar instrumentos clínicos dirigidos a personas con epilepsia. Sin embargo, fuera del contexto de proyectos de investigación, los beneficios teóricos de estos instrumentos no se han objetivado completamente (Mula et al., 2022).

Se ha discutido de igual forma si las manifestaciones psiquiátricas se ven afectadas por el tipo de epilepsia. Estudios puntuales han encontrado correlación entre el puntaje en la escala de Beck y puntajes cognitivos según epilepsia focal o generalizada. Los mismos reflejan que la afectación cognitiva no es la misma si son crisis focales o generalizadas, sin embargo, estos resultados no se han estandarizado. El tratamiento mismo y la meta de este no es diferente, o no debería serlo, al compararse con pacientes no epilépticos. El objetivo de toda intervención psiquiátrica siempre debe ser la remisión completa de los síntomas. No hay razón para considerar que las guías de tratamiento general de desórdenes psiquiátricos sean diferentes o no validas en poblaciones epilépticas, si bien la evidencia es actualmente limitada en el manejo específico de desórdenes psiquiátricos en la población epiléptica. Parece razonable por ende seguir la práctica usual tomando en cuenta las individualidades propias de cada persona e integrar las posibles interacciones farmacológicas (Mula et al., 2022).

Existen corrientes de pensamiento que hablan que los antecedentes y padecimientos psiquiátricos deberían impactar la elección de la farmacoterapia. Por ejemplo, historia previa de este tipo de patologías se ha asociado con un riesgo a desarrollar depresión cuando se trata con diversos anticrisis, incluyendo topiramato, levetiracetam y perampanel. De igual forma, pacientes con antecedente de desórdenes del humor y ansiedad pueden verse beneficiados por ensayos terapéuticos con fármacos que tengan propiedades estabilizantes del humor (carbamacepina, oxcarbacepina, lamotrigina, ácido valproico) y/o ansiolítico (gabapentina, pregabalina). La suspensión de cualquiera de estos fármacos puede degenerar en recurrencia de los síntomas psiquiátricos (Kannet et al., 2016).

En la población general, las intervenciones psicológicas son la primera línea de todos los desórdenes ansiosos y para la depresión leve-moderada. Es razonable aplicar esta guía para personas que padecen también de epilepsia, pero la evidencia es limitada. Un reporte de la ILAE reciente apoya la intervención psicológica, especialmente la terapia de comportamiento

cognitivo, en personas con epilepsia y con síntomas de depresión leve-moderada (Mula et al., 2022).

Los antidepresivos se usan en casos de depresión moderada a severa, y en todos los desórdenes de ansiedad (en combinación con la intervención psicológica). Una revisión de Cochrane sobre antidepresivos en la epilepsia evidenció un bajo nivel de evidencia debido a la pobre calidad de los ensayos. Se tiene solo 2 ensayos aleatorizados y varios abiertos sobre antidepresivos incluyendo sertralina, citalopram, fluoxetina, reboxetina y mirtazapina. Estos estudios sugieren claramente que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y antidepresivos más novedosos son seguros y eficaces en epilepsia, pero se encuentran limitados por el tamaño pequeño de la muestra y la inclusión de personas con diferentes tipos de epilepsia. Citalopram y sertralina se consideran usualmente la primera línea de tratamiento para la depresión. Llama la atención resultados de estudios en los que se obtiene reducción en la frecuencia de crisis epilépticas utilizando sertralina (comparado con placebo) (Mula et al., 2022).

No hay estudios sobre la efectividad de la farmacoterapia para el tratamiento de los desórdenes de ansiedad, pero los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina se consideran tratamiento de primera línea cuando se requiere el recurso farmacológico (Mula et al., 2022).

Sobre los antipsicóticos, la evidencia es escasa. La risperidona, olanzapina y quetiapina se consideran de elección en el primer episodio de psicosis. La psicosis postictal representa un problema específico a la población epiléptica, y por esta razón, la evidencia científica es escueta y escasa, y no es posible aplicar evidencia de otras poblaciones, por lo menos no de forma directa. Históricamente, una combinación de benzodiazepinas y antipsicóticos atípicos se usa con frecuencia (Mula et al., 2022).

Otro aspecto importante es la posibilidad de que fármacos antipsicóticos desencadenen las crisis convulsivas. La clozapina es el que ostenta el mayor de los riesgos al ser comparado contra placebo, con una ocurrencia estandarizada de 9.5. La quetiapina y la olanzapina acarrearán de igual forma cierto nivel de riesgo, pero menor; los antipsicóticos restantes no difieren del placebo. Sobre la clozapina, este riesgo es dependiente de la dosis y de la forma de titulación,

aunque en pacientes ya de base epilépticos, el deterioro en la frecuencia de ataques podría observarse inclusive a dosis bajas (Mula et al., 2022).

Complicando aún más el manejo farmacológico de estos pacientes, se tienen las interacciones medicamentosas entre los mismos antipsicóticos y los fármacos anticrisis. Aquellos con propiedades de inducción enzimática (fenitoína, carbamazepina, barbitúricos) reducen los niveles séricos de todos los antipsicóticos, siendo esto particularmente sensible para la quetiapina. Si bien existen fármacos anticrisis como el ácido valproico con propiedades inhibitorias, parece que tiende a inducir el metabolismo de la olanzapina, aripiprazol, clozapina y quetiapina (Mula et al., 2022).

Epilepsia y calidad de vida

La epilepsia es una enfermedad no solo común, sino también altamente discapacitante, con una afectación tanto social como neuroconductual compleja, por lo que, para alcanzar un verdadero éxito terapéutico, el clínico debe ser capaz de entender como las personas con este diagnóstico perciben su enfermedad y, de ser posible, tratar estos factores. Las personas con epilepsia experimentan no solo crisis que resultan incapacitantes en gran o menor medida, sino de problemas psicosociales en su vida cotidiana en relación con violaciones y restricciones en sus derechos humanos y civiles. Individuos con este diagnóstico está bien establecido que gozan de una menor calidad de vida en comparación con la población general (Siarava et al., 2019) (Jovel et al., 2016).

La calidad de vida resulta un término bastante amplio y particularmente subjetivo. La OMS la define como la percepción que tiene un individuo de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y seguridades sistémicas propias del lugar en el que vive, con relación directa a sus metas, expectativas, estándares y preocupaciones. La calidad de vida en personas con epilepsia se determina primariamente por la duración de la enfermedad y el control de la misma. Por otro lado, esta se ve afectada por las crisis epilépticas, efectos adversos de la medicación, presencia o no de trastornos del sueño como comorbilidad, así como de problemas psicosociales. Aspectos como el nivel educativo, estado marital, estado laboral, sexo y edad no siempre muestran resultados estadísticamente significativos de manera sostenida en los diferentes estudios, si bien se logra dilucidar ciertas tendencias. Estudios recientes demuestran que la epilepsia es una

enfermedad más prevalente en países de escasos recursos (Siarava et al., 2019) (Jovel et al., 2016).

Gran cantidad de investigación se ha dirigido a estudiar el impacto de las crisis epilépticas en la calidad de vida de individuos con epilepsia, encontrándose la ya mencionada relación inversamente proporcional entre la carga de crisis y calidad de vida (Healy et al., 2020) (Jovel et al., 2016).

En la población pediátrica es importante valorar la calidad de vida debido a que es en este periodo etario que se desarrollan las habilidades tanto cognitivas como sociales. Complicaciones y comorbilidades psiquiátricas y psicosociales son factores más comunes en la epilepsia pediátrica que en otras patologías medicas crónicas, requiriendo ajustes significativos en el estilo de vida no solo del infante sino de sus familiares. La severidad de las condiciones comórbidas, ansiedad de los padres, control de las crisis y el número de fármacos usados se asocian con la calidad de vida en estos pacientes (Siarava et al., 2019) (Jovel et al., 2016).

La adolescencia es una edad caracterizada por cambios físicos y psicológicos, construcción de identidad y autodefinición. Esta etapa peculiar se enfoca en grandes desafíos en orden de lograr los procesos de transición de la niñez a la edad adulta, en la cual los individuos deben alcanzar importantes tareas de desarrollo; esta transición es mucho más compleja en adolescentes con diagnóstico de epilepsia. Además, dependiendo del número de crisis y su respuesta al tratamiento, este proceso podría resultar más o menos demandante. En estas personas se da una disrupción dramática en la continuidad de su seguimiento médico, pasando del seguimiento pediátrico a los centros de neurología para adultos. Esta disrupción remarca una brecha significativa en los servicios médicos, representando un periodo en que los pacientes podrían perder del todo el control médico o verlo afectado respecto al despacho de medicamentos. El solo prospecto de dejar al neuropediatra puede representar sentimientos de miedo, ansiedad o aprehensión, afectando todo esto la misma calidad de vida (Cappelletti et al., 2019) (Healy et al., 2020).

En adolescentes llama la atención que, a pesar de tener un adecuado control respecto a la carga de crisis, persiste el reporte de baja calidad de vida, inclusive al compararse con pacientes con

otras patologías crónicas y la población general. Si bien hay gran cantidad de variables que pueden contribuir con esto -número de fármacos anticrisis- hay otro gran número de variables que no correlacionan (duración de la epilepsia, edad de inicio de la epilepsia). Esto sugiere que deben existir otros factores, más allá de únicamente las variables relacionadas a las crisis, involucradas en intentar mejorar parámetros de calidad de vida en pacientes epilépticos. Dentro de estos factores podría encontrarse la salud mental. Diferentes estudios han logrado trazar una relación significativa entre puntajes de salud mental y de calidad de vida, estableciendo una tendencia de relación entre ambos parámetros reproducibles tanto en adultos como en adolescentes en transición (Healy et al., 2020).

Hay gran cantidad de apartados aun por explorar, sin relaciones completamente establecidas con el resto de conceptos mencionados previamente. Uno de ellos es la percepción de estigma de la enfermedad, fenómeno que no se modifica incluso después del control/remisión de crisis ya sea con farmacoterapia u opciones quirúrgicas. Las personas con epilepsia que reportan sentirse estigmatizados lo perciben en ambientes laborales y sociales. Estos aspectos podrían influir en síntomas de depresión, ansiedad, ideación suicida y por ende cierta relación con la calidad de vida de la persona (Deleo et al., 2020).

Para intentar objetivizar estos parámetros, se ha recurrido ya por más de 20 años a instrumentos o escalas, aplicando diferentes cuestionarios que permiten estandarizar el término calidad de vida entre los que se citan el QOLIE-AD-48 y el QOLIE-10. Estudios en poblaciones europeas y sudamericanas han dado sustento a este recurso, con adecuada correlación de los puntajes obtenidos con el control de la enfermedad principalmente. El QOLIE-10 en cuestión es una versión reducida del QOLIE-31 y resulta una herramienta efectiva, con validación al idioma castellano (Cappelletti et al., 2019) (Healy et al., 2020).

La intervención psicológica y opciones de automanejo han dado beneficios en adultos con diagnóstico de epilepsia en términos generales de calidad de vida, emociones y fatiga. Las opciones dirigidas específicamente en la población pediátrica o adolescentes son más reducidas, teniéndose pocas consolidadas. Hay programas de psicoeducación enfocados en el empoderamiento con metas específicas diseñadas para mejorar la personalidad y las habilidades para resolver conflictos, así como dar oportunidades para crecimiento e independencia en el autocuidado rutinario. El concepto de empoderamiento incluye aspectos

intrapersonales, interpersonales, así como de comportamiento. Mejorar el autocuidado en la epilepsia y aumentar las interacciones proactivas médico-paciente promueven un cuidado comprensivo y mejorar el desenlace general (Cappelletti et al., 2019) (Deleo et al., 2020).

Optimizar la calidad de vida enfocada en aspectos de salud es trascendental cuando se aborda pacientes epilépticos. Índices de autopercepción de parte del adolescente, así como de calidad de vida desde la percepción de los padres se han validado como medidas confiables (Cappelletti et al., 2019).

Epilepsia y sueño

Durante el sueño normal hay una progresión de etapas y ciclos que a grandes rasgos se pueden clasificar en sueño de Movimientos Oculares Rápidos o *Rapid Eye Movement* (REM) y sueño sin Movimientos Oculares Rápidos o *Non-Rapid Eye Movement* (NREM) (Grigg et al., 2021) (Moore et al., 2021).

REM se asocia con los sueños y no se considera una etapa de sueño reparador, el EEG es similar al de un individuo despierto, los músculos esqueléticos permanecen atónicos y sin movimiento, a excepción de los ojos y los músculos respiratorios diafragmáticos que permanecen activos, la frecuencia respiratoria se vuelve más errática e irregular. Esta etapa generalmente comienza 90 minutos después de quedarse dormido, y cada uno de los ciclos REM se alargan a lo largo de la noche (Liguori et al., 2021) (Patel et al., 2022).

El sueño NREM se clasifica, a su vez, en tres fases, cada una con características particulares (Patel et al., 2022):

- **N1:** Es la etapa de sueño más ligero. El tono muscular está presente en el músculo esquelético y la respiración tiende a seguir un ritmo regular. Dura alrededor de 1 a 5 minutos, lo que representa el 5% del tiempo total de sueño. El EEG, se caracteriza por ondas theta, de bajo voltaje.
- **N2:** Representa un sueño más profundo, con disminución de la frecuencia cardíaca y temperatura corporal. Se caracteriza por la presencia de husos de sueño, complejos K o ambos, dura alrededor de 25 minutos en el primer ciclo y se alarga con cada ciclo sucesivo, abarca aproximadamente el 45% del sueño total.

- **N3:** Sueño de ondas lentas. Se considera la etapa más profunda del sueño, presenta ondas delta y es la más difícil de despertar. Es también la etapa en la que se produce el sonambulismo, los terrores nocturnos y la enuresis nocturna.

En la literatura se describe una variedad de epilepsias que están fuertemente asociadas con el sueño, como las Descargas Epileptiformes Interictales que son activadas y/o estimuladas en el sueño NREM en algunos tipos de crisis y síndromes epilépticos y ciertas epilepsias ocurren exclusiva o predominantemente durante el sueño o despertar (Grigg et al., 2021) (Moore et al., 2021). Del mismo modo, se mencionan eventos y condiciones que provocan trastornos o fragmentación del sueño, relacionándose con el empeoramiento de las crisis epilépticas. La relación es significativa y la epilepsia se asocia con una tasa al menos 12 veces mayor de trastornos del sueño, incluso sin crisis nocturnas (Moore et al., 2021) (Gibbon et al., 2019).

Definición, clasificación y prevalencia de epilepsias relacionadas al sueño

A pesar de que la ILAE no tiene una clasificación oficial para las epilepsias relacionadas con el sueño, en la práctica se pueden dividir en tres categorías mayores (Nobili et al., 2022):

- Epilepsias del sueño puras
- Epilepsias acentuadas con el sueño
- Epilepsias relacionadas al despertar

Según las estadísticas, entre un 10 y 15% de las epilepsias, se encuentran relacionadas al sueño y la cifra aumenta hasta alcanzar aproximadamente un 20% si se incluyen epilepsias de excitación. De estas, las epilepsias de inicio focal son la manifestación más frecuente y representan alrededor del 80% de las epilepsias puras del sueño (Grigg et al., 2021) (Moore et al., 2021).

Las epilepsias puras del sueño son aquellas que ocurren exclusiva o primordialmente durante el sueño. La mayoría son de inicio focal e incluyen: epilepsias focales benignas de la niñez, como la Epilepsia Benigna con puntas centrotemporales, el síndrome de Panayiotopoulos y la epilepsia hipermotora relacionada al sueño. La epilepsia benigna con puntas centrotemporales, constituye hasta un 20% de las epilepsias establecidas en la infancia y el síndrome de Panayiotopoulos un 13% (Grigg et al., 2021).

En las epilepsias acentuadas con el sueño, las crisis ocurren tanto en vigilia como durante el sueño, pero la actividad epileptogénica se activa o se potencia más durante el sueño. La mayoría son encefalopatías epilépticas de inicio en la infancia, como el estado epiléptico eléctrico del sueño, el síndrome de Landau-Kleffner, el síndrome de West y el síndrome de Lennox-Gastaut. Además, algunos tipos se han descrito en pacientes con mutaciones en el gen GRIN2A como el Estado Epiléptico Eléctrico del Sueño, el síndrome de Landau-Kleffner y la BECTS, lo que sugiere que pueden estar relacionados con un trastorno continuo o de espectro (Grigg et al., 2021) (Nobili et al., 2022).

En el caso del síndrome de West, los espasmos epilépticos ocurren típicamente en *cluster*, poco después de despertar del sueño mientras que la hipsarritmia es más evidente durante el sueño NREM. Por su parte, en el síndrome de Lennox-Gastaut, se incluyen crisis de ausencia atípica, mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas, y otras crisis tónicas y actividad rápida paroxística desencadenada por el sueño NREM, que en su mayoría suelen ser refractarias al tratamiento médico (Grigg et al., 2021).

Las epilepsias relacionadas al despertar son aquellas en las que la mayor parte de las crisis ocurren poco después de concluido el sueño, e incluyen la Epilepsia Mioclónica Juvenil, un síndrome genético y caracterizado por crisis mioclónicas, tónico-clónicas generalizadas y de ausencia; y la Epilepsia Tónica-Clónica Generalizada al Despertar. Del 5-10% de todas las epilepsias corresponden a la epilepsia mioclónica juvenil (Grigg et al., 2021) (Nobili et al., 2022).

La ER es la epilepsia infantil más común, en este tipo de epilepsia, hay descargas punta-onda centrotemporales que se activan durante el sueño. La naturaleza focal de las mismas implica que pueden confundirse con parasomnias si no hay antecedentes de generalización secundaria (Gibbon et al., 2019).

Etapas del sueño, ritmos circadianos y su impacto en epilepsia

El sueño y las etapas del mismo tienen un impacto significativo en la ocurrencia, frecuencia y el tipo de crisis epilépticas. El sueño NREM, específicamente, coordina la actividad eléctrica del cerebro en oscilaciones lentas y ráfagas más rápidas llamadas husos. La investigación del sueño sugiere que esta sincronía de ondas lentas y la actividad de huso contribuyen al

rejuvenecimiento de las sinapsis y al aprendizaje nocturno. Desafortunadamente, también resultan en un contexto de vulnerabilidad y predisposición a generar actividad convulsiva de forma fácil y rápida. Tanto en las epilepsias generalizadas como en las de inicio focal, las crisis y las descargas epileptiformes interictales son activadas durante el sueño NREM, y son menos probables de ocurrir durante el sueño REM, siendo las generalizadas las más activadas por el sueño NREM en comparación con las de inicio focal (Grigg et al., 2021) (Moore et al., 2021) (Gibbon et al., 2019).

Por su parte, la privación del sueño *per se* parece jugar un papel mucho menor en el inicio de convulsiones en epilepsias focales; sin embargo, el cansancio y/o fatiga mental sí constituyen predictores de probabilidad de crisis epilépticas dentro de las siguientes 12 horas. También se ha advertido que mejoras en el humor redujeron el riesgo de convulsiones en un 25% (Grigg et al., 2021).

El riesgo de que la privación del sueño desencadene crisis es mayor para epilepsias genéticas generalizadas, especialmente la EMJ, en la cual se ha descrito que la cantidad y la duración de crisis durante el sueño y al despertar incrementan después de un periodo de privación del sueño (Grigg et al., 2021).

Se ha determinado que >90% de las personas tienen influencia del ritmo circadiano en sus convulsiones, y que muchos también presentan ciclos de múltiples días, semanales, o incluso de mayor duración, muchos de estos ciclos y ritmos tienen relación con el sueño. Estudios de monitoreos de video-electroencefalograma (video-EEG) y diarios de crisis de pacientes hospitalizados han demostrado que las crisis del lóbulo frontal tienden a ocurrir con mayor frecuencia durante el sueño, presentando un pico temprano en la mañana; las crisis del lóbulo temporal mesial tienen dos picos circadianos, los cuales se presentan en horas de la mañana y al final de la tarde, y las crisis occipitales alcanzan su punto máximo temprano en la noche y rara vez ocurren durante el sueño (Grigg et al., 2021).

La aparición de crisis durante el día muestra similitudes con el ritmo circadiano del cortisol, en donde se evidencia una elevación marcada en horas tempranas de la mañana, seguidas por un declive gradual. Particularmente, las crisis generalizadas y las parietales de inicio focal se acoplan al ritmo circadiano del cortisol (Grigg et al., 2021).

Epilepsia y trastornos del sueño comórbidos

La mala calidad del sueño y la somnolencia diurna excesiva son las quejas más frecuentes relacionadas al sueño en los pacientes con epilepsia. La mala calidad del sueño se ha descrito en hasta el 41% de los pacientes, y la somnolencia diurna excesiva en hasta un 26%. Tanto la SDE como la mala calidad del sueño están estrechamente relacionados con el control deficiente de las crisis y con la politerapia con fármacos antiepilépticos. Además, se sabe que la fragmentación del sueño está asociada con la actividad epiléptica ictal e interictal en la epilepsia focal resistente a medicamentos, y las descargas epilépticas pueden tener un papel contribuyente en los trastornos del sueño (Bergmann et al., 2021).

La mala calidad del sueño en los pacientes epilépticos también puede estar dada por trastornos del sueño comórbidos, que incluyen la Apnea Obstructiva del Sueño (SAHOS), el insomnio, el síndrome de piernas inquietas o Enfermedad de Willis-Ekbom, y las parasomnias, que ocurren con mucha frecuencia en personas que sufren de esta enfermedad (Latreille et al., 2018).

La fragmentación o pérdida del sueño también pueden promover las crisis epilépticas. A través de esta relación los trastornos del sueño comórbidos pueden agravar el estado epiléptico, facilitando los picos y las crisis nocturnas, así como las consecuencias diurnas de la hipersomnia y la reducción de la calidad de vida y el funcionamiento (Latreille et al., 2018).

1. Insomnio en epilepsia

El promedio de horas de sueño en adultos jóvenes sanos es de alrededor de 7,5 horas diarias y el 80 % de este tiempo corresponde al sueño NREM, mientras que el 20 % representa el sueño REM. El sueño N3 (ondas lentas) representa alrededor del 20% del tiempo total de sueño en este grupo etario. Con el envejecimiento, el sueño se vuelve más inestable, con una reducción de la eficiencia del mismo (la cantidad de tiempo de sueño por el tiempo total en la cama) y un aumento de microdespertares. Asimismo, la cantidad de N3 y REM disminuye gradualmente, con aumentos proporcionales en las etapas N1 y N2 de NREM (Moore et al., 2021).

El insomnio es el trastorno del sueño más prevalente, y se traduce en dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido, que resulta en disfunción diurna en un paciente que tiene la oportunidad adecuada de dormir. Se define como de corto plazo si los síntomas ocurren por menos de 3 meses y crónico si los síntomas ocurren 3 o más veces por semana durante 3 meses

o más (Dopheide et al., 2020), para su diagnóstico requiere que el paciente informe, o el padre o cuidador del paciente observe, uno o más criterios (Latreille et al., 2018).

Entre la población general, el síndrome clínico completo del trastorno de insomnio crónico afecta al 10% de las personas, mientras que entre el 30% y el 35% pueden experimentar insomnio transitorio (Latreille et al., 2018).

Teniendo en cuenta el modelo fisiopatológico del insomnio, varios factores específicos de la epilepsia pueden explicar la alta prevalencia. Un nuevo diagnóstico de epilepsia, en particular las implicaciones relacionadas con la pérdida de los privilegios de conducir, los cambios relacionados con el trabajo, la escuela y el rol social, y la ansiedad e inseguridad sobre el control de las convulsiones, pueden constituir un factor estresor lo suficientemente importante como para desencadenar insomnio (Latreille et al., 2018).

En las personas con epilepsia, la mala calidad del sueño o el sueño insuficiente pueden aumentar la carga y la morbilidad de las crisis y deteriorar la calidad de vida. Incluso, se ha demostrado que, en pacientes con epilepsia, la gravedad del insomnio tiene una alta correlación con síntomas depresivos (Latreille et al., 2018).

El tratamiento del insomnio debe ser individualizado y, preferiblemente, multidisciplinario. Se ha determinado que el tratamiento de primera línea consiste en terapia cognitivo conductual. Por su parte, el tratamiento farmacológico del insomnio en estos pacientes es un desafío, dado el potencial de interacciones farmacológicas con los fármacos anticrisis más antiguos, así como las preocupaciones teóricas sobre el impacto en el umbral de las crisis. Por ejemplo, las benzodiazepinas, que se usan comúnmente en el tratamiento del insomnio, se asocian con crisis epilépticas relacionadas con un fenómeno de abstinencia y, por lo tanto, son opciones controversiales para el tratamiento de pacientes con epilepsia (Moore et al., 2021) (Latreille et al., 2018).

2. Somnolencia diurna excesiva

La somnolencia diurna excesiva es un trastorno común de la vigilia en pacientes con epilepsia, cuya gravedad puede ser evaluada con la Escala de Somnolencia Diurna de Epworth. Existen datos muy variados en cuanto a su prevalencia, algunos estudios informan que la misma, en pacientes con epilepsia, es comparable a la de individuos sin epilepsia, sin embargo, otros

estudios informan una prevalencia significativamente mayor en pacientes con epilepsia (20-60%) en comparación con controles sanos (7-24%). Dichos resultados contradictorios pueden ser debido a la falta de métodos de evaluación y criterios de diagnóstico unificados (Kozhokaru et al., 2020).

Los síntomas del SDE pueden ser difíciles de diferenciar de los de la epilepsia. La somnolencia puede ser tan pronunciada que en algunos casos se considera como una alteración del estado de conciencia como parte de una crisis epiléptica. Algunos pacientes informan que su memoria se pierde durante un cierto periodo o que de repente se encuentran en la cama o en el sofá sin recordar cómo se acostaron. El diagnóstico diferencial puede realizarse mediante un monitoreo de video electroencefalográfico (video-EEG) (Kozhokaru et al., 2020).

La etiología del SDE en la epilepsia sigue sin estar clara, su origen puede deberse a varios factores, incluidos factores psicológicos (estrés, ansiedad, depresión, etc.), trastornos del sueño comórbidos o causas asociadas directamente con la epilepsia como la existencia ignorada de crisis nocturnas que pueden reducir el sueño REM y NREM profundo así como las dosis de los fármacos anticonvulsivantes, ya que se ha visto que es más frecuente en pacientes con politerapia que en aquellos con monoterapia (Kozhokaru et al., 2020) (Planas et al., 2022).

Se ha descrito que la SDE en epilepsia está más asociada con trastornos del sueño no reconocidos que con factores que determinan la presencia de epilepsia, dado que la corrección de los trastornos del sueño puede reducir la SDE (Kozhokaru et al., 2020).

3. Síndrome de apnea obstructiva del sueño

La apnea del sueño es un trastorno primario caracterizado por pausas en la respiración durante el mismo. Las interrupciones de la respiración relacionadas con el sueño pueden deberse a (Latreille et al., 2018):

- Colapso u obstrucción de la vía aérea superior como en la apnea obstructiva del sueño (SAOS)
- Ausencia de esfuerzo inspiratorio como en la apnea central del sueño-ACS
- Ambos mecanismos simultáneamente como en la Apnea mixta.

La comorbilidad entre la epilepsia y el SAHOS es frecuente en la práctica clínica y la prevalencia puede alcanzar el 44,4%. La coexistencia de estos trastornos tiene un impacto significativo en el

pronóstico de estos pacientes. Se ha demostrado que la presencia de SAHOS no solo afecta el curso de la epilepsia, sino que también puede conducir al deterioro de la esfera afectiva, las funciones cognitivas y la calidad de vida de los pacientes. Por su parte, la prevalencia de ACS en pacientes con epilepsia es significativamente menor (<4%) (Kozhokaru et al., 2020).

La fragmentación del sueño y la pérdida crónica del mismo causadas por estos trastornos, los despertares del EEG y la hipoxemia intermitente asociada a la apnea pueden tener un efecto contraproducente en la aparición de crisis epilépticas. La proporción de pacientes con epilepsia y la frecuencia de descargas epileptiformes en el período interictal son significativamente mayores en pacientes con SAHOS que en la población general, y se ha relacionado principalmente con la epilepsia nocturna y refractaria (Latreille et al., 2018) (Kozhokaru et al., 2020).

El tratamiento con CPAP ha demostrado reducir la somnolencia diurna y mejorar el funcionamiento cognitivo en los pacientes, además de disminuir la frecuencia de las crisis epilépticas (Latreille et al., 2018) (Kozhokaru et al., 2020).

Se ha descrito que los pacientes con epilepsia tratados con CPAP tienen 5 veces más probabilidades de tener una reducción significativa en la frecuencia de las crisis y la somnolencia diurna en comparación con los pacientes no tratados. Los pacientes tratados, además, tienen 4 veces más probabilidades de estar libres de crisis después del tratamiento con CPAP que los pacientes no tratados. A su vez, se ha descrito que el tratamiento quirúrgico exitoso de la epilepsia puede mejorar el índice de apnea/hipopnea y los parámetros de sueño asociados e incluso se ha demostrado retroceso de los síntomas del SAOS después de la cirugía por epilepsia (Latreille et al., 2018) (Kozhokaru et al., 2020).

4. Síndrome de piernas inquietas

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es una enfermedad caracterizada por una necesidad urgente e irresistible de mover las piernas, a menudo acompañada de sensaciones desagradables e incomodidad en las mismas, y que surge o se agrava durante los periodos de descanso e inactividad (Moore et al., 2021) (Kozhokaru et al., 2020).

Las enfermedades crónicas, como la diabetes, la uremia y la enfermedad hepática se asocian con una mayor prevalencia de SPI. En el caso de los pacientes con epilepsia, se ha relacionado

más síntomas dentro de este síndrome que en el grupo control (18-42,9% frente a 12-29%, respectivamente) (Moore et al., 2021) (Kozhokaru et al., 2020).

Este síndrome se ha vinculado con un importante efecto deletéreo en la calidad de sueño de las personas, siendo así un potencial agravante en pacientes con crisis epilépticas (Moore et al., 2021) (Kozhokaru et al., 2020).

La presencia de movimientos periódicos de las extremidades inferiores durante la vigilia a veces puede presentar un reto al diferenciar la presencia de este síndrome de la epilepsia; sin embargo, existe una diferencia clave, que es la capacidad de suprimir estos movimientos por la fuerza de voluntad en el SPI, mientras que en el contexto epiléptico esto es imposible de hacer. Es importante recordar también que, a diferencia de las crisis epilépticas, los síntomas del SPI tienen un ritmo circadiano claro y se presentan predominantemente en la tarde o la noche, siendo los síntomas menos severos en horas de la mañana (Moore et al., 2021) (Kozhokaru et al., 2020).

Se ha demostrado que varios fármacos anticrisis, que incluyen carbamazepina, gabapentina y pregabalina, son efectivos contra el SPI en ensayos doble ciego controlados con placebo. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue insuficiente por lo que aún es necesario ampliar los estudios (Moore et al., 2021) (Kozhokaru et al., 2020).

5. Parasomnias

Las parasomnias son movimientos, comportamientos complejos, percepciones o sueños indeseables y anormales que se entrometen en el periodo de sueño, ya sea mientras se duerme, durante el período de sueño o la transición hacia el despertar, aunque también pueden ocurrir raramente durante las siestas diurnas (Latreille et al., 2018) (Bulanda et al., 2021).

Las parasomnias pueden ser clasificadas en NREM o REM. Las parasomnias NREM son trastornos principalmente del despertar e implican una fisiopatología común de un despertar anormal del sueño NREM, con características mixtas de sueño y vigilia simultáneamente presentes, que incluyen confusión, amnesia y comportamientos autónomos o motores anormales (Latreille et al., 2018).

La Clasificación Internacional de Trastornos del Sueño, Tercera Edición, distingue dos categorías de parasomnias del sueño NREM (Latreille et al., 2018) (Castelnuovo et al., 2018):

- Trastornos del despertar, que incluyen despertares confusionales, terrores nocturnos y sonambulismo. El comportamiento sexual anormal relacionado con el sueño, también conocido como sexomnia o sexo dormido, es un subtipo de despertares confusionales y sonambulismo.
- Trastorno alimentario relacionado con el sueño (SRED)

La literatura divide las parasomnias del REM en trastorno de pesadillas, parálisis aislada del sueño y trastorno conductual del sueño REM (Latreille et al., 2018) (Castelnuovo et al., 2018).

Las parasomnias son frecuentes en pacientes con epilepsia con una prevalencia de hasta un 46%. Esta parece ser mayor en niños que en adultos y disminuye con la edad (Latreille et al., 2018) (Kozhokaru et al., 2020).

Se ha descrito una posible superposición entre las parasomnias y las epilepsias en general y, particularmente, entre la coexistencia entre las parasomnias NREM y las epilepsias del lóbulo frontal relacionadas con el sueño. Más raramente, también se ha observado que el trastorno de conducta del sueño REM ocurre principalmente en pacientes con epilepsia focal (Latreille et al., 2018) (Kozhokaru et al., 2020).

Como ha sido descrito en otros trastornos del sueño, el diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas relacionadas con el sueño y las parasomnias puede presentar ciertas dificultades. En ambas situaciones, se pueden observar manifestaciones clínicas comunes, pero al mismo tiempo, muchos signos clínicos de estas condiciones difieren (Kozhokaru et al., 2020).

Existen signos confiables que permiten inclinarse hacia el diagnóstico de una crisis epiléptica, principalmente de etiología frontal, que incluyen el predominio de síntomas en la 2ª fase del sueño y no en la 3ª, corta duración de los episodios (< 2 min), aparición y fin de las manifestaciones brusca, patrones motores estereotipados (incluyendo manifestaciones hipercinéticas o automotoras, posicionamiento asimétrico tónico/distónico de las extremidades), muchos episodios por noche, despertar después de un episodio con poca confusión. El diagnóstico diferencial de parasomnia y ataques epilépticos requiere monitoreo de video-EEG o polisomnografía (Kozhokaru et al., 2020).

Por regla general, la ineficacia del tratamiento con fármacos anticrisis en la parasomnia es una característica importante del diagnóstico diferencial. Algunos estudios indican que el tratamiento, al reducir la actividad epiléptica, reduce la inestabilidad del sistema nervioso al despertar, reduciendo así el efecto provocador del despertar tanto sobre la actividad epiléptica como sobre los síntomas motores relacionados con el sueño (Kozhokaru et al., 2020).

6. Bruxismo

La Academia Estadounidense de Medicina del Sueño ha señalado al bruxismo como un trastorno del movimiento oromandibular relacionado con el sueño, durante el cual las personas que lo padecen pueden presionar y/o rechinar los dientes o empujar la mandíbula asociando síntomas circadianos, que pueden incluir tensión facial, dolor de cabeza y cuello e insomnio (Bulanda et al., 2021) (Pelaez et al., 2022).

Este trastorno puede estar en asociación con otros del sueño tales como apnea obstructiva del sueño, parasomnias, síndrome de piernas inquietas, mioclono mandibular y trastornos del movimiento ocular rápido. Las consecuencias primarias incluyen patología dental, disfunción de la articulación temporomandibular y dolores de cabeza matutinos. Por otro lado, el bruxismo puede ocurrir en asociación con un evento respiratorio (por ejemplo, una apnea obstructiva), ya sea antes o después, y generalmente mejora una vez que la apnea del sueño se trata adecuadamente (Bulanda et al., 2021) (Pelaez et al., 2022). Además, se ha descrito que existe una mayor prevalencia del bruxismo en pacientes con epilepsia al compararlos con la población general (Khachatryan et al., 2020).

Dado que el bruxismo es un fenómeno motor asociado a la excitación, podría ser un posible desencadenante de crisis en pacientes con epilepsia, por analogía con la apnea del sueño. Por otro lado, una mayor prevalencia de bruxismo en pacientes con epilepsia podría ser el resultado de alteraciones del sistema de excitación cerebral, características de la epilepsia (Khachatryan et al., 2020).

Sección V: Abordaje farmacológico de la epilepsia

En la actualidad, todos los medicamentos disponibles en la farmacoterapia de la epilepsia consiguen prevenir crisis, sin embargo, no han demostrado tener efecto modificador de enfermedad o propiamente en una reversión en seres humanos. La elección de terapia farmacológica debe integrar la mejor evidencia en eficacia, tolerabilidad, y efectividad de los medicamentos, además de la experiencia clínica de los médicos y de las preferencias y los valores de los pacientes (Abou, 2022) (Brigo, 2022) (Sequeira, 2023).

Por otra parte, es recomendable realizar monoterapia con otras alternativas o realizar terapia dual, cuando un anticrisis como monoterapia falla, ya sea por los efectos adversos o falla terapéutica. Aunque, una porción importante de pacientes con dos o más antiepilépticos continúan experimentando crisis, con efectos negativos que impactan su calidad de vida (Abou, 2022) (Brigo, 2022) (Sequeira, 2023).

Por ende, la constante investigación y el desarrollo de anticrisis nuevos es fundamental, para poder proporcionar mejor control, con adecuada tolerancia y que impacten de forma positiva en la enfermedad subyacente.

Mecanismos anticrisis

Los anticrisis funcionan con el principio general de bloquear y prevenir el inicio y la propagación eléctrica a nivel cerebral, que clínicamente se manifiestan y conceptualizan como las crisis clínicas por medio de varios mecanismos que modifican la actividad de los conductos iónicos o neurotransmisores, por lo que gran parte de los fármacos tienen efectos pleiotrópicos. Estos mecanismos se resumen en el cuadro (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023).

Tabla 4. Mecanismos de acción propuestos para los fármacos anticrisis. (Sequeira et al., 2023)

Blanco molecular y actividad	Fármaco	Consecuencias de su acción
Moduladores del canal de Na⁺ que: Potencian la inactivación rápida	PHT, CBZ, LTG, FBM, OXC, TPM, VPA, ESL, RUF, CBM	<ul style="list-style-type: none">• Bloquea la acción potencial de propagación• Estabiliza las membranas neuronales• ↓ Liberación de neurotransmisores, disparo focal y propagación de la convulsión.

Blanco molecular y actividad	Fármaco	Consecuencias de su acción
Potencian la inactivación lenta	LCM	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Adaptación de los picos de frecuencia • ↓ Acción potencial de ráfagas, disparo focal, y propagación de la convulsión • Estabiliza la membrana neuronal
Bloqueadores del canal Ca²⁺	ESM, VPA, LTG	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Liberación de neurotransmisores (tipos P y N) • ↓ Despolarización lenta (tipo T) y descargas pico ondas
α_{2δ} Ligandos	GBP, PGB	<ul style="list-style-type: none"> • Modula la liberación de neurotransmisores
Moduladores del receptor GABA_A alostérico	BZD, PB, FBM, PRM, TPM, CBZ, OXC, STP, CLB, CBM	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Hiperpolarización de la membrana y umbral de la convulsión • ↓ Disparo focal <p>Las BZD atenúan las descargas pico ondas PB, CBZ, OxCBZ—agravan las descargas pico ondas</p>
Inhibidores de la absorción de GABA/Inhibidores de GABA-transaminasa	TGB, VGB	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Niveles extra sinápticos de GABA e hiperpolarización de la membrana • ↓ Disparo focal • Descargas pico ondas agravadas
Antagonistas del receptor NMDA	FBM	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Neurotransmisión excitatoria lenta • ↓ Neurotoxicidad excitatoria aminoácidos • Retarda la epileptogénesis
Antagonistas del receptor AMPA/kainato	PB, TPM, PER	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Neurotransmisión excitatoria rápida y disparo focal
Potenciadores de la actividad del canal HCN	LTG	<ul style="list-style-type: none"> • Barreras grandes que hiperpolarizan y despolarizan las entradas • Suprime acciones para un inicio potencial por entradas dendríticas
Modulador alostérico positivo de KCNQ2-5	EZG	<ul style="list-style-type: none"> • Suprime ráfagas de potenciales de acción • Hiperpolariza potenciales de membrana
Ligando de la proteína SV2A	LEV, BRV	<ul style="list-style-type: none"> • Desconocido, puede disminuir la liberación de transmisores
Inhibidores de anhidrasa carbónica cerebral	ACZ, TPM, ZNS	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Corrientes mediadas por HCN

Blanco molecular y actividad	Fármaco	Consecuencias de su acción
		<ul style="list-style-type: none"> • ↓ Corrientes mediadas por NMDA • ↑ Inhibición mediada por GABA
Disrupción del almacenamiento vesicular y reversión de transportadores de serotonina	FFA	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ Potencia serotonina y • Metabolito activo norfenfluramina activa receptores de serotonina

Farmacología de anticrisis: Consideraciones generales

En primer lugar, es de suma importancia elegir el fármaco o la combinación, que sea adecuado para controlar las crisis, con un nivel admisible de efectos adversos. Por lo general, se logra un 50% de control completo de las crisis en los pacientes, mientras que en un 25% se puede mejorar más. (Smith et al., 2019) (Hilal et al., 2015) (Sequeira et al., 2023).

La respuesta terapéutica varía dependiendo del tipo, la causa y los otros factores de las crisis, por lo que diferentes anticrisis tienen diferentes espectros de eficacia, según los ensayos clínicos y recomendaciones. Por otra parte, no se puede ignorar los efectos adversos que van desde la perturbación mínima del SNC, hasta las ideas obsesivas e intentos de suicidio, anemia aplásica o insuficiencia hepática. Con el fin de minimizar los efectos secundarios se prefiere la terapia con un solo medicamento (Smith et al., 2019) (Hilal et al., 2015). Los efectos adversos de los anticrisis e interacciones medicamentosas se resumen en el cuadro (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Pero si las crisis no se controlan en presencia de concentraciones plasmáticas adecuadas, se prefiere reemplazarlo con otro anticrisis, en vez de administrar otro anticrisis simultáneamente. En pacientes donde coexisten dos tipos de crisis o más, va a ser necesario el uso de múltiples anticrisis (Smith et al., 2019) (Hilal et al., 2015) (Sequeira et al., 2023).

Aunque, para ciertos fármacos la concentración plasmática no guarda correlación con los efectos clínicos, el régimen terapéutico tiene que basarse en la valoración clínica de efectos y toxicidad. Varios de estos anticrisis interactúan con otros tipos de medicamentos por inducción

o inhibición, durante el metabolismo de las enzimas CYP y UGT del hígado. (Smith et al., 2019) (Hilal et al., 2015) (Sequeira et al., 2023).

Tabla 5. Espectro de eficacia de fármacos anticrisis. (Sequeira et al, 2023)

Medicamento anticrisis	Crisis focales	Crisis generalizadas tónico-clónicas	Crisis generalizadas de ausencia	Crisis generalizadas mioclónicas	Síndrome de Lennox-Gastaut/ Espasmos infantiles/ Síndrome de Dravet/ Esclerosis tuberosa
Brivaracetam	Ensayos de clase I	Desconocido	Desconocido	Desconocido	
Carbamazepina	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	No efectivo	No efectivo	
Cannabidiol	Ensayos de clase IV	Desconocido	Desconocido	Desconocido	
Cenobamato	Ensayos de clase I	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet y esclerosis tuberosa en ensayos clase I
Clobazam	Sugerido, no aprobado en ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Síndrome de Lennox-Gastaut en ensayos clase I
Eslicarbazepina	Ensayos de clase I	Desconocido	No efectivo	No efectivo	
Etosuximida	No efectivo	No efectivo	Ensayos de clase I	No efectivo	
Felbamato	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Desconocido	Desconocido	Síndrome de Lennox-Gastaut en ensayos clase I
Fenfluramina	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Síndrome de Dravet en ensayos clase I
Gabapentina	Ensayos de clase I	No efectivo	No efectivo	No efectivo	
Lacosamida	Ensayos de clase I	Desconocido	No efectivo	No efectivo	

Medicamento anticrisis	Crisis focales	Crisis generalizadas tónico-clónicas	Crisis generalizadas de ausencia	Crisis generalizadas mioclónicas	Síndrome de Lennox-Gastaut/ Espasmos infantiles/ Síndrome de Dravet/ Esclerosis tuberosa
Lamotrigina	Ensayos de clase I	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	variable	Síndrome de Lennox-Gastaut en ensayos clase I
Levetiracetam	Ensayos de clase I	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Ensayos de clase I	
Oxcarbazepina	Ensayos de clase I	Desconocido	No efectivo	No efectivo	
Perampanel	Ensayos de clase I	Ensayos de clase I	Desconocido	Evidencia clase IV	
Fenobarbital	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	No efectivo	Evidencia clase IV	
Fenitoína	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	No efectivo	No efectivo	
Pregabalina	Ensayos de clase I	No efectivo	No efectivo	No efectivo	
Rufinamida	Ensayos de clase I, no aprobado por FDA	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Desconocido	Desconocido	Síndrome de Lennox-Gastaut en ensayos clase I
Estiripentol	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Desconocido	Síndrome de Dravet en ensayos clase I
Tiagabina	Ensayos de clase I	No efectivo	No efectivo	No efectivo	
Topiramato	Ensayos de clase I	Ensayos de clase I	No efectivo in ensayos clase I	Desconocido	Síndrome de Lennox-Gastaut en ensayos clase I
Valproato	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I
Vigabatrina	Ensayos de clase I	No efectivo	No efectivo	No efectivo	Ensayo de clase I en espasmos infantiles

Medicamento anticrisis	Crisis focales	Crisis generalizadas tónico-clónicas	Crisis generalizadas de ausencia	Crisis generalizadas mioclónicas	Síndrome de Lennox-Gastaut/ Espasmos infantiles/ Síndrome de Dravet/ Esclerosis tuberosa
Zonisamida	Ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	Sugerido, no comprobado en ensayos de clase I	

Tabla 6. Efectos adversos e interacciones medicamentosas de fármacos anticrisis. (Sequeira et al., 2023)

Anticrisis	Efectos adversos	Interacciones
Lacosamida	Mareo, náuseas, vómito, diplopía, fatiga, sedación, prolongación del intervalo PR	Su concentración se reduce con inductores enzimáticos A
Gabapentina	Insomnio, mareo, ataxia, cansancio, ganancia de peso, edema y mioclonías, enlentecimiento cognitivo en adultos mayores y labilidad emocional en niños.	Ninguna/ mínima
Pregabalina	Mareos, somnolencia, aumento de apetito, ganancia de peso y edema periférico, dosis altas puede causar mioclonía.	Ninguna/ mínima
Carbamazepina	Náuseas, mareos, sedación, cansancio, hiponatremia, causar visión borrosa, diplopía, nistagmos, inestabilidad, incoordinación y tremor. Ganancia de peso y disminución en densidad ósea. 10 a 20% puede haber leve leucopenia, anemia aplásica (1 en 200,000). Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, síndrome similar al lupus, hepatotoxicidad y síndrome de hipersensibilidad con fiebre. Gestación se ha asociado con mayor riesgo de espina bífida.	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A. Aumenta con inhibidoras como eritromicina, propoxifeno, isoniazida, cimetidina y fluoxetina.
Oxcarbazepina	Igual a la carbamazepina	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A. Puede aumentar el difenilhidantoinato y disminuir concentración de anticonceptivos. No afectados por inhibidores de CYP3A4
Eslicarbazepina	Mareo, somnolencia, cefalea, diplopía, náuseas, vómito, fatiga, ataxia, e hiponatremia.	Inductor débil de la vía CYP3A4 potencialmente disminuye

Anticrisis	Efectos adversos	Interacciones
		concentraciones plasmáticas de estrógeno y otras moléculas. Débil inhibidor de la vía CYP2C19, incrementa la concentración sérica de fenitoína y otros fármacos.
Fenitoína	Ataxia, incoordinación, disartria, nistagmos, diplopía, hiperplasia gingival, acné, hirsutismo, atrofia cerebelar, disminución de densidad ósea, anemia, y neuropatía periférica.	Potente inductor enzimático del sistema P450, interacciones con otros fármacos que pueden aumentar o disminuir su concentración como son amiodarona, antifúngicos azoles, isoniazida, fluoxetina y fluvoxamina.
Fenobarbital	Sedación, disminución de concentración y cambios de estado ánimo, en especial depresión. En niños puede causar hiperactividad. disminución de densidad ósea, contracciones de Dupuytren, Fibromatosis plantar y hombro congelado. No este recomendado en el embarazo, por el alto riesgo de malformaciones cardiacas, disminución cognitiva e hipoprotrombinemia con hemorragia en fetos.	Inductor de la CYP, puede reduce concentraciones de otros anticrisis
Tiagabina	Mareos, astenia, nerviosismo, temor, depresión y labilidad emocional.	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A
Cenobamato	Somnolencia, mareos, y fatiga. raramente síndrome de DRESS (Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos)	Su concentración es reducida por enzimas inductoras. es un inhibidor de la CYP2C19 y reduce el aclaramiento de la fenitoína, fenobarbital, y los metabolitos activos de clobazam. Un inductor de la CYP3A4, con capacidad de reducir concentraciones plasmáticas de carbamazepina, lamotrigina, y la eficacia de los anticonceptivos orales
Brivaracetam	Somnolencia, mareos y fatiga. Irritabilidad	Inductores enzimáticos aumentan su eliminación. pueden aumentar el epóxido de carbamazepina y también fenitoína
Vigabatrina	Sedación, fatiga, mareos, ataxia, irritabilidad, cambios de conducta, psicosis, depresión, y ganancia de peso. Constricción concéntrica	Ninguna/ mínima

Anticrisis	Efectos adversos	Interacciones
	bilateral del campo visual (progresiva y permanente en un 30% a 40% de los individuos).	
Etosuximida	Náuseas, molestias abdominales, anorexia, vómitos, diarrea, somnolencia, insomnio, nerviosismo, mareos, fatiga, ataxia, cambios de conducta, cefalea, psicosis, depresión y alucinaciones. Más raros rash, síndrome de Stevens-Johnson, Lupus eritematoso sistémico, anemia aplásica rara, trombocitopenia, agranulocitosis y tiroiditis autoinmune rara.	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A. Aumento de la concentración por valproato
Rufinamida	Mareo, fatiga, somnolencia, cefalea, y vómitos. Capaz de causar acortamiento de intervalo QT	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A. La concentración aumenta con valproato
Estiripentol	Somnolencia, anorexia, náuseas, hipotonía y pérdida de peso	Causa elevación de N-desmetilclobazam (metabolito activo de clobazam) y puede causar elevación de las concentraciones de valproato
Cannabidiol	Sedación, fatiga, disminución en apetito y diarrea. Es capaz de aumentar enzimas hepáticas.	Aumenta aclaramiento en presencia de inductores y disminuido por inhibidores de CYP2C19 y CYP3A4. Puede aumentar la concentración de N-desmetilclobazam
Fenfluramina	Disminución en el apetito, fatiga, somnolencia, disminución de peso. Raramente a altas dosis enfermedades valvulares o hipertensión pulmonar.	La concentración plasmática de fenfluramina aumenta con la coadministración de estiripentol y clobazam
Benzodiazepinas	Somnolencia y letargia, que mejora con el tiempo. nistagmos, incoordinación, inestabilidad y disartria.	Inhibidores de la CYP2C19 (felbamato, cannabidiol y cenobamato), resultan en acumulación de N-desmetilclobazam (metabolito activo del clobazam) y aumentando el efecto de sedación
Felbamato	Anemia aplásica (1 in 5000 a 1 en 8000 pacientes) y falla hepática (1 en 26,000 a 1 en 54,000 pacientes). Pérdida de peso e irritación gastrointestinal.	Inhibidor de CYP2C19, CYP1A2, y β -oxidación, inhibe el metabolismo del fenobarbital, fenitoína, valproato, epóxido de carbamazepina, N-desmetilclobazam y Warfarina. Débil inductor del CYP3A4, disminuye niveles de

Anticrisis	Efectos adversos	Interacciones
		carbamazepina y la eficacia de anticonceptivos orales
Lamotrigina	Mareo, visión borrosa, diplopía, inestabilidad, náuseas, vómitos, cefalea, y tremor. síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica toxica, síndrome de hipersensibilidad, y linfocitosis hemofagocítica.	Asociado con una tasa menor de teratogenicidad. Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A y anticonceptivos orales. Aumento de la concentración por valproato
Levetiracetam	Somnolencia, mareos, astenia, depresión, ansiedad, y raramente psicosis. irritabilidad y hostilidad con mayor frecuencia en niños.	Ninguna significativa conocida
Zonisamida	Sedación, ataxia, mareos, náuseas, fatiga, agitación, irritabilidad, pérdida de peso, anorexia, y nefrolitiasis. Enlentecimiento cognitivo y dificultad de concentración. Raramente depresión, psicosis y rash (síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica toxica). Oligohidrosis, hipertermia, y acidosis metabólica raramente ocurren (más comunes en niños).	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A
Topiramato	Sedación, fatiga, mareos, ataxia, depresión, disminución de apetito y pérdida de peso, y nefrolitiasis. Enlentecimiento cognitivo, disminución de la atención y la memoria, deterioro de la función ejecutiva, dificultad de buscar palabras y reducción de fluidez verbal. Defectos congénitos en recién nacidos (4% en hendiduras bucales).	Moderada actividad inductora de la CYP3A4 reduce la eficacia de contraceptivos orales y leve inhibición del CYP2C19
Valproato	Irritación gástrica con náuseas, vómitos, anorexia, diarrea, fatiga, somnolencia, temblor, aumento de peso, pérdida de cabello, edema periférico y confusión. Trombocitopenia dependiente de dosis. Síndrome de ovario poliquístico, hiperandrogenismo, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Parkinsonismo reversible, trastornos de la marcha, demencia y atrofia cerebral.	Potente inhibidor, reduce el aclaramiento de fenobarbital, lamotrigina, rufinamida y carbamazepina. Mayor riesgo teratogénico y de malformaciones, que otros anticonvulsivantes. Reducción en función cognitiva, verbal y autismo. Complicaciones mortales y raras son la hepatotoxicidad y pancreatitis
Perampanel	Raros, está el comportamiento adverso, como hostilidad, agresión, pensamientos y conductas suicidas, esto es independiente de la historia clínica del trastorno psiquiátrico.	Disminución de la concentración con inductores enzimáticos A. Acelera el metabolismo de levonorgestrel, uno de los

Anticrisis	Efectos adversos	Interacciones
		componentes de los anticonceptivos orales

Anticrisis De Espectro estrecho

Lacosamida

El mecanismo de acción se basa en bloqueo de canales de sodio, potenciando la inactivación lenta, en contraste a la mayoría de los anticrisis que potencian la inactivación de canales rápidos de sodio. Está disponible en formulaciones orales y parenterales. La biodisponibilidad oral es excelente, la unión proteica no es clínicamente significativa. La lacosamida es convertida en el hígado a metabolitos inactivos, pero aproximadamente el 40% es eliminada sin cambios en orina. La vida media es de 13 horas. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

La lacosamida está indicada como monoterapia o terapia adyuvante para crisis focales o como terapia adyuvante en crisis generalizadas tónico-clónicas en pacientes ≥ 4 años, no es efectiva contra crisis generalizadas de ausencia y mioclónicas. La formulación parenteral está indicada en corto plazo para recambio cuando la administración oral no es posible. Cuando se usa como terapia adyuvante con anticrisis que no sean bloqueadores de canales de sodio, pueden tener mayor eficacia y tolerancia (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Gabapentina

La gabapentina se une a la subunidad alpha-2-delta de los canales de calcio dependientes de voltaje, reduciendo el flujo de calcio y la liberación de neurotransmisores asociados con estados de hiperexcitabilidad, está disponible solo en preparación oral. La biodisponibilidad es baja y variable entre personas y hasta en la misma persona. Esto se debe a que el sistema de transporte activo del intestino es saturable, los aumentos en dosis disminuyen la biodisponibilidad. La unión a proteína es despreciable y es eliminada sin cambios en orina. También tiene una vida media de 5 a 7 horas, no tiene interacciones farmacológicas conocidas, solo posible interferencia de absorción por antiácidos. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023)

Sin embargo, tiene un espectro estrecho contra crisis focales y puede causar exacerbaciones mioclónicas. Tiene aprobación por la FDA para tratamiento de neuralgia post herpética. Puede ser usado como tratamiento adyuvante para crisis focales. Frecuentemente es elegido por su

beneficio anecdótico para tratamientos de cefalea, otros dolores y beneficio para el sueño (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Pregabalina

Ostenta un mecanismo de acción similar al descrito por la gabapentina. Solo está disponible en preparación oral. A diferencia de gabapentina, la pregabalina tiene muy buena biodisponibilidad oral, independiente de la dosis. No tiene unión a proteínas, tampoco es metabolizada en humanos y no tiene interacciones conocidas. Es eliminada en orina sin cambios y con una vida media de 6 horas (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

La indicación oficial por la FDA es de terapia adyuvante para crisis focales. Al igual que la gabapentina, la pregabalina tiene un espectro estrecho de eficacia contra crisis focales y es capaz de exacerbar las crisis generalizadas mioclónicas y de ausencia. También tiene indicación por la FDA para dolor neuropático asociado a neuropatía periférica por diabetes, neuralgia post herpética, fibromialgia y dolor neuropático asociado con lesiones de médula espinal (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023)

Carbamazepina

El mecanismo de acción se da por el bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje, reduciendo la alta frecuencia de despolarización. Está disponible para vía oral con buena biodisponibilidad, y parenteral cuando la vía oral es contraindicada. La carbamazepina es metabolizada en el hígado por la enzima CYP3A4, el metabolito más importante es la carbamazepina-10, 11-epoxido, el cual es responsable de ciertos efectos adversos. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023)

Es efectivo contra crisis focales y generalizadas tónico-clónicas. Aunque, puede exacerbar crisis de ausencia, mioclónicas y atónicas, por lo que tampoco es una buena opción en epilepsia generalizada idiopática, está indicado para neuralgia del trigémino, manía aguda y trastorno bipolar (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Por un tiempo, la carbamazepina fue el tratamiento estándar para crisis focales, porque en grandes ensayos demostró un balance adecuado en eficiencia y tolerancia. Ningún fármaco ha demostrado ser más efectivo que la carbamazepina, pero su uso ha ido disminuyendo con la introducción de nuevos anticonvulsivantes con mejores ventajas farmacocinéticas y menor

inducción enzimática. Aun así, continúa siendo buena opción económica, por su costo en comparación a otros (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Oxcarbapentina

Análogo estructural de la carbamazepina, estas pequeñas diferencias resultan en grandes modificaciones en el metabolismo y las vías de inducción, también se une a canales de sodio, inhibiendo las frecuencias altas de despolarización, solo está disponible en preparación oral con excelente biodisponibilidad. Continúa su metabolismo hacia derivados de mono hidroxilado con dos enantiómeros, el S-licarbapentina, responsable de la mayor actividad anticonvulsivante y el R-licarbapentina, el menos activo y contribuye más a los efectos adversos (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

En la actualidad, está aprobado como primera línea como monoterapia para crisis focales. En múltiples ensayos ha comprobado ser igual en eficacia a fenitoína y carbamazepina con superior tolerancia. Aunque, la combinación de oxcarbapentina con otros clásicos bloqueadores de canales de sodio, como carbamazepina, lamotrigina y fenitoína, puede limitar su tolerancia por mareos, diplopía y ataxia. También es capaz de exacerbar las crisis de ausencia, mioclónicas y debería ser evitada en epilepsias generalizadas (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Eslicarbapentina

La eslicarbapentina fue aprobada en los Estados Unidos el 2014, representa la tercera generación relativa de la carbamazepina y la oxcarbapentina. Es un profármaco que rápidamente se convierte en el metabolito activo S-licarbapentina, conocido como eslicarbapentina, es el enantiómero activo del mono hidroxilado derivado de oxcarbapentina. La eslicarbapentina actúa bloqueando el canal de sodio y estabilizando los canales de sodio dependiente del voltaje en estado inactivo (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Además, está disponible solo en preparación oral, es metabolizado en compuestos inactivos y más del 50% es excretado en orina sin cambios. La vida media de eslicarbapentina es de 12 a 20 horas en plasma y 20 a 24 horas en líquido cefalorraquídeo, esto justifica su dosis única diaria. A diferencia de la oxcarbapentina, la eslicarbapentina no tiene picos en líquidos cefalorraquídeo,

se sospecha que esto puede contribuir a los efectos adversos agudos (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023) (Sequeira et al., 2023).

Realmente, este fue el primer tratamiento adyuvante aprobado por el FDA para crisis focales. Al igual que la oxcarbazepina se debe evitar en las epilepsias generalizadas idiopáticas, idealmente se debe evitar combinar con fármacos clásicos de canales de sodio, esto es menos problemático con la lamotrigina que con la carbamazepina. Si se puede considerar una monoterapia de primera línea para crisis focales por su tolerancia, aunque su costo puede ser uno de los obstáculos (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023).

Fenitoína

El mecanismo de acción principal se da por la unión al canal de sodio, con el fin de prolongar el estado inactivo. De esta forma reduce las altas frecuencias de despolarizaciones y aun así permite que ocurran los potenciales de acción normales. Está disponible en presentaciones orales y parenterales, mientras que su profármaco fosfenitoína está disponible en presentaciones parenterales e intramusculares (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

La biodisponibilidad es afectada por antiácidos de calcio y alimentaciones por sonda nasogástrica, también se une altamente a proteínas hasta en un 90%. Es metabolizado de forma hepática, principalmente por el citocromo P450 (CYP) 2C9 y en menor grado CYP2C19. El metabolismo es saturable, resultando en una cinética no lineal, conforme la concentración sérica incrementa, alcanza un punto dentro del rango terapéutico recomendado donde la vida media aumenta y a dosis más altas del rango terapéutico aumentará de forma desproporcional los niveles plasmáticos (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

La fenitoína es efectiva contra crisis focales y generalizadas tónico-clónicas. Pero no contra crisis generalizadas mioclónicas o de ausencia y hasta puede exacerbarlas, por lo que no es de elección en epilepsia generalizada idiopática (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Las preparaciones IV pueden estar asociadas a reacciones locales, incluyendo dolor tipo quemante, flebitis, celulitis, y raramente síndrome de guante morado. La administración intramuscular está contraindicada por su absorción errática y formación de abscesos estériles. Por otra parte, su profármaco fosfenitoína es preferida para uso parenteral, por tener menor reacción local. Además de tener mejor absorción intramuscular en casos de no contar con vía

intravenosa. Tanto la fenitoína como la fosfenitoína se han asociado con hipotensión y arritmias, por lo que se recomienda monitorear con electrocardiogramas y la presión arterial (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

En breve, el uso de la fenitoína ha disminuido porque actualmente se dispone de anticrisis con mejor perfil farmacocinético y tolerancia. Otras razones por su desuso son la estrecha ventana terapéutica y los desafíos en mantener concentraciones terapéuticas sin producir toxicidad por la cinética no linear y absorción variable (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Fenobarbital

El mecanismo de acción se da por la unión con el receptor de GABAA, prolongando la apertura de canales de cloro. También tiene baja unión a proteínas, pero la mayoría de su metabolismo es hepático. Además, es un potente inductor de la enzima hepática P450, lo cual acelera el metabolismo de otros medicamentos dependientes de esta vía y anticrisis concomitantes, resultando en una reducción en concentraciones plasmáticas (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

El fenobarbital es efectivo en crisis focales, y tónico-clónicas, pero no para crisis de ausencia, está disponible en preparaciones orales y parenterales. Presenta una excelente biodisponibilidad oral, pero la presentación parenteral es efectiva para el estatus epiléptico. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Debido a su inducción enzimática y efectos adversos es infrecuente su uso de primera línea en países desarrollados, excepto en crisis neonatales, aunque por su bajo costo y amplia disponibilidad es una opción económica en países en vías de desarrollo (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023).

Tiagabina

Es un inhibidor de la recaptura de GABA en la sinapsis. Solo está disponible en preparación oral y con una excelente biodisponibilidad. El 96% va unido a proteínas, pero es de limitada importancia porque las decisiones de la dosificación no son dependientes de los niveles y las concentraciones séricas son tan bajas que no compiten significativamente por el sitio de unión con proteínas. Es extensamente metabolizado por el hígado, con una vida media de 7 a 9 horas

en monoterapia, acortado a 2 a 5 horas en presencia de inductores de enzimas (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Solo tiene un espectro estrecho efectivo contra las crisis focales. Aun así, es capaz de exacerbar crisis generalizadas de ausencia y mioclónicas. También puede estar asociado a estatus epilépticos no convulsivo o encefalopatía. Por estas razones, se reserva solo como una terapia adyuvante para las crisis focales. Entre los usos sin etiquetas está el manejo de la espasticidad en la esclerosis múltiple, tratamiento de las adicciones y aumento de la proporción del sueño profundo (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Cenobamato

Bioquímicamente es un carbamato de alquilo, con dos mecanismos de acción. El primero por bloqueo de canales de sodio, atenuando la corriente persistente de sodio. El segundo es potenciando la actividad de GABA por la modulación positiva alostérica del receptor GABAA, uniéndose en un sitio no benzodiazepínico. El cenobamato tiene buena biodisponibilidad del 3% a 8%, y la unión a proteínas del 60% no es clínicamente relevante (Abou, 2022) (Lattanzi et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Además, es metabolizado extensamente por glucuronidación y oxidación. Luego es excretado predominantemente como metabolito inactivo en orina. La vida media es de 50 a 60 horas, lo cual justifica la dosis única diaria (Abou, 2022) (Lattanzi et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Por lo tanto, el cenobamato fue aprobado por FDA en noviembre 2019 para el tratamiento de crisis focales en adultos e introducido al mercado en mayo 2020. La eficacia de este como tratamiento adyuvante fue excepcional, que tiene una alta tasa libre de crisis en comparación a otros medicamentos que se hayan reportado en los últimos 30 años. Esto, más la seguridad por experiencia acumulada respaldan su uso temprano para tratar epilepsias resistentes a fármacos. (Abou, 2022) (Lattanzi et al., 2020) (Sequeira et al., 2023)

Brivaracetam

Relacionado al levetiracetam a nivel estructural, y con similar mecanismo de acción centrado con la unión a SV2A, pero presentando una afinidad 20 veces mayor y gran selectividad, además de tener mayor permeabilidad cerebral que levetiracetam. Está disponible en formulaciones

orales y IV, tiene una excelente biodisponibilidad oral y esta débilmente unida a proteínas plasmáticas con una vida media de 7 a 8 horas. Es excretado por vía renal tras extenso metabolismo, principalmente por hidrólisis y en menor grado por hidroxilación por la CYP2C19. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023)

Aunque, tiene un amplio espectro de eficacia en los modelos preclínicos, los ensayos de Clase I solo se han realizado en pacientes con crisis focales, pero los datos de estudios abiertos respaldan su eficacia en crisis generalizadas, especialmente epilepsia mioclónica juvenil (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

El Brivaracetam está aprobado por la FDA como tratamiento adyuvante y monoterapia para crisis parciales en pacientes ≥ 4 años. Tampoco es efectivo cuando se combina con levetiracetam y según los estudios libres de etiqueta, cuando se presentan los efectos adversos del comportamiento por levetiracetam, el cambio a brivaracetam puede mejorar estos. La presentación IV ha sido explorada como tratamiento en estatus epiléptico por su superioridad en permeabilidad cerebral (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023).

Vigabatrina

Es un inhibidor irreversible de GABA transaminasa, enzima responsable de degradar GABA, esto resulta en la acumulación de GABA. Está disponible en formulación oral, con excelente biodisponibilidad y sin unión a proteínas. No es significativamente metabolizado, pero es un débil inductor de CYP2C9, y es eliminado en orina sin cambios. La vida media es de 10.5 horas en adultos y 5 a 6 horas en infantes. Aun así, el tiempo de acción supera la concentración plasmática (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

La vigabatrina tiene un espectro estrecho efectivo contra crisis focales. Aunque, puede empeorar crisis de ausencia, y mioclónicas en epilepsia generalizadas idiopáticas. Además, es efectivo contra espasmos infantiles, en particular los de esclerosis tuberosa. (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023)

El uso de vigabatrina está reservado como terapia adyuvante en individuos que han fallado varios tratamientos alternativos y para monoterapia en espasmos infantiles. Por su toxicidad visual, la valoración visual cada 3 meses es recomendada, y solo se debería continuar si presenta beneficio considerable en los primeros 3 meses (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Etosuximida

Para empezar, es un bloqueador de canales de calcio tipo T, que son predictores de la eficiencia contra crisis de ausencia. Tiene excelente biodisponibilidad oral, mayor del 90% y la unión a proteínas es muy poca. Es extensamente metabolizada en el hígado, con una vida media de 30 a 60 horas (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Por lo general, es el medicamento de elección para epilepsias de ausencia. Presenta un estrecho espectro terapéutico solo para el tratamiento de crisis de ausencia (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Rufinamida

Es un bloqueador de canal de sodio, prolonga la inactivación lenta, aunque otros mecanismos adicionales existen sin estar claros y solo está disponible en presentación oral. Su biodisponibilidad es excelente con los alimentos, pero en ausencia de alimentos es disminuida, la unión a proteínas no es significativa. Es metabolizado por hidrólisis de enzimas a un metabolito inactivo y eliminado en orina. La vida media es aproximadamente de 6 a 10 horas. Es un débil inhibidor de la CYP2E1 y un débil inductor de la CYP3A4 y del uridinadifosfato glucuroniltransferasa (UDPGT) (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

No solo es un anticrisis de amplio espectro, sino que además tiene aprobación como terapia adyuvante para crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en poblaciones pediátricas ≥ 1 año y adultos (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Estiripentol

Aprobado por la FDA para tratar crisis asociadas con el síndrome de Dravet, en particular pacientes ≥ 2 años que son tratados con clobazam. El posible mecanismo de acción involucra la modulación alostérica de los receptores de GABAA, previniendo la recaptura de GABA, e inhibiendo actividad enzimática, que resulta en concentraciones aumentadas de clobazam y de su metabolito activo (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Además, el estiripentol tiene buena biodisponibilidad y el 99% es unido a proteínas. La vida media es dependiente de dosis, los aumentos de dosis prolongan la vida media. También en pacientes pediátricos con síndrome de Dravet, los aumentos de peso prolongan la vida media.

Es un inhibidor de varias enzimas hepáticas, especialmente la CYP2C9 y CYP2C19 (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Actualmente, está solo indicado como tratamiento adyuvante para pacientes con síndrome de Dravet con el clobazam como tratamiento principal. Debido a la alta probabilidad de interacciones, se debe ajustar medicamentos concomitantes según necesidad (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Cannabidiol

En noviembre 2018 es introducido al mercado en Estados Unidos, es un cannabinoide que no interactúa con receptores CB1 y no comparte las propiedades psicoactivas del tetrahidrocannabinol. Se desconoce los mecanismos de acción exactos, pero puede potenciar la actividad GABA a través de modulación alostérica de receptores de GABAA y potenciando las corrientes a bajas concentraciones de GABA, también tiene un posible rol en la modulación del calcio intracelular (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023).

Solo está disponible en preparación oral, las comidas ricas en grasa aumentan su biodisponibilidad y está altamente unida a proteínas. Es metabolizado en el hígado, principalmente por las enzimas CYP2C19 y CYP3A4 y luego convertidos en metabolitos inactivos (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023).

Actualmente, la indicación por la FDA es para tratamiento de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, o esclerosis tuberosa en pacientes ≥ 1 año. Además, los ensayos de etiqueta abierta sugieren que tiene eficacia contra otras formas de epilepsia (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023).

Fenfluramina

Es un medicamento reutilizado, originalmente lanzado como supresor del apetito en 1970 y usado en combinación con fentermina. Eventualmente, fue retirado por reportes de anomalías de las válvulas cardiacas (engrosamiento, fibrosis y retracción de válvulas) e hipertensión pulmonar. Aun así, los beneficios observados con pacientes epilépticos resultaron en una revaloración como medicamento anticonvulsivante (Abou, 2022) (Gogou et al., 2021) (Sequeira et al., 2023).

El mecanismo de acción se da por un aumento de serotonina por disrupción del almacenamiento vesicular y revirtiendo la función de transportadores de serotonina. En adición, los metabolitos activos se unen y activan receptores de serotonina. Uno de ellos es la norfenfluramina, el cual es convertido en metabolitos inactivos. Además, la vida media es aproximadamente de 20 horas y tiene importantes interacciones farmacológicas. (Abou, 2022) (Gogou et al., 2021) (Sequeira et al., 2023).

Actualmente, está aprobado para el tratamiento de crisis asociadas con síndrome de Dravet en pacientes ≥ 2 años. Actualmente se investiga como tratamiento en el síndrome de Lennox-

Gastaut. Los efectos a largo plazo en el desarrollo neurológico requieren más investigación. (Abou, 2022) (Gogou et al., 2021) (Sequeira et al., 2023)

Espectro amplio

Benzodiazepinas

En primer lugar, actúa principalmente en los receptores de GABAA, aumentando la frecuencia de apertura de los canales de cloro. El clobazam es el único 1,5-benzodiazepina, en referencia a la posición de los átomos de nitrógeno en el anillo heterocíclico; las otras benzodiazepinas son 1,4-benzodiazepinas. Solo el clonazepam y el clobazam se discutirán acá, porque son usados en el manejo crónico de epilepsia. Ambos están disponibles en preparaciones orales, con buena biodisponibilidad oral y con alta unión a proteínas y tienen largas vidas medias, justificando la dosis diaria única. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023)

Ambos clonazepam y clobazam usualmente son usados como terapia adyuvante y tienen limitada data para usar en monoterapia. También, son agentes de amplio espectro, aunque la indicación por FDA está limitada a crisis generalizadas. La indicación por la FDA para la clobazam es como tratamiento adyuvante de crisis asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes \geq de 2 años. La eficacia como tratamiento adyuvante en epilepsia focal y epilepsia general resistente a drogas está reportada como evidencia clase IV. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Felbamato

Este fármaco posee múltiples mecanismos de acción, entre estos antagonismos en el receptor NMDA, bloqueo de canales de sodio y potencia los efectos de GABA. Está disponible en preparación oral, con excelente biodisponibilidad, no tiene unión proteica significativa. Posee vida media de 20 a 23 horas, y es metabolizado en el hígado a metabolitos inactivos. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023)

Además, es un agente de amplio espectro, efectivo contra las crisis focales y generalizadas en el síndrome de Lennox-Gastaut. Los efectos más comunes son irritación gastrointestinal con anorexia, náusea y vómitos, los cuales pueden ser reducidos con la administración de alimentos.

Otros efectos adversos pueden ser el insomnio, irritabilidad, cefalea, y pérdida de peso. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

A pesar, de tener aprobación como monoterapia, no está indicado como primera línea por los serios efectos tóxicos idiosincráticos, por lo que se consideran como terapia adyuvante o monoterapia, cuando otros fármacos más apropiados y seguros han fallado (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023).

Lamotrigina

El mecanismo de acción se da por el bloqueo de canales de sodio, pero tiene otros mecanismos desconocidos que podrían explicar su eficacia contra crisis de ausencia, solo está disponible en preparaciones oral. Tiene una excelente biodisponibilidad oral, sin unión a proteínas significativa. De hecho, es extensamente metabolizada en el hígado, principalmente por glucuronidación y luego es eliminado en orina. Como monoterapia tiene vida media de 24 horas, el doble de vida media cuando es combinado con el valproato, y se disminuye a la mitad cuando es usado con inductores enzimáticos. Los estrógenos y el embarazo aumentan la eliminación de lamotrigina (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Por otra parte, la lamotrigina es un anticrisis de amplio espectro, aunque las indicaciones por FDA están limitadas para crisis focales, generalizadas tónico-clónicas y del síndrome de Lennox-Gastaut. Es menos efectivo contra crisis de ausencia en comparación al valproato y la etosuximida. En ciertos pacientes puede tratar crisis mioclónicas, pero en otros puede exacerbarlas. Además, tiene indicación por FDA para tratamiento de mantenimiento en trastorno bipolar I. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023)

Es un importante medicamento de primera línea para las crisis focales, y generalizadas tónico-clónicas. Varios ensayos favorecen a la lamotrigina sobre otros anticonvulsivantes por su balance de tolerancia y eficacia, pero es inferior al valproato para epilepsias generalizadas idiopáticas e inferior a etosuximida para crisis de ausencia. La lamotrigina es menos sedante y tiene menos efectos adversos cognitivos que los anticrisis tradicionales. La combinación de valproato puede ser sinérgica con mejor eficacia que lo previsto (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Levetiracetam

El mecanismo principal se da por la unión con las vesículas sinápticas de la proteína SV2A, esto resulta en una forma no específica de disminuir la liberación de neurotransmisores en estados hiperactivos, e inhibe canales de calcio, y la liberación de calcio intracelular. También está disponible en presentaciones orales y formulaciones IV. Con excelente biodisponibilidad oral, y muy poca unión a proteínas. No tiene metabolismo hepático, el 66% es excretado sin cambios en orina, y el resto es hidrolizado a componentes inactivos, tiene una vida media de 6 a 8 horas, y se desconoce las interacciones farmacológicas significantes (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

El levetiracetam es un anticrisis de amplio espectro, efectivo contra crisis generalizadas tónico-clónicas, y mioclónicas, es el único anticrisis con evidencia Clase I con eficacia para crisis mioclónicas. Aunque, no es aprobado por la FDA, pero sí por Europa como monoterapia, es usado ampliamente como primera línea para las crisis focales y generalizadas tónico-clónicas. Es excelente como tratamiento adyuvante, por su seguridad y ausencia de interacciones. La presentación IV es usada como una segunda línea en estatus epilépticos. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Zonisamida

Con relación y semejanza estructural a las sulfonamidas. Tiene múltiples mecanismos de acción, incluyendo el bloqueo tipo T de canales de calcio, y bloqueo de canales de sodio. Solo está disponible como preparación oral y con excelente biodisponibilidad, la unión a proteínas no es clínicamente significativa. A pesar de ser metabolizada en hígado hasta metabolitos inactivos, no es inductor o inhibidor de enzimas hepáticas. Contiene una larga vida media de 60 horas. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023)

La zonisamida es considerado un anticrisis de amplio espectro, aunque solo ensayos de clase I han sido realizados en crisis focales. En Europa está indicado como monoterapia inicial para crisis focales y en Japón como monoterapia para crisis generalizadas, la indicación por FDA es de uso como adyuvante para crisis focales en adultos. Raramente es la primera opción inicial de monoterapia por sus efectos adversos cognitivos. Aun así, por la larga vida media, reduce el impacto de dosis olvidadas (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Topiramato

Para comenzar, el topiramato tiene múltiples mecanismos de acción como antagonismo de α -amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol-4-propiónico (AMPA)/receptores de kainato, aumento de actividad GABA, bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje, y activa una corriente de K⁺ hiperpolarizante (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Actualmente, está disponible en preparación oral, con excelente biodisponibilidad por dicha vía, no tiene unión proteica significativa. Es parcialmente metabolizado en el hígado, con un 70% de eliminación sin cambios en orina. La vida media es aproximadamente de 21 horas. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023)

Sin embargo, es un anticrisis de amplio espectro, efectivo contra crisis focales, y generalizadas tónico-clónicas. La FDA han aprobado su uso para profilaxis de migraña y pérdida de peso con las preparaciones que se combinan con fentermina. Otro uso fuera de etiqueta es en el trastorno bipolar (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

A pesar de contar con la aprobación de la FDA para usar como monoterapia en crisis focales, y generalizadas tónico-clónicas, no es el fármaco de primera opción por sus efectos adversos cognitivos. Al menos que exista una comorbilidad que lo justifique como obesidad o migraña. Aun así, es efectivo como adyuvante para crisis focales y generalizadas en el síndrome de Lennox-Gastaut. (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023)

Valproato

Este anticrisis tiene varios mecanismos de acción, entre ellos potencia el bloqueo de canales de calcio tipo T (predictores de eficiencia contra crisis de ausencia) y bloqueos de canales de sodio, está disponible en preparaciones orales y parenterales, la biodisponibilidad oral es casi completa. Se une altamente a proteínas aproximadamente un 90%, La fracción libre aumenta cuando la concentración total aumenta y también con la administración de fenitoína, por la competencia de unión a las proteínas (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Además, es extensamente metabolizado por oxidación y conjugación. La vida media es de 13 a 16 horas, pero menor en la presencia de fármacos inductores. Por otra parte, posee un amplio espectro de eficacia contra todas las crisis focales y generalizadas, incluyendo las de ausencia y

mioclónicas. Algunas formulaciones poseen hasta indicación como profilaxis para migraña y hasta para trastorno bipolar (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Considerando estos puntos, el valproato continúa siendo el medicamento más efectivo para la epilepsia generalizada idiopática con crisis tónico-clónicas generalizadas, aun es la primera opción para hombres con epilepsia generalizada. A pesar de ser igualmente de efectivo que la etosuximida para crisis de ausencia tiene más efectos adversos cognitivos. En ensayos clínicos se ha encontrado menor tolerancia y efectividad que carbamazepina para las crisis focales con alteración del conocimiento, pero igualmente eficaz para crisis focales tónico-clónicas. (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023)

Perampanel

En principio es un antagonista selectivo y no competitivo del receptor glutamato AMPA. Está disponible en preparación oral, con excelente biodisponibilidad oral y está unida a las proteínas en un 95%. También es extensamente metabolizada por el hígado. La larga vida media de 105 horas puede ser una ventaja, con reducción en visitas ambulatorias y hospitalizaciones (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Además, es efectivo para las crisis focales y generalizadas tónico-clónicas. De hecho, está indicado para crisis focales como adyuvante o monoterapia y para crisis generalizadas tónico-clónicas como adyuvante. Aunque no cuenta con indicación por FDA para crisis mioclónicas, varios ensayos y casos sugieren eficacia en epilepsias mioclónicas progresivas que suelen ser resistentes a tratamiento (Abou, 2022) (Smith et al., 2019) (Sequeira et al., 2023).

Uso de anticrisis en combinación

Todo paciente debe iniciarse la farmacoterapia bajo la modalidad de monoterapia. Si un medicamento anticrisis falla por falta de tolerancia, debería ser remplazado por otro anticrisis alternativo. Si el primer medicamento anticrisis falla por falta de eficacia, la decisión de remplazarlo por otro en monoterapia o usar con otro medicamento anticrisis adyuvante parecen ser igual (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023).

La sustitución de la monoterapia es favorecida, si el primer medicamento anticrisis no fue bien tolerado o fue totalmente inefectivo. También es preferido en el caso de adultos mayores que toman otros medicamentos, mujeres contemplando un potencial de embarazo, pacientes con

problemas de adherencia, y la existencia de restricción financieras (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023).

Por otra parte, un anticrisis adicional sería preferido, si el primer anticrisis es bien tolerado y parcialmente efectivo, o si el anticrisis adicional no ha sido probado en monoterapia. El anticrisis adicional, no debería tener interacciones farmacocinéticas negativas con el primer anticrisis u otros medicamentos concomitantes. Por ejemplo, el uso de medicamentos inductores del metabolismo del anticrisis seleccionado, ya que podría reducir su eficacia, mientras que el uso de un inhibidor metabólico del anticrisis es menos problemático, si se realizan los ajustes de dosis adecuadas (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023).

La combinación de dos anticrisis con diferentes mecanismos de acción está asociada con mejor balance de tolerancia y eficacia. Pero si se combinan dos anticrisis con los mismos mecanismos de acción, es posible observar efectos adversos, aunque se mantengan en concentraciones terapéuticas. La única combinación que ha demostrado sinergismo en humanos es la de lamotrigina y valproato (Abou, 2022) (Sequeira et al., 2023).

Sección VI: Mecanismos y opciones terapéuticas para la epilepsia fármaco-resistente

Se habla de epilepsia resistente a fármacos cuando a pesar de utilizar 2 o más en su dosis terapéutica máxima tolerada la persona sigue teniendo crisis recurrentes, esto afecta aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia, alrededor de 7-20% de infantes y de 30-40% de adultos. Los pacientes con epilepsia resistente a fármacos enfrentan toxicidad por la polifarmacia, pueden tener consecuencias físicas, sociales, educacionales, y limitaciones en el área laboral, cognitiva y del comportamiento, además de mortalidad relacionada a la epilepsia (Xue et al., 2019) (Holmes et al., 2020) (Leal et al., 2021) (Miranda et al., 2020) (Proost et al., 2022) (Sequeira et al., 2023).

Hay muchos factores que favorecen o que predisponen a que un paciente padezca de epilepsia resistente a fármacos, como la aparición a una edad temprana, epilepsia sintomática, neuroimágenes anormales, EEG anormal, discapacidad intelectual, desórdenes

neuropsiquiátricos, crisis febriles prolongadas, estatus epiléptico (Morales et al., 2022) (Chari et al., 2022) (Sequeira et al., 2023).

Existen múltiples hipótesis sobre los mecanismos de resistencia, usualmente son multifactoriales y variables. Se puede dividir en tres grupos: mecanismos relacionados con enfermedad, a los fármacos y al huésped (Loscher et al., 2020). Dentro de los mecanismos relacionados a los fármacos se debe tener presente el concepto de pseudoresistencia (Sequeira et al., 2023).

Es importante tener en cuenta que una epilepsia no controlada no necesariamente significa que la epilepsia es resistente a fármacos, primero hay que tomar en cuenta otros aspectos, como la pseudoresistencia la cual se utiliza en el contexto asociado a crisis recurrentes debido a la no adherencia al tratamiento y/o a las crisis psicógenas no epilépticas; también la clasificación incorrecta de la epilepsia y la escogencia errónea del fármaco o dosis insuficiente (Caraballo et al., 2022) (Gesche et al., 2022) (Sequeira et al., 2023).

No adherencia al tratamiento: esta puede ser intencional o no intencional. Se puede documentar de una manera subjetiva y objetiva; de manera subjetiva se puede utilizar cuestionarios como la escala de adherencia a la medicación de Morisky y el Medication Adherence Rating Scale. Sin embargo, estos pueden presentar diferentes sesgos, ya que puede que el paciente tenga alteraciones de memoria, o que no responda con transparencia el cuestionario. De manera objetiva existen parámetros indirectos y directos; dentro de los indirectos se incluye el recuento de píldoras y vigilar el cambio de recetas de los pacientes, no obstante, esta práctica se asocia a manipulación de la información obtenida; por otro lado, los parámetros directos brindan una fuente de información confiable, como la concentración sérica en la fase postictal inmediata comparada con la misma en periodos sin crisis. Existen factores de riesgo para la no adherencia al tratamiento, entre estos se tiene la población adolescente, uso de alcohol, estatus socioeconómico bajo, el apoyo social que tenga el paciente, la depresión, la polifarmacia, reacciones adversas al medicamento y la discapacidad intelectual (Caraballo et al., 2022) (Brodtkorb et al. 2016) (Sequeira et al., 2023).

Mecanismos relacionados a fármacos

1) Hipótesis de las moléculas diana en el cerebro:

Esta hipótesis se enfoca en que alteraciones adquiridas a nivel estructural inducidas por epilepsia y/o funcionalidad del cerebro lleva a reducción de la sensibilidad de las moléculas diana al tratamiento. Para que un medicamento tenga actividad antiepiléptica debe actuar en una o más moléculas diana, entre ellas están los canales iónicos voltaje dependientes, receptores de neurotransmisores, enzimas metabólicas o transportadores involucrados en la liberación, captación y metabolismo de neurotransmisores (Loscher et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Esta hipótesis fue fundamentada en estudios de carbamazepina y su acción sobre canales de sodio voltaje dependientes en las neuronas del hipocampo, donde se demostró que el uso del bloqueo dependiente de carbamazepina de los canales de sodio voltaje dependiente se pierde por completo en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente a este fármaco anticrisis en comparación con pacientes clínicamente sensibles a este medicamento. Dentro de las posibles explicaciones para dicha resistencia es que la composición de la subunidad de estos canales está alterada, resultando en una baja sensibilidad a fármacos antiepilépticos asociado a múltiples cambios en la expresión de la subunidad de sodio, lo cual se ha observado tanto en humanos como en modelos animales (Loscher et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Aparte de los canales de sodio voltaje dependientes, también se han realizado estudios con receptores gabaérgicos, en previos trabajos se ha demostrado que la expresión de mRNA de la subunidad del receptor GABA se encuentra alterada en las células hipocampales de ratas tratadas con pilocarpina versus control, lo cual correlacionó con alteraciones a niveles farmacológicos de estos receptores (Loscher et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Demostrar que la sensibilidad de las moléculas diana en pacientes con epilepsia resistente a fármacos difieren de los que responden, es difícil de demostrar, ya que los que van a cirugía son los que tienen epilepsia intratable, y los que responden a fármacos antiepilépticos por lo general no se someten a tratamiento quirúrgico (Loscher et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Por lo general estos pacientes son resistentes a múltiples fármacos, los cuáles actúan en distintas moléculas diana, por lo que la hipótesis se ve limitada, pero apoya a la existencia de múltiples mecanismos involucrados en la resistencia (Loscher et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

2) Hipótesis del transportador:

Sugiere que la resistencia es debido a una inadecuada penetrancia del fármaco a través de la barrera hematoencefálica, supeditado al aumento de expresión de bombas de eflujo debido a anormalidades estructurales, como tumores intracraneales, infecciones en el sistema nervioso central y otras alteraciones en el cerebro que dañan las células endoteliales, donde se localizan transportadores como los Pgp (glicoproteína-P). Estos se encargan de proteger al cerebro de intoxicación de xenobióticos lipofílicos, que de otra manera entrarían por difusión pasiva. Existen estudios donde se ha documentado aumento de la expresión de estos transportadores en el tejido epileptogénico, no solo la Pgp, sino otras proteínas multidrogas resistentes (Loscher et al., 2020) (Negri et al., 2022) (Sequeira et al., 2023).

3) Hipótesis de farmacocinética:

La sobreexpresión de bombas de eflujo en órganos periféricos (intestino, hígado y riñones) disminuye los niveles del principio activo en sangre, reduciendo la cantidad disponible para atravesar la barrera hematoencefálica, asociado a enzimas metabolizadoras de fármacos, como el citocromo P450, el cual no solo se encuentra en la periferia, sino que también se encuentra en el parénquima cerebral y en las células endoteliales de la BHE, creando un mecanismo sinérgico de resistencia (Farnaz et al., 2022) (Sequeira et al., 2023).

Mecanismos relacionados al huésped

Hipótesis epigenética:

El genoma es un recurso endógeno de variabilidad, contribuyendo a distintos riesgos de enfermedad entre personas. Sin embargo, existen otras fuentes de variabilidad como los “omas” entre ellos el epigenoma, transcriptoma, proteoma, microbioma, etc. El epigenoma es un grupo de moléculas que regulan la expresión de genes a través del genoma, este es muy dinámico y puede variar en periodos cortos y a través de diferentes órganos. Dentro de las moléculas que constituyen el epigenoma se tienen las histonas, los ARN no codificantes, incluyendo los microARN; se ha visto que en animales al manipular microARN específicos puede afectar las

crisis y la enfermedad, sin embargo, en humanos aún se desconoce (Loscher et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Hipótesis de variantes de genes:

Las variaciones en el genoma pueden clasificarse como raras o comunes; hay alrededor de 10 millones de polimorfismos de un solo nucleótido, las variantes comunes en el genoma son nucleótidos que difieren entre personas con un alelo menor >5%. Estas variaciones pueden ser neutrales o en contraparte pueden afectar la función del gen de alguna manera. Los genes de mayor interés incluyen el SCN1A y ABCB1, que codifican Pgp. Sin embargo, aún no hay variantes genéticas comunes asociadas con farmacoresistencia que puedan predecir este fenotipo; y se habla de que los pacientes con epilepsia resistente a fármacos pueden ser por variantes raras, las cuales pueden tener complejidades que hay que tomar en cuenta, como cambios en genoma órgano-específicos (mutaciones somáticas) y variaciones regionales órgano-específicas (microheterogeneidad espacial), las cuales aún no se han explorado (Loscher et al., 2020) (Wolking et al., 2021) (Margari et al., 2018) (Krami et al., 2022) (Wu et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Hipótesis del microbioma:

El microbioma humano incluye alrededor de 100 trillones de microbios, entre ellos bacterias, hongos, protozoos y virus, la mayoría se aloja en el sistema digestivo y se mantiene estable. La composición de este microbioma se ve influenciada por el genotipo del hospedero, factores ambientales, incluyendo si nació por parto vaginal o cesárea, lactancia materna, geografía, dieta, edad, fisiología, y antibióticos. Un microbioma sano es diverso, estable, y resistente a cambios externos (Holmes et al., 2020) (Dahlin et al., 2022) (Sequeira et al., 2023).

Se han hecho varios estudios para determinar las especies que componen el microbioma, entre ellos secuenciación de la subunidad 16S de rRNA, y la secuenciación metagenómica, esto fue decisivo en la caracterización de las comunidades microbianas humanas, y determinar la relación entre el microbioma residente y los patógenos invasivos. Entre los más comunes está *Bacteroidetes*, estos rompen cadenas de carbohidratos, producen energía, y se encargan de transporte de aminoácidos, estos son los más abundantes en un individuo sano, y disminuye con la disbiosis, obesidad y en la malnutrición; *Firmicutes*, rompen cadenas carbohidratos, estos

aumentan con la disbiosis y obesidad; proteobacteria, se encuentra muy poco en individuos sanos, y en mayor cantidad en individuos con obesidad o disbiosis por alteraciones metabólicas; *Actinobacteria*, es un anaerobio y se involucra en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y representa un pequeño porcentaje de microbios que disminuyen con la edad (Holmes et al., 2020) (Loscher et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Las enzimas bacterianas pueden causar metabolitos neurotóxicos como ácido láctico -D y amonio, incluso metabolitos beneficiosos como ácidos grasos de cadena corta pueden causar neurotoxicidad, al igual que producir hormonas y neurotransmisores idénticos a los producidos por los humanos (Holmes et al., 2020) (Loscher et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

El sistema entérico-nervioso se comunica por 2 vías: directamente por medio del nervio vago e indirectamente a través del sistema nervioso entérico. El microbiota puede estimular la liberación de pequeñas moléculas como citoquinas y producir metabolitos que actúan como neuromoduladores, dentro de estos se encuentran los ácidos grasos de cadena corta, GABA y precursores de la serotonina. Los ácidos grasos de cadena corta tienen propiedades antiinflamatorias, entonces al disminuir su cantidad favorece la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y por ende la neuroinflamación; también la disbiosis puede disminuir la producción de claudinas. Al aumentar la permeabilidad favorece el paso de microorganismos, sus metabolitos y toxinas. En estudios realizados se documentó que en pacientes con epilepsia resistente a fármacos hay mayor cantidad de *Firmicutes* y otros microbios poco conocidos; contrario a pacientes con epilepsia sensible a fármacos y población control que contaban con mayor cantidad de *Bifidobacterium* y *Lactobacillus*, metabolitos de estas bacterias se ha visto asociado a un aumento de síntesis de GABA (Holmes et al., 2020) (Loscher et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

Hipótesis de la red neuronal

Propone que la epilepsia estructural (neurodegeneración, proliferación axonal, reorganización sináptica, neurogénesis y gliosis) contribuye a la formación de una red neuronal anormal, reduciendo la eficacia de los fármacos. Este cambio estructural y funcional lleva a la hiperexcitabilidad (Kobow et al., 2021) (Sequeira et al., 2023).

Uno de los hallazgos más comunes en pacientes con epilepsia resistente a la farmacoterapia es la esclerosis del hipocampo, la cual se define histológicamente como un patrón específico de tejido de pérdida neuronal y gliosis, se puede diagnosticar mediante resonancia magnética o de manera histológica; también es posible que se acompañe de otras patologías, como neoplasias, heterotopias corticales, lesiones vasculares isquémicas, atrofia, quistes, entre otros; los cuales por sí mismos son factor de riesgo para refractariedad (Xue et al., 2019) (Mehvari et al., 2018) (Isolan et al., 2019) (Shih et al., 2022) (Sequeira et al., 2023).

Neuroinflamación y disfunción de la BHE como potenciales mecanismos

La disfunción de la barrera hematoencefálica se asocia con inducción de la glicoproteína P en los vasos cerebrales y astrocitos concomitantemente a respuesta neuroinflamatoria. La inflamación genera un aumento de la expresión de IL-1B oTNF llevando a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, dejando pasar moléculas de mayor tamaño como la albúmina, la extravasación de albúmina sérica en el parénquima cerebral puede tener consecuencias en el efecto terapéutico de los fármacos, ya que el principio activo se une a esta, la cual se puede enfrentar al aumentar la dosis del fármaco a dosis supra terapéuticas. Por otro lado, la angiogénesis en el tejido epileptogénico se debe a una sobreexpresión de VEGF en neuronas y astrocitos, la cual aumenta ante actividad epiléptica y neuroinflamación. La neuroinflamación contribuye a hiperexcitabilidad, favoreciendo la aparición del foco epiléptico y a la duración y recurrencia de las crisis epilépticas (Ouedraogo et al., 2020) (Loscher et al., 2020) (Fu et al., 2020) (Sequeira et al., 2023).

La convulsión desestabiliza la barrera y activa la microglia, generando aumento de citoquinas proinflamatorias como el TNF, IL-6 e IL-1B en el sistema nervioso central, así como en sangre periférica en pacientes con reciente actividad epiléptica. Se ha visto que en pacientes con epilepsia resistente a fármacos existe un aumento de células proinflamatorias, predominantemente las células T CD4, en especial Th17 y Th1, y disminución de las citoquinas neuroprotectoras y antiinflamatorias como la IL-4, esto se ha asociado a daño de la neuroglia. También encontraron en estos pacientes niveles elevados de neurofilamento séricos de cadena corta, los cuales son marcadores de daño neuronal y sugieren un componente potencialmente neurodegenerativo (Ouedraogo et al., 2020) (Loscher et al., 2020) (Yamanaka et al., 2021) (Sequeira et al., 2023).

Mecanismos relacionados a la enfermedad

Hay diferentes etiologías de epilepsia o síndromes epilépticos que por su condición y mecanismos epileptogénicos responden de peor manera a la medicación, tales como: malformaciones del desarrollo cortical, tumores cerebrales, tumor cerebeloso y epilepsia focal de inicio temprano, esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, malformaciones arteriovenosas, infecciones del sistema nervioso central, encefalitis inmunomediadas, daño cerebral estructural prenatal, perinatal, postnatal, metabólico, hipoxia-isquemia, vascular o post-traumático (Caraballo et al., 2022) (Jo et al., 2019).

Finalmente, existen diversas hipótesis de mecanismos involucrados en la fisiopatología de la epilepsia resistente a fármacos, entre ellas mecanismos relacionados a los fármacos, al huésped y a la enfermedad, previo a ello tener presente el concepto de pseudoresistencia. Con respecto a las hipótesis, algunas de ellas han sido más estudiadas que otras, además de que estas no se deben tomar como excluyentes entre sí, sino que pueden coexistir. Aún se tiene mucho por estudiar e investigar para comprender de una manera más completa su fisiopatología, y así lograr encontrar maneras de sobrellevar y ofrecer opciones de tratamiento a los pacientes (Caraballo et al., 2022) (Jo et al., 2019).

Otros mecanismos:

Entre ellos se puede mencionar la etiología y progresión, comorbilidades psiquiátricas y desarrollo de tolerancia (pérdida de la eficacia del fármaco ante exposición de este por largo periodo) (Loscher et al., 2020) (Sequeira et al., 2023)

Opciones terapéuticas:

Una vez que se define un caso de epilepsia refractaria, las posibilidades terapéuticas pueden ser curativas o paliativas. El tratamiento curativo se refiere a la resección quirúrgica del foco epileptogénico. Por otra parte, las opciones paliativas incluyen la dieta cetogénica, los dispositivos de estimulación cerebral profunda y la estimulación del nervio vago (Ulamek et al., 2019) (Dingledine et al., 2014) (Shaafi et al., 2014) (Pluta et al., 2011) (Rusek et al., 2019).

Cirugía de epilepsia:

La cirugía es una opción de tratamiento para la epilepsia que, aunque ha estado disponible desde hace muchos años, persiste relativamente subutilizada, esto a pesar de que es una

alternativa con poco riesgo y que incluso es el único tratamiento potencialmente curativo. Se calcula que menos del 1% de los pacientes candidatos a cirugía para tratar su epilepsia son referidos para una valoración quirúrgica (Culler, 2022), (Seto et al., 2021). Las causas del poco uso de la cirugía de epilepsia son variadas, desde falta de acceso a los servicios de salud o a programas de manejo de la epilepsia, hasta desinformación general. Suele existir además un retraso entre el comienzo de las crisis epilépticas y la cirugía de hasta de 15-20 años (Rugg et al., 2020). Los pacientes con epilepsia multifocal o generalizada, con alguna condición genética o aquellos que presentan estudios de RMN sin alteraciones, suelen ser los menos considerados para estudios de evaluación para una eventual cirugía, a pesar de que pueden beneficiar de algunos procedimientos (Armour et al. 2021).

Los diversos tipos de procedimientos quirúrgicos para tratar la epilepsia han demostrado ser eficaces en diversos estudios, incluso se estima en 70% la tasa de remisión de las crisis en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento seleccionado adecuadamente (Culler, 2022), (Galán et al., 2021).

Todo paciente que es candidato a cirugía debe ser sometido a una evaluación prequirúrgica, para encontrar la zona epileptogénica y prevenir daños cognitivos y neurológicos postquirúrgicos. Para afirmar que hay éxito quirúrgico las crisis deben cesar completamente, además que no debe haber déficit cognitivo, neurológico o psiquiátrico luego de la cirugía, o por lo menos deterioro respecto a su condición previa (Rugg et al., 2020).

La epilepsia resistente al tratamiento se acompaña de complicaciones que aumentan la morbilidad y mortalidad. Algunas de las complicaciones incluyen discapacidad neurológica, pérdida de memoria, depresión, pérdida de independencia funcional y otras dificultades que impactan directamente su calidad de vida. La mortalidad en estos pacientes es hasta 10 veces mayor que la de la población general, no solamente por SUDEP, sino que también por accidentes y suicidio (Culler, 2022).

De la subclasificación de crisis epilépticas, se debe puntualizar:

- Epilepsia del lóbulo temporal: corresponde al tipo de epilepsia focal más usual, además representa hasta un 66% de los pacientes con epilepsia farmacorresistente que se estudian para ser tratados con cirugía, siendo la epilepsia temporal mesial la causa más usual en este apartado (Gómez et al., 2022), (Sánchez et al., 2005). Otras causas de

epilepsia del lóbulo temporal son tumores benignos, displasia u otras lesiones (Sánchez et al., 2005). Las crisis en la epilepsia del lóbulo temporal suelen iniciar en la infancia, y se puede presentar como crisis parciales simples con conciencia conservada o como crisis complejas incapacitantes con pérdida de la conciencia (Wiebe et al., 2001).

- Epilepsia extratemporal: en esta categoría se incluyen diversos síndromes epileptogénicos que pueden originarse en cualquier zona de la corteza cerebral exceptuando el lóbulo temporal (Morales et al, 2021). Aunque son menos frecuentes, pueden ser hasta el 20% de los casos en centros dedicados a la cirugía de la epilepsia, siendo el área más frecuentemente implicada el lóbulo frontal (Morales et al., 2021), (Liu et al., 2021). Este tipo de epilepsia representa un reto mayor en cuanto a la dificultad de encontrar la zona epileptogénica, además, cuando esta se logra detectar, son más comunes problemas como la relación de esta zona con zonas elocuentes y la dificultad de definir los límites de la lesión pensando en la resección de esta (Deley et al. 2019). El reto de diagnóstico de la epilepsia extratemporal es mayor cuando las crisis se originan de la línea media, por la gran diversidad de características clínicas que pueden darse en estos casos (Theys et al., 2018). Aunque el pronóstico no suele ser tan favorable como en la epilepsia del lóbulo temporal, gran cantidad de pacientes con epilepsia extratemporal de igual forma se benefician de intervención quirúrgica (Deley et al. 2019) (Theys et al., 2018).

La evidencia actual demuestra que los pacientes con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico se benefician más de la cirugía comparado a continuar con el tratamiento médico, no solo en cuanto al control de las crisis sino también en su calidad de vida (Culler, 2022).

El lóbulo temporal es la fuente más común de epilepsia en niños grandes y adultos, siendo su parte interna o el hipocampo una común zona epileptogénica. Además, las resecciones en el lóbulo temporal suelen ser más efectivas (Bello et al., 2021).

Los mejores resultados se dan en aquellos pacientes en los que se detecta una lesión estructural en la RMN concordante con el EEG, que son los candidatos ideales para una resección, y que hasta un 70% de ellos logran cursar libres de crisis posterior a la cirugía (Culler, 2022), (Bello et al., 2021). Por el contrario, los porcentajes más bajos de libertad de crisis se dan en los pacientes

con imágenes estructurales normales, focos lobulares extratemporales, crisis focales tónico-clónicas bilaterales, con comorbilidades psiquiátricas o discapacidad intelectual (Culler, 2022).

Actualmente, las opciones quirúrgicas van más allá de las cirugías resectivas, sino que incluyen ablación láser y los dispositivos neuromoduladores (Bello et al., 2021).

Selección del paciente candidato a cirugía

Todo paciente que presenta epilepsia resistente al tratamiento con un decline en su calidad de vida, puede ser evaluado para determinar la posibilidad de ser intervenido. Lo anterior incluye a aquellos pacientes que presentaron en algún momento buena respuesta al tratamiento farmacológico e incluso alcanzaron la remisión, pero luego desarrollan resistencia al tratamiento (Culler, 2022). Adicionalmente, se debe considerar que aquellos pacientes con epilepsia focal o generalizada que no sean candidatos para una cirugía resectiva, pueden ser beneficiarios de procedimientos paliativos como la estimulación del nervio vago (Rugg et al., 2020).

Pacientes con discapacidad intelectual o trastornos psiquiátricos crónicos pueden ser considerados para cirugía resectiva, con un seguimiento neuropsiquiátrico adecuado. Por su parte, adultos mayores son eventuales candidatos, aunque el riesgo de complicaciones es mayor. Pacientes con actividad epileptiforme interictal bilateral no tienen contraindicación para la cirugía resectiva, ya que es usual que exista actividad epileptiforme interictal bilateral en crisis de inicio unilateral (Rugg et al., 2020).

Al estudiar de manera integral a un paciente, se suelen realizar diversos estudios preoperatorios, en primer lugar, para confirmar el diagnóstico de epilepsia y la resistencia al tratamiento, descartando que la causa del mal control de la epilepsia sea la mala adherencia al tratamiento antiepiléptico o el uso de un tratamiento inadecuado para la causa de su epilepsia. Adicionalmente, estos estudios previos permiten localizar la zona epileptógena, la corteza elocuente y los principales tractos de sustancia blanca (Culler, 2022) (Rugg et al., 2020)

Para las epilepsias generalizadas hay pocos procedimientos quirúrgicos disponibles, aunque existen algunos tratamientos paliativos a los cuales recurrir, como por ejemplo la callosotomía. Esta puede mejorar la calidad de vida de pacientes con síndromes como Lennox-Gastaut (Culler, 2022).

Evaluación prequirúrgica

Como parte de los estudios previo a la intervención quirúrgica realizados en el paciente, este debe ser estudiado para identificar la etiología de su epilepsia y la zona epileptogénica, es decir, la cantidad de corteza mínima que debe ser resecada para que el paciente esté libre de crisis (Culler, 2022), (Luders et al., 2008). Para establecer la zona epileptogénica se deben definir cinco zonas corticales, con las que posteriormente se puede deducir la ubicación y extensión de la zona epileptogénica:

- Zona irritativa: corresponde al área cortical que genera espigas interictales. Esta área se evalúa mediante EEG no invasivo, magnetoencefalografía y RMN funcional (Luders et al., 2008) (Jehi, 2018).
- Zona de inicio ictal: es la región cortical que inicia las manifestaciones clínicas de las crisis. Se determina usualmente por medio de EEG, aunque otros estudios como el SPECT también puede utilizarse (Luders et al., 2008) (Jehi, 2018).
- Zona sintomatogénica: área de la corteza que cuando se activa genera los signos y síntomas ictales iniciales. Esta área se determina analizando los síntomas iniciales de la crisis (Luders et al., 2008) (Jehi, 2018).
- Zona lesional: corresponde a la lesión macroscópica que causa las crisis, ya sea porque es una lesión epileptogénica propiamente, o por la hiperexcitabilidad secundaria de una corteza adyacente. Esta región se determina por medio de estudios de imagen como la RMN de alta resolución (Luders et al., 2008) (Jehi, 2018).
- Zona de déficit funcional: es el área de la corteza que no funciona de manera normal durante el período interictal. Esta zona se estudia por medio del examen neurológico apoyado de estudios neuropsicológicos e imágenes funcionales (SPECT interictal y PET) (Luders et al., 2008) (Jehi, 2018).

Además de evaluar la zona epileptogénica, se debe evaluar su relación con zonas elocuentes (Culler, 2022), (Rugg et al, 2020). Para esto, hay una serie de estudios que deben realizarse, algunos son mandatorios, conocidos como Fase 1 (RMN de cerebro, video EEG y evaluación neuropsicológica) y otros suplementarios o de Fase 2, donde se incluyen estudios más avanzados como RMN funcional, la EEG invasiva, entre otros (Seto et al., 2021). Una vez que se conoce el área cortical en la que se origina la actividad epiléptica, se puede proceder a trazar el abordaje quirúrgico más adecuado (Culler, 2022), (Seto et al., 2021). La idea es que una vez

removida esta área, el paciente presente mejoría de su cuadro o incluso esté libre de crisis (Culler, 2022), (Seto et al., 2021).

Existen diversas herramientas para delimitar la zona afectada, que van de las no invasivas a las opciones invasivas:

Estudios no invasivos

- Historia clínica: se hace énfasis en las características de las crisis y síntomas asociados, para comprender la posible clasificación de la epilepsia que padece el paciente (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020). Se realiza entrevistando al paciente y a personas cercanas a este, enfatizando en factores de riesgo para epilepsia, edad de inicio, historia personal de espasmos infantiles y la semiología clínica, para determinar una posible epilepsia focal, multifocal o generalizada (Rugg et al., 2020), (Seto et al., 2021).
- Examen físico y neurológico: busca detectar déficits neurológicos focales u otros hallazgos clínicos que permitan enfocar el diagnóstico, como pueden ser las lesiones neurocutáneas en el síndrome de Sturge-Weber o en esclerosis tuberosa (Culler, 2022).
- Monitorización continua con video-EEG: su función inicial es confirmar el diagnóstico de epilepsia. Además, el EEG ictal e interictal en conjunto permiten obtener información sobre la lateralización y localización de la zona epileptogénica, además de captar el inicio de las crisis, permitiendo documentar características semiológicas de estas (Culler, 2022) (Rugg et al., 2020), (Seto et al., 2021). Usualmente, se suele disminuir las dosis del tratamiento para aumentar la cantidad de crisis y confirmar que el paciente solo tenga un tipo de crisis (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020). Según lo considere necesario el examinador, se pueden hacer modificaciones en la colocación de los electrodos, por ejemplo, colocando electrodos esfenoideales o subtemporales. (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020).
- Evaluación neuropsicológica y psiquiátrica: permite determinar el estado basal del paciente antes de la cirugía mediante entrevistas y tests neurocognitivos, además de dar seguimiento postquirúrgico (Marín et al. 2020). Además de evaluar el riesgo de deterioro cognitivo postquirúrgico, también da información sobre posibles comorbilidades psiquiátricas (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020).
- RMN: es un estudio imprescindible en la evaluación del paciente para identificar patologías estructurales, ya que muestra anormalidades anatómicas relacionadas a las

crisis, como esclerosis hipocampal y displasias corticales focales (Culler, 2022), (Seto et al., 2021). Cuando se sospecha de epilepsia de lóbulo temporal, las secuencias T2 con cortes coronales delgados a través del hipocampo pueden detectar cambios sutiles de señal, atrofia o datos de esclerosis mesial como pérdida de estructura interna (Culler, 2022), (Galán et al, 2021). Idealmente se realiza un protocolo específico en resonadores de 3 Teslas, ya que mejora la identificación de lesiones hasta en un 20% (Rugg et al., 2020). Se prefiere contar con la evaluación de la RMN por parte de un neuroradiólogo experto ya que aumenta la sensibilidad del estudio, aumentando la posibilidad de detectar lesiones como la displasia de la profundidad del surco o heterotopías nodulares periventriculares (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020).

Lo anterior es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que se deben tomar en cuenta las diferencias en la mielinización según la edad, lo que puede dificultar encontrar lesiones, un ejemplo de esto es la posibilidad de enmascaramiento de una displasia en secuencias T2 por la inmadurez en la mielinización de los infantes, por lo que incluso se recomiendan protocolos distintos para niños menores de 2 años y otro para niños mayores de 2 años (Galán et al., 2021). Puede haber pacientes con crisis focales que no presenten ningún hallazgo patológico en la RMN, a pesar de esto, con estudios adicionales se puede determinar el área afectada y someter al paciente a cirugía (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020). En caso de que el paciente en el que no se encuentre ningún hallazgo sea pediátrico, se puede repetir el estudio 24-30 meses después, ya que los cambios en la mielinización pueden evidenciar una lesión previamente oculta. Por otra parte, se pueden encontrar múltiples lesiones o difusas en la RMN, lo cual no necesariamente contraindica la cirugía, ya que las crisis pueden originarse de solo una de estas (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020).

- Imágenes funcionales: estudios como el PET y SPECT generan datos adicionales para determinar la localización de la zona epileptogénica, proveen datos de manera aislada, pero también sirven como complemento de la RMN, ya que pueden guiar a encontrar lesiones muy sutiles en la RMN (Culler, 2022). 20 El PET-FDG da información sobre la actividad metabólica neuronal, por lo que puede dar información de alguna región que presente hipometabolismo focal interictal, que puede ayudar a confirmar la zona epileptogénica en casos de que la RMN sea negativa (Culler, 2022), (Ladrón, 2013), (Chen et al., 2016). La PET es más frecuentemente anormal en casos de epilepsia del

lóbulo temporal, aunque, en niños, es especialmente sensible para encontrar la zona epileptogénica en el lóbulo frontal (Culler, 2022), (Ladrón, 2013). El SPECT da información sobre la hiperperfusión ictal y la hipoperfusión ictal, que guía en la determinación de la lesión (Chen et al., 2016).

- Imágenes de fuentes eléctricas y magnetoencefalografía: proveen información adicional de la localización de las descargas epileptiformes interictales, además pueden usarse como parte del mapeo funcional (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020). El uso de imágenes de fuentes eléctricas es especialmente recomendado en casos en los que hay discordancia entre los datos electrográficos y las imágenes (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020). La magnetoencefalografía es un procedimiento que genera neuroimágenes midiendo pequeños campos magnéticos generados por las corrientes neuronales localizadas en distintas regiones cerebrales (Zhang et al, 2014). Tiene especial relevancia en epilepsia focal, cuando la RMN no presenta hallazgos, por lo que la MEG podría detectar pequeñas áreas de displasia cortical focal no detectadas en RMN ni EEG (Culler, 2022), (Galán et al., 2021), (Rugg et al., 2020).
- Mapeo funcional: provee información sobre la corteza elocuente y su relación con la zona epileptogénica. La RMN funcional ayuda a identificar la lateralización la memoria verbal y visuoespacial, además de predecir el posible deterioro postquirúrgico. Se utilizan estudios como la RMN funcional y el test de Wada, que, aunque es poco usado actualmente, permite determinar la lateralización del lenguaje y evaluar el riesgo de amnesia postquirúrgica en caso de resección hipocampal (Culler, 2022), (Theys et al., 2018).

Una vez hecho el repaso de los anteriores estudios, si se concluye que resultados son concordantes en localizar la zona epileptogénica en el lóbulo temporal mesial no dominante o en la lesión respectiva, es posible considerar la resección quirúrgica sin más estudios. Por otra parte, si son estudios discordantes o hay dudas sobre la zona epileptogénica, se deben hacer más estudios con EEG intracraneal (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020).

Estudios invasivos

Aproximadamente 30% de los pacientes valorados prequirúrgicamente requieren ser estudiados por medio de algún método invasivo de electroencefalografía (Rugg et al., 2020). Estos estudios buscan comprobar si la hipótesis respecto a la zona epileptogénica es correcta o

no, principalmente en caso de epilepsia focal no lesional o cuando las investigaciones previas son discordantes o no localizan la lesión, además de determinar la relación entre la zona epileptogénica con respecto a la corteza elocuente (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020), (Lida et al., 2017). Algunas de las condiciones en las que estos estudios son necesarios son: lesiones con bordes pobremente definidos como en una displasia cortical focal, pacientes con patología dual o varias lesiones, pacientes con cirugías previas fallidas y cuando la zona epileptogénica se localiza cerca de corteza elocuente (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020).

- Estereoelectroencefalografía: consiste en un EEG invasivo con implantación estereotáxica de electrodos en el parénquima cerebral a través de tornillos fijados al cráneo, esto permite obtener información tanto de áreas profundas como superficiales, para el estudio de la epilepsia focal refractaria difícil de localizar (Rugg et al., 2020), (Toledano et al., 2022). La posibilidad de explorar zonas más profundas permite el estudio de la ínsula y la región periopercular (Toro-Pérez et al., 2020). Presenta menor riesgo de complicaciones que la EEG subdural, siendo las más comunes las hemorragias intracerebrales y las infecciones (Culler, 2022), (Lida et al., 2017), (Toledano et al., 2022). Además, permite explorar regiones cerebrales más extensas, ya que no se necesita realizar una craneotomía, sino que se pueden hacer pequeños agujeros en diversas áreas del cráneo e introducir los electrodos en distintas áreas cerebrales (Seto et al., 2021). La principal desventaja es su escasa capacidad de mapeo funcional por su poca capacidad de registrar regiones corticales contiguas (Lida et al., 2017).
- EEG subdural: En este caso se colocan grillas o tiras de electrodos directamente en el cerebro en la zona en la que previamente se realiza una craneotomía (Bello et al., 2021), (Loreto et al., 2013). Es una buena opción cuando las lesiones epileptogénicas están adyacentes a áreas de corteza elocuente, ya que dentro de sus ventajas está su amplia resolución espacial, lo que permite una estimulación cortical integral que permite un mapeo más preciso de la corteza elocuente y de algún presunto foco epileptogénico (Rugg et al., 2020), (Toro-Pérez et al., 2020). Estos electrodos también pueden usarse durante la resección de la lesión, para asegurar que la zona epileptogénica sea resecada (Bello et al., 2021). Su principal desventaja es la limitación en la cobertura de los focos epilépticos profundos o interhemisféricos, además de tener mayores tasas de infección y hemorragias sintomáticas (Culler, 2022), (Lida et al., 2017), (Toro-Pérez et al., 2020).

CIRUGÍA EN EPILEPSIA FOCAL

Cirugía resectiva

Corresponde a la alternativa que presenta mejores resultados en el control de la epilepsia. La cirugía resectiva se puede realizar en diversos tipos de epilepsia focal: epilepsia del lóbulo temporal, del lóbulo extratemporal y epilepsia lesional (Culler, 2022).

Epilepsia del lóbulo temporal: es el tipo de epilepsia focal más común. Se subdivide, según el origen anatómico de las crisis, en epilepsia del lóbulo temporal mesial y epilepsia del lóbulo temporal neocortical, que suelen generar dificultad en distinguir entre ambas, ya que la presentación clínica puede ser similar. Se ha estudiado la efectividad de la cirugía para el lóbulo temporal comparada con el tratamiento farmacológico en pacientes con resistencia al tratamiento médico, teniendo clara ventaja la cirugía, ya que según un estudio con significancia estadística de Wiebe, un 58% de los pacientes sometidos a cirugía se mantuvieron libres de crisis durante un año, comparado a un 8% de pacientes que continuaron con tratamiento médico. Además de permanecer libres de crisis, estos pacientes presentan mejor calidad de vida y menor riesgo de muerte súbita en epilepsia (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020), (Wiebe et al., 2001).

En otro estudio, los resultados fueron todavía más contrastantes, ya que al estudiar a 38 pacientes con epilepsia de lóbulo temporal mesial sometidos a cirugía, el 73% logró cursar 2 años sin crisis, comparado al grupo que persistió con tratamiento médico, en el que ningún paciente logró cursar este periodo sin crisis (Engel et al., 2012).

En los casos de resección por esclerosis hipocampal, aproximadamente 75-80% de los pacientes permanecieron libres de crisis, por su parte, a quienes se les hizo resección de alguna otra lesión temporal, el porcentaje sin crisis fue de 70-75% (Rugg et al., 2020).

La cirugía más comúnmente realizada a nivel mundial para tratar la epilepsia del lóbulo temporal es la lobectomía temporal anterior, que implica la resección de estructuras como el polo temporal anterior, el hipocampo y la amígdala. Una alternativa a esta cirugía es la amigdalohipocampectomía selectiva transilviana en casos donde la zona epileptogénica está confinada a las estructuras del lóbulo temporal mesial, como es el caso de la esclerosis hipocampal. Esta última presenta resultados similares a nivel neuropsiquiátrico, aunque con menor efectividad contra las crisis (Culler, 2022), (Galán et al., 2021), (Rugg et al., 2020).

Cuando se determina que la zona epileptogénica se encuentra en regiones neocorticales temporales, tales como la corteza temporal basal o lateral, se puede realizar una resección que no involucre el hipocampo (Culler, 2022).

Existen diversas probables razones que pueden explicar que un paciente no logre la remisión de las crisis tras la resección quirúrgica. Puede deberse a la resección insuficiente de las estructuras temporales mesiales epileptógenas, presencia de crisis originadas del lóbulo temporal mesial contralateral, patología dual o una epilepsia del lóbulo extratemporal que imita la epilepsia del lóbulo temporal (Rugg et al., 2020).

En cuanto a las complicaciones neurológicas mayores de las resecciones quirúrgicas focales del lóbulo temporal, se presentaron en 4% de los pacientes, la mayoría de ellos pacientes pediátricos. Las principales complicaciones fueron los déficits de memoria verbal y la cuadrantanopsia superior, entre otros defectos de los campos visuales (Culler, 2022).

Epilepsia lobular extratemporal: reseca zonas en epilepsia neocortical y extratemporal suele ser más complejo por la dificultad de definir los límites de la zona epileptogénica, además de la preocupación que genera que se vean involucradas partes corticales clínicamente funcionales, como las áreas motoras primaria, visual y de lenguaje (Culler, 2022), (Deley et al., 2019). Para determinar la zona epileptogénica y delimitar las zonas elocuentes en pacientes con epilepsia neocortical no lesional, siempre se debe realizar EEG intracraneal (Culler, 2022). Además, el resultado final suele ser menos positivo en comparación a las cirugías en epilepsia lobular temporal, en especial cuando la causa no es lesional (Rugg et al., 2020), (Bello et al., 2021)), (Theys et al, 2018). Después de la lobectomía temporal, la cirugía del lóbulo frontal es la siguiente cirugía contra la epilepsia más común. Un estudio demostró que un 45% de los 1200 pacientes sometidos a esta resección permanecieron libres de crisis, siendo el número mayor en epilepsia lesional (61%) que en no lesional (39%) (Culler, 2022). Otro estudio evidenció una evolución sin crisis de 45% en pacientes sometidos a resección parietooccipital (Culler, 2022).

Cuando la zona epileptogénica contiene alguna área de lenguaje primaria, corteza sensoriomotora primaria o corteza visual, no se puede reseca sin un alto riesgo de un déficit postoperatorio. Por ejemplo, es esperable una hemianopsia posterior a una resección en el lóbulo occipital o un deterioro hemisensorial (Síndrome de Gerstmann) posterior a una cirugía en el lóbulo parietal (Rugg et al., 2020).

Epilepsia Lesional: cuando las crisis son causadas por anomalías detectadas por RMN, se habla de epilepsia lesional, la cual tiene mejor pronóstico que la no lesional, de hecho, según un metaanálisis que incluyó 60 pacientes, el pronóstico es 2.5 mejor para los pacientes sometidos a lesionectomía (Engel et al., 2012). Algunas de las causas más comunes son la esclerosis hipocampal, malformaciones en el desarrollo cortical, malformaciones vasculares y tumores de bajo grado (Culler, 2022), (Rugg et al., 2020).

El EEG intracraneal puede ser de ayuda para detectar lesiones como la heterotopía nodular periventricular o la polimicrogiria, las cuales suelen presentar muy buena respuesta a la cirugía con tasas por encima de 70% de ausencia de crisis (Culler, 2022).

En cuanto a las lesiones vasculares, las más comunes son las malformaciones cavernosas y arteriovenosas. Un estudio mostró que el 66% de 168 pacientes sometidos a cirugía por malformaciones cavernosas no presentó crisis durante los siguientes 3 años post-cirugía. Se determinó que el éxito fue mayor cuando la lesión se encontraba en ubicación mesiotemporal, con un tamaño menor a 1.5cm y cuando se descartaron crisis generalizadas secundarias. Usualmente la cirugía consiste en la resección de la lesión y de la corteza epileptogénica que la rodea, usualmente se realiza con monitoreo intracraneal o electrocorticografía intraoperatoria (Culler, 2022).

Los tumores más usuales en adultos relacionados con crisis son los gangliomas y los tumores neuroepiteliales disembrionarios, ambos con la característica de ser de crecimiento lento. Un estudio retrospectivo de 2017 mostró que el 88% de los 339 pacientes con algún tumor de crecimiento lento que fueron sometidos a cirugía de epilepsia, dejaron de presentar crisis. Existen predictores de buen pronóstico, dentro de estos están: edad joven, resección en sitio temporal y una resección completa del tumor (Culler, 2022).

Hemisferectomía

Corresponde a una cirugía que suele recomendarse solo para pacientes que presentan alguna patología en la que el hemisferio completo genera las crisis y que tienen déficit cognitivo de base, ya que este procedimiento inevitablemente genera un importante déficit neurológico, presentando, por ejemplo, hemianopsia y hemiplejía (Culler, 2022), (Bello et al., 2021). Algunas condiciones son los eventos cerebrovasculares, trauma, infecciones y malformaciones (hemimegalencefalia, encefalitis de Rasmussen) (Bello et al., 2021). La hemisferectomía clásica

se asocia a complicaciones como hemorragias cerebrales, por lo que se ha modificado para evitar esta complicación sin que se afecte el efecto sobre la disminución de las crisis (Culler, 2022), (Bello et al, 2021). Una de las técnicas modificadas corresponde a la hemisferectomía funcional, en la que se remueven el lóbulo temporal y la corteza central, además de desconectar el cuerpo calloso y las cortezas frontal y occipital (Culler, 2022). Recientemente se ha descrito la realización de hemisferectomía por vía endoscópica (Bello et al, 2021). Cuando la causa de la epilepsia es la encefalitis de Rasmussen o son infartos focales, la tasa de remisión de las crisis es de 75% a 85%, por el contrario, los resultados no suelen ser buenos en hemimegalencefalia (Rugg et al., 2020).

Terapia térmica intersticial con láser guiada por RMN (MRgLITT)

Es una opción reciente principalmente para la epilepsia por esclerosis mesial temporal. La indicación más frecuente para este procedimiento son los hamartomas hipotalámicos, siendo el 64.2% de los casos (Hoppe et al., 2020). Sus principales ventajas son que con este procedimiento se evita una craneotomía y se disminuye la estancia hospitalaria, además de que las tasas de remisión de la epilepsia son similares a las de la lobectomía temporal. Se ha recomendado su uso como primer procedimiento en caso de esclerosis mesial temporal (Galán et al., 2021), para evitar de manera inicial la lobectomía temporal tradicional, y reservar esta para los casos en los que la MRgLITT no de los resultados esperados (Galán et al., 2021). La tasa de remisión de crisis se estima en 57.5% (Hoppe et al., 2020).

CIRUGÍA EN EPILEPSIA GENERALIZADA

Las opciones para la epilepsia generalizada suelen enfocarse en procedimientos que buscan mejorar la calidad de vida del paciente, sin curar la epilepsia. Las cirugías paliativas suelen ser las mejores opciones para pacientes en los que la cirugía es muy arriesgada o no es apropiada (Hoppe et al., 2020).

Callosotomía

Al generar la desconexión del cuerpo calloso se busca disminuir la propagación interhemisférica de la crisis, lo que interrumpe la crisis. Cerca de 74% de los pacientes presentan buenos resultados, incluso el 39% deja de presentar crisis de atonía, que es la principal razón por la que se recomienda esta cirugía (Culler, 2022).

La cirugía podría causar síntomas de desconexión, ya sea de inmediato o de forma retrasada. Para disminuir este riesgo en adultos, se realiza el procedimiento en dos tiempos, primero cortando los primeros dos tercios del cuerpo calloso y luego el cuerpo calloso posterior. Recientemente se ha reportado la realización de callosotomías por vía endoscópica (Bello et al., 2021).

Evaluación de resultados postquirúrgicos

Para evaluar los resultados en los pacientes operados para tratar la epilepsia, se utilizan dos clasificaciones, una creada por Engel y otra por la ILAE.

Tabla 7. Escala de resultados de la cirugía de epilepsia de Engel (Barreto et al., 2017) (West et al., 2016)

Clase I: libre de crisis incapacitantes	Ia: Completamente libre de crisis desde la cirugía
	Ib: Solo crisis parciales simples no incapacitantes desde la cirugía o solo auras
	Ic: Algunas crisis incapacitantes después de la cirugía, pero sin crisis incapacitantes durante ≥ 2 años
	Id: Crisis solamente con la discontinuación de medicamentos anticrisis
Clase II: Crisis incapacitantes esporádicas (casi libre de crisis)	Ila: Inicialmente libre de crisis, pero persisten algunas esporádicamente
	Ilb: Crisis incapacitantes esporádicas desde la cirugía
	Ilc: Crisis incapacitantes ocasionales desde la cirugía, pero muy raras en los últimos 2 años
	Ild: Solamente crisis nocturnas
Clase III: Mejoría significativa	IIIa: Reducción significativa del número de crisis
	IIIb: Intervalos prolongados sin crisis por un tiempo superior 50% del periodo de seguimiento, pero no mayor a 2 años
Clase IV: Sin mejoría significativa	IVa: Reducción mínima apreciable de crisis
	IVb: Sin cambio apreciable de crisis
	IVc: Empeoramiento de las crisis

Tabla 8. Escala de resultados de la cirugía de epilepsia International League Against Epilepsy Classification (Barreto et al., 2017) (West et al., 2016)

Clase 1	Completamente libre de crisis, sin auras; 1a: si es desde la cirugía.
Clase 2	Solo auras; sin otras crisis.
Clase 3	1-3 crisis por año, con o sin auras.
Clase 4	4 días de crisis por un año, con 50% de reducción en la línea base de los días de crisis; con o sin auras.
Clase 5	Reducción $< 50\%$ en el número base de días con crisis hasta un aumento del 100% en el número base de días de con crisis; con o sin auras.
Clase 6	Aumento de $> 100\%$ en el número base de días con crisis; con o sin auras.

Neuromodulación

Existen diversos métodos de neuromodulación que poseen utilidad como tratamiento paliativo en casos en los que no existe ninguna opción quirúrgica curativa viable. Uno de estos procedimientos consiste en la estimulación del nervio vago, en el que mediante la colocación de un dispositivo implantable se logran mitigar las crisis involucrando vías nerviosas autónomas, es usado en pacientes sin lesiones en la RMN, hallazgos no localizados, o cuando el foco se ubica en un área elocuente que no es susceptible a recepción (Pearce et al., 2020). Aunque muy pocos pacientes logran la remisión de las crisis, cerca del 43%-64% presentan disminución de al menos 50% de las crisis (Bello et al., 2021).

El segundo procedimiento es la estimulación cerebral profunda, que consiste en una estimulación intracraneal del tálamo, en las que sus técnicas tradicionales usan estimulación continua o programada, por lo que no depende de la presencia de actividad epileptiforme ni de retroalimentación fisiológica, pero técnicas más recientes, como la estimulación cortical sensible, la estimulación sólo se da si se detectan descargas epileptiformes anormales, sean ictales e interictales (Bello et al., 2021). El tercer método es la neuroestimulación receptiva, que corresponde a un sistema de circuito cerrado, desencadenado por la detección e interrupción temprana de actividad epileptogénica, esto gracias a la capacidad del estimulador de monitorear el EEG intracraneal mediante los electrodos colocados (Culler, 2022), (Bello et al., 2021).

Dieta cetogénica

La dieta cetogénica es una opción en pacientes sin respuesta a 2 drogas antiepilépticas. Esta alimentación consiste en reducir los carbohidratos a menos del 10% de la ingesta calórica diaria y consumir altas cantidades de grasa. Esto produce un cambio de metabolismo de glucosa hacia uno de ácidos grasos, cuyo resultado son cuerpos cetónicos como acetoacetato y β -hidroxibutirato como principales fuentes de energía; también hay una adecuada fuente de proteína incluida. Dicha estrategia consiste en obtener 90% de la energía ingerida como grasa, 6% como proteína y 4% como carbohidratos, a su vez, el uso de esta técnica implica un control dietético y médico estricto debido a su naturaleza restrictiva, su incorporación puede ser un aliado para epilepsia refractaria y, de esa manera, disminuir la frecuencia de las crisis y mejorar el estilo de vida (Rusek et al., 2019) (Arroyo et al., 2023).

Tipos de dieta cetogénica

Existen cuatro tipos de dieta cetogénica disponibles (Kossoff et al, 2018).

1. Dieta cetogénica clásica: es el subtipo más restrictivo que requiere que a cada alimento ingerido se le calcule el índice cetogénico (proporción de grasa respecto a proteína + carbohidrato según peso en gramos) y que se encuentre dentro de los requerimientos energéticos pre-establecidos. Este índice es normalmente 4:1. El inicio se debe hacer bajo supervisión médica posterior al ayuno de 12-48h. Presenta un consumo proteico de 1g/kg, líquidos a 60-75mL/kg e ingesta calórica de 80-90% de los requerimientos diarios. La supervisión médica permite la vigilancia de alteraciones metabólicas y complicaciones gastrointestinales que requieran monitoreo adecuado (hipoglicemia sintomática, acidosis severa, deshidratación) (Williams et al., 2017) (Arroyo et al., 2023).
2. Dieta cetogénica con triglicéridos de cadena media: se basa en un cálculo total diario a partir de la distribución energética entre proteínas, carbohidratos y triglicéridos de cadena mediana y larga. Los triglicéridos de cadena mediana producen mayores niveles de cetosis que los de cadena larga, lo cual provoca un menor requerimiento total de grasa, lo anterior permite una menor ingesta total de grasa y una mayor de carbohidratos y/o proteínas (Augustin et al., 2018) (Arroyo et al., 2023).
3. Dieta de Atkins modificada: es una alternativa menos restrictiva. No requiere internamiento para su inicio y se basa en una lista de intercambios (Augustin et al., 2018) (Arroyo et al., 2023).
4. Dieta con índice glicémico bajo: su objetivo es mantener niveles de glicemia estables para prevenir las fluctuaciones de insulina postprandiales. Es restrictiva y solo permite carbohidratos con un índice glicémico inferior a 50 y una distribución de este macronutriente para que se acompañe su consumo con grasa y proteína. Se distribuyen los macronutrientes en 60% de grasa, 30% de proteína y 10% de carbohidratos (Augustin et al., 2018) (Arroyo et al., 2023).

5. Dieta cetogénica modificada: se considera un híbrido para alcanzar un balance entre la cetosis y la aceptación de la dieta por los pacientes. En esta se ajusta el índice cetogénico de 3:1 a 1:1 mediante la modificación de macronutrientes (Augustin et al., 2018) (Arroyo et al., 2023).

Mecanismos anti-crisis de la dieta cetogénica

Los efectos anticrisis de esta dieta se generan principalmente por los cuerpos cetónicos y los ácidos grasos poliinsaturados. - Durante la dieta cetogénica, la energía se obtiene mediante la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria, se genera acetil-CoA y esta se acumula estimulando la síntesis de acetoacetato y β -hidroxibutirato en el hígado. Estos cuerpos cetónicos entran en circulación sistémica y son utilizados por el cerebro en lugar de glucosa. Después de entrar al cerebro, son transformados en acetil-CoA que ingresa al ciclo de ácido tricarbóxico en las mitocondrias cerebrales con el fin de producir adenosín trifosfato (ATP). La implementación de esta terapia sube la producción de energía cerebral mediada por diferentes mecanismos. Entre estos se pueden mencionar: aumento de la expresión de los genes de metabolismo energético, mejora la densidad y biogénesis mitocondrial y aumenta las reservas energéticas en forma de fosfocreatina (Barzegar et al., 2021) (Arroyo et al., 2023).

La suma de estos hallazgos resulta en una mejora de la función neuronal y en sus probabilidades de sobrevivir bajo condiciones estresantes. Se cree que, durante esta dieta, el tejido cerebral se vuelve más resistente al estrés metabólico, aumentando el umbral de crisis. El efecto metabólico final se refleja como hiperpolarización de la membrana neuronal y una consecuente reducción de la excitabilidad eléctrica cerebral y del umbral de crisis (Barzegar et al., 2021) (Arroyo et al., 2023).

Otro mecanismo estudiado durante esta terapia es la producción de GABA secundario a la activación de la descarboxilasa de ácido glutámico. Esta enzima estimula la síntesis de GABA, el cual juega un papel fundamental en el inicio y esparcimiento de la actividad a través del tejido cerebral. Esta dieta puede alterar la actividad de la GABA transaminasa que normalmente inhibe la degradación de este ácido (Calderón et al., 2017) (Arroyo et al., 2023).

El glutamato en elevados niveles puede aumentar la susceptibilidad cerebral a crisis y, por ende, el desarrollo de epilepsia. Sin embargo, el efecto de la dieta cetogénica en los niveles de glutamato no ha sido bien establecido, otro neurotransmisor inhibitorio en las sinapsis es la agmatina, tal sustancia podría tener un efecto anticrisis mediante la inhibición de receptores de neurotransmisores excitatorios como N-metil-D-aspartato, histamina y adrenalina. Algunos estudios con ratas han demostrado que la dieta cetogénica puede aumentar el nivel de agmatina en el hipocampo. Además de su potencial inhibitorio, este componente tiene efectos neuroprotectores, los cuales se pueden considerar otro mecanismo anticrisis. Adicional a esto, la agmatina puede potenciar el efecto del valproato y el fenobarbital o contrariamente atenuar el efecto protector de la vigabatrina. De esto se concluye que combinar esta alimentación con algunos fármacos puede tener resultados positivos o negativos (Calderón et al., 2017) (Arroyo et al., 2023).

Las monoaminas como noradrenalina, dopamina y serotonina son fundamentales para regular la excitabilidad neuronal. Diferentes redes neuronales que incluyen receptores de dopamina y serotonina están involucradas en la fisiopatogenia de las crisis. Se ha demostrado que los niveles de serotonina en líquido cefalorraquídeo pueden variar al iniciar la dieta cetogénica en niños con epilepsia resistente a drogas. Aunado a esto, en animales que carecen de un sistema noradrenérgico funcional, no se detectó potencial anticrisis con esta dieta, demostrando el rol de las monoaminas (Bough et al., 2007) (Arroyo et al., 2023).

El aporte de ácidos grasos poliinsaturados de esta terapia puede activar receptores que regulan genes anti-inflamatorios, antioxidantes y mitocondriales. Como consecuencia los altos niveles de reserva energética restringen la hiperexcitabilidad y estabilizan las funciones sinápticas (Dahlin et al., 2012) (Arroyo et al., 2023).

Las crisis de larga duración pueden causar daño neuronal y muerte. Secundario a esto puede presentarse un deterioro cognitivo y crisis de variable severidad según haya sido la afectación neuronal. Los principales mecanismos involucrados en este perjuicio son la excitotoxicidad y la apoptosis, con esta alimentación se pueden mejorar las consecuencias de estos procesos neuropatológicos. Otras vías neuroprotectoras de la dieta cetogénica incluyen: inhibir factores

apoptóticos como caspasa 3, inhibir la apertura de poros mitocondriales y aumentar la calbindina que actúa como neuroprotectora por su habilidad de regular el calcio intracelular. (Shaafi et al., 2014) (Hu et al., 2009) (Arroyo et al., 2023).

Relación de la microbiota intestinal con la dieta cetogénica

Se ha estudiado que muchas personas con epilepsia resistente a drogas asocian disbiosis de la microbiota intestinal y que una terapia de restablecimiento de estos microorganismos puede ser adyuvante durante el uso de la dieta cetogénica (Hampton, 2018) (Peng et al., 2018) (Dahlin et al., 2019) (Arroyo et al., 2023).

En un estudio realizado por Olson y et al., utilizando dos poblaciones de ratones, se demostró que el nivel de GABA en el hipocampo fue mayor que el glutamato en ratones alimentados con dieta cetogénica en comparación con los roedores control. Este aumento se inhibió en los animales tratados con antibiótico y se reanudó posterior a la introducción de *Akkermansia muciniphila* y *Parabacteroides distasonis*. En otros estudios en humanos se han demostrado cambios en la microbiota intestinal posterior al uso de la terapia cetogénica y los microorganismos involucrados fueron distintos según cada reporte. A partir de los estudios realizados se determina que las dosis elevadas de antibióticos tienen un efecto negativo en la población bacteriana intestinal y que este efecto es reversible con la re-colonización bacteriana intestinal (Olson et al., 2018) (Zhang et al., 2018) (Lindfeldt et al., 2019) (Arroyo et al., 2023).

Eficacia de la dieta cetogénica

Actualmente se ha demostrado que la dieta cetogénica es efectiva para el tratamiento de epilepsia en individuos desde la infancia hasta la adultez. Inicialmente los adolescentes y adultos no eran candidatos idóneos para esta terapia, sin embargo, se han demostrado resultados similares en comparación con niños (Cervenka et al., 2016) (Arroyo et al., 2023).

Los infantes, particularmente menores de 2 años, se encuentran en un proceso de maduración cerebral acelerada, razón por la cual son susceptibles a encefalopatía epiléptica seria y a perjuicio cerebral irreversible si las crisis no son abordadas a tiempo. A su vez, se ha demostrado

que este grupo etario tiende a responder mejor a la dieta cetogénica (Dressler et al., 2015) (Arroyo et al., 2023).

En un estudio prospectivo del Hospital John Hopkins en 1998 realizado en niños mayores de 1 año, se reportó una disminución en las crisis de 71% a los 3 meses, 73% a los 6 meses y 90% a los 12 meses. No hubo diferencia de los resultados en los tipos de crisis. Después de 3 a 6 años de terapia, la dieta demostró efectividad en el manejo de crisis difíciles de tratar en niños, cuyo resultado mostró que el 27% de los participantes quedaron libres de crisis o casi libres de crisis. Esta terapia usualmente permite reducir o discontinuar la medicación, al menos 50% de los pacientes se beneficiaron de la reducción de por lo menos 1 droga. Se concluyó que esta dieta puede resultar más efectiva que muchos de los nuevos anticrisis como lamotrigina y levetiracetam y que es bien tolerada por los pacientes cuando muestra efectividad (Zarnowska, 2020) (Freeman et al., 1998) (Arroyo et al., 2023).

En el estudio de Neal y otros se reporta una reducción de 75% en la frecuencia de crisis. Actualmente un promedio del 50% de los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico experimenta una reducción mayor o igual al 50% de las crisis; del 10-20% de estos (típicamente niños) pueden persistir sin crisis, incluso posterior a la suspensión de drogas anticrisis y restricciones en la dieta (Neal et al., 2008) (Masino et al., 2019) (Arroyo et al., 2023).

La eficacia de esta dieta no se limita únicamente a controlar las crisis, sino que contribuye con una mejoría en la calidad de vida. Los beneficios neurosensoriales incluyen motora fina y gruesa, adaptabilidad, socialización y lenguaje. A nivel cognitivo se incluye alerta, atención y cognición global. Otro parámetro medible es la calidad y cantidad del sueño (aumento en el sueño REM). Aún en pacientes en quienes la reducción de las crisis no es dramática, la mejoría en la calidad de vida y la reducción de los fármacos antiepilépticos, posterior a la implementación de esta dieta, son aspectos que respaldan su uso (Van Berkel et al., 2018) (Cross et al., 2019) (Arroyo et al., 2023).

Tolerabilidad y efectos adversos

Los efectos a corto plazo usualmente suceden durante las primeras semanas de la dieta. Los más frecuentes son hipoglicemia, letargia, irritabilidad, acidosis metabólica, vómitos, deshidratación,

diarrea y rechazo al alimento. Estos eventos son predecibles y se deben al cambio metabólico inducido por la dieta cetogénica. Además, debido a la introducción de variantes a la dieta cetogénica clásica, las alternativas menos restrictivas tienden a tener menos repercusiones a corto plazo. Las alteraciones gastrointestinales más constantes son estreñimiento, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico y emesis inclusive, estas se mantienen a corto y largo plazo. Los problemas de mayor preocupación por implicaciones en la salud a largo plazo incluyen aterosclerosis, osteoporosis y disfunción hepática y muscular, sin embargo, la evidencia en estos temas no es tan contundente. Ruiz y otros, después de seguir pacientes con dieta cetogénica por un periodo de dos años, establecen que esta alternativa es muy segura con efectos secundarios leves, pero con una observación de retraso en el crecimiento que debe ser resuelta. Finalmente, se recalca que los eventos adversos no fueron la principal causa de abandono al tratamiento, sino más bien la falta de eficacia (Zarnowska, 2020) (Arroyo et al., 2023).

Elementos claves para el éxito de la terapia

Para aplicar la terapia cetogénica debe existir una adecuada coordinación entre el paciente, el sistema de salud y el personal de salud a cargo. El paciente y, por ende, sus allegados son de fundamental importancia en la eficacia del tratamiento. El acceso a los alimentos específicos y el apoyo de sus pares es indispensable para instaurar la dieta como un estilo de vida. El ambiente cultural y el tipo de alimentación aprendida también son importantes, los países en vías de desarrollo tienden a obtener peores resultados con este tratamiento. La mayor carencia de parte del sistema de salud es la falta de apoyo y de personal adecuado para establecer la dieta cetogénica como alternativa terapéutica (Gerges et al., 2018) (Arroyo et al., 2023).

Sección VII: Abordaje de las emergencias de la epilepsia

El estado epiléptico (*estatus* o *status*) es una emergencia neurológica que requiere manejo expedito para disminuir su morbilidad y mortalidad, y es una condición que resulta ya sea de la falla de los mecanismos responsables para la terminación de crisis convulsivas o por la iniciación de un mecanismo que provoca crisis epilépticas anormalmente prolongadas, que pudiesen tener consecuencias a largo plazo. El estatus epiléptico, sin embargo, no es una sola entidad, tiene varios subtipos, así como diversas formas de subclasificarlo. Se mencionan las formas

convulsivas, no convulsiva y la epilepsia parcial continua (Nelson et al., 2018) (Rosetti et al., 2021) (Mandge, 2020).

Las crisis epilépticas típicas duran usualmente menos de 5 minutos y son autolimitadas, aquellas que se extienden más allá de este punto tienden a no resolver por sí solas. Por lo anterior, se utiliza una medición de tiempo para definir el estado epiléptico. Existen diversas definiciones para estado epiléptico, en parte debido a un entendimiento limitado sobre los mecanismos patofisiológicos del mismo (Nelson et al., 2018).

La clasificación incluye cuatro ejes principales: semiología (convulsiva y no convulsiva), causa (aguda, remota, progresiva, síndromes epilépticos o desconocida), apariencia en electroencefalograma y edad. Recientemente conceptos como el estatus epiléptico refractario de nuevo inicio (NORSE) y síndromes epilépticos relacionados a infecciones febriles (FIREs) han sido propuestos (Rosetti et al., 2021) (Mandge, 2020).

Introducido por primera vez como entidad médica en 1964, múltiples conceptos antiguos basados en rangos de tiempo más extensos fueron ya reemplazadas, y en la actualidad el estado epiléptico se conceptualiza según dos puntos en el tiempo (T1 y T2), identificados como el momento a partir del cual las convulsiones tienen baja probabilidad de ceder sin intervención, o el tiempo a partir del cual se debe considerar la crisis como actividad anormalmente prolongada (T1) y el tiempo a partir del cual las crisis conllevan consecuencias a largo plazo (T2). Para el estado epiléptico convulsivo estos tiempos son cinco y treinta minutos respectivamente, y por ende, el punto de corte tomado para la definición como tal y para iniciar la intervención terapéutica es precisamente cinco minutos (Nelson et al., 2018) (Ascoli et al., 2021) (Riva et al. 2020).

Las definiciones para estados epilépticos no convulsivos son aún más controversiales. Una definición común es un rango de condiciones en las cuales los síntomas clínicos no convulsivos resultan de más de 30 minutos de actividad epiléptica electrográfica recurrente. Otra definición es cuando la actividad epiléptica electrográfica persiste por más de 30 minutos en ausencia de una crisis epiléptica visible. En un intento de unificación de criterios la Sociedad de Cuidados Neurocríticos propone una definición unificada de más de 5 minutos de actividad epiléptica clínica o electrográfica, o actividad de crisis epilépticas recurrentes sin recuperación entre ataques, adoptando el mismo concepto de T1 y T2 propuesto para el estado epiléptico convulsivo, se mencionan tiempos de 10 y 60 minutos respectivamente (VanHaerents, 2019).

El *status* también puede diferenciarse según su respuesta a la farmacoterapia. El estado epiléptico refractario representa una crisis continua no controlada por la primer y segunda línea de tratamiento, el estado super refractario se define como aquel *status* no controlado con los agentes anestésicos de tercera línea (Nelson et al., 2018).

Epidemiología

La incidencia anual del estado epiléptico se estima aproximadamente en 12.6 por 100 000 años-persona, con reportes específicos en la unidad de cuidados intensivos que hablan de que crisis epilépticas en general o estados epilépticos ocurren en 19% de los pacientes. La estadística sugiere que el estado epiléptico ocurre más frecuentemente en países en vías de desarrollo, si bien la literatura por la misma naturaleza de dichos países es escasa. De aquellos con estatus, 12 a 43% progresan a refractario y 10-15% hasta super refractario (25 a 50% de los refractarios continúan a super refractario) (Nelson et al., 2018) (Ascoli, 2021).

Esta entidad tiene una presentación bimodal, siendo más común en pacientes mayores de 50 años y en menores de 10, con estudios recientes sin reflejar diferencias en aparición con base en el sexo, aunque hay literatura evidenciando tanto mayor incidencia en hombres como en mujeres (Nelson et al., 2018) (Ascoli, 2021).

Todo lo anterior es sin embargo reflejo exclusivamente del estado epiléptico convulsivo (37 a 70% de todos los casos de estado epiléptico), esto por cuanto la incidencia del estado no convulsivo no se encuentra bien establecida (Nelson et al., 2018) (Ascoli, 2021).

Fisiopatología y etiología

A un nivel celular, una serie de cambios deben ocurrir para permitir que una crisis epiléptica evolucione y se mantenga como un estatus epiléptico. Fosforilación proteica, liberación de neurotransmisores, así como el cierre y apertura de diferentes canales iónicos ocurren en los milisegundos a segundos que siguen el inicio de una crisis. En los siguientes segundos a minutos, cambios en el tráfico de receptores se llevan a cabo, incluyendo un aumento en los receptores glutamatérgicos AMPA y NMDA, con una disminución concomitante en los receptores de GABA. En las siguientes horas, alteraciones en la expresión de neuropéptidos ocurren, con una elevación en los niveles de la sustancia P excitatoria y un descenso en el neuropéptido Y. A más largo plazo, transcurriendo ya días a semanas, cambios genéticos y epigenéticos ocurren,

incluyendo alteraciones en la expresión de múltiples genes, además de alteraciones en la regulación del microARN y la metilación del ADN (Nelson et al., 2018).

A mayor prolongación del evento, la frecuencia de complicaciones sistémicas, neurológicas y la misma mortalidad progresivamente aumentan. Daño neuronal ha sido repetidamente demostrado ya en modelos animales, y en humanos la enolasa específica neuronal, un marcador de lesión neural se ha demostrado en estudios elevado después de estatus convulsivos y no convulsivos (Nelson et al., 2018).

Otros mecanismos que modelos animales han evidenciado o propuesto con algún tipo de rol incluyen la excitotoxicidad, disfunción mitocondrial, necrosis y apoptosis (Nelson et al., 2018).

Durante un estatus epiléptico convulsivo se dan cambios en la frecuencia cardiaca, presión arterial, frecuencia respiratoria, glicemia, temperatura corporal y electrolitos. Las contracciones musculares repetitivas crean demandas metabólicas extremas. Al continuar las convulsiones, el cuerpo vira hacia un metabolismo anaeróbico y aumenta el ácido láctico. Estudios animales evidencian falla de estos mecanismos compensatorios luego de 20 a 40 minutos de actividad convulsiva continua. Ausencia de una adecuada ventilación propicia hipoxia, lo cual en combinación con edema pulmonar genera acidosis respiratoria en conjunto con la acidosis metabólica ya generada por el ácido láctico. En caso de persistir la actividad, hipertermia y rabdomiólisis pueden aparecer (Johnson et al. 2020).

Estatus epiléptico prolongado puede llevar a daño neuronal a través de mecanismos de hipoxia, hipotermia, acidosis e hipoglicemia. Esto puede degenerar en esclerosis hipocampal, con una pérdida de neuronas del núcleo dentado y en la capa piramidal del hipocampo (Johnson et al. 2020).

En un entendido más macro, las etiologías detrás de todos estos cambios a nivel celular se pueden clasificar en causas estructurales, infecciosas, toxico-metabólicas o autoinmunes (ver tabla 1). Otra forma de subclasificarlas es la propuesta por la ILAE, dividiendo el estado epiléptico en el grupo sintomático o de causa conocida, y el de causa desconocida o criptogénica, a su vez, el grupo sintomático se fragmenta en las causas agudas sintomáticas, sintomáticas remotas y progresivas sintomáticas. A modo general, las causas agudas son más comunes que las causas crónicas, aunque las etiologías varían según las diferentes poblaciones.

La mortalidad del paciente frecuentemente se ve influida por la etiología subyacente del estatus (Nelson et al., 2018).

Las causas detrás de un estado no convulsivo tienden a ser idénticas a las del convulsivo, si bien entidades como encefalitis o bajos niveles de fármacos anticrisis se pueden identificar relacionadas frecuentemente. En los casos de estados refractarios y super refractarios sí se marca a las encefalitis como la causa más común, esto ocurre hasta en un 66.7% de los casos. El término de estatus epiléptico refractario de nuevo inicio ha emergido en los últimos años para referirse a pacientes que presentan un estatus epiléptico refractario prolongado sin una causa identificable, si bien una encefalitis viral o autoinmune posteriormente puede identificarse. Anticuerpos contra receptores de NMDA fueron los más comúnmente encontrados tanto en etiologías autoinmunes como para paraneoplásicas, mientras que en aquellas infecciosas se identificaba más frecuentemente al virus herpes (Nelson et al., 2018).

Identificación de la etiología sin embargo puede tomar tiempo (en contraposición con la premura de instaurar tratamiento farmacológico). Algunos autores sugieren que identificar el contexto clínico (estados epilépticos en pacientes sin historia de epilepsia o con antecedente de crisis epilépticas) puede ser más relevante que la etiología para dirigir el manejo y abordaje diagnóstico (Nelson et al., 2018).

Tabla 9. : Causas posibles según cronicidad de estatus epiléptico (Nelson et al., 2018)

Causas agudas	Causas crónicas
Evento cerebrovascular Trauma craneoencefálico Infecciones de sistema nervioso central Lesión cerebral hipóxica Síndrome de encefalopatía posterior reversible Etiologías autoinmunes y paraneoplásicas Sepsis Alteraciones metabólicas Abstinencia, toxicidad o no cumplimiento de tratamiento	Historia de epilepsia Tumor cerebral Patología cerebral previa (trauma, evento cerebrovascular, displasia cortical).

Diagnóstico

El diagnóstico de esta patología involucra una combinación de sospecha clínica junto a pruebas de laboratorio, EEG y estudios de imágenes, el estatus epiléptico convulsivo es un diagnóstico clínico. Si bien las manifestaciones clínicas el estado epiléptico convulsivo son floridas, el

diagnóstico de la forma no convulsiva es difícil y puede depender de pistas sutiles e importantes. Algunos pacientes estuporosos podrían evidenciar hallazgos como parpadeo, nistagmos o sacudidas. Si un estupor o confusión sin explicación se observa, especialmente en adultos mayores, se puede considerar el diagnóstico de estatus no convulsivo (Lee, 2020).

El estado epiléptico convulsivo hace mención tanto a la forma primariamente generalizada como al que presenta un inicio focal con sincronización bilateral secundaria. Esta forma de estatus es la más dramática, presentándose con impedimento del estado de conciencia y rigidez tónica, seguida de sacudidas rítmicas de las extremidades de forma usualmente simétrica. Otras formas de estados epilépticos con síntomas motores predominantes incluyen el estado epiléptico motor focal, el estatus mioclónico y el estatus tónico. El estado epiléptico no convulsivo típicamente no involucra los movimientos estereotipados clásicamente involucrado en una convulsión. Se podría observar, por otro lado, una alteración general del estado conciencia inclusive llegando a coma, con o pudiendo asociar manifestaciones motoras sutiles con o sin movimientos oculares anormales (estado epiléptico sutil). Si el estado epiléptico asocia como usualmente es secundario a lesión cerebral aguda o a un estado epiléptico convulsivo previo, mientras que los que no asocian cómo se pueden subclassificar aún más hacia formas generalizadas o formas focales (Nelson et al., 2018).

En aquellos individuos en los cuales esta entidad se sospecha el abordaje diagnóstico recomendado incluye toma de signos vitales, pruebas de laboratorio (hemograma completo, panel metabólico básico, magnesio, calcio, glucosa), niveles de fármacos anticrisis en caso de ser necesario, tomografía cerebral computarizada, así como EEG. Otros estudios anexos que podrían ser de utilidad son un tamizaje toxicológico, resonancia magnética, punción lumbar, tamizaje para detección de patologías metabólicas congénitas, pruebas para detección de encefalitis autoinmune/paraneoplásica, así como estudios de imagen adicional como SPECT, PET y resonancia magnética con espectroscopia (Nelson et al., 2018).

El EEG es extremadamente importante en el diagnóstico de estado epiléptico, en especial en los casos no convulsivos, en los cuales, si bien puede existir sospecha diagnóstica clínica, solo se puede evidenciar con el uso de la electroencefalografía. Hasta la fecha, no existen criterios basados en evidencia electroencefalográficos para el estado epiléptico. La ILAE ha propuesto que una clasificación puede tomar en cuenta localización (generalizada, sincronía bilateral, lateralizado, bilateral independiente, multifocal) tipo de patrón (descargas periódicas, actividad

rítmica delta o subtipos de punta onda), morfología (número de fases, amplitud relativa o absoluta) hallazgos relacionados con el tiempo (prevalencia, frecuencia, duración, inicio y dinámicas) modulación (inducida por estímulos o espontánea) así como efectos de intervención (Nelson et al., 2018) (Fung et al., 2020).

Existe un rol para el monitoreo electroencefalográfico continuo, no tanto en una modalidad diagnóstica sino para guiar la terapéutica en estados refractarios del estatus epiléptico. La duración óptima de un electroencefalograma continuo posterior a una crisis epiléptica no se encuentra bien definida. Las guías recomiendan realizarlo por un periodo de 24 a 48 horas a forma de tamizaje para crisis en pacientes encefalopáticos críticamente enfermos. Se detecta el 92% de ataques en las primeras 24 horas, elevándose dicho valor a 97% en el segundo día de monitoreo.

Las sociedades internacionales de cuidados neurocríticos enfatizan el uso de este tipo de monitoreo en pacientes en coma, actividad epileptiforme o con descargas periódicas en un electroencefalograma de 30 minutos, hemorragia intracraneal y pacientes en los cuales se tenga sospecha clínica de estado epiléptico no convulsivo asociado a alteración del estado de conciencia. Idealmente debería iniciarse en la primera hora de estado epiléptico si se sospechan persistencia de descargas electroencefalográficas. Otra indicación respaldada por múltiples sociedades es el realizar este monitoreo en pacientes quienes posterior a una hora de una crisis epiléptica no ha retornado un basal funcional, así como en pacientes con un estado epiléptico refractario (Fung et al., 2020) (Lee, 2020).

Los criterios para diagnóstico de estado epiléptico no convulsivo radican de igual forma en la utilización del EEG. En pacientes sin una encefalopatía epiléptica se requieren 1) descargas epilépticas mayores a 2.5Hz o 2) descargas epileptiformes entre 0.5 y 2.5Hz o actividad rítmica delta/theta con la presencia de una de entre las siguientes: presencia de un fenómeno clínico ictal sutil durante la presencia de alguno de los patrones electroencefalográficos mencionados, que exista evolución espaciotemporal o que haya mejoría tanto clínica como eléctrica posterior al uso de algún fármaco anticrisis (Rosetti et al., 2021).

Un ensayo de tratamiento con un medicamento anticrisis podría realizarse para ayudar a diagnosticar o clarificar el diagnóstico de estado epiléptico no convulsivo. Dosis secuenciales bajas de una benzodiacepina de rápida acción, o un fármaco anticrisis intravenosa de acción rápida podrían utilizarse. Dosis incrementales subsecuentes pueden repetirse hasta llegar a un

total máximo de dosis. Monitoreo tanto clínico como con EEG debe siempre llevarse a cabo. La prueba se considera positiva si el patrón potencialmente epiléptico resuelve y si hay mejoría ya fuese en el estado clínico del paciente o si aparece un patrón electroencefalográfico normal (Fung et al., 2020) (Lee, 2020).

Hay una gran gama de anormalidades electroencefalográficas dentro del espectro de estado epiléptico no convulsivo. Algunas veces enlentecimiento no tan prominente semirítmico es el único hallazgo, otros grafoelementos son más sugestivos que otros. El típico hallazgo es una actividad punta onda focal o generalizada que eventualmente mengua en su frecuencia. Las ondas trifásicas, si bien son un marcador de encefalopatía hepática, indican también la presencia de esta forma de estatus. La respuesta a benzodicepinas frente a este hallazgo podría auxiliar en el diagnóstico diferencial (Lee, 2020).

Tratamiento

Debido a su naturaleza como una emergencia neurológica, se debe abordar el estado epiléptico bajo la premisa que la respuesta terapéutica y el pronóstico del paciente mejoran entre menos tiempo transcurra desde la inyección del cuadro. El tratamiento por esto mismo debe ser inmediato (Nelson et al., 2018).

El tratamiento, sin embargo, y debido a que el estado epiléptico como fue mencionado no es una entidad única, sino que tiene múltiples formas y una gran gama de etiologías y definiciones, un algoritmo unificado no siempre es posible. Consecuentemente, el abordaje debe ajustarse al tipo y etiología detrás del estado epiléptico. Existen, sin embargo, algoritmos propuestos enfocados en simplificar y proveer un esquema de trabajo el cual seguir (VanHaerents, 2019).

El paso inicial debe siempre ser estabilizar al paciente, con atención especial a la vía aérea, respiración y circulación del individuo. El médico debe administrar oxígeno y asegurar la vía aérea según sea necesario (VanHaerents, 2019).

Posteriormente, la primera línea de tratamiento la representan las benzodicepinas. A modo general, no parece importar cual agente se utilice, siempre y cuando el mismo se administre con adecuada temporalidad y con adecuadas dosis. Un estudio de cuatro ramas terapéuticas comparando lorazepam, fenobarbital, fenitoína y diazepam seguido de fenitoína demostró que lorazepam era más efectivo que la fenitoína para abortar un estado epiléptico en paciente con formas convulsivas y no convulsivas.

Otros estudios enfocados en la administración extrahospitalaria de fármacos reflejo no solo efectividad de lorazepam y diazepam intravenosos comparados contra placebo, sino también no inferioridad de midazolam intramuscular al ser contrastado con lorazepam intravenoso. Midazolam intranasal ha sido también recientemente estudiada en adultos, evidenciado 57% de control en pacientes con estado epiléptico. El clonazepam intravenoso repetidamente viene demostrando evidencia prometedora (Nelson et al., 2018) (Rosetti et al., 2021) (Riva et al. 2020).

A pesar de la robusta evidencia para las benzodiacepinas como fármaco de primera línea registros como el SENSE europeo arrojan en sus datos que tres cuartos de los pacientes con status epiléptico recibieron dosis subterapéuticas. Estudios norteamericanos reportan datos similares (Rosetti et al., 2021).

Aproximadamente 40% de los pacientes con estatus epiléptico convulsivo no responden a la terapia con benzodiacepinas y deben ser avanzados a la segunda línea de tratamiento, constituida por fármacos anticrisis. Disponibles o utilizados con esta indicación se encuentran el ácido valproico, fenitoína, fosfenitoina, fenobarbital, topiramato, levetiracetam y lacosamida. Históricamente, la fenitoína y la prodroga fosfenitoina son los más comúnmente utilizados basado en consenso, pero sin estudios randomizados que sustenten su eficacia. En general, la eficacia de cada fármaco subsecuente es menor que el medicamento utilizado previamente. Ensayos clínicos al respecto señalan que, al comparar fenitoína, lorazepam, fenobarbital y diazepam seguido de fenitoína evidenciaron que la eficacia del primer medicamento en abortar el estado epiléptico era 55.5, para una eficacia de 7.0 y 2.3 del segundo y tercer medicamento respectivamente. El ácido valproico y diazepam intravenosos continuo fueron encontrados por un estudio clínico igual de eficaces, mientras que el valproato por la misma vía de administración y la fenitoína resultaron similares en otro ensayo. La fosfenitoina típicamente se prefiere sobre la fenitoína debido a que es mejor tolerado y puede administrarse vía intravenosa de manera más rápida, con menor riesgo de hipotensión o reacciones en sitio de infusión. Sin embargo, la evidencia es insuficiente para concluir que la fosfenitoina es superior a la fenitoína (Nelson et al., 2018).

El estudio ESSETT demostró recientemente la equivalencia terapéutica al comparar fosfenitoina, levetiracetam y valproato en términos de control de estado epiléptico aplicado a todos los grupos etarios (Rosetti et al., 2021) (Kapur, 2019).

Medicamentos anticrisis recientemente aprobados podrían ser de interés en el tratamiento del estado epiléptico, como el brivaracetam y perampanel (Rosetti et al., 2021) (Lee, 2020).

Como fue mencionado, aquellos pacientes que no responden a estas primeras dos líneas terapéuticas se les nombra como refractario. El manejo de estos pacientes se compone primariamente de control de crisis, tratar la etiología de fondo de dichos ataques, así como manejar y prevenir complicaciones. No se ha definido completamente el nivel al cual las crisis deben ser supresas en estos estatus, sin embargo, estudios que comparan sedación profunda, definiéndose esta última como supresión completa o patrón brote supresión, contra mera supresión de crisis epilépticas. Esta última parece ser de momento la opción preferible, con los estudios sugiriendo una posible correlación de la sedación profunda con un peor pronóstico a corto plazo (Rosetti et al., 2021).

Agentes anestésicos continuos son típicamente utilizados en el status epiléptico refractario. Se recomienda monitoreo electroencefalográfico continuo mientras se mantengan estos fármacos. Si bien no se conoce la temporalidad por la cual se deba mantener este tratamiento, una infusión continua es mantenida típicamente por 24-48 horas antes de iniciar su titulación, con la finalidad de tamizar por la presencia de actividad epileptiforme, se sugiere incluso mantener 24 horas posterior a la suspensión completa de los fármacos. Hay estudios en los que coma inducido por fármacos anestésicos se mantenía por un periodo promedio de 11 días, los cinco medicamentos principales utilizados con esta indicación son el midazolam, propofol, pentobarbital, tiopental y ketamina. El efecto en general de las benzodiazepinas y otros agonistas de GABA teóricamente es más limitado, puesto que a nivel celular ocurre una internalización de receptores. Algunos algoritmos sin embargo solo toman en cuenta al pentobarbital y ketamina como opciones para el abordaje los casos super refractarios. En un metaanálisis, pentobarbital impresionó asociarse con menores exabruptos de crisis, menos falla terapéutica a corto plazo y menores cambios a otra opción terapéutica en contraposición con midazolam y propofol. En los estados epilépticos refractarios en los cuales se recurrió a barbitúricos, brote supresión en el EEG se alcanzó con mayor frecuencia que en aquellos casos en los que no se utilizaron. Sin embargo, estos medicamentos se pueden asociar a una prolongación en la estancia intrahospitalaria (Nelson et al., 2018) (Fung et al., 2020) (Lee, 2020) (Der-Nigoghossian et al., 2020).

El pentobarbital es un inductor citocrómico, con especulación de ser capaz de autoinducción de su metabolismo. El midazolam evidentemente tampoco resulta inocuo, con un problema

importante siendo la taquifilaxia que asocia, requiriendo progresivamente mayores dosis de fármaco, además de tener metabolitos activos que requieren eliminación renal, mientras que con el propofol existe el potencialmente letal síndrome de infusión de propofol, caracterizado por colapso circulatorio, acidosis láctica, rhabdomiólisis e hipertrigliceridemia. La ketamina ha emergido como una alternativa tradicional, sin embargo, su potencial como agente anestésico intravenoso en monoterapia es limitada (Nelson et al., 2018) (Fung et al., 2020) (Der-Nigoghossian et al., 2020).

La ketamina se ha demostrado eficaz, disminuyendo la carga de crisis epilépticas en pacientes con estado epiléptico refractario y super refractario, disminuyendo en casos seleccionados los requerimientos de vasopresores y sin asociarse a aumentos de la presión intracraneal. La única contraindicación absoluta para el uso de ketamina es la inducción de taquicardia o la presencia de crisis hipertensiva en un paciente hipertenso o con patología coronaria no estable (Der-Nigoghossian et al., 2020).

El fármaco anticrisis lacosamida se ha probado en estados epilépticos refractarios, con esquemas terapéuticos logrando control de crisis en 56% de los casos de estados epilépticos refractarios. Eventos adversos se dieron en 25% de los casos, entre los cuales sedación fue el más común, seguido de hipotensión, reacciones cutáneas alérgicas y casos aislados de posible angioedema, prurito, bloqueo atroventricular y asístoles paroxísticas (Nelson et al., 2018).

Parar el coma terapéutico representa un objetivo difícil, ya que recurrencia de crisis podría ocurrir. Son escasos los predictores para lograr una titulación efectiva. El análisis visual del EEG no correlaciona con terminación de un estado epiléptico refractario en estudios de cohorte, pero la ausencia de características epileptiformes en los brotes predijo titulación exitosa de estos agentes farmacológicos. Recientemente, el análisis de electroencefalograma cuantitativo se ha estudiado para una posible utilidad en este contexto (Rosetti et al., 2021).

Muchos otros abordajes se han probado en los casos de estados epilépticos refractarios y super refractarios. En estos pacientes, administración de una dosis alta de carga de fenobarbital (más de 10mg/kg) inclusive en pacientes sin ventilación mecánica invasiva podría propiciar un control de las crisis. Cirugías de resección cerebral pueden considerarse si un foco convulsivo definitivo causando el evento se encuentra en una región no-elocuente cerebral. Dichas cirugías incluyen resecciones focales, lobares, multilobares, callosotomía, hemisferectomía y múltiples transecciones subpiales (Nelson et al., 2018).

La estimulación magnética transcraneal repetitiva, terapia electroconvulsiva, hipotermia terapéutica (metas entre 32 y 34 por 24 horas), agentes inmunomoduladores como plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa, esteroides y hormono adrenocorticotropa podrían considerarse en casos en los que se sospeche un proceso inmunológico y se haya descartado infección. Otras terapias adyuvantes pueden ser el sulfato de magnesio intravenoso, piridoxina, agentes anestésicos inhalados, estimulación del nervio vagal y estimulación cerebral profunda (Nelson et al., 2018) (Kirmani, 2021).

La dieta cetogénica se muestra como una opción prometedora en el tratamiento del estado epiléptico super refractario. Si bien no existe aún un estudio randomizado que determine la seguridad de la dieta y la eficacia, existen varias series y reportes de caso proponiendo su utilización, tanto en poblaciones pediátricas como adultos (Nelson et al., 2018) (McDonald et al., 2020).

La alopregnanolona es un esteroide neuroactivo y un modulador alostérico de los receptores de GABA y ha tenido éxito en disminuir la actividad epiléptica en múltiples modelos animales, sin embargo, el STATUS, un ensayo fase 3 aleatorizado no lo encontró superior al placebo (Nelson et al., 2018).

Complicaciones médicas asociadas con el estado epiléptico que pudiesen requerir atención adicional y manejo incluyen la posibilidad de requerir traqueostomía, hipotensión, arritmias, desordenes acido base, falla renal, trombocitopenia, embolismo pulmonar y venoso profundo, sepsis, eritema farmacológico, rabdomiólisis o miopatía/neuropatía del paciente crítico (Nelson et al., 2018).

Es importante mencionar que, una vez aplicada las dosis de carga de fármacos anticrisis en el abordaje del estado epiléptico, dosificados agresivamente para suprimir la actividad epiléptica, se debe iniciar dosis de mantenimiento, idealmente dentro de las primeras 12 horas después de haber administrado la dosis de carga. Ajustes de dosis diarias de los fármacos solo deben realizarse al haberse alcanzado por lo menos 3-5 vidas media, ajustes diarios sobre un esquema inicial inapropiadamente dosificado solo generara fluctuaciones en los niveles séricos de los fármacos y retrasara la estabilización sérica de los medicamentos. Bolos con minidosis pueden corregir los niveles subterapéuticos hasta alcanzar dicho estado. En pacientes ya en estados categorizados como refractarios las dosis de mantenimiento pueden titularse al alza rápidamente para conseguir control de crisis. Esta terapia debe optimizarse previo a

descontinuar las infusiones continuas. Una vez se tengan por lo menos 24 horas libres de crisis, las infusiones continuas se pueden ir paulatinamente suspendiendo una a la vez (Der-Nigoghossian et al., 2020).

Esta titulación de agentes intravenosos continuos no cuenta con un abordaje universal unificado, ni un orden estricto al cual adherirse, o el intervalo entre intentos de suspensión de estos medicamentos. Sin embargo, descensos de 10 a 25% en la tasa de infusión cada 4-6 horas es un abordaje inicial razonable con monitoreo electroencefalográfico continuo como ya fue mencionado. Reportes recientes sugieren disminuciones de 20% en la tasa de infusión cada 3 horas para el propofol, pentobarbital y ketamina, y un descenso de 50% en el mismo rango de tiempo para el midazolam (Der-Nigoghossian et al., 2020).

Mención especial se debe realizar para el tratamiento de las condiciones citadas previamente, NORSE y FIRES. Se ha definido el NORSE recientemente como una condición clínica de estado epiléptico refractario de nuevo inicio en pacientes sin diagnóstico previo de epilepsia y en los que no exista ningún desorden neurológico preexistente, además de una ausencia de una clara causa aguda o activa estructural, toxica o metabólica, encefalitis autoinmunes y paraneoplásicas conforman la mayoría de las etiologías identificables para esta condición. Otras causas las representan infecciones virales de sistema nervioso central, sin embargo, el 50% son criptogenicos.

La neuropatología posterior al fallecimiento del paciente aumenta la detección de entidades causales. FIRES por otro lado es un subgrupo de NORSE en el cual los pacientes presentan enfermedad febril previa al estatus en un lapso de entre 2 semanas y 24 horas. Por lo anterior, el tratamiento de NORSE es altamente desafiante, esto por cuanto las terapias anticrisis típicamente utilizadas no son comúnmente efectivas y los pacientes tienen un pobre pronóstico. Además, tanto el uso de agentes anestésicos como la duración de la terapia parece asociarse a pobres desenlaces. Los pacientes con NORSE, a pesar de mostrar una correlación entre la duración del estatus y su pronóstico, presentan una menor mortalidad comparados con otros pacientes con estatus refractario (Der-Nigoghossian et al., 2020) (McDonald et al., 2020) (Ruegg, 2020).

Los casos de NORSE con etiologías identificables deberían ser abordadas tratando y manejando la causa subyacente. En aquellos de etiología no definida que no respondan al tratamiento usual de estado epiléptico refractario, se puede considerar de primera línea tratamiento con

inmunoterapias, incluyendo metilprednisolona, inmunoglobulina y plasmaféresis. Estas terapias no presentan resultados rápidos en encefalitis autoinmune. Cuando estos abordajes fracasan, otras opciones como rituximab, ciclofosfamida, anakinra, cannabidiol y dieta cetogénica podrían considerarse (Der-Nigoghossian et al., 2020).

Referente al estado epiléptico no convulsivo no existe un consenso en cómo tratarlo, evidencia extensa en modelos animales indica que la actividad epiléptica continua desencadena daño neuronal y empeora con el tiempo, sin embargo, la farmacoterapia no es inocua con sus efectos adversos. El abordaje terapéutico es similar referente a recursos disponibles con el estatus epiléptico convulsivo. En general, el aspecto primordial a tomarse en cuenta debe ser cuál es el grado percibido de lesión neuronal que se asocia con el estado de crisis persistente. Por ejemplo, un paciente con un estatus motor focal probablemente no requiere un abordaje agresivo o urgente con agentes anestésicos (VanHaerents, 2019) (Fong, 2020).

Pronóstico

Tanto las crisis epilépticas como el estado epiléptico pueden llevar a pobres desenlaces, sin embargo, no se encuentra claro si el detectar y tratar las crisis tiene un efecto en el desenlace de los pacientes, ya que, en muchos de los casos las crisis son un epifenómeno de un cerebro severamente lesionado y no la injuria primaria per se. La mortalidad para el estado epiléptico puede alcanzar un 30%; se han estudiado diversos marcadores para el pronóstico de estado epiléptico, entre ellos sexo, edad, etnicidad, etiología y comorbilidades, nivel del estado de conciencia, semiología de las crisis epilépticas, así como la duración del estado epiléptico. La electroencefalografía y la utilidad de diferentes hallazgos o características del mismo para pronóstico no está claro. Por otro lado, la utilidad de la resonancia magnética para pronóstico se limita para reconocer etiologías agudas (Nelson et al., 2018).

El pronóstico de pacientes con estado epiléptico refractario puede ser inclusive peor, con una mortalidad promedio de 16 a 39%, pacientes con esta entidad promedian una estadía hospitalaria de 27.7 días. Poco se ha reportado en la literatura referente al desenlace de pacientes con estatus epiléptico super refractario. La mortalidad a lo largo plazo parece ser aproximadamente 30 a 50% (Nelson et al., 2018).

En pacientes que se presentan con estado epiléptico síntomas y comorbilidades basales pueden ser utilizadas para predecir pronóstico y ayudar a moldear la toma de decisiones terapéuticas. Dos sistemas de puntaje existen principales: STESS y ESME. La escala de STESS fue publicada en 2006, incluye cuatro variables clínicas disponibles para el neurólogo al momento de presentación: estado de conciencia previo al tratamiento, peor tipo de crisis epiléptica, edad e historia de crisis previas. Una forma modificada fue posteriormente desarrollada con la inclusión de la escala de Rankin modificada. Con gran validación externa, esta escala plantea un fuerte valor predictivo negativo para puntajes entre 0 y 2, con un punto de corte mayor o igual a 4 para separar entre sobrevivientes y no sobrevivientes (máximo de la escala es 6). La escala de EMSE, descrita en 2015 combina múltiples variables incluyendo etiología, edad, comorbilidades y características de electroencefalograma.

Con muchos menos estudios de validación externa, EMSE da un puntaje a cada una de sus variables entre 0 y 60. Los estudios adjudican de momento a sus variables sensibilidad para mortalidad, pero no especificidad. Otra escala publicada más sin tanta replicación es la Encephalitis, Non Convulsive, Diazepam resistance, Imaging, Tracheal intubation. La literatura evidencia que estas herramientas son útiles para predecir pronóstico en pacientes con pocas comorbilidades. Además, toda su evidencia de momento radica en estudios retrospectivos, comparando pacientes en estudios cohorte de acuerdo con la severidad de su estatus epiléptico, y no propiamente categorizando paciente según un estrato para recibir opciones terapéuticas específicas (Ascoli et al., 2021) (Alvarez et al., 2020).

Capítulo II: Protocolo del estudio

1. Propósito del estudio

1.1. Problema de investigación

A nivel nacional los trabajos poblacionales publicados en revistas científicas de alto impacto sobre epilepsia son muy pocos. Existe únicamente un ensayo en el que se describe epidemiológicamente las personas con atención en la consulta externa de un centro de tercer nivel de atención hospitalario por un periodo limitado de tiempo. El resto de las publicaciones nacionales en este campo se limitan a estudios de naturaleza descriptivos, ya también antiguos, y en poblaciones sumamente específicas a partir de la cual no se pueden generalizar conclusiones al resto de la población epiléptica (Hernández et al., 2020).

Es a partir de lo anterior que se puede establecer que a nivel nacional no se cuentan con datos contundentes sobre las características epidemiológicas de la población epiléptica, ni información sobre el diagnóstico, evolución, farmacoterapia y respuesta a la misma, requerimiento de diferentes modalidades de terapéutica no farmacológica y la presencia de diferentes comorbilidades, así como ausencia de datos referente a la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de epilepsia.

Esta carencia puede generar que medidas en salud pública, institucional e inclusive decisiones en el mismo ejercicio clínico sean muy probablemente realizadas fundamentadas en datos que provienen de poblaciones extranjeras, predisponiendo a un posible sesgo frente al desconocimiento de la similitud o diferencia de la población costarricense con las de otras latitudes.

1.2. Pregunta de investigación

- ¿Cuáles son las características sociales, económicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes portadores de epilepsia con seguimiento activo en el 2022 en la consulta externa del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños?

1.3. Población:

La población del estudio corresponde a los pacientes portadores de epilepsia, que sean usuarios del servicio de consulta externa de Neurología de HSJD, HMX y HNN, con control activo representado por citas en el 2022. El método corresponde a recolección por conveniencia por las características del estudio.

1.4. Intervención/Comparaciones

No se realizan comparaciones por intervenciones, sin embargo, se realizan comparaciones de distintos datos:

- Calidad de vida con años vividos con diagnóstico de epilepsia
- Calidad de vida con tipo de crisis epiléptica
- Calidad de vida con tipo de epilepsia
- Calidad de vida con frecuencia de crisis epiléptica
- Calidad de vida con evolución de la enfermedad

1.5. Resultados esperables

La caracterización del perfil clínico y sociodemográfico de los pacientes portadores de epilepsia en el servicio de consulta externa de tres hospitales de tercer nivel de atención.

Documentar que la prevalencia de depresión, ansiedad y trastornos del sueño es mayor en la población portadora de epilepsia que en la población general.

Documentar que existe una relación entre calidad de vida de personas portadoras de epilepsia y los años vividos con la enfermedad, el tipo de crisis epiléptica, tipo de epilepsia y evolución de la enfermedad.

2. Objetivos

2.1. Objetivo general:

- Evaluar las características sociales, económicas, clínicas y terapéuticas de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento activo en el 2022 en la consulta externa del servicio de Neurología en los hospitales San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños.

2.2. Objetivos específicos

1. Describir los factores socioeconómicos, antecedentes médicos, y comorbilidades de la población del estudio.
2. Caracterizar el tipo de crisis epiléptica, tipo de epilepsia/síndrome epiléptico, antecedente de estatus epiléptico, terapias farmacológicas y no farmacológicas recibidas y estudios de gabinete propios del abordaje en personas con epilepsia realizados en la población de estudio.
3. Comparar la incidencia de depresión, ansiedad y trastornos del sueño en la población estudiada, por medio de escalas internacionalmente validadas (Beck, HADS, ESS, índice de Severidad de Somnolencia e Índice de Calidad de sueño de Pittsburg).
4. Relacionar la percepción de calidad de vida calificada mediante la escala QOLI-10 con años vividos con el diagnóstico de epilepsia, tipo de crisis epiléptica, tipo de epilepsia/síndrome epiléptico, frecuencia de crisis epilépticas y refractariedad de su epilepsia.

3. Características de la población

3.1. Criterios de inclusión:

Toda persona con diagnóstico de epilepsia ingresados en el EDUS o en el expediente físico, sin restricción por género, edad o etnia, incluyendo poblaciones vulnerables como privados de libertad, embarazadas, extranjeros, participantes hospitalizados, comatosos, que tengan

seguimiento activo en la consulta externa del Hospital México, Hospital Nacional de Niños y Hospital San Juan de Dios para el 2022.

3.2. Criterios de exclusión:

Participantes que se rehúsen a ser parte del estudio

Padres o encargados legales que rehúsen la participación de un menor de edad en el estudio

3.3. Marco muestral y diseño muestral

Se recurrirá a un muestro de conveniencia, alrededor de 7.6 de cada 1,000 personas tienen epilepsia en algún momento de su vida. Tomando la información de countrymeters.info sobre Costa Rica permite hacer un cálculo con un intervalo de confianza del 95%, un valor alfa del 0.05, un nivel de error del 5% más 10% de pérdidas, obteniendo una prevalencia estimada de epilepsia a nivel nacional de 39 278 con un número de habitantes total de 5 168 215, arrojando un tamaño de la muestra de 418 (Resumen Ginebra) (countrymeters, 2021).

Figura 2: Fórmula para cálculo de muestra

$$n = \frac{N\sigma^2Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2Z^2}$$

4. Metodología y diseño de la investigación

Tabla 10. Diseño de Estudio y Características de Población Seleccionada

<input type="checkbox"/> Observacional	<input type="checkbox"/> Serie de casos	<input checked="" type="checkbox"/> Transversal
<input type="checkbox"/> Casos y controles	<input type="checkbox"/> Cohorte	<input type="checkbox"/> Ecológico
Población de la investigación		
Grupos etarios participantes		
<input checked="" type="checkbox"/> Niños	<input checked="" type="checkbox"/> Niños de 1 a 12 años	<input checked="" type="checkbox"/> Adolescentes (12 a 17 años)
<input checked="" type="checkbox"/> Adultos jóvenes (18 a 35 años)	<input checked="" type="checkbox"/> Adultos (36 a 64 años)	<input checked="" type="checkbox"/> Adultos mayores (65 años o más)

Poblaciones vulnerables		
<input checked="" type="checkbox"/> Embarazadas	<input checked="" type="checkbox"/> Extranjeros	<input checked="" type="checkbox"/> Privados de libertad
<input checked="" type="checkbox"/> Enfermos terminales	<input checked="" type="checkbox"/> Autonomía disminuida	<input type="checkbox"/> Comatosos
<input checked="" type="checkbox"/> Hospitalizados	<input checked="" type="checkbox"/> Población cautiva: <input checked="" type="checkbox"/> Trabajadores <input checked="" type="checkbox"/> Estudiantes <input type="checkbox"/> Otro (especifique):	<input type="checkbox"/> Otros (especifique):

5. Diseño y procedimientos

5.1. Lista de variables

Tabla 11. Listado operacional de variables

Objetivo específico	Variable	Definición	Tipo de variable	Categorización de la variable	Instrumento de medición
Describir los factores socioeconómicos, antecedentes médicos, y comorbilidades de la población del estudio	Hospital de Seguimiento	Hospital del tercer nivel de atención donde participante lleva seguimiento en su consulta externa. Debe estar aun en seguimiento en Hospital, es decir, no haber sido dado de alta, al momento de su inclusión en el estudio	Cualitativa Politémica	HSJD=0 HCG=1 HMX=2 HNN=3	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Edad	Años de vida desde la fecha de nacimiento	Cualitativa Continua	Sin categorizar	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Género	Sexo del participante	Cualitativa Dicotómica	Hombre=0 Mujer=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Estado Civil	Determinación de la existencia o no de una relación de pareja	Cualitativa Politémica	Solter@=0 Casad@=1 Unión Libre=2 Divorciad@=3 Viud@=4	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes

Objetivo específico	Variable	Definición	Tipo de variable	Categorización de la variable	Instrumento de medición
	Escolaridad	Nivel educativo que alcanzó el o la participante hasta el momento de la entrevista	Cualitativa Politómica	Primaria incompleta=0 Primaria completa=1 Secundaria incompleta=2 Secundaria Completa=3 Técnico=4 Educación superior o universitaria=5	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Ingreso bruto mensual	Cantidad aproximada en colones de dinero que percibe el participante cada mes	Cualitativa Dicotómica	Menor a 112000 colones = 1 Mayor a 112000=2	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Tipo Seguro	Determina el régimen de aseguramiento que posee el participante	Cualitativa Politómica	Asegurado asalariado=0 Asegurado por un familiar=1 Seguro voluntario=2 Asegurado por el estado=2	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Lugar de residencia	Provincia y cantón donde reside el participante	Cualitativa Politómica	No categorizada	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	País de nacimiento	País del cual proviene el participante	Cualitativa Politómica	No categorizada	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Años de inmigración	Si el participante proviene de otro país, cuántos años lleva en Costa Rica	Cualitativa Discreta	No aplica=0 Menos de 5 años =1 Entre 5 y 10 años=2 Más de 10 años=3	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Ocupación	Situación ocupacional del o la participante	Cualitativa Politómica	Estudiante=0 Trabajado asalariado=1 Trabajador independiente=2 Desempleado=3 Jubilado=4 Pensionado/Incapacitado por enfermedad=5	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Historia familiar de epilepsia	Existencia o no de antecedentes familiares de epilepsia	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Complicaciones durante el parto	Antecedente de problemas durante el nacimiento del participante	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes

Objetivo específico	Variable	Definición	Tipo de variable	Categorización de la variable	Instrumento de medición
	Antecedente de convulsiones febriles	Antecedente de haber sufrido crisis convulsivas febriles en la niñez	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Antecedente de trauma craneoencefálico	Historia de haber sufrido trauma craneoencefálico, de cualquier severidad y en cualquier momento de la vida	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Antecedente de tabaquismo	Consumo de tabaco en algún momento de la vida	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Antecedente de alcoholismo	Reporte en expediente digital de uso abusivo/excesivo de bebidas alcohólicas	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Antecedente de toxicomanías	Uso en algún momento de la vida de drogas ilegales	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Antecedente de infección del sistema nervioso central	Antecedente de meningitis, encefalitis, absceso o empiema en sistema nervioso central	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Antecedente de enfermedad cerebro vascular.	Presencia de ictus isquémico, hemorrágico o isquemia cerebral transitoria en algún momento de la vida	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Antecedente de Infección por SARS COV2	Presencia de infección por el agente viral SARS COV2 en algún momento de la vida del participante	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Trastorno psiquiátrico	Cualquier trastorno ya sea psiquiátrico mayor o de personalidad	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión

Objetivo específico	Variable	Definición	Tipo de variable	Categorización de la variable	Instrumento de medición
					de expedientes
	Neoplasia	Antecedente de haber padecido cualquier tipo de neoplasia.	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Diabetes mellitus	Participantes con el diagnóstico ya establecido de diabetes mellitus.	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Hipertensión arterial	Participantes con el diagnóstico ya establecido de diabetes mellitus	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Cardiopatía isquémica	Participantes con el diagnóstico ya establecido de cardiopatía isquémica.	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Migraña	Participantes con el diagnóstico de migraña ya establecido.	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Enfermedad neurodegenerativa	Participantes con el diagnóstico de cualquier enfermedad neurodegenerativa ya establecido	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Arritmia cardíaca	Participantes con diagnóstico de cualquier alteración en el ritmo cardíaco ya establecido	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Embarazo Actual	Presencia de estado de gravidez en el presente momento	Cualitativa Politémica	No=0 Si=1 No aplica por género=2	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Otra Enfermedad/Comorbilidad	Cualquier otra condición clínica que comprometa la salud del participante registrada en el EDUS	Cualitativa Politémica	Sin categorizar	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes

Objetivo específico	Variable	Definición	Tipo de variable	Categorización de la variable	Instrumento de medición
	Discapacidad intelectual	Presencia de diagnóstico anotado en nota medica en expediente digital de discapacidad intelectual	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Ranking	Calificación en la escala de Rankin	Cuasi-cuantitativa	0=0 1=1 2=2 3=3 4=4 5=5	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Edad de inicio	Edad que tenía la persona en el momento en que iniciaron las crisis	Cuantitativa Discreta	Sin categorizar	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
Caracterizar el tipo de crisis epiléptica, tipo de epilepsia/síndrome epiléptico, antecedente de estatus epiléptico, terapias farmacológicas y no farmacológicas recibidas y estudios de gabinete propios del abordaje en participantes con epilepsia realizados en la población de estudio	Fecha de inicio	Fecha en la que iniciaron las crisis	Cuantitativa Discreta	Sin categorizar	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Tipo de crisis	Tipo de crisis convulsiva, según la última clasificación de la ILAE de 2017, ya definido en la consulta externa o según interpretación al momento de entrevista	Cualitativa Politémica	Crisis focal de inicio motor sin alteración de la consciencia=1 Crisis focal de inicio motor con alteración de la consciencia=2 Crisis focal de inicio motor con extensión bilateral=3 Crisis de inicio no motor sin alteración de la consciencia=4 Crisis de inicio no motor con alteración de la consciencia=5 Crisis de inicio no motor con extensión bilateral=6 Crisis de inicio no motor con extensión bilateral=7 Crisis generalizada no motora=8 Crisis generalizada no motora=9 Crisis de inicio desconocido=10	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes

Objetivo específico	Variable	Definición	Tipo de variable	Categorización de la variable	Instrumento de medición
	Presencia de crisis nocturna	Presencia de crisis epilépticas ocurriendo durante la noche, con o sin asociación al sueño	Cualitativa Dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Tipo de epilepsia	Tipo de epilepsia según la clasificación de la ILAE de 2017	Cualitativa Dicotómica	Focal=0 Generalizada=1 Combinada=2 Síndrome epiléptico=3 Desconocido=4	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Tipo de síndrome epiléptico	Tipo de síndrome epiléptico según la clasificación de la ILAE. Diagnóstico debe haber sido realizado por médico neurólogo durante seguimiento en la consulta externa.	Cualitativa Dicotómica	(0)Epilepsia de Ausencias Infantiles (1) Epilepsia de Ausencias Juvenil (2) Epilepsia Mioclónica Juvenil (3) Epilepsia con Crisis Tónico Clónicas Generalizadas exclusivas (4) Epilepsia Rolándica (5) Síndrome Panayiotopoulos (6) Síndrome de Gastaut (7) Epilepsia con Crisis Mioclonicas-Atonicas (8) Síndrome de Jeavons (9) Síndrome de Lennox-Gastaut (10) Síndrome Landau-Kleffner (11) Síndrome De Punta Onda Continua en Sueño (12) Epilepsia de Hemiconvulsión-Hemiplejia (13) Epilepsia Neonatal Familiar Autolimitada (14) Epilepsia Neonatal-Infantil Familiar Autolimitada (15) Epilepsia Familiar Infantil (16) Crisis Febriles Plus (17) Síndrome de Dravet (18) Epilepsia Mioclónica en la Infancia (19) Epilepsia de la Infancia con crisis focales migratorias (20) Síndrome de Espasmos Infantiles (21) Síndrome de Sturge Weber (22) Encefalopatía Epiléptica y del Desarrollo Temprana-Infantil (23) Encefalopatía Epiléptica y del desarrollo temprana dependiente de piridoxina (24) Síndrome de Deficiencia de Transportador de Glucosa 1 (25) Crisis Gelásticas con Hamartoma Hipotalámico (26) Otro:_____ (27)Ninguno/No aplica	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes

Objetivo específico	Variable	Definición	Tipo de variable	Categorización de la variable	Instrumento de medición
	Neuroimágenes	Neuroimágenes que comprendan tac o resonancia magnética, apuntando a describir cualquier tipo de anomalía	Cualitativa dicotómica	Normal=0 Anormal=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Electroencefalograma	Estudio de gabinete	Cualitativa dicotómica	Normal=0 Anormal=1 No realizado=2	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Etiología	Las posibles etiologías de la epilepsia según la clasificación de la ILAE de 2017	Cualitativa Politémica	Estructural=0 Genética=1 Infecciosa=2 Metabólica=3 Autoinmune=4 Desconocida=5	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Test neuropsicológico	Valoración de si se le realizó o no un test neuropsicológico al participante.	Cualitativa dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Fármacos anticrisis actuales	Fármaco anticrisis utilizado por participante en este momento	Cualitativa politómica	(0) AZM (1) LRZ (2) CLB (3) CLZ (4) CBZ (5) GBP (6) LTG (7) LVT (8) PB (9) PGB (10) OXC (11) PHT (12) TPM (13) VGB (14) VPA (15) LCS (16) PRM	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Fármacos anticrisis previos	Qué medicamentos anticrisis el participante ha utilizado en el pasado.	Cualitativa politómica	(0) AZM (1) LRZ (2) CLB (3) CLZ (4) CBZ (5) GBP (6) LTG (7) LVT (8) PB (9) PGB (10) OXC (11) PHT (12) TPM (13) VGB (14) VPA (15) LCS (16) PRM	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Alergias	Presencia o no de reacción alérgica a algún medicamento anticonvulsivante	Cualitativa politómica	(0) AZM (1) LRZ (2) CLB (3) CLZ (4) CBZ (5) GBP (6) LTG (7) LVT (8) PB (9) PGB (10) OXC (11) PHT (12) TPM (13) VGB (14) VPA (15) LCS (16) PRM (17) Ninguno	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Frecuencia de las crisis epilépticas	Número de crisis epilépticas por mes que presenta el participante.	Cuantitativa discreta	Sin categorizar	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes
	Adherencia al tratamiento	Uso consistente del tratamiento anticonvulsivante. Valorado como el uso del medicamento de manera adecuada en más de un 90% de las veces	Cualitativa dicotómica	Buena adherencia= 0 Mala Adherencia=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes

Objetivo específico	Variable	Definición	Tipo de variable	Categorización de la variable	Instrumento de medición
	Respuesta al tratamiento	Buena evolución definida como una reducción de un 50% de las crisis, con uno o más medicamentos. Epilepsia refractaria se refiere a continuación de más del 50% de las crisis pese al uso de dos medicamentos a dosis máximas por un periodo mayor de 6 meses.	Cualitativa politómica	0=Adecuada respuesta a un anticonvulsivante 1=Adecuada respuesta a dos anticonvulsivantes 2= Epilepsia fármaco resistente	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes.
	Efecto Adverso a Fármaco Anticrisis	Reporte de efecto adverso a la terapéutica medicamentosa anticrisis	Cualitativa politómica	(0) Nivel de alerta (1) Cambios en el Peso (2) Consecuencia Hematológica (3) Ataxia (4) Otro 5) Ninguno	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes.
	Tratamientos no farmacológicos de epilepsia refractaria	Recursos no farmacológicos terapéuticos utilizados en participantes con epilepsia refractaria no farmacológicos	Cualitativa politómica	(0) Marcapaso Vagal (1) Cirugía de epilepsia (2) Dieta Cetogénica (3) Estimulación Cerebral Profunda	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes.
	Historia de status epiléptico	Presencia en historial clínico de participante de status epiléptico	Cualitativa dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes.
	Historia de Malformaciones Mayores en Hijo(a)s	Presencia de malformaciones mayores en hijos de participante femenina.	Cualitativa dicotómica	No=0 Si=1	Entrevista y hoja de recolección de datos, así como revisión de expedientes.
Comparar la incidencia de depresión, ansiedad y trastornos del sueño en la población estudiada, por medio de escalas internacionalmente validadas (Beck, HADS, Epworth, índice de Severidad de Somnolencia e Índice de Calidad de sueño de Pittsburg.	Escala Matutinidad y Vespertinidad	calificación en escala Matutinidad y Vespertinidad	Cuantitativa discreta	No categorizada	Escala Matutinidad y Vespertinidad

Objetivo específico	Variable	Definición	Tipo de variable	Categorización de la variable	Instrumento de medición
	Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg	Calificación en escala índice de calidad de sueño de Pittsburg	Cuantitativa discreta	No categorizada	Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg
	Índice de Severidad de Somnolencia	Calificación en escala de índice de severidad de somnolencia	Cuantitativa discreta	No categorizada	Índice de Severidad de Somnolencia
	Escala de Sueño de Epworth	Calificación en escala de sueño de Epworth	Cuantitativa discreta	No categorizada	Escala de Sueño Epworth
	Subescala HADS Ansiedad	Calificación en la subescala de ansiedad en la escala HADS	Cuantitativa discreta	No categorizada	Escala HADS
	Subescala HADS Depresión	Calificación en la subescala de depresión en la escala HADS	Cuantitativa discreta	No categorizada	Escala HADS
	Escala de Beck	calificación en la escala de Beck	Cuantitativa discreta	No categorizada	Escala de Beck
	Cuestionario de Monterrey	calificación en cuestionario de Monterrey	Cuantitativa discreta	No categorizada	Cuestionario de Monterrey
Relacionar la percepción de calidad de vida calificada mediante la escala QOLI-10 con años vividos con el diagnóstico de epilepsia, tipo de crisis epiléptica, tipo de epilepsia/síndrome epiléptico, frecuencia de crisis epilépticas y refractariedad de su epilepsia	QOLIE-10 (puntuación estandarizada)	Calificación en QOLIE-10	Cuantitativa discreta	No categorizada	QOLIE-10

5.2. Descripción de procedimientos

El periodo que abarca de los meses de noviembre 2021 hasta enero 2023 está estipulado para la realización de este protocolo, trabajo en la revisión bibliográfica que sustenta este protocolo, así como el eventual documento a presentar como proyecto de graduación y su subsecuente presentación al CEC para aprobación del mismo. Se contempla de igual forma este periodo para obtener la aprobación de las jefaturas de los tres centros médicos contemplados a ser incluidos en este estudio. Este punto se realizará por Carlos Sequeira Quesada bajo la supervisión de José Chang.

El periodo de febrero 2023 a mayo se procederá a atender a las correcciones sugeridas por el comité de ética científica. Junio y julio 2023 se proyecta destinado para el reclutamiento de participantes, obtención de consentimiento informado, realización de la entrevista telefónica, revisión de expediente clínico e ingreso de información obtenida mediante la hoja de recolección a la base de datos, con control de calidad de datos en agosto 2023.

Se plantea un estudio de corte transversal, con un muestreo a conveniencia. Dentro del mismo se recurrirá una estrategia exhaustiva de obtener la mayor cantidad de participantes posible con diagnóstico de epilepsia con seguimiento en la consulta externa de estos tres hospitales, recurriendo a registros propios de los médicos tratantes sobre los participantes valorados en la consulta, datos solicitados a la sección de estadística de cada hospital o participantes captados durante alguna valoración médica realizada por alguno de los dos investigadores no previamente citada (atención de participante hospitalizado, interconsulta, etc.).

La población de este estudio corresponderá a una muestra debido a que no se podrá acceder a toda persona hospitalizada que tenga diagnóstico de epilepsia en los 3 centros hospitalarios, así como a absolutamente toda persona diagnosticada con epilepsia que tenga control en la consulta externa de los 15 neurólogos en total que laboran en los 3 centros de reclutamiento. Sin embargo, este aspecto ya mencionado en las limitantes del estudio, no se anticipa condicione la validez interna ni externa del estudio, puesto que se alcanzará la muestra calculada para este estudio.

Posterior a esta etapa de identificación de población se pasará a la obtención del consentimiento informado. Para lo mismo, se plantea 3 posibles tiempos de consentimiento informado (adicional al asentimiento informado en menores de edad). Un primer tiempo en el

que se podrá solicitar el consentimiento informado durante la atención médica presencial inicial en caso de que el participante fuera identificado de esta manera. Un segundo tiempo, en el que se solicitará el consentimiento informado de forma completamente telefónica, esto debido a muchos participantes identificados de forma retrospectiva, con la finalidad de que aspectos como sitio de vivienda o disponibilidad de presentarse al centro médico no limiten el acceso de una persona al estudio. Un tercer tiempo se plantea en caso de que el participante no desee brindar el consentimiento informado vía telefónica, por lo que se procederá a coordinar la firma presencial del mismo en la siguiente cita médica en centro asistencial, o inclusive enviar el mismo por correo electrónico, facilitando de esta manera la obtención del mismo.

Agosto y setiembre será destinado a una valoración de la calidad de los datos obtenidos y del adecuado procesamiento de las hojas de recolección en su introducción al documento Excel que servirá como base de datos. En todo momento únicamente los dos investigadores citados en este documento serán los que manejen la información sensible del participante, así como la administración de la hoja de recolección y la base de datos. El resto del cronograma estipulado se dedicará a la finalización del documento destinado para tesis académica.

Respecto al manejo de la información, se codificarán los nombres de manera que los participantes no se puedan investigar y la información se mantenga estrictamente confidencial. Los nombres codificados serán custodiados por los investigadores. En la hoja de recolección de datos solo aparecerá el número asignado a cada participante, así como en la base de datos en la cual se realizará el trabajo estadístico. La información será resguardada por 30 años tal y como indica la ley y la misma podrá ser auditada por CEC-CENTRAL y CONIS.

5.3. Procesamiento de datos:

Se realizará un muestreo a conveniencia, con técnicas de identificación de personas con diagnóstico de epilepsia exhaustivas que incluyen: solicitud a servicios de Estadística de cada hospital de personas con diagnóstico de epilepsia anotado en EDUS, identificación de personas con dicha patología en la atención de la consulta externa, interconsultas y hospitalización. Corresponde por tanto una muestra y no población debido a que no se podrá reclutar a todos los participantes atendidos por un total de 15 neurólogos en los centros de reclutamiento. Se anticipa que la misma sea sin embargo representativa y con adecuada validez externa debido a

alcanzarse la muestra calculada para el estudio, así como la naturaleza diversa de cada centro de estudio.

Respecto al manejo de la información, se codificarán los nombres de manera que los participantes no se puedan investigar y la información se mantenga estrictamente confidencial. Los nombres codificados serán custodiados por los investigadores. En la hoja de recolección de datos solo aparecerá el número asignado a cada participante. Ni en la hoja de recolección de datos ni en la base de datos sobre la que se realizará el trabajo estadístico aparecerá el nombre del participante, solo su código asignado. La información será resguardada por 30 años tal y como indica la ley y la misma podrá ser auditada por CEC-CENTRAL y CONIS. La información, debido a la codificación inicial, no podrá ser en ningún momento identificable a ningún individuo existente por personas ajenas a los 2 investigadores.

Tabla 12. Cronograma de actividades

Año 2021	Año 2022	Año 2023	Año 2024
Noviembre-diciembre Revisión bibliográfica	Enero - diciembre Confección Formularios de Protocolo/Marco Teórico Tesis Presentación formularios al CEC Revisión de recomendaciones y entrega de correcciones.	Enero-mayo Presentación formulario corregido al CEC Revisión de recomendaciones y entrega de correcciones Junio-julio Revisión de recomendaciones y entrega de correcciones Realización entrevista telefónica Obtención consentimiento/asentimiento informado Revisión de expediente clínico Ingreso de información a base de datos utilizando hoja de recolección. Junio-agosto Julio: I Informe Trimestral Revisión Datos Desarrollo de documento para tesis académica para obtención de especialidad.	Enero-agosto Publicación en Revista Científica

Año 2021	Año 2022	Año 2023	Año 2024
		Setiembre-diciembre Revisión datos Correcciones según fuesen necesarias en análisis con tutor académico y de investigación Noviembre: II Informe Trimestral Presentación de la tesis y entrega al CEC de artículo final y al postgrado de neurología.	

6. Evaluación del riesgo/beneficio de la investigación

6.1. Evaluación de riesgo

Corresponde a riesgo mínimo. El único riesgo posible bajo este protocolo podría ser precisamente el riesgo de la ruptura de confidencialidad, el cual se estipula mínimo debido a lo siguiente:

- 1- Únicamente los investigadores estarán involucrados en el proceso de reclutamiento, obtención de consentimiento/asentimiento informado, realización de entrevista telefónica y llenado hoja de recolección.
- 2- Únicamente los investigadores manipularán la base de datos creada.
- 3- En la base de datos no se mencionará el nombre ni cédula de ningún miembro de la población muestra del estudio.
- 4- En caso de que la persona sienta que a pesar de lo anterior su integridad se viera comprometida o afectada de alguna manera, tiene la posibilidad de negarse a participar en el estudio, o participar en la medida que la persona lo desee.

6.2. Daños potenciales

No posibilidad de riesgo físico al no existir intervención farmacológica ni terapéutica directa. Riesgo psicológico mínimo al tener que brindar información vía telefónica a la hora de completar la hoja de recolección de datos; sin embargo, el mismo se disminuye en el sentido que cada participante se puede rehusar a completar la misma de forma completa o interrumpir la

entrevista telefónica en cualquier momento de esta. Para aquellos que participen en el estudio, se disminuye este riesgo dejando clara la confidencialidad con que se manejará la información, de igual forma asegurando que únicamente dos profesionales de la salud serán los que manejen los datos brindados. No existe riesgo económico.

Riesgo potencial de invasión a la privacidad puesto que se debe acceder al expediente clínico digital de participante, sin embargo, para que se realice lo mismo, el participante brindará su consentimiento, en caso de estar en contra, no se procederá con lo mismo.

No existe riesgo de muerte ni alteración en calidad de vida. No hay riesgo de daño potencial a terceros.

6.3. Beneficios

Logrando una descripción de una muestra significativa para la población con diagnóstico de epilepsia con seguimiento en los hospitales del tercer nivel de atención de la Caja Costarricense del Seguro Social, abarcando participantes desde la población pediátrica hasta adultos mayores, se podría en ese punto conocer en detalle las características de estos participantes, con datos sobre el diagnóstico evolución, tratamiento brindado y la respuesta al mismo, así como las comorbilidades que estos participantes han presentado a lo largo de su vida.

Lo anterior podría permitir ajustar, en caso de ser necesario, o reforzar, las medidas que el servicio de Neurología toma en el seguimiento de estas personas. Los beneficios planteados se categorizan como indirectos, en el sentido que al contar con un reporte epidemiológico describiendo la población epiléptica de país se pueden ajustar medidas terapéuticas y de manejo en general en esta población.

De igual forma se contará con información sobre comorbilidades como ansiedad y depresión, así como calidad de vida de personas epilépticas, de lo cual si se pudiesen derivar cambios directos en el abordaje terapéutico de estas personas.

7. Consideraciones estadísticas

En primera instancia cada variable ha sido clasificada como se expone en el cuadro de variables (tabla 11) presentado anteriormente, de forma tal que su análisis posterior sea según sus

características. En el caso de las cualitativas, se presentan como categóricas (sexo, ocupación, tipo de crisis epiléptica, escolaridad, comorbilidades, etc.) y serán presentadas mediante valores enteros y porcentajes. Por su parte, las variables continuas (edad de inicio de crisis, etc.) se expresarán, ya sea mediante el uso de medianas y desviación estándar, o de intervalos intercuartil.

Para realizar comparaciones de variables cualitativas entre hospitales, se utilizará como prueba estadística el Chi cuadrado. Para establecer presencia o ausencia de relación entre las variables de puntaje de QOLIE-10, expresada como mediana (cuantitativa), con fecha de inicio (cuantitativa), tipo de crisis (cualitativa), tipo de epilepsia (cualitativa), frecuencia de crisis epiléptica (cuantitativa) y evolución de la enfermedad (cualitativa), se utilizará prueba ANOVA. Para ambas pruebas estadísticas establecerán también los valores estadísticamente significativos cuando resulten con una p menor a 0,05. En el análisis donde se calcule la razón de probabilidades/momios, se definirán intervalos de confianza al 95% según corresponda.

8. Control de calidad

8.1. Confidencialidad

Las únicas 2 personas que manipularán información sensible y confidencial del participante serán los 2 investigadores.

Los datos obtenidos tanto del expediente digital como de la entrevista telefónica se utilizarán para completar la hoja de recolección de datos, además de ser almacenados en un documento de Microsoft Excel para su tabulación y procesamiento estadístico. Acceso a los mismos será de igual forma exclusivo para los investigadores.

En la base de datos no se guardará el nombre completo ni cédula de los participantes. Se tabularán los mismos con sus iniciales en una hoja de Excel, y en la hoja de Excel con la información brindada por la hoja de recolección de datos se le brindará un código numérico en orden progresivo según el ingreso de participante al estudio. La hoja de recolección de datos se llenará únicamente con dicho código numérico.

No existirá hoja física de recolección de datos, el llenado de dicho instrumento se realizará de forma completamente digital y permanecerá en control únicamente de los investigadores. Los resultados del estudio serán manejados de igual forma exclusivamente por los investigadores

previo a la presentación de este. Respecto al manejo de la información, se codificarán los nombres de manera que los participantes no se puedan investigar y la información se mantenga estrictamente confidencial. Los nombres codificados serán custodiados por los investigadores. En la hoja de recolección de datos solo aparecerá el número asignado a cada participante. La información será resguardada por 30 años tal y como indica la ley y la misma podrá ser auditada por CEC-CENTRAL y CONIS. La información, debido a la codificación inicial, no podrá ser en ningún momento identificable a ningún individuo existente por personas ajenas a los 2 investigadores.

8.2. Mecanismos para garantizar la integridad y veracidad de datos.

El tutor institucional y académico evaluará regularmente los datos que se vayan obteniendo, así como la interpretación respectiva.

8.3. Mención de entes que estarán autorizados para realizar monitoreos y auditorías.

Miembros del CEC-CENTRAL.

9. Consideraciones bioestadísticas

9.1. Aspectos de Bioética:

El principio de no maleficencia se interpretará en este protocolo como todo aquello que de forma directa o indirecta cause un perjuicio en la persona. Este perjuicio puede interpretarse de una manera tanto ética y moral, y debe tomar en cuenta la subjetividad del mismo participante. Una investigación debe asegurar que de ninguna forma se va a dañar al participante de forma física, psicológica o moral, y siempre debe ser más importante la protección de la persona sobre la generación de nuevo conocimiento o el interés personal del investigador.

En esta investigación, al diseñarse como observacional y descriptiva, no se realizará ninguna intervención directa que pueda poner en riesgo al participante. La intervención se limita a la revisión previo consentimiento informado del expediente digital, así como la aplicación de escalas médicas vía telefónica. El expediente digital se manejará con confidencialidad completa. Además, al momento de la entrevista telefónica se dejará claro que en cualquier momento el participante la puede interrumpir, o únicamente contestar las preguntas que el mismo se sienta cómodo realizando. El riesgo principal de este estudio es la pérdida de la confidencialidad y que

este estudio no pretende generar ningún daño directo al participante, si no generar información relevante para posibles beneficios clínicos indirectos (ya que este estudio no generara beneficios directos al participante si no la comunidad científica) para disminuir posible daño, se tomarán las medidas necesarias para proteger la confidencialidad de los datos de los participantes, descritas previamente (Hernández et al., 2020).

Respecto a justicia, el mismo se puede definir partiendo de su negativo, en el contexto de que ocurre injusticia cuando se le niega a alguna persona algún beneficio al que tiene derecho sin que para ello haya una buena razón, o se le impone indebidamente alguna carga. Todos los seres humanos se conciben como iguales y deben recibir los beneficios de forma equitativa. Es por esto que en ningún momento de la investigación puede haber discriminación de ningún tipo a la hora de seleccionar participantes y los beneficios que se esperan se generen a partir de la misma.

Los participantes incluidos para ser incorporados en la muestra del estudio se seleccionan por el hecho de ser portadores de epilepsia, ajustándose a un aspecto científico en el diseño de estudio planteando criterios de inclusión y exclusión, sin que medien en los mismos aspectos como factores étnicos, género o alguna otra variable que resulte discriminante. En este punto se aclara que no se realizarán exclusión de niños, mujeres embarazadas, etc., incluyendo poblaciones vulnerables (Hernández et al., 2020).

Sobre la beneficencia, se parte de que hay dos principios elementales: no hacer daño y aumentar los beneficios y disminuir los daños en la mayor medida posible, debe cumplirse con ambos para que la investigación justifique su existencia. En el aspecto no maleficencia se amplía sobre las medidas a tomar para no generar perjuicio en la población muestra del estudio. Respecto a generar beneficio, el mismo por diseño de estudio se desprenderá de la divulgación de los resultados obtenidos.

Con este estudio se buscará aumentar el conocimiento sobre la epilepsia, su clínica y epidemiología. Si bien no habrá un beneficio directo inmediato para la población del estudio, los investigadores se comprometen a gestionar la información de la forma más transparente y a promulgar los resultados en forma proactiva precisamente en aras de impactar la salud pública como se desea. Se pretende favorecer a los sujetos de la investigación precisamente sin exponerlos a daños y asegurando su bienestar. Otras investigaciones han realizado estudios

similares, por lo que exista ya un precedente de que este proceso de investigación es confiable (Hernández et al., 2020).

Por último, referente al principio de autonomía, este se relaciona con la capacidad de la persona para decidir por sí misma, bajo el uso independiente de sus capacidades de volición y cognición, intentando aislar las mismas de posibles influencias externas, incluyendo la posible influencia de los investigadores mismos. Parte de este estudio cae sobre índole retrospectivo, por lo que el sujeto investigado no sufre conflicto al verse involucrado en situaciones que atenten contra su integridad.

El apartado del estudio que se llevará a cabo mediante la entrevista vía telefónica y la aplicación del instrumento de recolección de datos se realizara bajo la clara y transparente premisa de que únicamente se aplicará si la persona así lo desea y lo autoriza, que solo suministrara la información que el desea y en la cantidad que él lo desea, y que puede retirar su información del estudio en el mismo que él lo determine. Estas medidas le entregan al participante el control absoluto de su información y coloca a los investigadores en un rol de resguardo y estudio de la misma, evitando de esa forma cualquier posible coacción (Hernández et al., 2020).

Capítulo III: Resultados

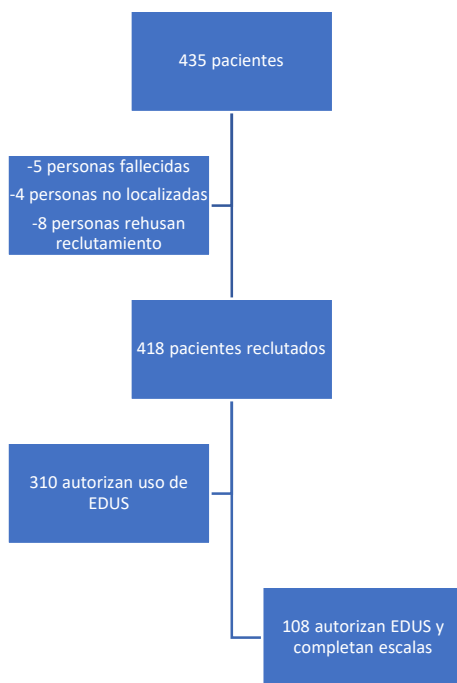
Resultados

Para el estudio se seleccionó un total de 435 candidatos, que cumplían con todos los criterios de inclusión estipulados en el diseño del estudio y cumpliendo con la condición primordial de haber tenido en el año 2022 una cita en la consulta externa de los servicios de Neurología. Al llamar al número telefónico registrado en el expediente digital, cinco pacientes habían fallecido en el período entre dicha cita médica y la llamada telefónica. Cuatro pacientes del todo no pudieron ser localizados, esto debido a un registro de número telefónico o incorrecto en el EDUS o que no contestaron las llamadas. Ocho personas de las restantes decidieron no participar en la entrevista y tampoco permitieron que se usara su expediente digital al dudar de la veracidad y seguridad del proceso. Se completó así la muestra definida como necesaria de 418 personas.

De las 418 personas enroladas en el estudio, si bien la totalidad permitió el uso de su información (ya sea el propio o en su defecto de la persona menor de edad bajo su cuidado/cargo legal) registrada en el expediente digital, únicamente 108 personas completaron las encuestas/escalas vía telefónica. Fue necesario disminuir la cantidad de escalas que de previo se habían planificado aplicar. Se decidió solo administrar las escalas de: HADS (ambas subescalas de ansiedad y depresión), Epworth, QOLIE-10 y el Índice de Severidad de Somnolencia, absteniéndose de aplicar las escalas de Beck, Cuestionario de Monterrey, Escala Matutinidad y Vespertinidad y el Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh.

De manera retrospectiva, se calcula que las 108 personas mencionadas en cuestión representan a su vez una muestra con un error muestral de 9.5% para un intervalo de confianza del 95%.

Figura 3: Flujograma de reclutamiento de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.



Datos Sociodemográficos

Los 418 pacientes efectivamente reclutados se distribuyeron con 265 con control en la consulta del HSJD, 141 en el HMX y 12 del HNN. 53.3% fueron mujeres contra 47.7% de hombres. El grupo de edad en años más frecuente fue el rango de los 20 a 29 años con 23.7%, teniéndose representación sin embargo de todas las décadas desde menores de 10 años hasta los 80 años.

El 59.1% de la población en el estudio es soltera. En la gran mayoría de individuos no se especificó la escolaridad. En los 87 en quienes sí se registró dicha información, 4.1% tuvieron primaria incompleta, 2.2% primaria incompleta más no educación formal subsecuente, y 4.3% secundaria incompleta. 2.6% completaron la secundaria, 0.5% realizaron el año adicional de colegios técnicos y 7.2% obtuvieron un diploma universitario.

El 100% de la población se encontraba asegurada, con un 42.6% de individuos asegurados por el Estado. 23.7% se registraron como trabajadores asalariados, con 5% en la modalidad independiente/informal del trabajo, 16.3% desempleados, 4.1% jubilados. 14.4% se

encontraron pensionados o desocupados por incapacidad, mientras que un 28.2% se registraron como otros.

La totalidad de datos pueden ser analizados en el cuadro a continuación:

Tabla 13. Características socioeconómicas de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.

<i>Variable</i>	<i>Cantidad (n=418)</i>	<i>%</i>
Hospital de seguimiento		
HSJD	265	63.4%
HMX	141	33.7%
HNN	12	2.9%
Grupo de edad (años)		
< 10	6	1.4%
10 a 19	55	13.2%
20 a 29	99	23.7%
30 a 39	76	18.2%
40 a 49	56	13.4%
50 a 59	75	17.9%
60 a 69	35	8.4%
70 a 79	10	2.4%
≥ 80	6	1.4%
Sexo		
Masculino	195	47.7%
Femenino	223	53.3%
Estado civil		
Soltero/a	247	59.1%
Casado/a	95	22.7%
Unión libre	36	8.6%
Divorciado/a	25	6.0%
Viudo/a	14	3.3%
Sin especificar	1	0.2%
Escolaridad		
Primaria incompleta	17	4.1%
Primaria completa	9	2.2%
Secundaria incompleta	18	4.3%
Secundaria completa	11	2.6%
Técnico	2	0.5%

<i>Variable</i>	<i>Cantidad (n=418)</i>	<i>%</i>
Educación superior/universitaria	30	7.2%
Sin especificar	331	79.2%
Tipo de Seguro		
Asegurado directo	102	24.4%
Asegurado familiar	106	25.4%
Asegurado voluntario	30	7.2%
Asegurado por el Estado	178	42.6%
Sin especificar	1	0.2%
Provincia de procedencia		
San José	289	69.1%
Alajuela	46	11.0%
Cartago	10	2.4%
Heredia	34	8.1%
Guanacaste	19	4.5%
Puntarenas	15	3.6%
Limón	5	1.2%
País de nacimiento		
Costarricense	392	93.8%
Extranjero	26	6.2%
Ocupación		
Estudiante	34	8.1%
Trabajador asalariado	99	23.7%
Trabajador independiente	21	5.0%
Desempleado	68	16.3%
Jubilado	17	4.1%
Pensionado / Desocupado por incapacidad	60	14.4%
Otros	118	28.2%
Sin especificar	1	0.2%

93.8% de la población muestra era costarricense. 69.1% de los reclutados provenían de San José, 11% de Alajuela, 2.4% de Cartago, 8.1% de Heredia, 4.5% de Guanacaste, 3.6% de Puntarenas y 1.6% de Limón. Se tuvo representación de 57 cantones, siendo el de mayor sitio de vivienda actual el cantón central de San José (18.4%), Desamparados (12.7%) y Tibás con 8.1%.

Figura 4: Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según provincia de procedencia.

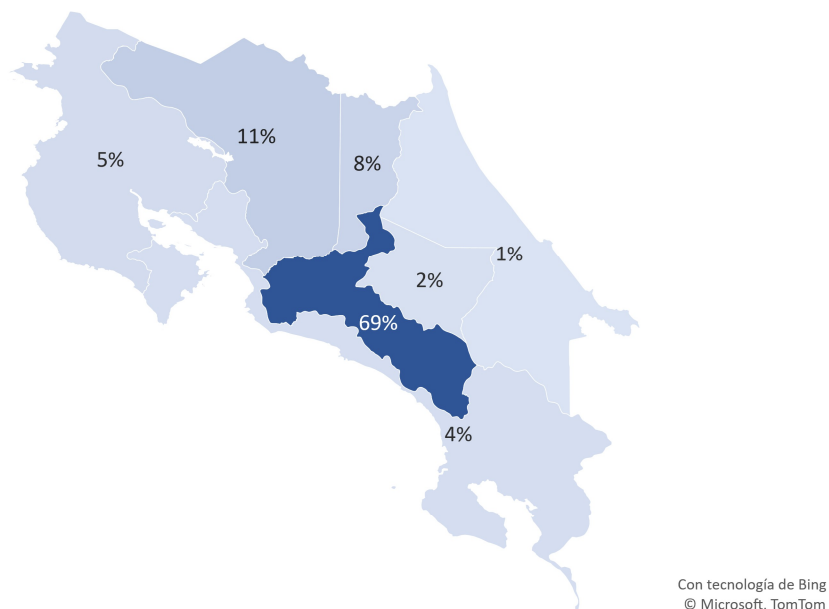


Tabla 14. Cantón de procedencia de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.

<i>Cantón de procedencia</i>	<i>Cantidad (n=418)</i>	<i>%</i>
San José	77	18,4%
Desamparados	53	12,7%
Tibás	34	8,1%
Alajuelita	26	6,2%
Alajuela	22	5,3%
Puriscal	20	4,8%
Santa Ana	17	4,1%
Escazú	15	3,6%
Aserrí	12	2,9%
Heredia	12	2,9%
Mora	8	1,9%
Acosta	8	1,9%
Grecia	6	1,4%
Pérez Zeledón	5	1,2%
Santo Domingo	5	1,2%
Liberia	5	1,2%

<i>Cantón de procedencia</i>	<i>Cantidad (n=418)</i>	<i>%</i>
Cañas	5	1,2%
Curridabat	4	1,0%
Atenas	4	1,0%
Upala	4	1,0%
Flores	4	1,0%
Santa Cruz	4	1,0%
Puntarenas	4	1,0%
Esparza	4	1,0%
Moravia	3	0,7%
Montes de Oca	3	0,7%
San Ramón	3	0,7%
San Carlos	3	0,7%
Cartago	3	0,7%
La Unión	3	0,7%
Barva	3	0,7%
Santa Bárbara	3	0,7%
Sarapiquí	3	0,7%
Carrillo	3	0,7%
Goicoechea	2	0,5%
Orotina	2	0,5%
Turrialba	2	0,5%
San Rafael	2	0,5%
Belén	2	0,5%
Buenos Aires	2	0,5%
Garabito	2	0,5%
Turrubares	1	0,2%
León Cortés	1	0,2%
Naranjo	1	0,2%
Poás	1	0,2%
Paraíso	1	0,2%
Oreamuno	1	0,2%
San Pablo	1	0,2%
Nicoya	1	0,2%
Bagaces	1	0,2%
Golfito	1	0,2%
Coto Brus	1	0,2%
Parrita	1	0,2%
Limón	1	0,2%
Siquirres	1	0,2%
Talamanca	1	0,2%
Matina	1	0,2%

Antecedentes médicos y comorbilidades

Dentro del apartado de antecedentes médicos, abarcando tanto posibles factores de riesgo involucrados en la génesis de la epilepsia en los pacientes, así como comorbilidades médicas o psiquiátricas presentes, se tiene un 21.3% con discapacidad intelectual, 20.1% con diagnóstico de trastorno psiquiátrico mayor, 16.5% con hipertensión arterial, 6.2% diabetes mellitus, 5.3% asma, 1.9% cardiopatía isquémica, 2.6% algún tipo de arritmia y antecedente heredofamiliar de epilepsia en 13.9%.

En el marco precisamente de factores de riesgo relacionados con mecanismos de epileptogénesis, un 12.2% presentaban antecedente de trauma craneoencefálico, 11% algún tipo de complicación documentada al momento de parto, 5.7% crisis febriles en la infancia, 5.3% alcoholismo, 6.7% tabaquismo, 7.9% antecedente de patología vascular tipo evento cerebrovascular, tanto isquémico como hemorrágico, así como 6.9% antecedente de infección por SARS COV2.

Se tuvo un 7.7% con migraña concomitante, mientras que tan solo un 1.7% se encontraban diagnosticados con algún tipo de enfermedad neurodegenerativa. Dentro del grupo de comorbilidades con mayor cantidad de ocupantes, 21.8% para la categoría miscelánea de otros, la más común fue la patología tiroidea.

45 pacientes tuvieron algún tipo de neoplasia, representando un 10.8% de la población total. De esta subpoblación con algún tipo de cáncer, un 53.3% tuvieron algún tipo de tumor de sistema nervioso central. La segunda patología maligna más frecuente fueron las malignidades hematológicas (linfoma/leucemia/mieloma múltiple).

Figura 5. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según antecedentes médicos y comorbilidades.

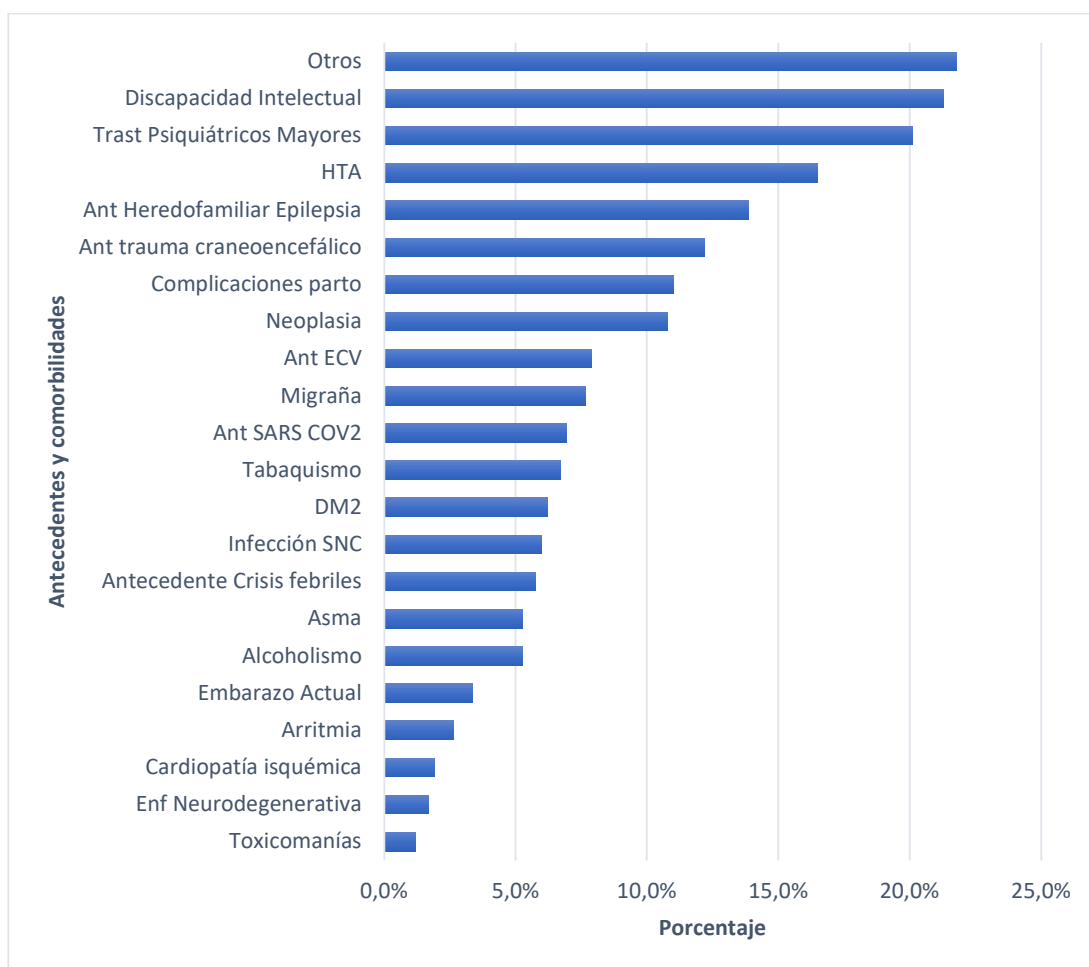


Tabla 15. Tipo de trastornos psiquiátricos mayores encontrados en pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.

Tipo de trast psiquiátricos mayores	Cantidad (n=418)	%
Déficit Atencional	2	0,5%
Esquizofrenia	3	0,7%
Trastorno Afectivo Orgánico	2	0,5%
Trastorno Estrés Posttraumático	1	0,2%
Trastorno Obsesivo Compulsivo	1	0,2%
Crisis Funcionales	4	1,0%

Tipo de trast psiquiátricos mayores	Cantidad (n=418)	%
Trastorno Conductual	2	0,5%
Trastorno del Espectro Autista	11	2,6%
Depresión	32	7,7%
Trastorno Ansioso	36	8,6%

Tabla 16. Tipos de neoplasia encontrados en pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.

Tipo de neoplasia	Cantidad (n=45)	%
Adenocarcinoma Gástrico	1	2,2%
Carcinoma Basocelular	1	2,2%
Cancer de Colon	1	2,2%
Cancer de Mama	2	4,4%
Cancer Gástrico	1	2,2%
Condrosarcoma Mesenquimal	1	2,2%
Germinoma	1	2,2%
Cáncer de Próstata	1	2,2%
Tumor Costilla Superior Derecha	1	2,2%
Cancer Tiroides	4	8,9%
Malignidades Hematológicas	7	15,6%
Tumor de Cerebro	24	53,3%

Tabla 17. Otros antecedentes personales patológicos encontrados en pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.

Otros antecedentes	Cantidad de Personas Diagnosticadas (n=418)	%
Hipotiroidismo	25	6,0%
Apnea del Sueño/Insomnio	9	2,2%
Patología Hematológica No Maligna	6	1,4%

<i>Otros antecedentes</i>	<i>Cantidad de Personas Diagnosticadas (n=418)</i>	<i>%</i>
Dislipidemia	6	1,4%
VIH	6	1,4%
Artritis reumatoide	5	1,2%
Enfermedad ácido péptica	3	0,7%
Enfermedad Renal crónica	3	0,7%
Trombosis venosa	3	0,7%
SAF	3	0,7%
Hipovitaminosis	2	0,5%
Encefalopatía Crónica No Progresiva	2	0,5%
Cromosomopatía	2	0,5%
Hidrocefalia	2	0,5%
Cardiopatía Valvular	2	0,5%
Artritis psoriásica	1	0,2%
Celiaquía	1	0,2%
Cirrosis Biliar Primaria	1	0,2%
Déficit IgA	1	0,2%
Displasia Septoóptica	1	0,2%
Enfermedad de Wilson	1	0,2%
Enfermedad Desmielinizante	1	0,2%
Enfermedad Mitocondrial	1	0,2%
Enfermedad por IgG4	1	0,2%
Esclerosis Sistémica	1	0,2%
Esclerosis Tuberosa	1	0,2%
Esteatosis Hepática	1	0,2%
Hepatitis C	1	0,2%
Hipogonadismo	1	0,2%
Hiperplasia Suprarenal congénita	1	0,2%
LES	1	0,2%
MAV	1	0,2%
Miocardopatía Dilatada	1	0,2%
Nefrolitiasis	1	0,2%
Neurofibromatosis tipo 1	1	0,2%
Retinosis Pigmentaria Congénita	1	0,2%

Tabla 18. Otros antecedentes personales patológicos encontrados en pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.

<i>Otros antecedentes</i>	<i>Cantidad de Personas Diagnosticadas (n=418)</i>	<i>%</i>
Hipotiroidismo	25	6,0%
Apnea del Sueño/Insomnio	9	2,2%
Patología Hematológica No Maligna	6	1,4%
Dislipidemia	6	1,4%
VIH	6	1,4%
Artritis reumatoide	5	1,2%
Enfermedad ácido péptica	3	0,7%
Enfermedad renal crónica	3	0,7%
Trombosis venosa	3	0,7%
SAF	3	0,7%
Hipovitaminosis	2	0,5%
Encefalopatía crónica No Progresiva	2	0,5%
Cromosomopatía	2	0,5%
Hidrocefalia	2	0,5%
Cardiopatía Valvular	2	0,5%
Artritis psoriásica	1	0,2%
Celiaquía	1	0,2%
Cirrosis Biliar Primaria	1	0,2%
Déficit IgA	1	0,2%
Displasia Septoóptica	1	0,2%
Enfermedad de Wilson	1	0,2%
Enfermedad Desmielinizante	1	0,2%
Enfermedad Mitocondrial	1	0,2%
Enfermedad por IgG4	1	0,2%
Esclerosis Sistémica	1	0,2%
Esclerosis Tuberosa	1	0,2%
Esteatosis Hepática	1	0,2%
Hepatitis C	1	0,2%

Hipogonadismo	1	0,2%
Hiperplasia Suprarenal congénita	1	0,2%
LES	1	0,2%
MAV	1	0,2%
Miocardiopatía Dilatada	1	0,2%
Nefrolitiasis	1	0,2%
Neurofibromatosis tipo 1	1	0,2%
Retinosis Pigmentaria Congénita	1	0,2%

Características de la epilepsia

Si bien en 102 de los 418 no se especificó la edad a la que se inició la epilepsia en cada paciente, en aquellos que sí se expresó el dato se documentó que 24.4% iniciaron entre los 10 y 19 años. 21.8% comenzaron antes de los 10 años. La tercera década con mayor cantidad de personas debutando con este diagnóstico fue la de 20 a 29 años.

El tipo de crisis más común fue de inicio desconocido. Las crisis focales predominaron sobre las crisis generalizadas, específicamente las crisis focales de inicio motor con alteración de la consciencia (11.7%). Derivado de lo anterior, la epilepsia de tipo focal fue la predominantemente 54.5%, seguido de aquellas de inicio desconocido con 36.1%, 7.4% para epilepsia generalizada y 1.4% con algún tipo de síndrome epiléptico. De este último subgrupo el más frecuente fue la epilepsia mioclónica juvenil.

Sin alcanzar la significancia estadística, en el HSJD el tipo de crisis focal más frecuente fue de inicio motor con alteración de la consciencia, sin embargo, en el HMX predominó la de inicio no motor con alteración de la consciencia. En el HSJD no se diagnosticó ningún síndrome epiléptico, y la cantidad de epilepsias categorizadas como desconocidas también tuvo tendencia a ser superior respecto a los otros dos centros.

Etiológicamente, 63.2% fueron etiquetadas como de origen desconocido, seguido en segundo lugar de aquellas de causa estructural. En más de la mitad de la población tanto para el electroencefalograma como para las neuroimágenes se documentó algún hallazgo de anormalidad.

Tabla 19. Características de la epilepsia de los pacientes con este diagnóstico en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.

<i>Variable</i>	<i>Cantidad (n=418)</i>	<i>%</i>
Edad de inicio (grupo de edad en años)		
< 10	91	21.8%
10 a 19	102	24.4%
20 a 29	39	9.3%
30 a 39	22	5.3%
40 a 49	20	4.8%
50 a 59	22	5.3%
60 a 69	13	3.1%
70 a 79	4	1.0%
≥ 80	3	0.7%
Sin especificar	102	24.4%
Año de inicio		
< 1990	47	11.2%
1990 a 1999	31	7.4%
2000 a 2009	71	17.0%
2010 a 2019	88	21.1%
≥ 2020	79	18.9%
Sin especificar	102	24.4%
Tipo de crisis epilépticas		
Crisis Focal de Inicio Motor sin alteración de la consciencia	27	6.5%
Crisis Focal de Inicio Motor con alteración de la consciencia	49	11.7%
Crisis Focal de Inicio Motor con extensión bilateral	46	11.0%
Crisis de Inicio No Motor sin alteración de la consciencia	18	4.3%
Crisis de Inicio No Motor con alteración de la consciencia	35	8.4%
Crisis de Inicio No Motor con extensión bilateral	13	3.1%
Crisis Generalizada Motora	38	9.1%
Crisis Generalizada No Motora	4	1.0%
Crisis de inicio desconocido	188	45.0%
Presencia de Crisis Nocturnas		
No	370	88.5%
Sí	48	11.5%

<i>Variable</i>	<i>Cantidad (n=418)</i>	<i>%</i>
Tipo de epilepsia		
Epilepsia focal	228	54.5%
Epilepsia generalizada	31	7.4%
Combinada	2	0.5%
Síndrome epiléptico	6	1.4%
Desconocida	151	36.1%
Tipo de Síndrome Epiléptico		
Epilepsia de ausencias infantiles	1	0.2%
Epilepsia de ausencias juvenil	1	0.2%
Epilepsia mioclónica juvenil	16	3.8%
Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas exclusivas	2	0.5%
Síndrome de Gastaut	1	0.2%
Síndrome de Jeavons	1	0.2%
Síndrome de Lennox-Gastaut	3	0.7%
Síndrome de Dravet	1	0.2%
Síndrome de espasmos infantiles	1	0.2%
Síndrome de Sturge Weber	1	0.2%
Ninguno/No aplica	390	93.3%
Neuroimágenes		
Normal	124	29.7%
Anormal	220	52.6%
No realizado	74	17.7%
Electroencefalograma		
Normal	84	20.1%
Anormal	231	55.3%
No realizado	103	24.6%
Etiología		
Estructural	121	28.9%
Genética	30	7.2%
Infecciosa	3	0.7%
Metabólica	0	0.0%
Autoinmune	0	0.0%
Desconocida	264	63.2%

Tabla 20. Características de la epilepsia de los pacientes con este diagnóstico en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, expresadas por centro hospitalario

<i>Variable</i>	<i>HSJD</i>		<i>HMX</i>		<i>HNN</i>		<i>Valor de p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Tipo de crisis epilépticas							
Crisis Focal de Inicio Motor sin alteración de la consciencia	11	4,2%	15	10,6%	1	8,3%	
Crisis Focal de Inicio Motor con alteración de la consciencia	35	13,2%	13	9,2%	1	8,3%	
Crisis Focal de Inicio Motor con extensión bilateral	31	11,7%	14	9,9%	1	8,3%	
Crisis de Inicio No Motor sin alteración de la consciencia	13	4,9%	4	2,8%	1	8,3%	N/A
Crisis de Inicio No Motor con alteración de la consciencia	13	4,9%	21	14,9%	1	8,3%	
Crisis de Inicio No Motor con extensión bilateral	8	3,0%	5	3,5%	0	0,0%	
Crisis Generalizada Motora	19	7,2%	19	13,5%	0	0,0%	
Crisis Generalizada No Motora	3	1,1%	0	0,0%	1	8,3%	
Crisis de inicio desconocido	132	49,8%	50	35,5%	6	50,0%	
Presencia de Crisis Nocturnas							
No	242	91,3%	117	83,0%	11	91,7%	0,061
Sí	23	8,7%	23	16,3%	1	8,3%	
Tipo de epilepsia							
Epilepsia focal	134	50,6%	85	60,3%	9	75,0%	
Epilepsia generalizada	20	7,5%	10	7,1%	1	8,3%	
Combinada	2	0,8%	0	0,0%	0	0,0%	N/A
Síndrome epiléptica	0	0,0%	6	4,3%	0	0,0%	
Desconocida	109	41,1%	40	28,4%	2	16,7%	
Tipo de Síndrome Epiléptico							

<i>Variable</i>	<i>HSJD</i>		<i>HMX</i>		<i>HNN</i>		<i>Valor de p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Epilepsia de ausencias infantiles	0	0,0%	0	0,0%	1	8,3%	
Epilepsia de ausencias juvenil	1	0,4%	0	0,0%	0	0,0%	
Epilepsia mioclónica juvenil	5	1,9%	11	7,8%	0	0,0%	
Epilepsia con crisis tónico clónicas generalizadas exclusivas	0	0,0%	2	1,4%	0	0,0%	
Síndrome de Gastaut	1	0,4%	0	0,0%	0	0,0%	N/A
Síndrome de Jeavons	1	0,4%	0	0,0%	0	0,0%	
Síndrome de Lennox-Gastaut	1	0,4%	2	1,4%	0	0,0%	
Síndrome de Dravet	1	0,4%		0,0%	0	0,0%	
Síndrome de espasmos infantiles	0	0,0%	0	0,0%	1	8,3%	
Síndrome de Sturge Weber	1	0,4%	0	0,0%	0	0,0%	
Ninguno/No aplica	254	95,8%	126	89,4%	10	83,3%	
Neuroimágenes							
Normal	81	37,3%	38	32,8%	5	45,5%	0,571
Anormal	136	62,7%	78	67,2%	6	54,5%	
Electroencefalograma							
Normal	51	19,2%	31	22,0%	2	16,7%	0,688
Anormal	142	53,6%	79	56,0%	10	83,3%	
Etiología							
Estructural	67	25,3%	51	36,2%	3	25,0%	N/A
Genética	17	6,4%	12	8,5%	1	8,3%	
Infecciosa	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Metabólica	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
Autoinmune	3	1,1%	0	0,0%	0	0,0%	
Desconocida	175	66,0%	77	54,6%	8	66,7%	

Evolución de la epilepsia y características del tratamiento

Respecto a la frecuencia de las crisis epilépticas cuantificadas mensualmente, 25.6% cursaron libres de crisis, 18.7% tuvieron de 1 a 4 y 5% tuvo de 5 a 9 episodios por mes. En el otro extremo, 6% tuvo una cantidad superior a los 20 ataques. En 42.3% de los casos el dato no se especificó. 43.5% de la población tuvo una evolución enmarcada por una adecuada respuesta a un único

anticrisis, siendo el mismo expresado como una disminución del 50% de las crisis respecto al último cambio de fármaco.

Un 25.1% adicional tuvo la misma adecuada respuesta, pero con una combinación de antiepilépticos. 31.3% se catalogaron con epilepsia fármaco-resistente al no cruzar este umbral. La gran mayoría (97.4%) tuvo buena adherencia al tratamiento anticrisis. De toda la población muestra, 34 pacientes fueron ofrecidos alguna opción no farmacológica para su epilepsia catalogada como fármaco-resistente. Estos 34 pacientes representan un 26% de la población identificada como fármaco-resistente. La opción más comúnmente aplicada fue marcapaso vagal.

Tabla 21. Características del tratamiento de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.

<i>Variable</i>	<i>Cantidad (n=418)</i>	<i>%</i>
Frecuencia de las crisis epilépticas		
0	107	25.6%
1 a 4	78	18.7%
5 a 9	21	5.0%
10 a 14	6	1.4%
15 a 19	4	1.0%
20 o más	25	6.0%
Sin especificar	177	42.3%
Adherencia al tratamiento		
Buena	407	97.4%
Mala	10	2.4%
Sin especificar	1	0.2%
Evolución		
Adecuada Respuesta a 1 antiepiléptico	182	43.5%
Adecuada respuesta a una combinación de antiepilépticos	105	25.1%
Epilepsia Fármaco-resistente	131	31.3%
Efecto Adverso a Anticrisis		
Nivel de alerta	18	4.3%
Cambios en el Peso	6	1.4%
Consecuencia Hematológica	2	0.5%
Ataxia	7	1.7%
Otro	17	4.1%
Ninguno	368	88.0%

<i>Variable</i>	<i>Cantidad (n=418)</i>	<i>%</i>
Tratamientos no Farmacológicos Epilepsia Refractaria		
Marcapaso Vagal	20	4.8%
Cirugía de epilepsia	11	2.6%
Dieta Cetogénica	3	0.7%
Ninguno	384	91.9%
Historia de Estatus Epiléptico		
Sí	18	4.3%
No	400	95.7%
Hijo(a) con malformaciones mayores		
Sí	3	0.7%
No	415	99.3%

Solamente un 12% de la población evidenció algún tipo de efecto adverso a la farmacoterapia, siendo el más común la alteración en el nivel de alerta. Solamente 3 pacientes describieron algún tipo de malformación mayor en hijos concebidos.

Al analizar estos datos y separarlos por cada hospital, no se detectó ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 22. Características del tratamiento de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, expresadas por cada centro hospitalario

<i>Variable</i>	<i>HSJD</i>		<i>HMX</i>		<i>HNN</i>		<i>Valor de p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Adherencia al tratamiento							
Buena	256	97,0%	140	99,3%	11	91,7%	0,137
Mala	8	3,0%	1	0,7%	1	8,3%	
Evolución							
Adecuada Respuesta a 1 antiepiléptico	109	41,1%	66	46,8%	7	58,3%	0,555
Adecuada respuesta a una combinación de antiepilépticos	71	26,8%	31	22,0%	3	25,0%	
Epilepsia Fármaco-resistente	85	32,1%	44	31,2%	2	16,7%	

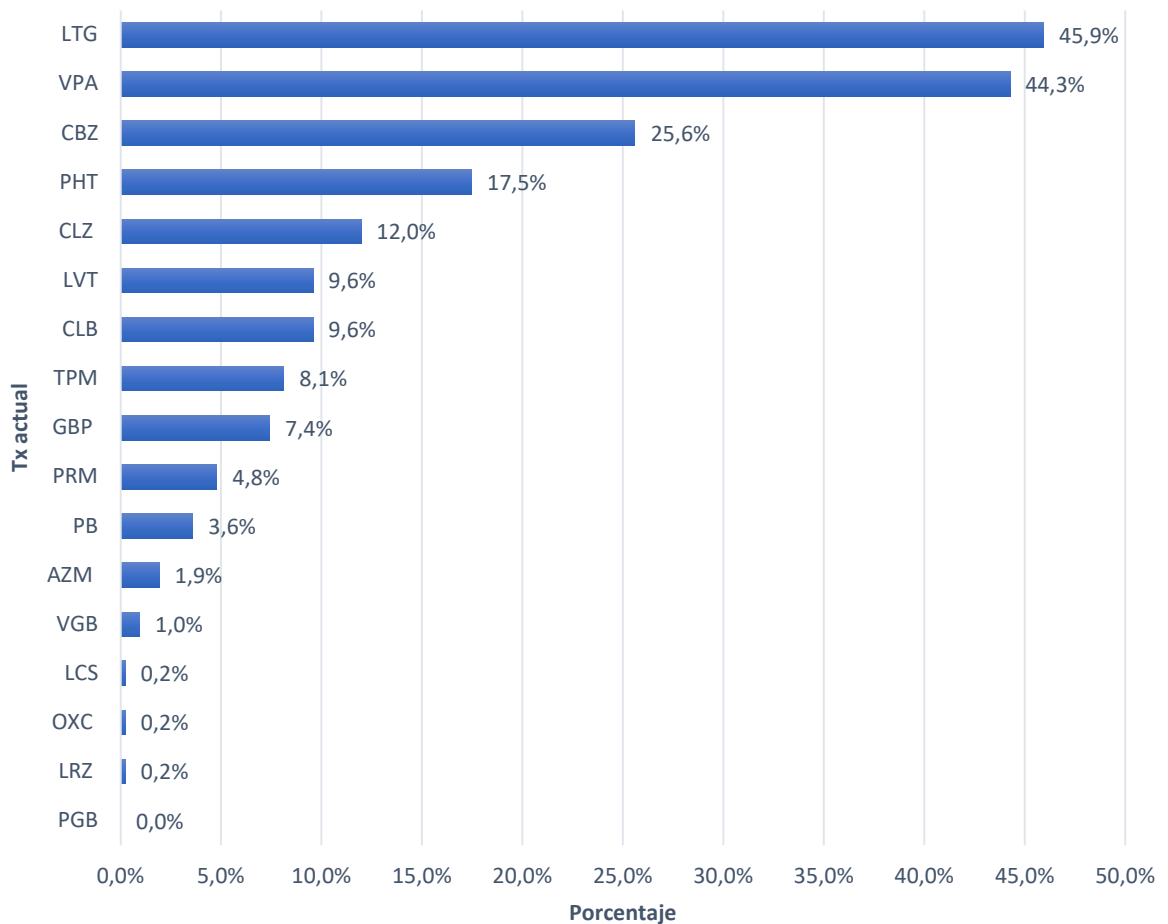
<i>Variable</i>	<i>HSJD</i>		<i>HMX</i>		<i>HNN</i>		<i>Valor de p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Efecto Adverso a Anticrisis							
Nivel de alerta	17	6,4%	1	0,7%	0	0,0%	N/A
Cambios en el Peso	6	2,3%	0	0,0%	0	0,0%	
Consecuencia Hematológica	2	0,8%	0	0,0%	0	0,0%	
Ataxia	4	1,5%	3	2,1%	0	0,0%	
Otro	15	5,7%	0	0,0%	2	16,7%	
Ninguno	221	83,4%	137	97,2%	10	83,3%	
Tratamientos no Farmacológicos Epilepsia Refractaria							
Marcapaso Vagal	18	6,8%	2	1,4%	0	0,0%	0,074
Cirugía de epilepsia	7	2,6%	4	2,8%	0	0,0%	
Dieta Cetogénica	1	0,4%	2	1,4%	0	0,0%	
Ninguno	239	90,2%	133	94,3%	12	100,0%	
Historia de Estatus Epiléptico							
Sí	17	6,4%	1	0,7%	0	0,0%	0,008
No	248	93,6%	140	99,3%	12	100,0%	
Hijo(a) con malformaciones mayores							
Sí	1	0,4%	2	1,4%	0	0,0%	0,244
No	264	99,6%	139	98,6%	12	100,0%	

Tabla 23. Frecuencia mensual de crisis epilépticas de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, expresadas por cada centro hospitalario

<i>Frecuencia de las crisis epilépticas</i>	<i>HSJD</i>		<i>HMX</i>		<i>Valor de p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
0	66	45,5%	41	43,6%	0,139
1 a 4	41	28,3%	36	38,3%	
5 a 9	12	8,3%	9	9,6%	
10 o más	26	17,9%	8	8,5%	

Dentro de las opciones farmacológicas prescritas por el médico neurólogo, la más frecuentemente utilizada fue la lamotrigina (45.9%), seguida del ácido valproico (44.3%). La carbamacepina y fenitoína les siguen con 25.6% y 17.5% respectivamente.

Figura 6. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según tipo de tratamiento actual.



La mayoría de los pacientes no habían sido prescritos ningún tratamiento previo (53.6%). El medicamento más previamente utilizado fue la fenitoína, seguido de la carbamacepina. La lamotrigina (2.6%) y fenitoína (2.4%) fueron los medicamentos con más reportes de alergias, si bien este efecto adverso en la mayoría de pacientes (93.1%) no se registró.

Figura 7. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según tipo de tratamiento previo.

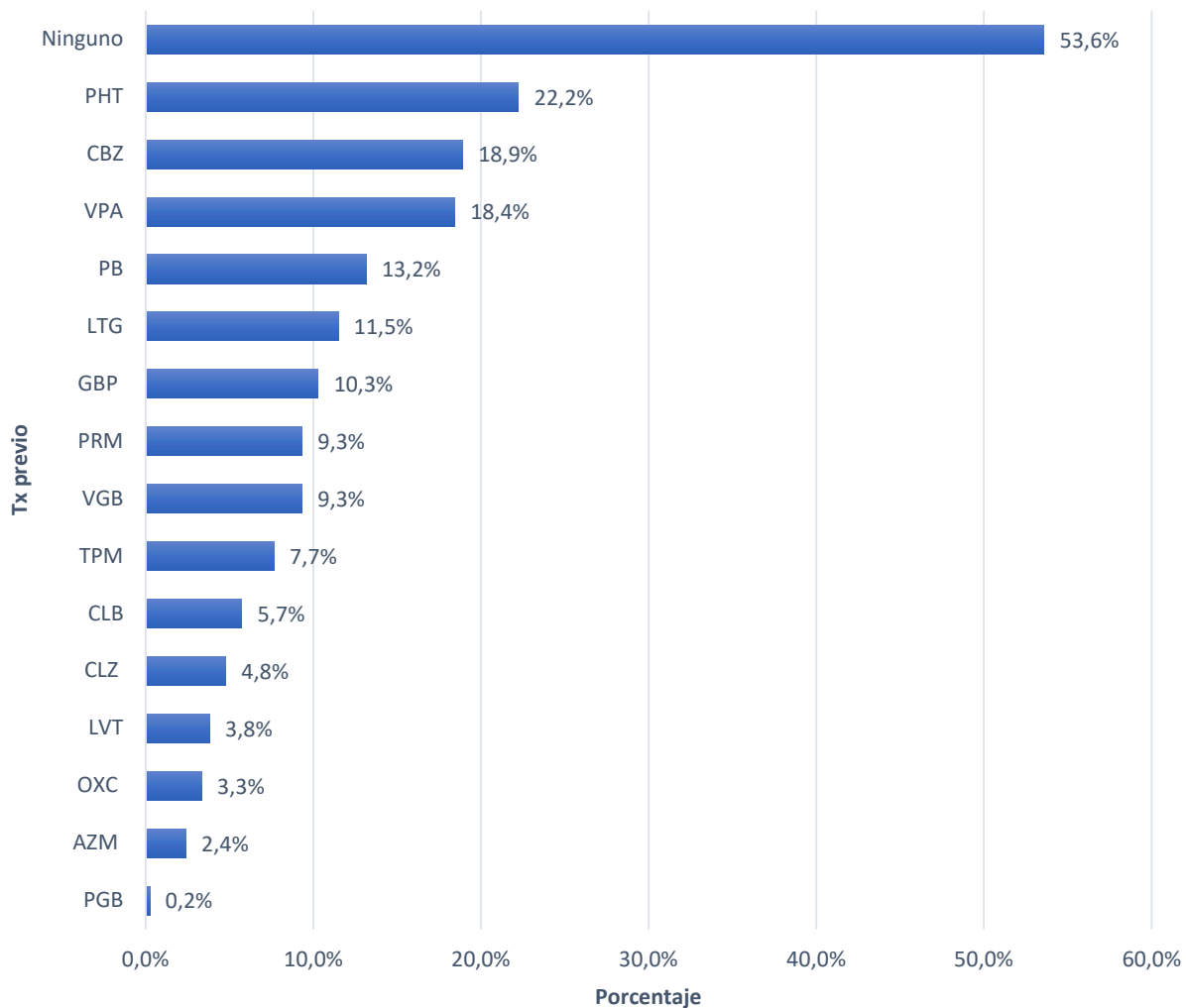
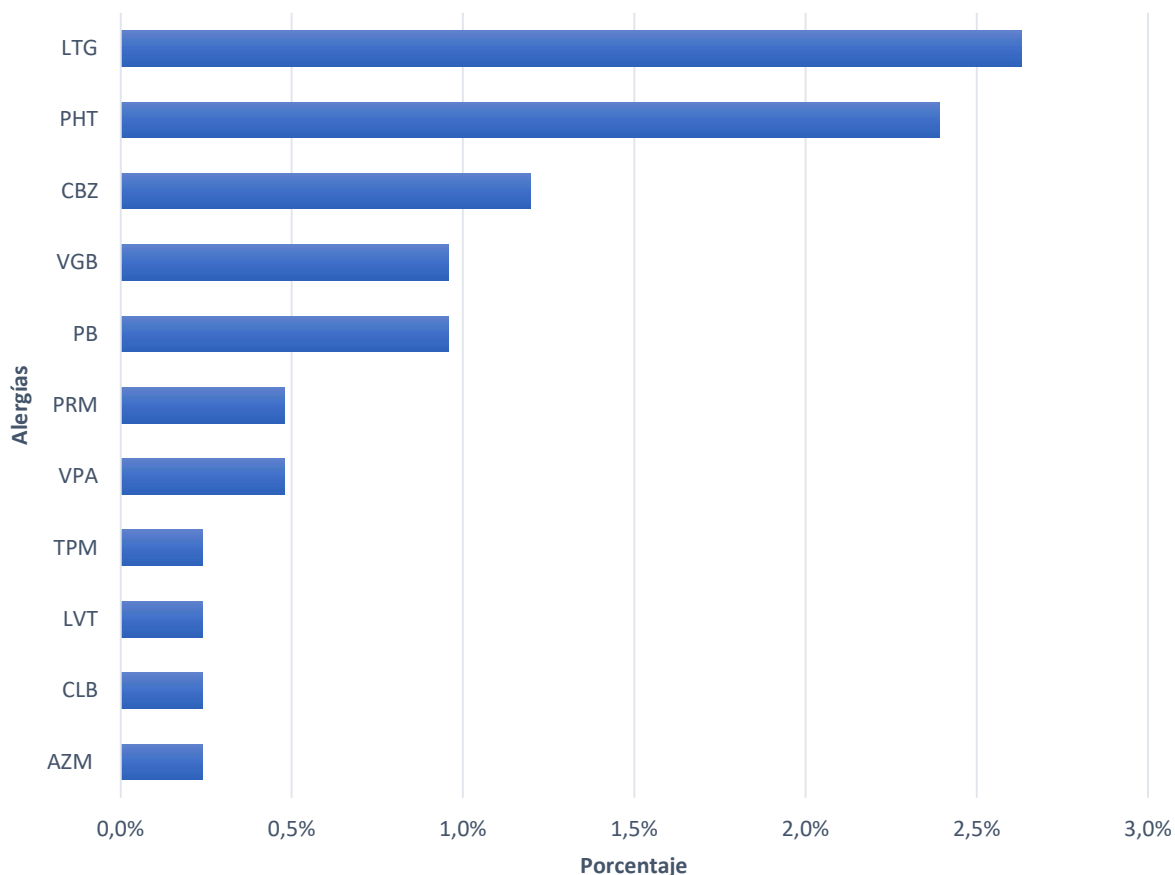


Figura 8. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según tipo de tratamiento previo.



Utilizando la escala de Rankin como un indicador de funcionalidad, para toda la población 18.7% y 46.4% recibieron una puntuación compatible con Rankin 0 y 1 respectivamente. 17.2% tuvieron un nivel de dependencia total (Rankin 5). Observando cada hospital de manera individual, se tiene que esta proporción para el HNN fue diferente, con 58.3% presentando un Rankin 5 ($p=0.021$).

Tabla 24. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según escala modificada de Rankin.

<i>Escala modificada de Rankin</i>	<i>Cantidad (n=418)</i>	<i>%</i>
0	78	18,7%
1	194	46,4%
2	33	7,9%
3	31	7,4%
4	9	2,2%
5	72	17,2%

Tabla 25. Distribución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según escala modificada de Rankin, expresado por cada centro hospitalario

<i>Escala modificada de Rankin</i>	<i>HSJD</i>		<i>HMX</i>		<i>HNN</i>		<i>Valor de p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
0	51	19,2%	27	19,1%	0	0,0%	0,021
1	115	43,4%	75	53,2%	4	33,3%	
2	25	9,4%	8	5,7%	0	0,0%	
3	27	10,2%	3	2,1%	1	8,3%	
4	4	1,5%	5	3,5%	0	0,0%	
5	43	16,2%	23	16,3%	7	58,3%	

Depresión, ansiedad, trastornos del sueño y calidad de vida

Dentro de los trastornos psiquiátricos mayores documentados en la población, el más frecuente fue el trastorno ansioso, diagnosticado en 36 personas, seguido por trastorno depresivo mayor (7.7%). En un distante tercer lugar se obtuvo el trastorno del espectro autista (2.6%).

Tabla 26. Distribución del índice de severidad de somnolencia, escala de sueño de Epworth, subescala HADS depresión, HADS ansiedad y QOLIE-10 de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022.

<i>Escala</i>	<i>Cantidad</i>	<i>Promedio</i>	<i>Desv Std</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>
Índice de Severidad de Somnolencia	100	10.8	8.1	0	28
Escala de Sueño de Epworth	105	6.6	7.5	0	24
Subescala HADS Depresión	105	5.0	5.0	0	20
Subescala HADS Ansiedad	105	7.0	5.5	0	21
QOLIE-10	108	24.7	9.1	10	47

105 personas completaron las subescalas de HADS para ansiedad y depresión, obteniendo un promedio de 7.0 (desviación estándar 5.5) para la primera y 5.0 (desviación estándar 5.0) para la segunda. Utilizando un punto de corte de puntajes igual o mayor a 8, un total de 26 personas para depresión y 38 para ansiedad calificarían como cuadros de significancia clínica.

La escala de Epworth fue completada de igual forma por 105 participantes, obteniéndose un puntaje promedio de 6.6 (desviación estándar 7.5). La escala de Índice de Severidad de Somnolencia se respondió por 100 de 418 participantes, con un puntaje ponderado de 10.8 (desviación estándar). 30 personas para la escala de Epworth y 31 para la ISI superaron los respectivos puntos de corte estipulados para la significancia clínica en el aspecto de trastorno del sueño (superior a 8 y 13 respectivamente). Como un mismo individuo pudo haber obtenido un puntaje alterado ya fuese en ambas escalas o tan solo en una de ellas, se debe especificar que 49 individuos cumplieron con la condicionante de superar el punto de corte en por lo menos una de las dos escalas mencionadas.

La escala de calidad de vida QOLIE-10 evaluó a 108 participantes totales, con un puntaje promedio no corregido de 24.7 (desviación estándar 9.1). Al relacionar la calidad de vida con el año de diagnóstico de enfermedad, como marcador de años vividos con la enfermedad, no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 27. Distribución del QOLIE-10 de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según año de diagnóstico.

<i>Año de inicio</i>	<i>Promedio</i>	<i>LI IC95%</i>	<i>LS IC95%</i>	<i>Valor de p</i>
< 1990	24.1	20.6	27.6	0.335
1990 a 1999	28.9	22.8	35.0	
2000 a 2009	24.7	21.0	28.5	
2010 a 2019	22.4	18.4	26.4	
≥ 2020	25.5	21.6	29.4	

En función del tipo de crisis epiléptica, si bien la de mayor puntaje promedio fue el tipo de inicio no motor con extensión bilateral, el promedio de puntaje en esta escala no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. Tampoco el tipo de epilepsia reflejó un cambio en este apartado.

Tabla 28. Distribución del QOLIE-10 de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según tipo de crisis epiléptica.

<i>Tipo de crisis epilépticas</i>	<i>Promedio</i>	<i>LI IC95%</i>	<i>LS IC95%</i>	<i>Valor de p</i>
Crisis Focal de Inicio Motor sin alteración de la consciencia	24.7	13.6	35.7	0.273
Crisis Focal de Inicio Motor con alteración de la consciencia	24.6	18.9	30.3	
Crisis Focal de Inicio Motor con extensión bilateral	25.1	21.1	29.0	
Crisis de Inicio No Motor sin alteración de la consciencia	17.7	14.8	20.5	
Crisis de Inicio No Motor con alteración de la consciencia	29.3	23.0	35.6	
Crisis de Inicio No Motor con extensión bilateral	33.3	26.1	40.4	
Crisis Generalizada Motora	22.6	12.1	33.1	
Crisis Generalizada No Motora	11.0	-	-	
Crisis de inicio desconocido	23.8	21.0	26.5	

Tabla 29. Distribución del QOLIE-10 de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según tipo de epilepsia.

<i>Tipo de epilepsia</i>	<i>Promedio</i>	<i>LI IC95%</i>	<i>LS IC95%</i>	<i>Valor de p</i>
Epilepsia focal	25.0	22.9	27.2	0.734
Epilepsia generalizada	25.8	1.6	49.9	
Síndrome epiléptico	36.0	-	-	
Desconocida	23.6	20.5	26.7	

En contraposición, se obtuvo un cambio en la relación del promedio de puntaje obtenido en la escala QOLIE-10 con la frecuencia de las crisis epilépticas ($p < 0.001$), con peor calidad de vida en aquellos que tuvieron 10 o más crisis al mes (promedio 29.2 (IC 95% 23.4-35)). Con la evolución de la enfermedad se documentó una relación proporcional entre puntajes promedios mayores con una peor respuesta a la farmacoterapia, teniendo un promedio de 21.4 (IC 95% 18.8-24.0) para pacientes en monoterapia y adecuada respuesta, 25.1 (IC 95% 22.3-27.9) en terapia combinada con adecuada respuesta, y 28.5 (IC 95% 25.2-31.8) en personas con epilepsia fármaco-resistente ($p < 0.002$).

Tabla 30. Distribución del QOLIE-10 de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según frecuencia de las crisis epilépticas.

<i>Frecuencia de las crisis epilépticas</i>	<i>Promedio</i>	<i>LI IC95%</i>	<i>LS IC95%</i>	<i>Valor de p</i>
0	20.3	18.4	22.3	< 0.001
1 a 4	29.0	25.5	32.6	
5 a 9	27.5	21.4	33.6	
10 o más	29.2	23.4	35.0	

Tabla 31. Distribución del QOLIE-10 de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en seguimiento en los Servicios de Neurología del Hospital San Juan de Dios, Hospital México y Hospital Nacional de Niños, durante el 2022, según evolución.

<i>Evolución</i>	<i>Promedio</i>	<i>LI IC95%</i>	<i>LS IC95%</i>	<i>Valor de p</i>
Adecuada Respuesta a 1 antiepiléptico	21.4	18.8	24.0	0.002
Adecuada respuesta a una combinación de antiepilépticos	25.1	22.3	27.9	
Epilepsia Fármaco-resistente	28.5	25.2	31.8	

Capítulo IV: Discusión

Discusión

Factores socioeconómicos:

Este trabajo corresponde al estudio descriptivo con la mayor tasa de reclutamiento de individuos con diagnóstico de epilepsia que se ha realizado hasta el momento en Costa Rica, superando en cobertura geográfica, rango etario y cantidad de participantes al estudio previo de los doctores. Hernández y Martínez del 2020, con una muestra calculada para ser representativa de la población nacional. El presente trabajo permitió tipificar las características sociodemográficas y clínicas de las personas adscritas a la consulta externa de los servicios de Neurología del Hospital México, San Juan de Dios y Nacional de Niños, los cuales corresponden a hospitales del tercer nivel de atención de la CCSS. Adicionalmente se logró documentar la presencia o no de comorbilidades somáticas y psiquiátricas, haciendo énfasis en los trastornos del humor, calidad de vida y trastornos del sueño (Hernández et al., 2020).

La población del estudio enrolada y que accedió a participar en el estudio fue predominantemente aquellos en control de la consulta del HSJD (63.4%) contra 33.7% del HMX y 2.9% del HNN, suponiéndose por ende menor validez las conclusiones de este estudio para la población del HNN. Siguiendo los datos del Resumen de Ginebra y countrymeters.info, bajo los cuales fue calculada inicialmente el tamaño de muestra del estudio, la muestra del estudio de 418 personas representa un 1.6% de todos los pacientes con diagnóstico de epilepsia en Costa Rica. En su mayoría estos fueron costarricenses (93.8%), y con representación de todas las décadas, desde menores de 10 años a mayores de 80 años (20 a 29 años un 23.7% como década dominante, seguido de 30 a 39). Se alcanza además representación de las siete provincias en los pacientes reclutados (San José 69.1% del total) (OMS, 2019) (countrymeters.info, 2022).

En relación con el último estudio epidemiológico a nivel nacional sobre pacientes epilépticos (Hernández et al., 2020), si bien la muestra de dicho trabajo se estimó representaba un 1.25% de la población epiléptica en Costa Rica, la población de dicho ensayo se centraba en los cantones de San José, Goicoechea y Curridabat (54% de los encuestados) con una menor representación general de las provincias restantes, difiriendo de la población reflejada en este estudio, con un reclutamiento, en números absolutos, mayor en Alajuela, Puntarenas, Heredia, Limón, Cartago y Guanacaste. En San José, los cantones con mayor representación fueron diferentes (Central 18.4%, Desamparados 12.7% y Tibás 34%), esperable al excluir el área de atracción del Hospital Calderón Guardia.

El actual estudio logró registrar un mayor número de mujeres (53.3%), diferente a la mayoría de estudios poblacionales a nivel internacional, pero representando un número virtualmente idéntico al obtenido en el previo estudio descriptivo nacional (Hernández et al., 2020) (Beghi, 2019) (GBD 2016 Neurology Collaborators, 2019) (Fiest et al., 2017).

En relación con el estado civil, predominaron los pacientes solteros en un 59.1%. Otros trabajos ya evidenciaban dicha tendencia de registrar pacientes solteros como estado civil predominante. Esto se puede explicar desde el enfoque del estigma que per se acarrea la enfermedad, la prevalencia de comorbilidades tanto psiquiátricas como médicas, y la afectación que además se ha descrito en apartados como los afectivos y sexuales, lo cual podría de forma hipotética condicionar una relación estable de pareja. Se debe valorar sin embargo que en la gran mayoría de pacientes esta información fue tomada del EDUS por lo que además podría deberse a una no correcta actualización de datos en este sistema (Hernández et al., 2020) (Kobau et al., 2008) (Rider, 2018).

Sobre la escolaridad, este dato no se puntualizaba directamente en la ficha de identificación al acceder al expediente de los pacientes en el módulo de Consultor de Expediente, por lo que no fue especificado como tal en 79.2% de la muestra. En los 87 pacientes que accedieron a brindar el dato al completar la entrevista telefónica, fueron mayoría los individuos que del sistema de educación no completaron en su totalidad primaria y secundaria. Este 10.6% obtenido de personas sin bachillerato fue inferior al 22.1% de la población total costarricense, implicando que el nivel de formación académica no se ve afectado o limitado en la población epiléptica (INEC, 2022).

El tipo de seguro de los pacientes fue predominantemente por el estado en 42.6%. En estrecha relación con esto, solo 23.7% se registraron como trabajadores asalariados y 5% como trabajadores independientes, con 68 de los 418 individuos en condición de desempleados. Por el diseño del estudio mismo y estar reclutando pacientes en seguimiento por la consulta externa de hospitales del tercer nivel de atención, así como una población pediátrica, se espera que el 100% cuente con algún tipo de modalidad de seguro. El 16.3% de pacientes desempleados es inferior al 27% del trabajo de Hernández et al., así como notoriamente inferior a otros trabajos globales con tasas de hasta 40%, pero mayor a la tasa de desempleo para la población nacional, calculada en 10.1% (Hernández et al., 2020) (De Boer, 2005) (Elwes et al., 1991) (Mameniškienė et al., 2017) (INEC, 2022).

Se podría señalar que, a pesar de como grupo tener un nivel de educación secundaria completa mayor al de la población sin epilepsia, la tasa de desempleo es mayor. Esto podría ser justamente del aspecto multidimensional de estigma que sufren los pacientes con esta enfermedad, señalando una aparente menor cantidad de oportunidades laborales a pesar de formación académica teóricamente mayor (Aarli et al., 2006).

Antecedentes médicos y comorbilidades

En el apartado de antecedentes médicos, dentro de las entidades tradicionalmente citadas como involucradas en epileptogénesis, 12.2% presentaron antecedente de trauma craneoencefálico, con antecedente de epilepsia, 13.9% reporte de algún familiar, sin importar el grado de linaje, 11% con complicaciones al momento del parto, 5.7% reporte de crisis febriles en la infancia, 6% con antecedente de infección de sistema nervioso central. Porcentualmente todos estos antecedentes resultaron menores que en el estudio previo, pero con valores que no se distancian terriblemente de lo encontrado en trabajos internacionales (Xu et al., 2017) (Walsh et al., 2017) (Hernández et al., 2020).

Por otro lado, 20.1% de la población se documentó con algún diagnóstico de trastorno psiquiátrico mayor. Se resalta en este apartado que se contempló como trastornos de psiquiátricos mayores patologías como: trastorno depresivo mayor, trastornos de ansiedad en todo su espectro, trastorno del espectro autista, trastorno del estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno afectivo orgánico y esquizofrenia. La comparación documentada en trabajos epidemiológicos internacionales de 30 a 35% es mayor no sólo a la encontrada en este ensayo, sino a la de Hernández et al. (24.2%). El porcentaje arrojado en este estudio no incluía pacientes que tuvieran únicamente sintomatología aislada o la cual no hubiera sido de previo ya integrada bajo un diagnóstico formal en la consulta externa. Esta brecha, ya también identificada en la población de adscripción del HCG, se podría atribuir a un subdiagnóstico de parte del sistema de salud de todas estas patologías. Este último podría deberse tanto a la falta de reporte de parte del paciente a la hora de la consulta médica, como una atención direccionada al control de crisis de parte del médico neurólogo y un no abordaje de este tema por el médico de cabecera del paciente (Hernández et al., 2020) (Mula et al., 2022).

En este apartado de patología psiquiátrica se contabilizó también pacientes con crisis funcionales. Únicamente se registró esta condición en 1% de la población total, muy por debajo de lo reportado en la literatura, este valor se hipotetiza como falsamente bajo. Podría deberse

a un subregistro a la hora de confección de las notas médicas en EDUS, es decir, que el paciente tenga la patología e inclusive seguimiento para esta, pero lo mismo no queda plasmado en el expediente del paciente, una tasa de identificación menor de las mismas en el seguimiento de los pacientes por los médicos tratantes y un subreporte de parte de los pacientes al momento de la entrevista telefónica atribuible a un *insight* disminuido, propio de la evolución y condición de la enfermedad (Doss et al., 2016).

Otros antecedentes reportados fueron el tabaquismo, etilismo, ambos con una tasa de aparición menor que en trabajos nacionales previos. La prevalencia de hipertensión arterial fue 16.5%, menor a las reportadas en trabajos descriptivos de epilepsia, así como lo encontrado a nivel nacional, que se estima entre 20-59%. La literatura plantea que la prevalencia elevada en trabajos con poblaciones epidemiológicas se deriva de una ya alta tasa en la población total. Otros trabajos van más allá e indican que asociado a peores estilos de vida, e inclusive por efecto de los fármacos anticrisis (principalmente aquellos con efecto inductor enzimático), la presencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales es mayor en la población epiléptica.

Se intuye la existencia de un subregistro de población epiléptica con hipertensión arterial en este estudio, si bien la literatura plantea la posibilidad que estos pacientes podrían tener un mejor control de sus enfermedades de fondo, asociado a mayor conocimiento de su condición y un seguimiento médico estricto por esta u otras comorbilidades. La hipertensión arterial se plantea como el principal factor de riesgo para la enfermedad cerebrovascular, entidad que inclusive puede derivar en formas de epilepsia lesional. La prevalencia de antecedente de enfermedad cerebrovascular reportada en otros trabajos de hasta 13%, es mayor al 7.9% de este protocolo. La disminución en detección de pacientes hipertensos podría correlacionar con la menor identificación de ictus en la muestra, reforzando el vínculo de ambas entidades (Hernández et al., 2020) (Terman et al., 2021) (Keezer et al., 20216) (Quesada et al., 2020) (Zumbado et al., 2011).

La dislipidemia evidencia un comportamiento similar a la hipertensión arterial y evento cerebrovascular. Como grupo se observa que todos los factores de riesgo cardiovascular mayores mostraron menor prevalencia que en la población general, contrario inclusive a lo reportado en la literatura internacional que señala mayor prevalencia de los mismos en pacientes con epilepsia. Este hecho corresponde impresiona a un subregistro de los mismos, ya sea condicionado a un subdiagnóstico real de dichas condiciones, o por otro lado a la poca

anotación de los mismos en notas de seguimiento médico (Hernández et al., 2020) (Terman et al., 2021) (Keezer et al., 20216) (Quesada et al., 2020) (Zumbado et al., 2011).

La migraña guarda una estrecha relación fisiopatológica con la epilepsia, situado principalmente en mecanismos corticales. De esto se deriva que la prevalencia de migraña en personas con epilepsia supere a la documentada en la población general (8-24% vs 0.5 a 1%). El 7.7% de este estudio sigue dicha tendencia (Rogawski, 2012). Similar al previo trabajo en población del Hospital Calderón Guardia, se detectó una prevalencia mucho menor a la literatura mundial, reforzando la conclusión de dicho estudio de una posible menor incidencia de este tipo de enfermedades en la población costarricense, o un subregistro (Hernández et al., 2020) (Gaitatzis et al., 2004).

Dentro de los participantes que registraron presencia de alguna otra comorbilidad, la más frecuente fue el hipotiroidismo en 6%. Algunos hallazgos respaldados en la literatura y trabajos internacionales sugieren que el hipotiroidismo es una enfermedad comórbida frecuente en pacientes con epilepsia y puede haber una relación entre el metabolismo de dichas hormonas y la epileptogenesis (Wie Børshiem et al., 2020).

Algún grado de discapacidad intelectual fue detectado en la población del estudio en 21.3%. En este punto se resalta que la misma fue contextualizada como cualquier grado de disfunción en la esfera cognitiva sin importar la etiología. Se interpretó para un resultado positivo por ende cualquier anotación en el expediente realizada por el médico tratante en relación con retraso en el desarrollo psicomotor o retraso en el desarrollo global.

De igual forma, fueron incluidos aquellos pacientes con diagnóstico de trastorno cognitivo mayor o menor (demencia o deterioro cognitivo leve respectivamente), concibiendo cualquier alteración en función cognitiva como un mismo espectro. Este dato no toma en cuenta aquellos pacientes con posibles compromisos cognitivos que por falta de realización de una prueba de tamizaje no hayan sido aun objetivados. En personas con epilepsia hay una alta tasa de dificultades cognitivas que complican el progreso académico a lo largo de la vida.

Además de una tasa mayor de coeficiente intelectual disminuido, en hasta 50% de los niños con epilepsia hay una discrepancia entre coeficiente intelectual y logros del desarrollo. Existe una correlación directa entre control de crisis epilépticas y el coeficiente intelectual. En adultos, la epilepsia se asocia con afecciones multidominio. Los síndromes demenciales son además una

causa etiológica frecuente de epilepsia en la población adulta mayor, entendidos claro está como causados por una entidad neurodegenerativa (Holmes, 2015).

Antecedente de infección por el virus COVID-19 fue detectado en 6.9% de la muestra. Estudios a raíz de la pandemia del 2020 arrojan que los pacientes epilépticos no presentan mayor riesgo en comparación con el resto de la población, si bien hay tendencia a una infección con evolución más severa. Se habla que la incidencia de crisis epilépticas en los 6 meses posterior a una infección de SARS-COV2 es de 0.81%. El estudio actual, sin embargo, no se encuentra diseñado para realizar conclusiones en este apartado (Taquet et al., 2023).

La neoplasia más frecuentemente diagnosticada fue la de sistema nervioso central, y en segundo lugar las malignidades hematológicas. Ambas pueden coincidir en propiciar un origen estructural para la epilepsia, la primera por cambios espaciales, la segunda en un contexto multifactorial involucrando predisposición a eventos isquémicos y hemorrágicos, el potencial de infiltración de estructuras de sistema nervioso central y efectos de los fármacos quimioterapéuticos entre otros (Fasano et al., 2009).

Un apartado importante, que junto con las menores tasas de desempleo y bachillerato incompleto en comparación con la población general parece reflejar una adecuada condición general de la población con epilepsia, es el nivel de funcionalidad según la escala de Rankin. Tomando el rango de 0 a 2 como un nivel adecuado de independencia, el 73% alcanzaba este nivel. Esta tendencia se extiende a los pacientes con seguimiento en el Hospital Calderón Guardia (Hernández et al., 2020). Lo anterior refuerza que la percepción de discapacidad en personas con epilepsia no parece provenir, por lo menos en la mayoría de casos, de una dimensión física. Además, y en relación a la mayor tasa de desempleo evidenciada y comentada previamente, la misma tampoco verse condicionada por ende a factores de funcionalidad.

Con significancia estadística se observó menor independencia en la población con seguimiento en el HNN. Lo mismo podría venir supeditado a las comorbilidades de tipo cognitivo y compromiso del desarrollo que en estas poblaciones tienden a acompañar el diagnóstico de epilepsia y evidentemente son más frecuentes en poblaciones de grupo etario pediátrico (Berg, 2001).

Características de la epilepsia

En la muestra de estudio referente a la edad de inicio de la epilepsia, si bien en un 24.4% no se anotaba en el expediente ni fue indicado por el paciente el momento en la vida en que iniciaron con las crisis, señalando por ende un faltante en la recolección de información a la hora del seguimiento en la consulta externa, un 46.2% de la muestra tuvo su inicio en las dos primeras décadas de la vida. A lo largo de las décadas restantes no se observa una banda etaria que se separe de las otras. Este comportamiento de mayor inicio en los primeros 20 años sigue lo reportado para países en vías de desarrollo (Aarli et al., 2006).

Dentro del tipo de crisis epilépticas, las más frecuentes fueron las focales con un 45%, mismo número para aquellas de inicio desconocido. Esto sigue lo reportado en la literatura en que las crisis focales superan la tasa de aparición que las generalizadas en la población adulta (Beghi, 2019). Dentro de las focales la forma de mayor ocurrencia fueron las crisis de inicio motor con alteración del estado de conciencia. Sobre el tipo de epilepsia nuevamente se tuvo un alto porcentaje categorizada como desconocida (36.1%), sin embargo, la más frecuente fue la epilepsia focal en más de la mitad de la población.

Únicamente 1.4% se encontraba clasificada como un síndrome epiléptico de parte del médico tratante. Tan solo las epilepsias idiopáticas generalizadas, subgrupo dentro de los síndromes epilépticos, representan el 15% de todas las epilepsias, por lo que esta ausencia de datos señala quizá no directamente una baja identificación más si una baja integración de los síntomas bajo la etiqueta formal de síndrome epiléptico (Wirrell, 2022). El síndrome con más frecuencia identificado si coincide con la literatura internacional, siendo la epilepsia mioclónica juvenil la más comúnmente identificada (Wirrell, 2022).

En 63.2%, se catalogó la epilepsia como secundaria a una etiología desconocida. La segunda más frecuente fue la epilepsia estructural. Esto sigue los mismos hallazgos en la población de adscripción del Hospital Calderón Guardia, así como lo documentado en trabajos globales (Hernández et al., 2020) (Fiest et al., 2016).

Ninguno de estos datos realmente varió al ser comparados entre hospitales, hablando de una uniformidad a nivel nacional y no una franca diferencia entre áreas de atracción de cada centro de salud.

Evolución de la epilepsia y características del tratamiento

En 42.3% de los casos no se expresó ni en el expediente ni en el intercambio telefónico con el paciente la frecuencia mensual de crisis epilépticas. Hasta un cuarto de la población cursan con 0 crisis por mes, y un total de 44.3% cursan con menos de 4 crisis mensuales, promediado 1 por semana. La explicación de lo anterior puede venir catalizada por múltiples factores. En primer lugar, se tiene la condición intrínseca de la epilepsia de ser una patología con adecuada respuesta farmacológica en la gran mayoría de casos. Esto se refleja en el estudio en como la evolución de la epilepsia para población del estudio arrojó un 68.7% de pacientes con adecuada respuesta, un 43.5% inclusive, consiguiendo adecuado control de la enfermedad con tan solo un fármaco.

Esta distribución entre pacientes con adecuada respuesta y aquellos con enfermedad resistente a la farmacoterapia sigue lo documentado en la literatura internacional. Otro posible factor involucrado es la buena adherencia al tratamiento farmacológico reflejada en este estudio (97.4%). Este porcentaje de cumplimiento sigue lo documentado en trabajos previos a nivel nacional y parece señalar un adecuado perfil de cumplimiento de parte de la persona epiléptica costarricense (Hernández et al., 2020) (Kwan et al., 2011)

Otros factores quizá involucrados en la buena adherencia y por ende una evolución más favorable de la enfermedad representados en este estudio son la ausencia en 88% de la población de efectos adversos de los medicamentos anticrisis y la baja tasa de progeñe con malformaciones mayores. Esta tendencia a pocos efectos adversos en la farmacoterapia sigue lo encontrado por Hernández et al., planteando un perfil de tolerabilidad propio del costarricense, en especial considerando que los medicamentos más utilizados en las áreas de adscripción de este trabajo y previos nacionales fueron discrepantes (Hernández et al., 2020).

Un beneficio adicional de la adherencia elevada a la farmacoterapia documentada en este estudio lo representa la baja presencia de antecedente de estatus epiléptico en la población. Esta entidad presenta justamente problemas en el mantenimiento de la farmacoterapia como uno de sus principales factores de riesgo. Esta prevalencia es a su vez menor a la documentada en estudios internacionales, llamando la atención puesto que la literatura inclusive habla de porcentajes mayores en países en vías de desarrollo, y ya se expresó como hay otros apartados

epidemiológicos en los que parece la población de este estudio parecía comportarse como tales parámetros (Nelson et al., 2018) (Ascoli, 2021).

Sobre los fármacos anticrisis prescritos por los médicos neurólogos reflejados en el área de cobertura de este trabajo, se tiene como los medicamentos más utilizados en orden descendente lamotrigina, ácido valproico, carbamazepina y fenitoína. Lo anterior constituye un perfil diferente al encontrado por Hernández et al. referente al área de cobertura del Hospital Calderón Guardia, donde los fármacos más utilizados fueron en orden descendente ácido valproico, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina y fenobarbital.

Esta diferencia en la selección de fármaco no parece derivarse de diferencias en las características de paciente, tipo de epilepsia, de crisis, efectos adversos o adherencia, puesto que los resultados en todos estos apartados para ambos estudios fueron bastante homogéneos, e impresiona el hecho de correlacionar más con preferencia de parte del médico prescriptor. Se debe señalar sin embargo que la evolución y respuesta terapéutica en ambos grupos de estudio fue similar a pesar de estas diferencias en la selección de medicamentos (Hernández et al., 2020).

La selección de lamotrigina y valproato como los dos fármacos más prescritos por personal médico es compatible con lo reportado en la literatura internacional, en especial al ponderarse que los tipos de epilepsia más frecuentes fueron las focales o las desconocidas. Los estudios SANAD y SANAD II para pacientes con epilepsia focal, así como la epilepsia generalizada y de difícil clasificación, justamente concluyen recomendando a la lamotrigina y ácido valproico como los medicamentos de elección para dichos tipos de epilepsia respectivamente (Marson et al., 2007) (Marson et al. 2007) (Marson et al., 2021) (Marson et al., 2021).

Si bien la mayoría de pacientes no habían utilizado ningún fármaco previo, el medicamento más comúnmente utilizado y discontinuado fue la fenitoína. En un contexto en que la ocurrencia de efectos adversos fue menor a la reportada a nivel mundial y el fármaco no fue el que mostró la mayor cantidad de casos de alergia, se hipotetiza que la causa para suspender este medicamento fue falla terapéutica del mismo, si bien el estudio por su diseño no realizó conclusiones al respecto. Lo anterior seguiría lo plasmado por los estudios SANAD y SANAD II sin embargo, en el que la fenitoína no figura como opción eficaz o tolerable siquiera (Marson et al., 2007) (Marson et al. 2007) (Marson et al., 2021) (Marson et al., 2021).

Como se expuso previamente, de los 131 pacientes catalogados como fármaco-resistentes, solo 34 se les había ofrecido algún tipo de opción no farmacológica, fuese potencialmente curativa o paliativa. Fue mayor la cantidad de casos con una opción paliativa (dieta cetogénica, marcapasos vasovagal) que pacientes intervenidos quirúrgicamente (e inclusive en este apartado, no se hizo distinción por diseño entre intervenciones quirúrgicas con potencial curativo contra procedimientos también paliativos). Si bien la proporción de pacientes fármaco-resistentes era la esperada según la literatura, esto por sí solo no refleja diferencias entre pacientes que, si bien persisten con crisis, tenga con este condicionante mayor o menor control (por ejemplo 20 crisis mensuales contra 10 crisis mensuales) (Kwan et al., 2011).

Otro punto importante es que, al ser un estudio sin seguimiento longitudinal, tal y como lo señalan diferentes estudios al respecto, podría existir un grupo de pacientes que si bien en un primer tiempo cumplían con la definición de fármaco-resistente, por un periodo corto alcanzan aparente remisión. Estos pacientes recaen y podrían por ende no verse reflejados o identificados en la visión transversal brindada en el diseño de este estudio (Wyllie et al., 2021).

Depresión, ansiedad, trastornos del sueño y calidad de vida

La prevalencia de depresión diagnosticada como comorbilidad fue de 7.7%. Este porcentaje sin embargo refleja únicamente aquellos pacientes con un diagnóstico formal, ignorando aquellos con cuadros menos severos, o de igual severidad, pero por algún motivo aún sin diagnóstico. Utilizando la subescala de HADS para depresión, se obtuvo una mediana de 5 (desviación estándar 5), sugiriendo la presencia de síntomas depresivos en la mayoría de pacientes. Esto es compatible con lo reportado en la literatura internacional, en la que se evidencia que hasta 50% de pacientes con epilepsia sufren de algún nivel de depresión. El trastorno depresivo mayor formalmente se diagnostica en 20-25% de los epilépticos, número superior al reflejado en la población no epiléptica (5-17%) (Hoppe et al, 2011).

Si se agrega al 7.7% ya establecido a aquellos pacientes que superan el punto de clivaje para la subescala de HADS, se obtiene un total de 58 pacientes y por ende una prevalencia de 13.8% para depresión. Esta continúa siendo inferior no solo a la prevalencia esperada, sino que también a la documentada por Hernández et al. Por lo anterior, se sospecha una brecha de diagnóstico importante, reflejando un pobre reconocimiento del sistema médico como tal de

estas comorbilidades. Además, la diferencia entre prevalencias del estudio en el 2020 de Hernández et al. y este, podría ser producto del aumento de trastornos psiquiátricos documentado en asociación con la pandemia y la mirada de factores que la misma conllevó. Diferentes estudios reflejan como precisamente en el 2020 se tuvo un aumento de 35.2% en trastornos depresivos y un 35.6% para trastornos de ansiedad. Se desconoce por cuánto tiempo esta elevación podría persistir, por lo que la prevalencia menor de este estudio podría corresponder tanto a un subregistro, como a un descenso o “regreso a la normalidad” de los valores a su basal pre-pandemia (COVID-19 Mental Disorders Collaborators, 2021)

Un punto importante al comparar ambos estudios es que ambos utilizaron diferentes herramientas para tamizar este trastorno del ánimo, recurriendo Hernández et al a la escala de Beck (Hernández et al, 2020).

Por otro lado, vale resaltar que las 26 encuestas con puntaje de 8 o más en la subescala de HADS, de las 105 totales, representan un 25%. La representación de este dato para la población total (con 9.5% de error muestral), y la proyección que plantea, refuerzan la conclusión de una prevalencia real en la población de este estudio de depresión similar a la reportada en la literatura y que meramente se encuentra subdiagnosticada.

Fenómeno similar ocurre con los trastornos ansiosos. La prevalencia en el estudio fue de 8.6%, inferior a la reflejada en trabajos originados en otras latitudes de 20.2% (si bien hay ensayos que plantean un rango que oscila entre 5 y 25%). Tomando la escala de HADS como punto de clivaje, se agregarían 38 pacientes más, elevando teóricamente la prevalencia a 17.7%. Esta se acerca lo reportado en la literatura, y sería superior a la prevalencia observada en la población general (3.6%-7.7% para mujeres y hombres respectivamente). 38 escalas con puntajes mayor o igual a 8 de 105 instrumentos completados representan un 35%, por lo que impresiona también en esta patología existe un porcentaje de pacientes afectados por la sintomatología más aun sin diagnóstico formal (Chacón et al., 2021).

La calidad de vida, valorada mediante la escala de QOLIE-10, evidenció un puntaje promedio de 24.7, con una desviación estándar de 9.1. Planteando que el puntaje mínimo de este instrumento es 10, la gran mayoría de personas muestra algún grado de afección en este parámetro. El trabajo buscó evidenciar alguna posible relación entre calidad de vida y diferentes variables. Si bien no se documentó algún tipo de relación con el año de inicio de síntomas, el tipo de crisis o el tipo de epilepsia (contrario a lo documentado en la literatura), se debe resaltar

que, según la prueba estadística y su interpretación correcta, se debe concluir que los grupos dentro de las variables mencionadas no se comportaron diferente el uno al otro. Es decir, los pacientes con epilepsia focal, generalizada, síndrome epiléptico y desconocido tuvieron la misma relación entre los subgrupos de dichas variables para con a variable calidad de vida. Lo mismo se tiene para los intervalos en el año de inicio de síntomas y los tipos de crisis. Sobre esto, todos los grupos tuvieron puntajes elevados en la escala de QOLIE-10, ningún grupo reflejó afección nula según este instrumento de valoración (Siarava et al., 2019) (Jovel et al., 2016).

Se reflejó una relación entre calidad de vida con la frecuencia de crisis epilépticas, siendo peor la calidad de vida en aquellos pacientes con 10 o más crisis. La calidad de vida de aquellos con 1-4 crisis mensuales puntuó esperablemente peor que en aquellos con cero crisis, pero también peor que en personas con 5 a 9 crisis y similar al grupo de 10 o más crisis. Esta tendencia inversamente proporcional entre cantidad de crisis y calidad de vida es la reflejada en la bibliografía. Una relación entre funcionalidad (Rankin) y cantidad de crisis no fue contemplada dentro del diseño del estudio, sin embargo, se podría hipotetizar que pacientes con 1 a 4 crisis mensuales son personas con grados de funcionalidad aun conservados, en los que un número menor de crisis subjetivamente les afecte más (Siarava et al., 2019) (Jovel et al., 2016).

Llama la atención como para el apartado de calidad de vida, si bien hay una relación directa entre el control de la epilepsia y la frecuencia mensual de crisis, a pesar que la mayoría de la población del estudio es catalogada de adecuada respuesta a la farmacoterapia y con pocas crisis mensuales, el puntaje promedio según QOLIE-10 se vio aumentado. Ni siquiera el grupo con ninguna crisis epiléptica mensual tuvo un puntaje normal en esta escala, tampoco lo obtuvo el grupo controlado con monoterapia. Todos los subgrupos de cada variable a la luz de la cual fue observada la calidad de vida de personas con epilepsia evidenciaron un grado de anormalidad en este parámetro.

Los trastornos del sueño diagnosticados mediante el seguimiento clínico en la consulta externa tuvieron una prevalencia de 2.2%, marcadamente menor a lo reportado en la literatura. Tomando el insomnio y la somnolencia diurna excesiva como las patologías de este espectro más comunes, se esperaba una prevalencia mayor al 10% para insomnio crónico y de 20-60% para somnolencia excesiva. SAHOS, también con frecuencia comórbido, ocurre en hasta 44.4%. Agregando 49 personas que hubiesen tenido alguna de las herramientas de tamizaje utilizadas, se eleve la prevalencia a 13.9%. Para la escala de Epworth, 30 pacientes superaron el punto de

corte (28.5% de las personas que respondieron el instrumento) y 31 para la ISI (31%) (Latreille et al., 2018) (Kozhokaru et al., 2020).

Para la depresión, ansiedad y trastornos del sueño, la prevalencia de dichas patologías diagnosticadas en la consulta externa es menor que la esperada en la literatura; sin embargo, la reflejada por los instrumentos de tamizaje se acerca a dichos datos, sugiriendo una brecha diagnóstica en el abordaje de los pacientes.

Se debe tomar en cuenta que este estudio posee varias limitaciones. La primera y quizá más importante es aquella relacionada con la selección de pacientes y método de reclutamiento, la cual si bien se intentó fuera exhaustiva, enrolando pacientes contactados en diversas modalidades de la atención médica, al tener como criterio de inclusión que las personas debían tener control activo en la consulta externa del tercer nivel de atención, esto potencialmente puede dejar por fuera diversas personas.

Si bien la muestra fue calculada para ser representativa para la población nacional, el marco muestral podría filtrar a pacientes sin control en HSJD, HMX y HNN y por ende con un curso de enfermedad menos severo/refractario. El hecho además de solo haber podido completar las entrevistas con 108 pacientes resta poder estadístico a las conclusiones derivadas en base a estas variables, si bien el objetivo de caracterización epidemiológica no se ve afectado por esto. Otra limitación proviene del tipo de muestreo – a conveniencia –, así como la modalidad de entrevista utilizada (vía telefónica). Referente a la caracterización epidemiológica, el principal sesgo o limitante se deriva de la dependencia en la calidad de nota médica realizada por terceras personas, y la ya mencionada imposibilidad de completar la información mediante entrevista directa al paciente.

En la entrevista telefónica, cuando fue realizada, además de la dependencia en la consulta externa del cuestionario directo al testimonio de los pacientes con lo cual se ejecuta la nota médica y basada en la cual se completó la hoja de recolección en la gran mayoría de participantes de estudio, se tocan temas sensibles y personales para cada participante, o para los padres y encargado legal del participante, por lo que el participante podría dar información total o parcialmente falaz.

Capítulo V: Conclusiones y recomendaciones

1. Conclusiones

- La población con epilepsia reflejada en este estudio fue en su mayoría de sexo femenino, entre los 20 y 29 años de edad, soltera, sin haber completado el bachillerato, asegurada por el Estado, de nacionalidad costarricense, habitantes de la provincia de San José y con alguna modalidad laboral, sea formal o informal.
- Las comorbilidades médicas más frecuentes fueron la presencia de discapacidad intelectual, trastorno psiquiátrico mayor e hipertensión arterial. En general se observó una menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular mayor.
- La epilepsia inició en la gran mayoría de participantes en las dos primeras décadas de la vida, con crisis más frecuentemente de inicio desconocido y en segundo lugar tipo focal. La epilepsia de tipo más común fue focal y la etiología desconocida.
- La prevalencia de estatus epiléptico fue menor a la reportada en la literatura.
- La farmacoterapia más utilizada fue lamotrigina seguida de ácido valproico, el medicamento más utilizado previamente fue la fenitoína. Únicamente 12% tuvo algún tipo de alergia, siendo la lamotrigina el más incidente en este aspecto.
- La gran mayoría de personas tenían un adecuado control con monoterapia y terapia combinada, reflejada en baja frecuencia de crisis, y con adecuada adherencia a la terapia farmacológica.
- La prevalencia de depresión, ansiedad, y trastornos del sueño según diagnóstico en la consulta externa fue menor a la esperada en la literatura tanto para la población epiléptica como la población general.
- Los resultados en las escalas de ESS, ISI y HADS arrojan una prevalencia proyectada similar a la plasmada en la literatura internacional, indicando una brecha entre la prevalencia real y la reflejada en la consulta externa.

- La mayoría de pacientes según la escala de QOLIE-10 tuvo afección en su calidad de vida. Se documentó una relación directamente proporcional entre el puntaje de esta escala con la frecuencia mensual de crisis epilépticas y la respuesta a farmacoterapia.

2. Recomendaciones

- A pesar del desafío institucional que representa la presencia de consultas de seguimiento y nuevos de tan solo 15-30 minutos, se debe promover un mínimo de información reflejado a la hora de realizar notas médicas de la consulta externa, que permita la adecuada identificación de todas las comorbilidades que presentan los pacientes y disminuya la cantidad de datos con los que no se contaba o no se identificaban. Con ello se reconoce la mirada de factores involucrados en el desenlace y la evolución de los pacientes con epilepsia.

- Promover la realización de un estudio que incorpore no solo la información generada por los trabajos de Hernández et al. y el actual, sino otros que profundicen en las características de los pacientes con diagnóstico de epilepsia sin control en el tercer nivel de atención, para establecer si existen diferencias en el perfil clínico y/o socioeconómico entre ambas poblaciones mencionadas.

- Profundizar, con futuros trabajos o investigaciones, en aspectos implicados por este estudio, pero para los cuales no se contaba con la capacidad, por diseño o recolección de datos, para realizar conclusiones. Entre ellos interrogantes como razones por las cuales un fármaco anticrisis es interrumpido en la población costarricense -si la adherencia es consistentemente adecuada en todos los trabajos-, la prevalencia real de factores de riesgo cardiovascular mayores y la incidencia de eventos cardiovasculares.

- Estandarizar la aplicación de pruebas de clivaje para sintomatología psiquiátrica y trastornos del sueño, mejorando la capacidad de detección y diagnóstico de estas patologías y disminuyendo la brecha de subdiagnóstico.

- Concientizar a médicos neurólogos, especialistas de otras disciplinas, generales, instituciones gubernamentales, familiares y población general, de la naturaleza multidimensional de la afección generada por la epilepsia, a sabiendas no solo de la alta tasa de otras comorbilidades médicas y psiquiátricas para las cuales tienen mayor riesgo de desarrollar, sino para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

- Promover el seguimiento multidisciplinario de estos pacientes, involucrando en su manejo no solo otras ramas de la medicina, sino del sector salud, buscando mejorar el abordaje en general de estos pacientes.

- Realizar un trabajo enfocado exclusivamente en calidad de vida que busque delinear los principales parámetros involucrados en su afección en personas epilépticas.

Bibliografía

Bibliografía

1. Feigin V, Vos T, Nichols E, Owolabi M, Carroll W, Dichgans M, Deuschl G, Parmar P, Brainin M, Murray C. (2019) The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy. *Lancet Neurol*; 19: 1-11.
2. Aarli J, Dua T, Janca A, Muscetta A. (2006) Neurological Disorders public health challenges. World Health Organization: 1-232.
3. Wirrel E. (2022) Evaluation of First Seizure and Newly Diagnosed Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*; 28 (2): 230-260.
4. Pack A. (2019). Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis)*; 25 (2): 306-321.
5. Kanner A. (2016). Psychiatric comorbidities in epilepsy: Should they be considered in the classification of epileptic disorders?. *Epilepsy & Behavior*: 1-3.
6. Sequeira C, Chang J. (2018) Diagnóstico y Manejo de la Primera Convulsión. *Rev CI Emed UCR*; 8 (2): 1-11.
7. Manji H, Connolly S, Kitchen N. (2016). Manual Oxford de Neurología. Segunda edición. Capítulo 3: Urgencias Neurológicas. Aula Médica; 78-79.
8. Biller J. (2011) Neurología Práctica. Cuarta Edición. Capítulo 6: Enfoque del paciente con convulsiones. Wolters Kluwers; 51-60.
9. Shibasaki H, Hallett M. (2016) The Neurologic Examination Scientific Basis for Clinical Diagnosis. Chapter 24: Paroxysmal and Functional Disorders. Oxford University Press; 237.
10. Hernandez A, Martinez E. (2020) Perfil epidemiológico de los pacientes portadores de epilepsia adscritos a la consulta externa del Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia entre marzo y junio del año 2020. (Especialidad Medica en Neurologia). San José, Costa Rica: Universidad de Costa Rica.
11. Sanabria-Castro A, Henríquez-Varela F, Lara-Maier S, Monge-Badilla C, Sittenfeld-Appel M. (2016). Caracterización de los pacientes con epilepsia refractaria de un hospital de tercer nivel en Costa Rica. *Rev Neurol* 63: 58-64
12. Chaves-Sell F, Dubuisson-Schonemberg V. (2001). Perfil de la epilepsia en un servicio de neurología en Costa Rica. *Rev Neurol*; 33: 411-413

13. Chaves-Sell F.(1989) Análisis de la epilepsia dentro de la patología infantil. *Neuroeje*; 7: 4-11
14. Tian N, Croft B, Kobau R, Zack M, Greenlund K. (2020). CDC-supported epilepsy surveillance and epidemiologic studies: A review of progress since 1994. *Epilepsy & behavior*: 109, 107123.
15. Abou K. (2022). Update on Antiseizure Medications. *Contin Lifelong Learn Neurol*; 28(2): 500-535.
16. Rao VR, Lowenstein DH. Convulsiones y epilepsia. (2022) In : Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL, eds. *Harrison. Principios de Medicina Interna*, 21e. McGraw-Hill Education.
17. Sequeira C, Lin E, Morales J, Castillo A, Porras A, Hernandez J. (2023). Generalidades y Actualización de Farmacoterapia en la Epilepsia. *Revista Clinica HSJD*; 13 (1): 1-18.
18. Hilal-Dandan R, Brunton LL. Farmacoterapia de las epilepsias. (2015) In: Goodman & Gilman. *Manual de Farmacología y Terapéutica*, 2e. McGraw-Hill Education.
19. Sequeira C, Delgado D, Cespedes M, Chaves M. (2023). La epilepsia y factores de riesgo: una revisión narrativa. *Rev Hisp Cienc Salud*; 9 (1): 42-51.
20. Smith M, Metcalf C, Wilcox K. Farmacoterapia de la epilepsia. (2019) In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas De La Terapéutica*, 13e. McGraw-Hill Education.
21. Walsh S, Donnan J, Fortin Y, Sikora L, Morrissey A, Collins K. (2017). A systematic review of the risks factors associated with the onset and natural progression of epilepsy. *Neurotoxicology*; 61:64–77.
22. Zhang C, Wang X, Wang Y, Zhang J guo, Hu W, Ge M. (2014). Risk factors for post-stroke seizures: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*; 108(10):1806–1816
23. Chou IC, Sung FC, Hong SY. (2020). Incidence of epilepsy in children born prematurely and small for gestational age at term gestation: A population-based cohort study. *J Paediatr Child Health*. 2020;56(2):324–9.
24. Neu N, Duchon J, Zachariah P. (2015). TORCH infections. *Clin Perinatol*; 42(1):77–103.
25. Jaan A, Rajnik M. (2022). TORCH Complex. *StatPearls Publ [Internet]*.

26. Ngoungou E, Bhalla D, Nzoghe A, Dardé M, Preux P. (2015). Toxoplasmosis and Epilepsy — Systematic Review and Meta Analysis. *PLoS Negl Trop Dis* ;9(2):1–10.
27. Lino J, Diniz L, Rezende L, Costa V, Romanelli R. (2022). Diagnosis of congenital infections in premature, low-birthweight newborns with intrauterine growth restriction caused by cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV), Parvo-B 19, and Zika virus: a systematic review. *J Perinat Med*; 50(7): 993–1000.
28. Gomez G, Kamb M, Newman L Mark J, Broutet N, Hawkes S. (2013). La sífilis materna no tratada y los resultados adversos en el embarazo: Revisión sistemática y metanálisis. *Bull World Health Organ*. 91(3):217–26.
29. Barah F, Whiteside S, Batista S, Morris J. (2014). Neurological aspects of human parvovirus B19 infection: A systematic review. *Rev Med Virol*;24(3): 154–168.
30. Akpan U, Pillarisetty L. (2022). *Congenital Cytomegalovirus Infection*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
31. LA O, A S, JS B. (2017). Cytomegalovirus Infection in Human Immunodeficiency Virus (HIV)–Exposed and HIV-Infected Infants: A Systematic Review HHS Public Access. *Physiol Behav*; 176(5):139–148.
32. Lee S, Byeon J, Kim G, Eun B, Eun S. (2016). Epilepsy in children with a history of febrile seizures. *Korean J Pediatr*; 59(2):74–79.
33. Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, Sueri C, Russo E, Leo A, (2016). Epilepsy in cerebrovascular diseases: Review of experimental and clinical data with meta-analysis of risk factors. *Epilepsia*; 57(8):1205–1214.
34. Ferreira C, Döhler N, Erdélyi B, Felbecker A, Siebel P, Scherrer N. (2021). Seizures after Ischemic Stroke: A Matched Multicenter Study. *Ann Neurol*; 90(5):808–20.
35. Conrad J, Pawlowski M, Dogan M, Kovac S, Ritter MA, Evers S. (2013). Seizures after cerebrovascular events: Risk factors and clinical features. *Seizure*; 22(4):275–82.
36. Zhang P, Yang Y, Zou J, Yang X, Liu Q, Chen Y. (2020). Seizures and epilepsy secondary to viral infection in the central nervous system. *Acta Epileptol*;2 (1).

37. Larsen F, Brandt C, Larsen L, Klasttrup V, Wiese L, Helweg-Larsen J. (2019). Risk factors and prognosis of seizures in adults with community-acquired bacterial meningitis in Denmark: Observational cohort studies. *BMJ Open*; 9(7):1–9.
38. Zelano J, Westman G. (2020). Epilepsy after brain infection in adults: A register-based population-wide study. *Neurology*; 95(24):3213–3220.
39. Wang X, Loi S, Foster E, Chen Z, Velakoulis D, Kwan P. (2021). Predictors of New-Onset Epilepsy in People With Younger-Onset Neurocognitive Disorders. *Front Aging Neurosci*. 13(March):1–11.
40. Difrancesco J, Tremolizzo L, Polonia V, Giussani G, Bianchi E, Franchi C. (2017). Adult-Onset Epilepsy in Presymptomatic Alzheimer’s Disease: A Retrospective Study. *J Alzheimer’s Dis*; 60(4):1267–74.
41. Xu T, Yu X, Ou S, Liu X, Yuan J, Huang H. (2017). Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav*; 67:1–6.
42. Ding K, Gupta PK, Diaz-Arrastia R. (2016). Epilepsy after Traumatic Brain Injury. In: Laskowitz D, Grant G, editors. Boca Raton (FL).
43. Larsson SC, Burgess S. (2022). Appraising the causal role of smoking in multiple diseases: A systematic review and meta-analysis of Mendelian randomization studies. *eBioMedicine*;82:104154.
44. Zhang Z, Wang M, Yuan S, Liu X. (2022). Alcohol, Coffee, and Milk Intake in Relation to Epilepsy Risk. *Nutrients*; 14(6):1–6.
45. Yuen A, Keezer M, Sander J. (2018) Epilepsy is a neurological and systemic disorder. *Epilepsy & Behavior*; 78: 57-61.
46. Shmuelly S, van der Lende M, Lamberts R, Sander J, Thijs R. (2017). The heart of epilepsy: Current views and future concepts. *Seizure*; 44:176–183.
47. Terman SW, Aubert CE, Hill CE, Skvarce J, Burke JF, Mintzer S. (2021). Cardiovascular disease risk, awareness, and treatment in people with epilepsy. *Epilepsy Behav*; 117:107878.
48. Zack M, Luncheon C. (2018). Adults with an epilepsy history, notably those 45–64 years old or at the lowest income levels, more often report heart disease than adults without an epilepsy history. *Epilepsy Behav*; 86:208–210.

49. Liang D, Gardella E, Kragholm K, Polcwiartek C, Sessa M. (2022). The Relationship Between Valproate and Lamotrigine/Levetiracetam Use and Prognosis in Patients With Epilepsy and Heart Failure: A Danish Register-Based Study. *J Card Fail*; 28(4):630–638.
50. Serdyuk S, Davtyan K, Burd S, Drapkina O, Boytsov S, Gusev E. (2021). Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy: Results of long-term monitoring. *Hear Rhythm*;18(2):221–8.
51. Zaccara G, Lattanzi S. (2019). Comorbidity between epilepsy and cardiac arrhythmias: Implication for treatment. *Epilepsy Behav*; 97:304–12.
52. Bernardi J, Aromolaran KA, Aromolaran AS. (2021). Neurological disorders and risk of arrhythmia. *Int J Mol Sci* ;22(1):1–15.
53. Coll M, Oliva A, Grassi S, Brugada R, Campuzano O. (2019) Update on the genetic basis of sudden unexpected death in epilepsy. *Int J Mol Sci* ;20(8).
54. Li M, O'Brien T, Todaro M, Powell K. (2019). Acquired cardiac channelopathies in epilepsy: Evidence, mechanisms, and clinical significance. *Epilepsia*; 60(9):1753–1767.
55. Adebisi A, Komolafe M, Idowu A, Omon H, Ogunniyi A. (2020). Cardiac Autonomic Neuropathy in Adult Epilepsy Patients in a Tertiary Hospital in South-Western Nigeria. *Niger J Clin Pract*;23:1437–1342.
56. Fialho GL, Wolf P, Walz R, Lin K. Epilepsy and ultra-structural heart changes: The role of catecholaminergic toxicity and myocardial fibrosis. What can we learn from cardiology? *Seizure* [Internet]. 2019;71(June):105–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.07.002>
57. Ibrahim A, Soliman WM, Mesbah BEDM, Salem AS. (2021). Left ventricular dysfunction and cardiac autonomic imbalance in children with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*;176(March):106709.
58. Doege C, Luedde M, Kostev K. (2021). Epilepsy is associated with an increased incidence of heart failure diagnoses. *Epilepsy Behav* ;125:108393.
59. Cheng CY, Hsu CY, Wang TC, Liu CY, Yang YH, Yang WH. (2021). Risk of Cardiac Morbidities and Sudden Death in Patients With Epilepsy and No History of Cardiac Disease: A Population-Based Nationwide Study. *Mayo Clin Proc* ;96(4):964–74.
60. Lee-Lane E, Torabi F, Lacey A, Fonferko-Shadrach B, Harris D, Akbari A. (2021). Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of major cardiovascular events. *Epilepsia*;62(7):1604–1616.

61. Mula M, Coleman H, Wilson S. (2022) Neuropsychiatric and Cognitive Comorbidities in Epilepsy. *Continuum (MINNEAP MINN)* 2022; 28 (2): 457-482.
62. Pooya A, Kanemoto K, Kwon O, Taniguchi G, Dong Z, Chinvarun Y, Yu H, McGonigal A, Kanner A, park S. (2018). Depression in people with epilepsy: How much do Asian colleagues acknowledge it?. *Seizure*; 57: 45-49.
63. Konishi R, Kanemoto K. (2020). Psychosis rarely occurs in patients with late-onset focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior*; 111: 1-3.
64. Forthoffer N, Kleitz C, Bilger M, Brissart H. (2019). Depression could modulate neuropsychological status in epilepsy. *Revue Neurologique*; 1-12.
65. Kanner A. (2017). Psychiatric comorbidities in New onset Epilepsy: Should they always be investigated?. *Seizure*: 1-17.
66. Wiglusz M, Landowski J, Cubala W. (2018). Prevalence of anxiety disorders in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*; 79: 1-3.
67. Siarava E, Hyphantis T, Katsanos A, Pelidou S, Kyritsis A, Markoula S. (2019). Depression and quality of life in patients with epilepsy in Northwest Greece. *Seizure*; 66: 93-98.
68. Stefanidou M, Greenlaw C, Douglass L. (2020) Mental health issue in transition-age adolescents and young adults with epilepsy. *Seminars in Pediatric Neurology*: 1-12.
69. Jovel C, Ramirez Salazar S, Rincon C, Sobrino F. (2016). Factors associated with quality of life in a low-income population with epilepsy. *Epilepsy Research*; 127: 168-174.
70. Healy S, Fantaneanu T, Whiting S. (2020). The importance of mental health in improving quality of life in transition-aged patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*; 112. 1-4.
71. Cappelletti S, Tondo I, Pietrafusa N, Renzetti T, Pannacci I, Gentile S, Perrucci M, Calabrese C, Cornaglia P, Speccio N, Vigevano F. (2020). Improvement of quality of life in adolescents with epilepsy after an empowerment and sailing experience. *Epilepsy & Behavior*; 106: 1-6.
72. Deleo F, Quintas R, Pastori C, Pappalardo I, Didato G, Giacomo R, Curtis M, Villani F. (2020). Quality of life, psychiatric symptoms, and stigma perception in three groups of persons with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*; 110: 1-6.
73. Grigg M, Foldvary N. (2021). Bidirectional relationships of sleep and epilepsy in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav*;116.

74. Moore J, Carvalho D, St Louis E, Bazil C. (2021). Sleep and epilepsy: A focused review of pathophysiology, clinical syndromes, co-morbidities, and therapy. *Neurotherapeutics*; 18(1):170–80.
75. Liguori C, Toledo M, Kothare S. (2021). Effects of anti-seizure medications on sleep architecture and daytime sleepiness in patients with epilepsy: A literature review. *Sleep Med Rev*; 60(101559)
76. Patel A, Reddy V, Araujo J. (2022). *Physiology, Sleep Stages*. StatPearls Publishing.
77. Gibbon F, McCormac E, Gringras P. (2019). Sleep and epilepsy: unfortunate bedfellows. *Arch Dis Child*; 104(2):189–192.
78. Nobili L, Frauscher B, Eriksson S, Gibbs S, Halasz P, Lambert. (2022). Sleep and epilepsy: A snapshot of knowledge and future research lines. *J Sleep Res*; 31(4): e13622.
79. Bergmann M, Tschiderer L, Stefani A, Heidbreder A, Willeit P, Högl B. (2021). Sleep quality and daytime sleepiness in epilepsy: Systematic review and meta-analysis of 25 studies including 8,196 individuals. *Sleep Med Rev* ;57(101466):101466.
80. Latreille V, St. Louis E, Pavlova M. (2018). Co-morbid sleep disorders and epilepsy: A narrative review and case examples. *Epilepsy Res*; 145:185–197.
81. Dopheide JA. (2020). Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy. *Am J Manag Care*; 26(4):76–84.
82. Kozhokaru A, Samoylov A, Shmyrev V, Poluektov M, Orlova A. (2020). Sleep and wake disorders in epilepsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*; 120(9):68–73.
83. Planas A, Grau L, Jimenez M, Ciurans J, Fumanal A, Becerra J. (2022). El insomnio y la pobre calidad del sueño se asocian a un mal control de crisis en pacientes con epilepsia. *Sociedad Española de Neurología*; 37(8):639-46.
84. Bulanda S, Ilczuk D, Nitecka A, Nowak Z, Baron S, Postek L. (2021). Sleep bruxism in children: Etiology, diagnosis, and treatment-A literature review. *Int J Environ Res Public Health*;18(18).
85. Castelnovo A, Lopez R, Proserpio P, Nobili L, Dauvilliers Y. (2018). NREM sleep parasomnias as disorders of sleep-state dissociation. *Nat Rev Neurol*.
86. Peláez E, Campos K, Alvarez E. (2022). Factores de riesgo relacionados al bruxismo del sueño en niños de 3 a 12 años: revisión de literatura. *Odontología Vital*;(36):76–91.

87. Khachatryan S, Ghahramanyan L, Tavadyan Z, Yeghiazaryan N, Attarian H. (2020). Sleep-related movement disorders in a population of patients with epilepsy: prevalence and impact of restless legs syndrome and sleep bruxism. *J Clin Sleep Med*; 16(3):409–414.
88. Brigo F, Marson A (2022). Approach to the Medical Treatment of Epilepsy. *Contin Lifelong Learn Neurol*; 28(2):483-499.
89. Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G. (2020). Adjunctive Cenobamate for Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*;34(11):1105-1120.
90. Gogou M, Cross JH. (2021). Fenfluramine as antiseizure medication for epilepsy. *Dev Med Child Neurol* ;63(8):899-907.
91. Sequeira C, Cespedes M, Delgado D, Chaves M. (2023). Epilepsia resistente a fármacos: definición y mecanismos. *Rev Hisp Cienc Salud*; 8 (4): 141-147.
92. Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. (2019) Risk factors for drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*; 98:30.
93. Holmes M, Flaminio Z, Vardhan M, Xu F, Li X, Devinsky O. (2020) Cross talk between drug-resistant epilepsy and the gut microbiome. *Epilepsia* ;00:1-10.
94. Leal A, Pinto MF, Lopes F, Bianchi AM, Henriques J, Ruano MG. (2021) Heart rate variability analysis for the identification of the preictal interval in patients with drug-resistant epilepsy. *Scientific Reports*;11: 5987.
95. Proost R, Lagae L, Van Paesschen W, Jansen K. (2022). Sleep in children with refractory epilepsy and epileptic encephalopathies: A systemic review of literature. *European Journal of Paediatric Neurology*; 38:53-61.
96. Morales L, Galan L, Bosch-Bayard J, Batista K, Báez MM, Alfonso M. (2019). Relation of Brain Perfusion Patterns to Sudden Unexpected Death Risk Stratification: A Study in Drug Resistant Focal Epilepsy. *Behav Sci*; 12: 207.
97. Chari A, Seunarine K, He X, Tisdall M, Clark C, Bassett D. (2022). Drug-resistant focal epilepsy in children is associated with increased modal controllability of the whole brain and epileptogenic regions. *Communications Biology*; 5:394.
98. Löscher W, Potschka H, Sisodiya S, Vezzani A. (2020) Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev*; 72:606-638.
99. Caraballo RH. Manejo práctico de las epilepsias farmacorresistentes en pediatría. (2022) *Medicina*; 82: 7-12.

100. Gesche J, Dyremose C, Delcomyn L, Rubboli G, Beier CP. (2022). Pseudoresistance in idiopathic/genetic generalized epilepsies - Definitions, risk factors, and outcome. *Epilepsy & Behavior*; 130:108633.
101. Brodtkorb E, Samsonsen C, Kutschera J, Bråthen G, Helde G, Reimers A. (2016) Treatment non-adherence in pseudo-refractory epilepsy ;122:1-6.
102. Negri M, Camporeze B, Silva J, Borsari L, Alves G, De Souza L. (2020). The single nucleotide variant n.60G > C in the microRNA-146a associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*;162: 106305.
103. Farnaz S, Hasanpour K, Nazarzadeh M, Adli A, Sadat M, Asadi A. (2022). ABCG2, SCN1A and CYP3A5 genes polymorphism and drug-resistant epilepsy in children: HA case-control study. *Seizure: European Journal of Epilepsy.*;97:58-62.
104. Wolking S, Moreau C, McCormack M, Krause R, Krenn M, Consortium E. (2021). Assessing the role of rare genetic variants in drug-resistant, no-lesional focal epilepsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*;8(7):1376-1387.
105. Margari L, Legrottaglie A, Vincenti A, Coppola G, Operto FF, Buttiglione M. (2018). Association between SCN1A gene polymorphisms and drug resistant epilepsy in pediatric patients. *Seizure*; 55: 30-35.
106. Krami AM, Ratib C, Charoute H, Rouba H, Roky R, Barakat A. (2022). Association between G2677T/A polymorphism in ABCB1 gene and the risk of drug resistance epilepsy: An updated systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research*; 185:106977.
107. Wu C, Tsai H, Chu Y, Weng W, Fan P, Lee W. (2020). The role of targeted gene panel in pediatric drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*;106:107003.
108. Dahlin M, Prast-Nielsen S. The gut microbiome and epilepsy. (2019). *EBIO Med*; 44:741–746.
109. Kobow K, Baulac S, Von Deimling A, Lee J. (2021). Molecular diagnostics in drug-resistant focal epilepsy define new disease entities. *Brain Pathology*; 31:e12963.
110. Mehvari J, Badihian S, Tabrizi N, Manouchehri N, Zare M, Basiratnia R. (2018). Evaluation of dual pathology among drug-resistant epileptic patients with hippocampal sclerosis. *Neurol Sci*.

111. Isolan G, Marth V, Frizon L, Dini L, Dini S, Yamaki V. (2019). Surgical treatment of drug-resistant epilepsy caused by gliomas in eloquent areas: experience report. *Arq Neuropsiquiatr*; 77(11):797-805.
112. Shih Y, Chou C, Peng S, Yu H, Hsu P, Lin C. (2022). Clinical characteristics and long-term outcome of cerebral cavernous malformations-related epilepsy. *Epilepsia*; 00:1-12.
113. Ouédraogo O, Rébillard RM, Jamann H, Mamane VH, Clénet ML, Daigneault A. (2020). Increased frequency of proinflammatory CD4 T cells and pathological levels of serum neurofilament light chain in adult drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* ;00:1-14.
114. Fu M, Tao J, Wang D, Zhang Z, Wang X, Ji Y. (2020). Downregulation of MicroRNA-34c-5p facilitated neuroinflammation in drug-resistant epilepsy. *Brain Research*; 1749:147130.
115. Yamanaka G, Takamatsu T, Morichi S, Yamazaki T, Mizoguchi I, Ohno K. (2021). Interleukin-1 β in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy. *Journal of Neuroimmunology*; 352:577475.
116. Jo H, Kenny D, Balzekas I, Benarroch E, Jones D, Brinkmann B. (2019). Nuclei-specific thalamic connectivity predicts seizure frequency in drug-resistant medial temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*; 10167.
117. Ułamek M, Czuczwar S, Januszewski S, Pluta R. (2019) Ketogenic Diet and Epilepsy. *Nutrients*;11(10)
118. Dingledine R, Varvel NH, Dudek FE. (2014) When and how do seizures kill neurons, and is cell death relevant to epileptogenesis? *Adv Exp Med Biol*; 813: 109–122.
119. Shaafi S, Mahmoudi J, Pashapour A, Farhoudi M, Sadigh S, Akbari H. (2014) Ketogenic diet provides neuroprotective effects against ischemic stroke neuronal damages. *Adv Pharm Bull* 4(2):479–481.
120. Pluta R, Jablonski M. (2011). The ketogenic diet for epilepsy therapy in children: Quo vadis? *Nutrition* 27 (5): 615–616.
121. Rusek M, Pluta R, Ułamek M, Czuczwar S. (2019) Ketogenic diet in Alzheimer's disease. *Int. J Mol Sci*;20 (16).

122. Culler G, Jobst BC. (2022). Surgical Treatments for Epilepsy. *Continuum (Minneap Minn)*;28(2): 536-558.
123. Seto E, Coorg R. (2021). Epilepsy Surgery: Monitoring and Novel Surgical Techniques. *Neurol Clin*;39(3): 723-742.
124. Rugg-Gunn F, Miserocchi A, McEvoy A. (2020). Epilepsy surgery. *Pract Neurol*;20(1): 4-14.
125. Armour E, Yiu A, Shrey D, Reddy S. (2021). Underrepresented Populations in Pediatric Epilepsy Surgery. *Semin Pediatr Neurol* ;39.
126. Galan F, Beier A, Sheth R. (2021). Advances in Epilepsy Surgery. *Pediatr Neurol*; 122:89-97.
127. Gomez L, Chang J. (2022) Epilepsia del lóbulo temporal. *Neuroeje*; 30(2):23-30.
128. Sánchez Álvarez J. (2005) Cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. *Revista de Neurología*; 41(1):1.
129. Wiebe S, Blume W, Girvin J, Eliasziw M. (2001). Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*; 345(5):311-318.
130. Morales L, González J, Ríos M. (2021). Surgical Outcome in Extratemporal Epilepsies Based on Multimodal Pre-Surgical Evaluation and Sequential Intraoperative Electrocorticography. *Behavioral Sciences*.;11(3):30.
131. Liu W, Yue Q, Gong Q, Zhou D, Wu X. (2021). Regional and remote connectivity patterns in focal extratemporal lobe epilepsy. *Ann Transl Med*; 9(14):1128.
132. Delev D, Oehl B, Steinhoff B. (2019). Surgical Treatment of Extratemporal Epilepsy: Results and Prognostic Factors. *Neurosurgery*; 84(1):242-252.
133. Theys T, Decramer T, Van Paesschen W. (2018). Facing the hidden wall in mesial extratemporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord*; 20(1):1-12.
134. Bello-Espinosa L, Olavarria G. (2021). Epilepsy Surgery in Children. *Pediatr Clin North Am*;68(4):845-856.
135. Lüders H, Najm I, Nair D, Widdess-Walsh P, Bingman W. (2008) The epileptogenic zone: general principles *Epileptic Disord* ;8(2): S1-S9.
136. Jehi L. (2018). The Epileptogenic Zone: Concept and Definition. *Epilepsy Curr*; 18(1):12-16.

137. Marín B, Tirapu J, Chiofalo M. (2020). Protocolo de evaluación neuropsicológica para adultos en cirugía de la epilepsia. *Revista de Neurología*; 70(9): 341.
138. Ladrón D. (2013). Rol del PET/CT en epilepsia. *Revista Médica Clínica Las Condes*; 24(6):973-977.
139. Chen T, Guo L. (2016). The role of SISCOM in preoperative evaluation for patients with epilepsy surgery: A meta-analysis. *Seizure*; 41:43-50.
140. Iida K, Otsubo H. Stereoelectroencephalography: Indication and Efficacy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*;57(8):375-385. doi:10.2176/nmc.ra.2017-0008
141. Toro J, Suller A, Herrera M, Bottan J, Burneo J. (2020). Epilepsia del lóbulo temporal plus: revisión. *Revista de Neurología*; 71(6):225-233.
142. Toledano R, Martínez-Álvarez R, Jiménez-Huete A. (2022). Estereoelectroencefalografía en la evaluación prequirúrgica de epilepsias focales refractarias: experiencia de un centro de epilepsia. *Neurología*;37(5): 334-345.
143. Engel J Jr, McDermott MP, Wiebe S. (2012). Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: a randomized trial. *JAMA*;307(9): 922-930.
144. Hoppe C, Helmstaedter C. (2020). Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in pediatric epilepsy surgery. *Seizure*; 77:69-75.
145. Barreto E, Villafuerte M, Becerra A, Díaz A, Hernández J, Llaja V. (2017). Cirugía resectiva de epilepsia lesional focal: Estudio en pacientes adultos del Seguro Social del Perú. *Rev Neuropsiquiatra*; 80(1):12.
146. West S, Nolan S, Newton R. (2016). Surgery for epilepsy: a systematic review of current evidence. *Epileptic Disord*;18(2):113-121.
147. Pearce K, Dixon L, D'Arco F. (2020). Epilepsy surgery in children: what the radiologist needs to know. *Neuroradiology*; 62(9):1061-1078.
148. Kossoff E, Zupec K, Auvin S, Ballaban K, Bergquist C, Blackford R, Buchalter J, Caraballo R, Cross J, Dahlin M. (2018) Optimal clinical management of children receiving dietary therapies for epilepsy: Updated recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia Open*; 3 (2):175–192.
149. Arroyo D, Sequeira C, Jimenez A, Santillan J, Alvarado J. (2023). Uso de dieta cetogénica en epilepsia resistente a farmacoterapia. *Ciencia y Salud Ucimed*; 7 (1): 1-9.
150. Williams T, Cervenka M. (2017). The role for ketogenic diets in epilepsy and status epilepticus in adults. *Clin. Neurophysiol Pract*; 2:154–160.

151. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross J, Heales S, Walker M, Williams R. (2018). Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol*; 17 (1):84–93.
152. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Khamaneh SR, Raeisi S. (2021). Ketogenic diet: Overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci*.
153. Calderón N., Betancourt L., Hernández L., Rada P. (2017). A ketogenic diet modifies glutamate, gammaaminobutyric acid and agmatine levels in the hippocampus of rats: A microdialysis study. *Neurosci Lett*; 642:158–162.
154. Bough KJ, Rho JM. (2007). Anticonvulsant mechanisms of the ketogenic diet. *Epilepsia* ;48 (1):43–58.
155. Dahlin M, Månsson JE, Åmark P. (2012) CSF levels of dopamine and serotonin, but not norepinephrine, metabolites are influenced by the ketogenic diet in children with epilepsy. *Epilepsy Res*;99 (1-2):132–138.
156. Hu Z, Wang H, Jin W, Yin H. (2009). Ketogenic diet reduces cytochrome c release and cellular apoptosis following traumatic brain injury in juvenile rats. *Ann Clin Lab Sci*; 39 (1):76–83.
157. Hampton T. (2018) Gut microbes may account for the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *JAMA*; 320 (13):1307.
158. Peng A, Qiu X, Lai W, Li W, Zhang L, Zhu X, He S, Duan J, Chen L. (2018). Altered composition of the gut microbiome in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*; 147:102–107.
159. Olson CA, Vuong HE, Yano JM, Liang QY, Nusbaum DJ, Hsiao EY. (2018). The gut microbiota mediates the anti-seizure effects of the ketogenic diet. *Cell*;173 (7):1728–1741.
160. Zhang Y, Zhou S, Zhou Y, Yu L, Zhang L, Wang Y. (2018). Altered gut microbiome composition in children with refractory epilepsy after ketogenic diet. *Epilepsy Res*; 145:163– 168.
161. Lindefeldt M, Eng A, Darban H, Bjerkner A, Zetterström C, Allander T, Andersson B, Borenstein E, Dahlin M, Prast S. (2019). The ketogenic diet influences taxonomic and

- functional composition of the gut microbiota in children with severe epilepsy. *NPJ Biofilms Microb*;5(1):5.
162. Cervenka M, Henry B, Felton E, Patton K, Kossoff E. (2016). Establishing an Adult Epilepsy Diet Center: Experience, efficacy and challenges. *Epilepsy Behav*; 58: 61–68.
163. Dressler A, Trimmel-Schwahofer P, Reithofer E, Groppe G, Muhlechner A, Samuelli S, Grabner V, Abraham K, Benninger F, Feucht M. (2015). The ketogenic diet in infants—Advantages of early use. *Epilepsy Res*; 116: 53–58.
164. Zarnowska I. (2020). Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients*; 12(9):2616.
165. Freeman J, Vining E, Pillas D, Pyzik P, Casey J, Kelly L. (1998). The efficacy of the ketogenic diet-1998: A prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics*; 102 (6): 1358–1363.
166. Neal E, Chaffe H, Schwartz R, Lawson M, Edwards N, Fitzsimmons G, Whitney A, Cross JH. (2008). The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: A randomised controlled trial. *Lancet Neurol*;7 (6):500–506.
167. Masino S, Rho J. (2019). Metabolism and epilepsy: Ketogenic diets as a homeostatic link. *Brain Res*; 1703: 26-30.
168. Van Berkel A, Verkuyl J. (2018). Cognitive benefits of the ketogenic diet in patients with epilepsy: A systematic overview. *Epilepsy Behav*; 87: 69–77.
169. Cross J, Caraballo R, Nabbout R, Vigeveno F, Guerrini R, Lagae L. (2019). Dravet syndrome: Treatment options and management of prolonged seizures. *Epilepsia*; 60 (3), S39–S48.
170. Zarnowska I. (2020). Therapeutic Use of the Ketogenic Diet in Refractory Epilepsy: What We Know and What Still Needs to Be Learned. *Nutrients*;12(9):2616.
171. Gerges M, Selim L, Girgis M, El Ghannam A, Abdelghaffar H, El-Ayadi A. (2018). Implementation of ketogenic diet in children with drug-resistant epilepsy in a medium resources setting: Egyptian experience. *Epilepsy Behav. Case Rep*; 11:35–38.
172. Nelson S, Varelas P. (2018) Status Epilepticus, Refractory Status Epilepticus, and Super-Refractory Status Epilepticus. *Continuum (Minneapolis)*; 6: 1683-1707.
173. Rosetti A, Alvarez V. (2018) Update on the management of status epilepticus. *Current Opinion*: 1-10.

174. Mandge V, Husain A. (2020). Drug Trials in Status Epilepticus: Current Evidence and Future Concepts. *J Clin Neurophysiol*; 37: 434–445.
175. Ascoli M, Ferlazzo E, Gasparini S, Citraro R, Roberti R, Russo R. (2021) Epidemiology and Outcomes of Status Epilepticus. *International Journal of General Medicine* 2021;14 2965–2973
176. Riva A, Iapadre G, Grasso E, Balagura G, Striano, Verroti A. (2020) Intramuscular Midazolam for treatment of Status Epilepticus. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*: 1-9.
177. VanHaerents S, Gerard E. (2019) Epilepsy Emergencies: Status Epilepticus, Acute Repetitive Seizures, and Autoimmune Encephalitis. *Continuum (Minneapolis)*; 25 (2): 454-476.
178. Johnson E, Kaplan P. (2020). Status Epilepticus: Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*;40: 647–651.
179. Lee S. (2020). Diagnosis and Treatment of Status Epilepticus. *Journal of Epilepsy Research*; 10 (2): 1-10.
180. Fung F, Abend N. (2020) EEG Monitoring after Convulsive Status Epilepticus. *J Clin Neurophysiol*; 37: 406–410.
181. Kapur J., Elm J., Chamberlain J., Barsan W., Cloyd J., Lowenstein D. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med*. 2019 November 28; 381(22): 2103–2113.
182. Der-Nigoghossian C, Rubinos C, Claassen J. (2020) Markers in Status Epilepticus Prognosis. *J Clin Neurophysiol*; 37: 422–428
183. Kirmani B, Au K, Ayari L, John M, Shetty P, Delorenzo R. (2021). Super Refractory Status Epilepticus: Prognosis and Recent Advances in Management. *Aging and Disease*; 12(4): 1097-1119.
184. McDonald W, Cervenka M. (2020). Ketogenic Diet Therapies for Seizures and Status Epilepticus. *Semin Neurol*: 1-11.
185. Ruegg S. (2020). New Onset super refractory status epilepticus (NOSRSE): Whats in a name? *Neurology*: 1-7.
186. Fong M, Hirsch L. (2020). When and How to Treat Status Epilepticus: The Tortoise or the Hare. *J Clin Neurophysiol*; 37: 393–398

187. Alvarez V, Rossetti A. (2020). Assessing the Risk/Benefit at Status Epilepticus Onset: The Prognostic Scores. *J Clin Neurophysiol*;37: 381–384.
188. Organización Mundial de la Salud. (2019). Epilepsia Un Imperativo de salud publica Resumen.
189. Tomado del 22 de enero, 2022. Estadísticas en tiempo real. Reloj de la población para todos los países (countrymeters.info)
190. Beghi E (2019) The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*; 54(2):185-191.
191. GBD 2016 Neurology Collaborators (2019). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet. Neurology*, 18(5), 459–480.
192. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*; 88(3):296-303
193. Kobau, R., Zahran, H., Thurman, D. J., Zack, M. M., Henry, T. R., Schachter, S. C., Price, P. H., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2008). Epilepsy surveillance among adults--19 States, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2005. Morbidity and mortality weekly report. *Surveillance summaries* (Washington, D.C. : 2002), 57(6), 1–20.
194. Rider, O, Danilenko M, Grishkina G, Kustov R, Akzhigitov A (2018) Depression and Epilepsy: Comorbidity, Pathogenetic Similarity, and Principles of Treatment. *Neuroscience and Behavioral Physiology*; 48 (1).
195. Instituto Nacional de Estadística y Censos (2022). Encuesta Nacional de Hogares Julio 2022. Resultados Generales: 1-132.
196. de Boer H (2005). Overview and perspectives of employment in people with epilepsy. *Epilepsia*, 46 (1): 52–54.
197. Elwes R, Marshall J, Beattie A, Newman K. (1991). Epilepsy and employment. A community based survey in an area of high unemployment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 54(3): 200–203.
198. Mameniškienė R, Guk J, Jatužis D (2017). Family and sexual life in people with epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*; 66: 39–44.

199. Doss R, LaFrance W (2016). Psychogenic non-epileptic seizures. *Epileptic Disord*; 18 (4): 337-343.
200. Zumbado J, Zumbado M (2011). Prevalencia y manejo de la hipertensión arterial en consultorio privado en Santa Bárbara-Heredia, Costa Rica. *Rev Costarr Salud Pública*; 20: 48-51.
201. Quesada E, Evans R, Bonilla R, Fallas J (2020). Tendencia y evolución de la mortalidad por hipertensión arterial en Costa Rica, 1970-2014. *Rev Hisp Cienc Salud*; 6 (3): 150-160.
202. Rogawski M (2012). Migraine and Epilepsy-Shared Mechanisms within the family of episodic disorders. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US): 1-17.
203. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A, W Sander J (2004). The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*, 45(12): 1613–1622.
204. Wie Børshheim A, Engeland A, Gilhus N (2020). Epilepsy and autoimmune diseases: Comorbidity in a national patient cohort. *Seizure (London, England)*; 75: 89-95.
205. Holmes G (2015). Cognitive impairment in Epilepsy: The Role of Network Abnormalities. *Epileptic Disord*; 17 (2): 101-116.
206. Taquet M, Devinski O, Cross H, Harrison P (2023). Incidence of Epilepsy and Seizures Over the First 6 months after a covid-19 diagnosis. *Neurology*; 100 (8): 1-12.
207. Fasano R (2009). Intractable epilepsy in patients treated for childhood acute lymphocytic leukemia. *Seizure*: 298-302.
208. Berg A, Shinnar S, Levy S (2001) Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*; 56:1445.
209. Fiest K, Sauro K, Wiebe S, Patten S, Kwon C, Dykeman J (2017). Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*; 88(3):296-303
210. Kwan P, Schachter S, Brodie M. (2011) Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*; 365:919.
211. Marson A, Burnside G, Appleton R, Smith D, Leach J, Sills G, Tudur C, Plumpton C, Hughes D, Williamson P, Baker G, Balabanova S, Taylor C, Brown R, Hindley D, Howell S, Maguire M (2021). The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of levetiracetam, zonisamide, or lamotrigine for newly diagnosed focal epilepsy: an open-

- label, non inferiority, multicentre, phase 4, randomized controlled trial. *Lancet*; 397: 1363-1674.
212. Marson A, Kharusi A, Alwaidh M, Appleton R, Baker G, Chadwick D, Cramp C et al (2007). The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial; 369: 1000-1015.
213. Marson A, Burnside R, Smith D, Leach J, Sills G, Tudur C, Plumpton C, Hughes D, Williamson P et al (2021). The SANAD II study of the effectiveness and cost-effectiveness of valproate versus levetiracetam for newly diagnosed generalized and unclassifiable epilepsy: an open-label, non-inferiority, multicentre, phase 4, randomized controlled trial. *Lancet*; 397: 1375-1386.
214. Marson A, Kharusi A, Alwaidh M, Appleton R, Baker G, Chadwick D, Cramp C et al (2007). The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet*; 24: 1-26.
215. Wyllie E, Abend N, Altalib H, Anderson G, Axeen E (2021). *Wyllie's Treatment of Epilepsy*. Wolters Kluwer: 1-2117.
216. Hoppe C, Elger C. (2011) Depression in epilepsy: a critical review from a clinical perspective. *Nat. Rev. Neurol.* 7, 462–472
217. COVID-19 Mental Disorders Collaborators (2021). Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet*.
218. Chacon E, Xatruch D, Fernandez M, Murillo R (2021) Generalidades sobre el trastorno de ansiedad. *Revista cúpula*; 35 (1): 23-36.

Anexos

1. Hoja de Recolección

Código de Participante: _____

Fecha de Nacimiento: _____

FACTORES SOCIOECONÓMICOS

- 1) Hospital de Seguimiento: __ (0)HSJD __ (1)HCG __ (2)HMX __ (3)HNN __
- 2) Edad: _____
- 3) Sexo: __ (0) Masculino __ (1) Femenino
- 4) Estado civil: __ (0)Soltero/a __ (1)Casado/a __ (2)Unión Libre __ (3)Divorciado/a
__ (4)Viudo/a
- 5) Escolaridad: __ (0)Primaria incompleta __ (1)Primaria completa __ (2)Secundaria
incompleta __ (3)Secundaria completa __ (5)Técnico __ (6)Educación
superior/universitaria
- 6) Ingreso bruto mensual en colones: __ (0)Menor a 112000 __ (1) Mayor a 112000
- 7) Tipo de seguro: __ (0) Asegurado a salariado __ (1)Asegurado por familiar __ (2)
Asegurado voluntario __ (3) Asegurado por el estado
- 8) Domicilio: Cantón _____ Provincia _____
- 9) País de nacimiento: _____
- 10) Años de migración: _ (0) No aplica __ (1) Menos de 5 años __ (2) 5-10 años __ (3)
Mas de 10 años
- 11) Ocupación: __ (0)Estudiante __ (1)Trabajador asalariado __ (2)Trabajador independiente
__ (3)Desempleado __ (4)Jubilado __ (5)Pensionado/desocupado por incapacidad __ (6)
Otros

ANTECEDENTES MÉDICOS

- Historia familiar de epilepsia: _____ (0) No ____ (1) Sí
- Complicaciones durante el parto: _____ (0)No ____ (1)Sí
- Antecedente de convulsiones febriles _____ (0)No ____ (1)Sí
- Antecedente de trauma craneoencefálico _____ (0)No ____ (1)Sí
- Antecedente de tabaquismo _____ (0)No ____ (1)Sí
- Antecedente de alcoholismo _____ (0)No ____ (1)Sí
- Antecedente de toxicomanías _____ (0)No ____ (1)Sí,
especifique: _____
- Antecedente de infección de SNC _____ (0)No ____ (1)Sí
- Antecedente de enfermedad cerebrovascular _____ (0)No ____ (1)Sí
- Antecedente de Infección por SARS COV2 _____ (0) No ____ (1) Si

COMORBILIDADES

- Trastornos psiquiátricos Mayores _____ (0)No ____ (1)Sí,
especifique: _____
- Neoplasia _____ (0)No ____ (1)Sí, especifique: _____
- Diabetes mellitus _____ (0)No ____ (1)Sí
- Hipertensión arterial _____ (0)No ____ (1)Sí
- Cardiopatía isquémica _____ (0)No ____ (1)Sí

Migraña _____(0)No _____(1)Sí
 Enfermedad neurodegenerativa _____(0)No _____(1)Sí
 Arritmia cardiaca _____(0)No _____(1)Sí
 Asma _____(0)No _____(1)Sí
 Embarazo Actual _____(0)No _____(1)Si _____(2) No aplica por genero
 Discapacidad Intelectual (0) No (1) Si

Otros: _____

CARACTERISTICAS DE LA EPILEPSIA

12) **Edad de inicio:** _____

13) **Fecha de inicio:** _____

14) **Tipo de crisis epilépticas:**

1. Crisis Focal de Inicio Motor sin alteración de la consciencia
2. Crisis Focal de Inicio Motor con alteración de la consciencia
3. Crisis Focal de Inicio Motor con extensión bilateral
4. Crisis de Inicio No Motor sin alteración de la consciencia
5. Crisis de Inicio No Motor con alteración de la consciencia
6. Crisis de Inicio No Motor con extensión bilateral
7. Crisis Generalizada Motora
8. Crisis Generalizada No Motora
9. Crisis de inicio desconocido

15) **Presencia de Crisis Nocturnas:** SI (1) ____ NO (0) ____

16) **Tipo de epilepsia:** (0) Epilepsia Focal (1) Epilepsia Generalizada (3) Combinada (4) Síndrome Epiléptico(5) Desconocida

17) **Tipo de Síndrome Epileptico:** (0)Epilepsia de Ausencias Infantiles (1) Epilepsia de Ausencias Juvenil (2) Epilepsia Mioclonica Juvenil (3) Epilepsia con Crisis Tónico Clónicas Generalizadas exclusivas (4) Epilepsia Rolandica (5) Síndrome Panayiotopoulos (6) Síndrome de Gastaut (7) Epilepsia con Crisis Mioclonicas-Atonicas (8) Síndrome de Jeavons (9) Síndrome de Lennox-Gastaut (10) Síndrome Landau-Kleffner (11) Síndrome De Punta Onda Continua en Sueño (12) Epilepsia de Hemiconvulsion-Hemiplejia (13) Epilepsia Neonatal Familiar Autolimitada (14) Epilepsia Neonanal-Infantil Familiar Autolimitada (15) Epilepsia Familiar Infantil (16) Crisis Febriles Plus (17) Síndrome de Dravet (18) Epilepsia Mioclonica en la Infancia (19) Epilepsia de la Infancia con crisis focales migratorias (20) Síndrome de Espasmos Infantiles (21) Síndrome de Sturge Weber (22) Encefalopatía Epileptica y del Desarrollo Temprana-Infantil (23) Encefalopatía Epileptica y del desarrollo temprana dependiente de piridoxina (24) Síndrome de Deficiencia de Transportador de Glucosa 1 (25) Crisis Gelásticas con Hamartoma Hipotalámico (26) Otro: _____ (27)Ninguno/No aplica

18) **Neuroimágenes:** (0) Normal (1) Anormal (2) No realizado

19) **Electroencefalograma:** __ (0)Normal __ (1) Anormal __ (2) No realizado

20) **Etiología:** (0) Estructural (1) Genética (2) Infecciosa (3) Metabólica (4) Autoinmune (5) Desconocido

- 21) **Test Neuropsicológico:** (0) No (1) Si Si la respuesta es sí: CI Total _____ Verbal _____
Ejecución _____
- 22) **Tratamiento actual:** (0) AZM (1) LRZ (2) CLB (3) CLZ (4) CBZ (5) GBP (6) LTG (7) LVT (8) PB (9) PGB (10) OXC (11) PHT (12) TPM (13) VGB (14) VPA (15) LCS (16) PRM
- 23) **Tratamiento Previo:** (0) AZM (1) LRZ (2) CLB (3) CLZ (4) CBZ (5) GBP (6) LTG (7) LVT (8) PB (9) PGB (10) OXC (11) PHT (12) TPM (13) VGB (14) VPA (15) LCS (16) PRM (17) Ninguno
- 24) **Alergias:** (0) AZM (1) LRZ (2) CLB (3) CLZ (4) CBZ (5) GBP (6) LTG (7) LVT (8) PB (9) PGB (10) OXC (11) PHT (12) TPM (13) VGB (14) VPA (15) LCS (16) PRM (17) Ninguno
- 25) **Frecuencia de las crisis epilépticas:** _____ / mes
- 26) **Adherencia al tratamiento:** (0) Buena Adherencia (1) Mala Adherencia
- 27) **Evolución:**
0. Adecuada Respuesta a 1 antiepiléptico
 1. Adecuada respuesta a una combinación de antiepilépticos
 2. Epilepsia Fármaco-resistente
- 28) **Efecto Adverso a Anticrisis:** (0) Nivel de alerta (1) Cambios en el Peso (2) Consecuencia Hematológica (3) Ataxia (4) Otro: _____ (5) Ninguno
- 29) **Tratamientos no Farmacológicos Epilepsia Refractaria:** (0) Marcapaso Vagal (1) Cirugía de epilepsia (2) Dieta Cetogenica (3) Ninguno
- 30) **Historia de Estatus Epileptico:** (0) Si (1) No
- 31) **Hijo(a) con malformaciones mayores:** (0) Si (1) No
- 32) Escala modificada de Rankin: (0)0 (1)1 (2)2 (3)3 (4)4 (5)5
- 33) Escala de Beck: (puntaje total): _____
- 34) Cuestionario de Monterrey (puntaje total): _____
- 35) Escala Matutinidad y Vespertinidad: (0) Vespertino extremo (1) Vespertino moderado (2) Intermedio (3) Matutino moderado (4) Matutino extremo
- 36) Índice de Calidad de Sueño de Pittsburg (puntaje total) _____
- 37) Índice de Severidad de Somnolencia: (puntaje total): _____
- 38) Escala de Sueño de Epworth: (puntaje total): _____
- 39) Subescala HADS Depresión: (puntaje total): _____
- 40) Subescala HADS Ansiedad: (puntaje total): _____
- 41) QOLIE-10 (Puntuación estandarizada): _____