



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Factores asociados a epilepsia refractaria. Instituto
Nacional de Ciencias Neurológicas Julio 2009 – junio
2014**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Doctor en Neurociencias

AUTOR

José Carlos DELGADO RÍOS

ASESOR

Nelly Maritza LAM FIGUEROA

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Delgado J. Factores asociados a epilepsia refractaria. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas Julio 2009 – junio 2014 [Tesis de doctorado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina / Unidad de Posgrado; 2017.



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA
FACULTAD DE MEDICINA
SECCIÓN DOCTORAL
Vice Decanato de Investigación y Unidad de Post Grado



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE DOCTOR

En la ciudad de Lima, a los veintidós días, del mes de Junio del año dos mil diecisiete, siendo las 10.00am., ante el Jurado de Sustentación, bajo la Presidencia del Dr. **JULIO CÉSAR ALFARO MANTILLA**, y los Miembros del mismo, los Doctores:

DR. JULIO CÉSAR ALFARO MANTILLA	PRESIDENTE
DR. JOSÉ CARLOS DEL CARMEN SARA	MIEMBRO
DR. MANUEL HERNÁN IZAGUIRRE SOTOMAYOR	MIEMBRO
DRA. ALICIA JESÚS FERNÁNDEZ GIUSTI VDA. DE PELLA	MIEMBRO
DRA. NELLY MARITZA LAM FIGUEROA	ASESORA

El postulante al Grado de Doctor en **Neurociencias**, es Magíster en **Neurociencias**, Don **José Carlos Delgado Ríos**, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su Tesis titulada: “ **FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA. INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS NEUROLÓGICAS. JULIO 2009 – JUNIO 2014** ”, para optar el Grado Académico de Doctor.

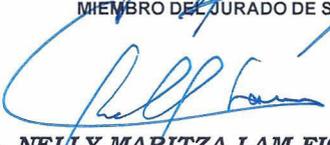
Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, después de la cual obtuvo la siguiente calificación **B Muy Bueno 18** , a continuación el Presidente del Jurado recomienda que la Facultad de Medicina proponga que se le otorgue al Magíster **José Carlos Delgado Ríos**, el Grado Académico de **Doctor en Neurociencias**.

Se expide la presente Acta en tres originales y siendo las 11.15 am. se da por concluido el acto académico de sustentación.


DR. JOSÉ CARLOS DEL CARMEN SARA
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN


DR. MANUEL HERNÁN IZAGUIRRE SOTOMAYOR
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN


DRA. ALICIA JESÚS FERNÁNDEZ GIUSTI
VDA. DE PELLA
MIEMBRO DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN


DRA. NELLY MARITZA LAM FIGUEROA
ASESORA DE LA TESIS DE SUSTENTACIÓN


DR. JULIO CÉSAR ALFARO MANTILLA
PRESIDENTE DEL JURADO DE SUSTENTACIÓN

Al departamento de epilepsia del INCN cuyos pacientes representan el aliciente que nos impulsa a seguir adelante, buscando el perfeccionamiento científico unido a la calidad humana.

Al personal que labora en el departamento de epilepsia del INCN por el apoyo brindado en la realización de este estudio.

A mis queridos padres con mucho amor y gratitud.

A mis asesoras temática y metodológica: Dras. Nelly Lam Figueroa y Lucía Rodríguez Miranda por su invaluable guía y motivación para la realización de la presente investigación.

INDICE GENERAL

PARTE PRELIMINAR	Página
Acta de Sustentación	ii
Dedicatoria y Agradecimientos	iii
Índice General	iv
Lista de Tablas	vi
Lista de Figuras	vii
Resumen	viii
Abstract	ix
CUERPO DE LA TESIS	Página
CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN	1
1.1. Situación problemática	1
1.2. Formulación del problema	3
1.3. Justificación	3
1.3.1. Justificación teórica	3
1.3.2. Justificación práctica	4
1.4. Objetivos	5
1.4.1. Objetivo general	5
1.4.2. Objetivos específicos	5
 CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO	 6
2.1. Marco filosófico o epistemológico de la investigación	6
2.2. Antecedentes de investigación	14
2.3. Bases teóricas	26
 CAPITULO 3: METODOLOGÍA	 45
3.1. Tipo y Diseño de Investigación	45
3.2. Unidad de Análisis	46
3.3. Población de Estudio	46
3.4. Tamaño de Muestra	46
3.5. Selección de Muestra	47

3.5.1. Criterios de Inclusión	47
3.5.2. Criterios de Exclusión	48
3.6. Técnicas de Recolección de Datos	48
3.7. Análisis e Interpretación de la Información	49
CAPITULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	51
4.1. Presentación de Resultados	51
4.2. Prueba de Hipótesis	63
4.3. Análisis, Interpretación y Discusión de Resultados	63
CONCLUSIONES	74
RECOMENDACIONES	75
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	77
ANEXOS	84
I. Operacionalización de Variables	85
II. Ficha de Recolección de Datos (Instrumento)	94
III. Consentimiento Informado	100
IV. Certificado de Aprobación Ética – INCN	102
IV.1. Certificado de Aprobación Ética N° 085-2015-CIEI- INCN	103
IV.2. Certificado de Aprobación Ética N° 161-2016-CIEI- INCN	104

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.- Distribución de los casos y controles de acuerdo a sexo y edad.
- Tabla 2.- Distribución de casos y controles de acuerdo a los Factores Clínicos Probables.
- Tabla 3.- Distribución de casos y controles de acuerdo a los hallazgos en los estudios de ayuda diagnóstica.
- Tabla 4.- Distribución de casos y controles de acuerdo a los factores relacionados a la respuesta a los fármacos antiepilépticos.
- Tabla 5.- Factores clínicos asociados a Epilepsia Refractaria en pacientes del INCN (análisis bivariado).
- Tabla 6.- Hallazgos en los Estudios de Ayuda Diagnóstica asociados a Epilepsia Refractaria en pacientes del INCN (análisis bivariado).
- Tabla 7.- Factores Relacionados con la Respuesta Farmacológica asociados a Epilepsia Refractaria en pacientes del INCN (análisis bivariado).
- Tabla 8.- Factores Asociados a Epilepsia Refractaria en pacientes del INCN (análisis multivariado).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.- Distribución de los casos según esquema farmacológico empleado (definición ILAE, 2010).

RESUMEN

La epilepsia refractaria se define como el fracaso a dos ensayos de fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación. Existen factores pronósticos sobre quienes evolucionarán a una epilepsia refractaria, siendo este conocimiento el que permitirá tomar acciones que mejoren la calidad de vida de los pacientes con epilepsia. El **objetivo general** fue determinar los factores asociados al desarrollo de epilepsia refractaria en pacientes del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas entre Julio 2009-Junio 2014, siendo los objetivos específicos: a) identificar los factores clínicos, b) identificar los hallazgos en estudios de ayuda diagnóstica, y c) identificar los factores relacionados a la respuesta a fármacos antiepilépticos. El **diseño metodológico** correspondió a un estudio de casos y controles, siendo los casos pacientes con epilepsia refractaria y los controles pacientes farmacosenesibles (1:1). Se aplicó una ficha de recolección de datos, obteniéndose los siguientes **resultados**: 103 casos y 103 controles, siendo 114 varones y 92 mujeres. Los factores asociados fueron: síndrome epiléptico sintomático (OR: 13,17), edad de inicio de la epilepsia (OR: 0,92), más de diez crisis epilépticas previas al tratamiento (OR: 330,03), dos o más tipos de crisis posteriores al inicio del tratamiento (OR: 7,76) , elevada frecuencia de crisis en el primer año de tratamiento (OR: 6,86), estado epiléptico o crisis recurrentes durante la enfermedad (OR: 4,44), anormalidad en neuroimagen estructural cerebral (OR: 5,39), falla en la respuesta al primer fármaco antiepiléptico (OR: 28,12) y número de fármacos antiepilépticos utilizados e ineficaces (OR: 6,89). **Conclusiones**: los principales factores asociados a epilepsia refractaria fueron: más de diez crisis epilépticas antes del tratamiento, falla en la respuesta al primer fármaco y síndrome epiléptico sintomático.

Palabras clave: Epilepsia refractaria, factor asociado, epilepsia farmacosenesible

ABSTRACT

Refractory epilepsy is defined as the failure of two antiepileptic drug trials, either alone or in combination. There are prognostic factors on those who will evolve to refractory epilepsy, being this knowledge that will allow to take actions that improve the quality of life of patients with epilepsy. The general objective was to determine the factors associated with the development of refractory epilepsy in patients of the Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas between July 2009 and June 2014, and the specific objectives were: a) to identify the clinical factors, b) to identify the diagnostic findings, and c) to identify factors related to the response to antiepileptic drugs. The method corresponded to a case-control study, being cases the patients with refractory epilepsy and controls the patients with pharmacoresponsive epilepsy (1: 1). A datasheet was applied, obtaining the following results: 103 cases and 103 controls, being 114 men and 92 women. The associated factors were: symptomatic epileptic syndrome (OR: 13,17), age at onset epilepsy (OR: 0.92), more than ten epileptic seizures prior to treatment (OR: 330.03), two or more types of seizures after initiation of treatment (OR: 7.76), high seizure frequency in the first year of treatment (OR: 6.86), status epilepticus or recurrent seizures during the disease (OR: 4.44), abnormalities in structural neuroimaging (OR: 5.39), failure to respond to the first antiepileptic drug (OR: 28.12) and number of antiepileptic drugs tried and ineffective (OR: 6.89). Conclusions: The main factors were: more than ten epileptic seizures before treatment, failure to respond to the first drug and symptomatic epileptic syndrome.

Key words: refractory epilepsy, associated factors, pharmacoresponsive epilepsy

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

1.1. Situación Problemática

La epilepsia es la alteración neurológica más frecuente en la población general después de la cefalea. Es uno de los trastornos neurológicos crónicos más comunes en el mundo y en nuestro continente, que afecta a millones de personas. Se calcula que aproximadamente 50 millones de personas a nivel mundial padecen epilepsia, de los cuales el 75% se encuentran en los países en vías de desarrollo. La prevalencia en estas naciones se ha calculado entre 15 a 20 por 1000 habitantes, comparada con los países desarrollados, donde es de 4 a 7 por 1000 habitantes. Se estima, que en América Latina y el Caribe, más de la mitad de los casos no reciben ningún tipo de atención en los servicios de salud (OPS, Informe sobre la epilepsia en América Latina y el Caribe, 2013, pg. 03).

El pronóstico de la epilepsia depende, en gran medida, del diagnóstico temprano e inicio rápido del tratamiento y su continuidad; pues resulta alentador saber que la gran mayoría de personas con epilepsia puede llevar una vida normal si reciben la atención apropiada. Sin embargo, hay diversos factores que limitan y obstaculizan el tratamiento, entre ellos la falta de información, la estigmatización y la limitación o falta de acceso a los servicios de salud. También es muy importante considerar

el impacto de las crisis epilépticas en la vida diaria del paciente, lo cual está determinado por factores como la existencia de un deterioro cognitivo debido al difícil control, gran frecuencia de crisis, tipo de crisis con caídas frecuentes, vivencia del paciente de su enfermedad, consecuencias sobre su vida sociolaboral y familiar, exclusión social progresiva y pacientes con tendencia a presentar estado epiléptico.

La epilepsia refractaria (ER) o farmacorresistente se define como aquella en la cual no se logra una mejoría aceptable con esquemas convencionales de farmacoterapia y medidas generales, en un plazo razonable desde el momento en que se llegó a un diagnóstico preciso. Una definición más completa debe incluir otro aspecto igualmente importante al control de las crisis, como es el mejoramiento de la calidad de vida. La Comisión de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) para Estrategias Terapéuticas definió como ER a fármacos antiepilépticos (FAE) “aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos ensayos de FAE, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis”, es decir, que no presenta crisis epilépticas durante un periodo, como mínimo, triple al mayor intervalo intercrisis pre-tratamiento o 12 meses, lo que sea mayor (Kwan P, 2010). Aproximadamente entre el 20 y 36% de los individuos que sufren epilepsia son refractarios a los medicamentos antiepilépticos. Entre el 5 y 10% de los pacientes que tienen crisis controladas con fármacos padecen efectos adversos que los conducen a reducir, interrumpir o cambiar a un tratamiento menos efectivo, comportándose también como una variable dentro de las posibilidades de refractariedad (Sell E, 2006).

Existen diversos factores que tienen valor pronóstico en las epilepsias y que permiten sospechar de forma precoz qué pacientes con epilepsia pueden evolucionar con mayor probabilidad a una epilepsia resistente al tratamiento médico en el curso de la enfermedad. Estos factores son

múltiples, y muchos de ellos están relacionados entre sí, siendo de interés la identificación de los mismos para evitar el desarrollo de epilepsia refractaria (Gilioli I, 2012). Dichos factores pueden estar relacionados con las crisis epilépticas (ej. inicio de las crisis epilépticas dentro de los dos primeros años de vida, elevada frecuencia inicial, etc.), con el síndrome epiléptico y etiología (ej. epilepsia focal sintomática o criptogénica), con anomalías electroencefalográficas (ej. enlentecimiento basal generalizado o focal del trazado y/o persistencia de la actividad epileptiforme a pesar del tratamiento), y relacionados con el tratamiento (ej. falta de respuesta al primer fármaco antiepiléptico, gran número de crisis antes de iniciar la medicación, haber ensayado sin resultado un número importante de FAE, etc.). Dada la importancia de estos estudios y su ausencia en nuestro medio, se realizó esta investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN).

Con todo lo señalado anteriormente se planteó lo siguiente:

1.2. Formulación del Problema

¿Cuáles son los factores asociados al desarrollo de epilepsia refractaria en los pacientes evaluados en el Departamento de Epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas entre Julio 2009 y Junio 2014?

1.3. Justificación

1.3.1. Justificación Teórica

La presente investigación contribuye de manera importante al campo de la neurociencia aplicada dado que aborda un aspecto relevante de la epileptología clínica que es el estudio de los factores asociados o predictores de la Epilepsia Refractaria, tema que requiere un mayor

estudio debido a que no existe mucha literatura al respecto y por su repercusión clínica y terapéutica. En el trabajo se ha buscado los factores más frecuentemente reportados en la literatura científica, enfatizando en aquellos observados con más frecuencia en el grupo de pacientes de seguimiento regular en el INCN, lo cual permitirá determinar si algunas de estas condiciones se asocian más a los pacientes con epilepsia refractaria en nuestra población, lo que constituye un gran aporte para la comunidad científica nacional e internacional. Esto podría motivar el desarrollo de una línea de investigación en el campo de la epilepsia refractaria, en los aspectos básico y clínico.

1.3.2. Justificación Práctica

El estudio propuesto se ha realizado considerando que el conocimiento acerca de los factores asociados permitirá la formación de un perfil de todos aquellos pacientes potencialmente refractarios y que podrían desarrollar, en el curso de su evolución, una epilepsia refractaria, lo cual es muy relevante dada su implicancia en el pronóstico.

Así mismo, la identificación precoz de los pacientes potencialmente refractarios es útil en la planificación del tratamiento, tanto en la utilización de fármacos de última generación, como en la consideración de tratamientos alternativos: quirúrgicos o no quirúrgicos, siendo esencial por lo tanto un diagnóstico temprano, y tratamiento adecuado, lo cual aportará en la prevención del impacto negativo de la epilepsia intratable en todos los aspectos de la calidad de vida del paciente. Además, el conocimiento de los factores asociados a intratabilidad ayudará a la identificación de las posibles causas en la epilepsia refractaria.

Por lo tanto, la presente investigación permitirá encontrar una estrategia racional para la toma de decisiones frente a un paciente posiblemente

refractario, que incluya una adecuada visión del control medicamentoso o quirúrgico de las crisis y de la calidad de vida del paciente.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General.

Determinar los factores asociados al desarrollo de epilepsia refractaria en pacientes del INCN entre Julio 2009-Junio 2014.

1.4.2. Objetivos Específicos.

- a) Diagnosticar epilepsia refractaria en pacientes del INCN entre Julio 2009-Junio 2014.
- b) Identificar los factores asociados a
 - b.1. las manifestaciones clínicas,
 - b.2. los estudios de ayuda diagnóstica,
 - b.3. la respuesta a los fármacos antiepilépticos,en pacientes del INCN entre Julio 2009-Junio 2014.

CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1. Marco Filosófico o Epistemológico de la Investigación

La epilepsia se conoce desde épocas remotas. La historia de la epilepsia refleja en gran medida la evolución de la medicina y la noción que los pueblos tenían acerca de la “enfermedad”. Las epilepsias además no han estado ajenas a las concepciones políticas y filosóficas de cada época. Ha sido testigo tanto del desarrollo de la mentalidad del hombre, de su introspección y de su proyección hacia el ámbito político y religioso como del progreso de la medicina.

Las características intrínsecas de la epilepsia, como entidad primaria que afecta el ser del individuo y lo separa del sí mismo momentáneamente, le han conferido la cualidad de lo desconocido con su consecuencia inevitable que es el temor.

El hombre en su afán de encontrar respuestas a un fenómeno que no podía controlar le dio una explicación sobrenatural, así las primeras visiones atribuían el origen de la enfermedad a los demonios, así como al castigo divino. Las grandes civilizaciones antiguas intentaron dar una explicación científica a este padecimiento, conocimiento que se perdió durante el oscurantismo e intolerancia de la edad media. Cuando predominaba el pensamiento mágico-mítico, los epilépticos cumplían funciones sociales importantes, como adivinos o profetas y eran

respetados y apreciados. Fue necesario un largo período de evolución del conocimiento para conferirle a la epilepsia su lugar dentro del inventario médico; así, con el conocimiento de la anatomía y la fisiología en épocas más recientes, la epilepsia alcanzó un verdadero carácter científico que se ha venido a consolidar con la aparición de la biología molecular, los equipos de diagnóstico, el avance de la farmacología, y las técnicas quirúrgicas.

Sin embargo, de forma paradójica y como una contradicción a lo previamente mencionado, en la actualidad a pesar de los avances en cuanto a la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento, la epilepsia sigue siendo desconocida, manteniendo su carácter de tabú en muchos grupos sociales y culturales y por ello se recurre a medidas terapéuticas muchas veces absurdas en busca de la curación mágica. Así mismo, a pesar de la gran divulgación científica y de la facilidad para obtener información actualizada, no son raros los diagnósticos médicos errados que llevan a una terapéutica inadecuada (Medina, 2004).

Pocas enfermedades han atraído tanta atención y generado tanto debate como la epilepsia. La información al respecto es extensa y precursora de las neurociencias, permitiendo una comprensión explícita entre prácticas culturales religiosas, mágicas y científicas. Es de vital importancia conocer los hechos históricos principales, pero sobre todo explorar de forma crítica la construcción del conocimiento sobre la epilepsia a través del tiempo.

El término epilepsia tiene su origen en la palabra griega “epilambanein” que significa ser atacado o tomado por sorpresa (“ser sobrecogido bruscamente”), denominación que ha mantenido hasta la fecha.

Existen citas que hablan sobre la epilepsia desde hace muchísimos años y en las tablillas de barro encontradas en la antigua Babilonia se describen de manera muy precisa los ataques epilépticos, los síntomas previos, los factores desencadenantes y el estado de los pacientes

posterior a las crisis, de manera muy similar a como las describimos actualmente. La medicina babilónica llamaba al padecimiento: “antashubba”, que significa “enfermedad de las caídas”. Para los griegos la epilepsia debía tener un origen divino, ya que sólo el poder de un Dios podría, de manera tan brusca, arrojar a las personas al suelo, hacerlas realizar movimientos musculares tan especiales, arrojar saliva, hacerles defecar u orinar, prácticamente "matarlas" y luego volverlas a la vida.

En el Perú precolombino, la epilepsia se atribuyó a causas sobrenaturales; y por lo tanto, la curación debía realizarse por medios mágico-religiosos. Las prácticas y creencias con relación a la cultura de los Incas han llegado a nuestros días a través de mitos, prácticas curativas y costumbres, pues no existe material arqueológico de referencia sobre epilepsia. La imagen que aporta los datos más antiguos sobre la epilepsia en la cultura Inca fue la ilustración realizada por Huamán Poma de Ayala de la emperatriz Chimbo Mama Cava quien fuera la esposa de Cápac Yupanqui uno de los últimos gobernantes Incas. Yupanqui gobernó el imperio Inca hasta 1525 año en que murió; siete años antes de que los españoles llegaran a Perú. Se afirma que Poma de Ayala realizó un excelente e ilustrativo dibujo de la emperatriz y describió sus crisis así: “la mujer era muy bella, tranquila y modesta. Después de haberse casado adquirió la epilepsia, la cual le hacía sufrir hasta tres veces en el día. Ella lloraba y gritaba, atacaba a otros, se jalaba sus cabellos. Se tornó muy fea”. Para los incas una enfermedad era el resultado de una relación alterada con las fuerzas sobrenaturales. Por tanto, no sorprende que se considerara que el pecado era una causa de las enfermedades, y en este aspecto existe una cierta similitud con las ideas de los aztecas de México y de Europa de esos tiempos. Es importante mencionar que, para los incas, en contraste con las otras culturas incluyendo a los mayas, no invocaban a la posesión demoníaca como causa de la epilepsia. Los peruanos precolombinos conocían muy bien el hecho de que ciertos productos de origen vegetal podían ser

beneficiosos cuando se aplicaban en caso de enfermedad (Cruz-Campos G., 1999).

Las creencias predominan en la historia de la epilepsia. Así tenemos, las personas con epilepsia en la antigua Roma eran evitadas por temor al “contagio” y en la edad media eran acusadas de cometer actos relacionados con hechicería (Masia S. y Devinsky O., 2000). En 1494 dos frailes dominicanos escribieron un manual sobre cacería de brujas: *Malleus Maleficarum*, tratado en el cual las crisis epilépticas eran consideradas como una manifestación de la hechicería, lo cual llevó a la persecución, tortura y muerte de más de 100 000 mujeres las cuales en su gran mayoría presentaban epilepsia. En la primera mitad del siglo XX en Estados Unidos estas personas eran rotuladas de “desviadas” y sus matrimonios/reproducción eran restringidas por medio de legislación y médicos eugenistas como Gordon Lennox (1884-1960) (Offen M., 2003). La visión de la epilepsia como una entidad debida a influencias ocultas tuvo muchos partidarios, inclusive representantes de la medicina de la edad antigua, siendo prescritos tratamientos mágicos o religiosos que son prácticas que persisten hasta hoy en ciertas poblaciones. En el Renacimiento hubo una tentativa de ver a la epilepsia como la manifestación de una enfermedad física, pero fue durante el Iluminismo que la epilepsia se comenzó a considerar de forma más moderna con la ayuda de ciencias tales como: anatomía, patología, química, farmacia y fisiología. La evolución del conocimiento sobre el trastorno se debe a: Hipócrates, Galeno, Arateus, Avicena, Paracelsus, Willis, Boerhaave y Tissot. A lo largo de la evolución se crearon muchas teorías acerca de la fisiopatogenia de las crisis epilépticas, así Andréas Vesalius (1514-1564) reconoció la epilepsia focal, y Robert Bentley Todd consideró que las crisis epilépticas eran la consecuencia del compromiso inicial de ambos hemisferios cerebrales seguido del cuerpo cuadrigémino, siendo la intensidad de la perturbación dependiente del compromiso del bulbo raquídeo y de la médula dorsal.

Varias teorías fisiopatológicas identificaron correctamente al cerebro como el origen de la epilepsia, pero enfatizando causas incorrectas. En ese sentido, Galeno (130-200) consideró a la epilepsia como un trastorno del cerebro debido al acúmulo de humores espesos, mientras que Paracelso la consideró producto de una ebullición de los espíritus vitales. Thomas Willis (1621-1675) indicó que la predisposición del cerebro para las crisis epilépticas era hereditaria o adquirida. Así en el transcurrir de esos 2400 años se pasó de una hipótesis sobrenatural hacia una natural orientada por Hipócrates, en cuya época se trató de convencer a la sociedad de que la epilepsia no era más una “enfermedad sagrada” sino que se trataba de “una enfermedad como cualquier otra”, lo cual a pesar de la sabiduría de Hipócrates, hasta la fecha sigue habiendo este tipo de creencias absurdas en el que el individuo con epilepsia puede estar “poseído”, lo cual ha provocado que este tipo de pacientes sea rechazado no sólo por la sociedad sino que a veces por la propia familia.

Existe así mismo, una descripción amplia de diversas alternativas terapéuticas a lo largo de la historia, siendo en su mayoría ineficaces, aleatorias y crueles.

En el siglo XIX se abandona finalmente la idea de que la epilepsia es causada por posesión demoníaca, y se acepta que es producida por una lesión orgánica a nivel del sistema nervioso. Sin embargo, hay evidencias de interpretación errónea del fenómeno epiléptico, en su mayoría relacionadas con algún personaje, ya sea en el campo del arte o de la ciencia que presentaba fenómenos convulsivos, como son las crisis que presentaba Vincent Van Gogh, las cuales, en varios relatos inclusive descritos por epileptólogos distinguidos, hacen que se considere que este gran pintor padecía epilepsia; lo anterior se ha puesto en duda al conocer la historia clínica de Van Gogh al relacionar estos episodios convulsivos asociados a la ingestión de alcohol, ya que en aquel tiempo acostumbraba Van Gogh a tomar ajeno, bebida alcohólica elaborada con esencia de ajeno y otras hierbas aromáticas, la cual hoy se sabe que

contiene terpenos, los cuales provocan crisis convulsivas en animales de laboratorio. Esta confusión de tratar de interpretar el fenómeno convulsivo que padecía Van Gogh como epilepsia, ha hecho que se considere al individuo con epilepsia como un portador de trastornos mentales como los que presentaba el pintor, que, en retrospectiva, se puede considerar que padecía trastorno afectivo bipolar, que lo llevó al suicidio (Rubio F. et al., 2007).

Entre los centros que dieron origen a la epileptología moderna estuvieron el Instituto Neurológico de Londres (hospital para “paralíticos y epilépticos”), la Universidad de Harvard y la Universidad de Illinois, el Instituto Neurológico de Montreal, el Hospital La Timone de Marsella y el Hospital Santa Ana de París. Del primer centro, fundado en 1860, tres neurólogos se destacaron al inicio de la era moderna de la epileptología: Jhon Hughlings Jackson, Russell Reynolds y William Richard Gowers (1845-1915). Jackson tuvo una importante contribución con el estudio de la localización de las funciones cerebrales y organización jerárquica del sistema nervioso lo cual constituyó un gran avance que hizo posible el desarrollo de la neurociencia moderna del siglo XIX. En el contexto de la reconstrucción histórica de la epilepsia, la heurística de Jackson generó una transformación adicional favoreciendo el conocimiento de la medicina actual respondiendo a los fenómenos de epileptogenicidad que serían comprobados más adelante en estudios experimentales. En 1873 Jackson define la epilepsia como “descargas ocasionales, súbitas, excesivas, rápidas y locales de la materia gris”, muy aplicable hoy en día, precediendo a los estudios sobre excitabilidad eléctrica cerebral de David Ferrier (1874) en Inglaterra y de Gustav Fritsch y Eduard Hitzig (1870) en Alemania (Sengoku A., 2002). También Jackson postuló el origen de la psicosis epiléptica y acuñó el término de Epilepsia Bravais Jacksoniana. Sin embargo, a pesar del avance científico en el conocimiento de la epilepsia, las leyes en la mayor parte del mundo la consideraban como un estado maníaco en el cual la persona podía ser peligrosa y cometer incluso homicidio. En 1824, Ernestus Platner propuso que las personas

con epilepsia no debían ser consideradas responsables por sus crímenes, incluso si existía evidencia de premeditación.

El tratamiento de la epilepsia ha estado directamente relacionado con la evolución del pensamiento humano. Desde cuando se consideraba que la epilepsia era una posesión del demonio y por tanto el exorcismo era la cura, hasta el racionalismo de Hipócrates que ordenaba el tratamiento natural con cambios en la dieta y en el sueño. Los primeros habitantes de América utilizaban sustancias provenientes de plantas de cuya acción conocían como sedantes del sistema nervioso, tal es el caso de la valeriana, el toronjil, la atropina, la coca o el curare. En 1857 Locock reconocía la acción de sustancias específicas como bromuros, óxido de zinc y belladona para el tratamiento de las crisis convulsivas.

Existen pruebas de la utilización de tratamientos invasivos para la epilepsia y otros trastornos del sistema nervioso desde tiempos remotos. El conocimiento de las formas secundarias de epilepsia existe desde el inicio de la humanidad. De hecho, factores predisponentes como trauma, tumores o anomalías congénitas se han demostrado desde los tiempos más remotos. Fracturas craneanas con evidencias de cicatrización han sido encontradas en el cráneo de Neanderthal (200000 aC) y en el cráneo femenino de Cromagnon (20000 aC), siendo frecuente en la época Neolítica. Osteomas y erosiones craneanas se han descrito desde el Paleolítico (9000 aC) en África y Norteamérica. Del mismo modo, ejemplos de microcefalia, oxicefalia o escafocefalia se han encontrado en el neolítico. Las consideraciones anteriores explican el interés del ser humano por no permanecer pasivos frente a los epilépticos empleando todo tipo de procedimientos que pudieran mitigar el mal. La cirugía craneana, en la forma de trepanaciones (gr *trypanon*, lat. *Trepanun*=perforador) figura entre las prácticas médicas más antigua, en opinión de algunos autores fue realizada en casos de ataques convulsivos con el fin de expulsar espíritus malignos responsables de la enfermedad.

Posteriormente al asociarse con trauma, la cirugía pretendía reparar la lesión permitiendo que la función cerebral se restableciera.

Definida la epilepsia como condición clínica, son muchas las preguntas que surgen en aras de la comprensión de sus orígenes:

- ¿Puede reconocerse una base celular de la epilepsia?
- ¿El enfoque moderno de las llamadas canalopatías, explica parcial o totalmente la dinámica epileptogénica?
- ¿La mirada molecularista de variantes de receptores o canales anómalos, da razón suficiente de cambios en el procesamiento electroquímico de las membranas relacionables con la epilepsia?
- ¿Hay neuronas epilépticas?
- ¿Es la epilepsia una manifestación de cambios en la actividad de conjuntos o poblaciones celulares integradas funcionalmente?

A partir de las bases bioquímicas y biofísicas de la funcionalidad celular, se esbozan para las anteriores preguntas, algunas respuestas plausibles, pero al igual que en otras disciplinas, la última mitad del siglo XX abrió nuevas ventanas del pensamiento, que ponen en cuestión este modelo interpretativo de corte reduccionista (molecularista) y evidencian su insuficiencia y transitoriedad, demandando complementariamente, un enfoque integrativo y holístico. Tal tendencia se acoge muy bien a los cambios de enfoque que la ciencia moderna viene intentando, desde la teoría general de sistemas de los años 20 (Bertalanffy), hasta la confluencia en las teorías de los sistemas complejos que integran modelos de pensamiento matemático y fisicoquímico (Prigogine, Atkins, Penrose) y la interpretación de los fenómenos complejos como los biológicos y los sociológicos, entre otros. Es por esto que hoy en día, no solo es extraño, sino que es imprescindible, en el abordaje de problemáticas complejas, como las patologías del sistema nervioso, entenderse con los modelos de interpretación del procesamiento no lineal, los sistemas difusos y los atractores caóticos, las teorías de los

sistemas autopoieticos y muchos otros modelos de pensamiento, que han representado el viraje más significativo de la ciencia contemporánea. El lugar de todas estas teorías es la pretensión de interpretar la complejidad desde miradas que reconocen el todo, como algo más que la suma de las partes, contraponiéndose así a los modelos reduccionistas (molecularistas), además de reconocer la importancia de la temporalidad en los procesos complejos, más allá de la pretensión de reconocer la ubicación especial de los nodos de procesamiento.

2.2. Antecedentes de Investigación:

Fray S, Ben Ali N, Kchaou M, Chebbi S y Belal S. (2015) realizaron un estudio de tipo caso-control en el Departamento de Neurología del Hospital Charles-Nicolle en Túnez cuyo objetivo era identificar los predictores tempranos de epilepsia refractaria. Se identificó 67 casos de epilepsia refractaria de 600 niños con epilepsia seguidos por dos años, mientras que los controles eran pacientes con respuesta a los fármacos y libres de crisis al menos por dos años. Los factores identificados como predictores fueron: edad de inicio antes del año de vida (OR: 4,4, IC 95%: 1,39–13,92, $p=0,008$), crisis parciales (OR: 6,19, IC 95%: 2,59–14,77, $p<0,001$) y atónicas (OR: 1,7, IC 95%: 1,44–2,01, $p=0,01$), varios tipos de crisis (OR: 18,40, IC 95%: 5,81–58,25, $p<0,001$), presencia de retardo mental (OR: 7,29, IC 95%: 2,33–22,81, $p<0,001$) y síndrome piramidal (OR: 5,48, IC 95%: 1,18–25,4, $p=0,017$); electroencefalograma anormal, especialmente anomalías focales, puntas, anomalías de amplitud, asimetría interhemisférica (OR: 3,39, IC 95%: 1,37–8,38, $p=0,007$) y resistencia al primer fármaco antiepiléptico ($p<0,001$). La epilepsia sintomática, especialmente si se asociaba a lesiones radiológicas tales como esclerosis hipocámpal y malformaciones del desarrollo cortical, estaba altamente relacionada a la farmacorresistencia (OR: 18,06, IC 95%: 6,42–50,78, $p < 0,001$). El estudio sugiere que la

forma de presentación inicial de la epilepsia podría sugerir el pronóstico a largo plazo y el desarrollo de epilepsia farmacorresistente si se realiza un análisis detallado desde el punto de vista de anamnesis, examen clínico y exámenes complementarios.

Voll, A., Hernández-Ronquillo, L., Buckley S., y Téllez-Zenteno., J. (2015) desarrollaron un estudio de tipo caso-control en la División de Neurología, Departamento de Medicina de la Universidad de Saskatchewan, Canadá, cuyo objetivo fue identificar los factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia refractaria en pacientes adultos con epilepsia generalizada. Se incluyeron 118 pacientes entre los 18 y 75 años, luego de realizar una selección de una base de datos de 800 pacientes del Programa de Epilepsia de Saskatchewan. Se realizó análisis de regresión logística. 44 pacientes (37%) fueron catalogados como refractarios a la medicación y 74 (63%) fueron farmacosensibles. El análisis univariado mostró lo siguiente: diagnóstico de epilepsia antes de los doce años (OR: 12.1, IC 95%: 4.8–29.9, $p < 0.001$), historia previa de estado epiléptico (OR: 15.1, IC 95%: 3.2–70.9, $p < 0.001$), retraso en el desarrollo (OR: 12.6, IC 95%: 4.9–32, $p < 0.001$), y epilepsia criptogénica (OR: 10.5, CI: 3.9–27.8, $p < 0.001$). El estudio encontró factores protectores, tales como: buena respuesta al primer fármaco antiepiléptico, etiología idiopática e historia de crisis febriles. En el análisis de regresión logística dos variables fueron estadísticamente significativas: retraso en el desarrollo (OR: 9.02, IC 95%: 2.56–31.71, $p = 0.001$), y más de un tipo de crisis epiléptica (OR: 26.5, IC 95%: 8.07–85.35, $p < 0.001$). Los factores de riesgo identificados en el estudio son similares a los hallados en población pediátrica.

Viteva E. (2014), en el Departamento de Neurología de la Universidad de Plovdiv, Bulgaria; realizó un estudio de tipo caso-control cuyo objetivo era el identificar los predictores de epilepsia refractaria y los hallazgos clínicos típicos en dichos pacientes. Fueron estudiados 70 pacientes adultos con epilepsia refractaria (casos) y 70 pacientes con epilepsia

farmacosensible (controles), ambos grupos similares con respecto a edad y sexo; empleó una escala de severidad de crisis epilépticas: escala de Liverpool, que fue completada por el 84.29% de pacientes con epilepsia refractaria. Los hallazgos clínicos típicos y predictores significativos de epilepsia refractaria en el análisis univariado fueron: alta frecuencia inicial de crisis (OR=2,45, IC 95%= 1,23-4,87), herencia para epilepsia (OR=8,90, IC 95%= 1,08-73,21), crisis febriles (OR=4,50, IC 95%= 1,57-12,93), epilepsia parcial (OR=5,98, IC 95%= 2,86-12,48), escasa o nula reducción de crisis con el primer FAE (OR=44,0, IC 95%= 12,3-157,36), brotes de crisis y/o estado epiléptico en el curso de la enfermedad (OR=16,5, IC 95%= 5,42-50,2), inicio en la infancia (antes de los 14 años) (OR=8,0, IC 95%= 3,73-17,14), gran número de FAE ineficaces (OR= 232,88, IC 95%= 29,94-1811,54), y politerapia (OR= 61,0, IC 95%= 21,38-174,07). En el análisis multivariado los predictores significativos de epilepsia refractaria fueron politerapia (B=4,86±1,17, p=0,001), inicio en la infancia (B=2,79±1,13, p=0,01), y gran número (mayor a 4) de FAE ineficaces (B=5,44±1,49, p=0,001). Los hallazgos clínicos frecuentes fueron: severidad de crisis moderada, alta frecuencia de crisis a pesar del tratamiento prescrito, y crisis polimórficas.

Davor Sporis, Silvio Basic, Ivana Susak, Zrinka Colak e Ivana Markovic (2013) realizaron un estudio de casos y controles, en el Departamento de Neurología del Hospital Universitario de Dubrava en Croacia, cuyo objetivo era analizar los posibles factores predictores para farmacorresistencia en pacientes con epilepsia parcial compleja criptogénica. Los pacientes fueron divididos en dos grupos que, clasificados en base al número de crisis epilépticas, la respuesta clínica a los fármacos antiepilépticos y la duración de la enfermedad, constituyeron un grupo de pacientes resistentes a los fármacos antiepilépticos y el otro con crisis bien controladas. Los factores analizados en ambos grupos fueron: inicio de la enfermedad, hallazgos electroencefalográficos y frecuencia de crisis parciales complejas secundariamente generalizadas, obteniendo los siguientes resultados:

presentación temprana de primera crisis en el grupo de los casos (edad promedio de inicio de crisis fue de 11.8 ± 6.37 , $p < 0.001$), así como mayor frecuencia de crisis parciales complejas con generalización secundaria (OR:9.86; $p < 0.01$) y anomalías paroxísticas focales en electroencefalografía (OR:11.54; $p < 0.001$). Estos hallazgos sugirieron que el inicio temprano de las crisis, anomalía focal en electroencefalograma y crisis parciales complejas secundariamente generalizadas podrían ser predictores tempranos para farmacorresistencia en pacientes con epilepsia parcial compleja criptogénica.

Wassenaar M., Leijten F., Egberts T., Moons K., y Uijl S. (2013) en el Centro Médico Universitario Utrecht-The Netherlands realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la evidencia para los factores pronósticos independientes de intratabilidad en pacientes con epilepsia. Se buscó estudios de cohorte sobre factores pronósticos para epilepsia refractaria en las bases de datos MEDLINE y EMBASE. Posterior a la selección de los resúmenes, se obtuvo los artículos completos cuya validez científica fue evaluada por dos revisores usando el QUIPS check-list. Finalmente, todos los factores pronósticos independientes fueron resumidos. Se obtuvieron 3112 citas bibliográficas, de las cuales 54 fueron potencialmente relevantes y a texto completo, siendo excluidas 43 que no reunían los estándares científicos y metodológicos suficientes. Se incluyeron por lo tanto once estudios de cohorte, siendo diez de los mismos realizados en sedes hospitalarias. Se documentó como factores pronósticos independientes de intratabilidad, en por lo menos dos de los once estudios, a los siguientes: inicio temprano de las crisis, epilepsia sintomática, elevada frecuencia inicial de crisis, historia médica, anomalías epileptiformes electroencefalográficas y falta de respuesta a los fármacos antiepilepticos previamente utilizados (OR: 9,7-93: gran tamaño de efecto). No todos los factores pronósticos mencionados fueron reportados en todos y cada uno de los once estudios. Finalmente, los

autores hacen referencia a la moderada calidad de los estudios revisados dado que no proporcionan un modelo conceptual claro para la elección de los factores predictores. También mencionan que no se logró estudiar factores tales como: genéticos, neurobiológicos o inmunológicos, que podrían explicar en la actualidad el desarrollo de refractariedad en epilepsia.

Brodie M., Barry S., Bamagous G., Norrie J., y Kwan P. (2012) desarrollaron un estudio de tipo cohorte en una Unidad de Epilepsia de Glasgow-Escocia con la finalidad de definir los patrones temporales de pronóstico y determinar la probabilidad de libertad de crisis con esquemas terapéuticos sucesivos en epilepsia de reciente inicio. Los pacientes con diagnóstico de epilepsia y primera droga prescrita entre Julio de 1982 y Abril del 2006 fueron seguidos hasta Marzo del 2008 (26 años), siendo el pronóstico categorizado de la siguiente forma: A) libertad sostenida y precoz de crisis (inmediata o dentro de los seis meses del inicio del tratamiento); B) libertad sostenida de crisis, de instalación tardía (más allá de los seis meses del inicio del tratamiento); C) fluctuación de períodos de recurrencia y remisión de crisis; y D) persistencia de crisis; libertad de crisis se definió como ausencia de crisis por un año. Se incluyó un total de 1098 pacientes (media de edad: 32 años, rango: 9-93), de los cuales en el último control: 749 (68%) estaban libres de crisis y 678 (62%) en monoterapia. Así mismo, el patrón A se observó en 408 (37%), patrón B en 246 (22%), patrón C en 172 (16%) y patrón D en 272 (25%). Se obtuvo una mayor probabilidad de libertad de crisis en pacientes que recibían un esquema terapéutico comparado a dos esquemas, y en los que recibían dos esquemas comparado con tres ($p= 0,001$). La diferencia fue mayor en pacientes con epilepsia sintomática o criptogénica, que en los casos con epilepsia idiopática. Menos del 2% de pacientes estuvieron libres de crisis con esquemas terapéuticos sucesivos.

Gilioli I. et al (2012) en un estudio realizado en el Centro de Epilepsia del Instituto Neurológico de la Fundación Besta en Milán, Italia, buscó clasificar el grado de resistencia a fármacos antiepilépticos en una cohorte de pacientes con epilepsias focales, determinar los factores de riesgo para farmacorresistencia y estimar el beneficio de los nuevos fármacos antiepilépticos. Fueron incluidos 1155 pacientes adultos con epilepsias focales quienes fueron evaluados en forma consecutiva desde 1990 hasta el 2009 (19 años) con seguimiento regular en dos centros de epilepsia. Se recolectó información clínica, diagnóstica y terapéutica. Así mismo, los pacientes fueron clasificados en libres de crisis o farmacorresistentes según criterios de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), y los factores de riesgo se evaluaron empleando el análisis de regresión logística. Adicionalmente, los casos se reagruparon en grados I, II y III, según el número de medicamentos ya utilizados como lo propuso Perucca. La resistencia a fármacos antiepilépticos se dió en 57,8% de los 729 casos con epilepsias focales sintomáticas, y estuvo asociada a los siguientes factores: anormalidades electroencefalográficas, tipo de crisis epilépticas, y presencia de esclerosis temporal mesial. En el grupo sin lesión detectable por neuroimagen (426 pacientes) el porcentaje de resistencia fue menor (39,2%) y asociado con anormalidades electroencefalográficas y síntomas psiquiátricos. Entre los pacientes farmacorresistentes, un 64,6% habían empleado tres o más fármacos antiepilépticos (grado III), y entre los pacientes libres de crisis, más de la mitad (57%) utilizaron dos o más fármacos, previo al control de crisis (14% requirió tres o más fármacos). Así mismo, entre los pacientes libres de crisis, quienes fueron clasificados previamente como resistentes a 2 o más fármacos, 52,2% alcanzó libertad de crisis al recibir fármacos antiepilépticos de nueva generación.

Tripathi M, et al (2011) de los Departamentos de Neurología y Neurocirugía del Instituto de Ciencias Médicas de Nueva Delhi en India, realizaron un estudio de casos y controles cuyo objetivo fue identificar

los predictores tempranos de la epilepsia medicamente intratable en el Norte de India. En el período Agosto del 2006 a Diciembre 2008, fueron estudiados 200 pacientes consecutivos con epilepsia intratable (casos) y 200 controles, pareados por edad, con epilepsia bien controlada. Los factores en el análisis univariado fueron: edad de inicio antes de los catorce años (OR 7,92), crisis epilépticas focales (OR 6,27, IC 95%= 2,01-19,60), presencia de déficits neurológicos (OR 19,68, IC 95%= 2,60-148,91), insulto perinatal (OR 11,00, IC 95%= 4,26-28,40), retraso en el desarrollo (OR 13,93, IC 95%= 4,20-46,11), historia de infección del SNC (OR 7,45, IC 95%= 1,67-33,23), crisis febriles (OR 4,33, IC 95%= 1,59-11,79), alta frecuencia inicial de crisis de más de 1 por mes (OR 14,26, IC 95%= 8,76-23,21), ausencia de respuesta al primer FAE (OR 6,71, IC 95%= 3,16-14,28), y neuroimagen cerebral anormal (OR 20,46, IC 95%= 8,18-51,20). En el análisis multivariado los predictores significativos fueron evidencia radiológica de anormalidad estructural cerebral (OR 20,47, IC 95%= 8,18-51,19), no respuesta al primer FAE (OR 19,21, IC 95%= 7,41-49,80), retraso en el desarrollo psicomotriz (OR 9,09, IC 95%= 1,35-61,05), alta frecuencia inicial de crisis epilépticas de más de 01 por mes (OR 6,71, IC 95%= 3,16-14,28), crisis parciales (OR 6,27, IC 95%= 2,01-19,60), crisis febriles (OR 5,66, IC 95%= 1,36-23,49) y edad de inicio antes de los 14 años (OR 3,09, IC 95%= 1,46-6,53).

Moinuddin A, Rahman M, Akhter S, Alam S, y Kawser C (2010) publicaron un estudio de casos y controles realizado en la Unidad de Neurología y desarrollo infantil del Departamento de Pediatría de la Universidad Bangabandhu Sheikh Mujib (BSMMU) en la India, entre Enero 2004 y Diciembre 2005. El objetivo era identificar los factores de riesgo de pobre control de crisis epilépticas en niños de un hospital de tercer nivel. Fueron estudiados 120 niños con epilepsia, los cuales fueron asignados a dos grupos: un grupo con buen control (libre de crisis por más de seis meses: 79 pacientes) y un grupo con mal control de crisis (1 o más crisis por mes en un período \geq 6 meses, y quienes

emplearon al menos dos FAEs diferentes, en dosis óptimas, en monoterapia o en combinación, con cumplimiento adecuado: 41 casos). La edad promedio del grupo controlado y con mal control fue de 79 meses y 40,3 meses, respectivamente. Epilepsia focal se halló en 68% de casos controlados y en 31,8% de los pobremente controlados. La epilepsia sintomática y criptogénica fueron más prevalentes en el grupo de pobre control (57,5%) que en el grupo controlado (53%). El inicio temprano de las crisis, antes del año de vida, se presentó en 25,3% del grupo controlado y en 78% del grupo con pobre control (OR 0,2322, $p=0,0082$). Así mismo, una frecuencia de 1 a más crisis por semana se observó en 43% del grupo controlado y 92,7% del grupo con pobre control (OR 0,1218, $p=0,0032$). Por lo tanto, el inicio de las crisis epilépticas antes del año de vida y una frecuencia de 1 a más crisis por semana fueron encontrados factores de riesgo de epilepsia de difícil control.

Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J y Cassinello-García E (2009) realizaron un estudio tipo cohorte en la Unidad de Neurología Pediátrica del Hospital Torrecárdenas de Almería en España entre 1994-2004, cuyo objetivo fue determinar los factores predictores tempranos para epilepsia refractaria. Criterios de inclusión: niños menores de 14 años con dos o más crisis epilépticas no provocadas en un intervalo de más de 24 horas entre las mismas, siendo incluidos 343 pacientes. Criterio de exclusión: pacientes previamente evaluados en otros centros. El análisis de riesgo para desarrollar epilepsia refractaria fue calculado usando las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Se realizó análisis univariado y multivariado siguiendo el modelo de riesgos proporcionales de Cox con un nivel de significancia estadística de $p<0,05$. El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria fue de 8% a los seis años. Riesgo para síndromes idiopáticos fue del 2%, mientras que en los síndromes no idiopáticos el riesgo fue 38% para pacientes con edad de inicio menor de un año más presencia de más de una crisis durante los primeros seis meses después del diagnóstico, 9% para edad de inicio

menor de un año más presencia de 0-1 crisis durante los primeros seis meses después del diagnóstico, 22% para edad de inicio ≥ 1 año más presencia de más de una crisis durante los primeros seis meses después del diagnóstico, y 3% para edad de inicio ≥ 1 año más 0-1 crisis durante los primeros seis meses después del diagnóstico. Análisis multivariado (Cox): más de una crisis en los primeros seis meses tras el diagnóstico (Hazard Ratio (HR): 4,8; IC 95%: 1,8-13,0; $p=0,002$), edad de inicio menor a un año de edad (HR: 2,6; IC 95%: 1,0-6,9; $p=0,051$), más de cinco crisis previo al inicio del tratamiento (HR: 2,4; IC 95%: 0,8-7,0; $p=0,113$).

Sillanpää M. y Schmidt D. (2009) publicaron un estudio de tipo cohorte prospectivo realizado en los departamentos de Salud Pública y Neurología infantil de la Universidad de Turku en Finlandia y en el grupo de Investigación de Epilepsia en Berlín, Alemania. El objetivo fue determinar los factores predictores de pronóstico clínico a largo plazo y mortalidad en una cohorte de 102 niños que fueron seguidos por 40 años desde su primera crisis epiléptica antes de los 16 años. De los 102 pacientes, 95 (93%) tuvieron una o más de una remisión por año. En contraste, 7 pacientes (7%) nunca tuvieron remisión, siendo su epilepsia considerada farmacorresistente. Dos factores presentes tempranamente en el curso del tratamiento estuvieron asociados con pronóstico adverso. La presencia de crisis epilépticas semanales durante el primer año de tratamiento confirió 8 veces más riesgo de desarrollar epilepsia farmacorresistente, y 2 veces más riesgo de no entrar en remisión, al menos un año. La presencia de crisis semanales antes del tratamiento incrementó discretamente el riesgo de no entrar en remisión. Trece de 102 pacientes (13%) murieron durante el seguimiento. La mortalidad a largo plazo fue 9 veces mayor en pacientes con epilepsia sintomática. La frecuencia inicial de las crisis puede predecir el control de las crisis a largo plazo durante el tratamiento antiepiléptico, pero no la mortalidad. Sin embargo, la etiología es un predictor de ambos, el pronóstico de control de las crisis y la mortalidad, en epilepsia infantil de reciente inicio.

Sillanpää M. y Schmidt D. (2008) desarrollaron un estudio prospectivo poblacional cuyo objetivo era demostrar si la presencia de crisis recurrentes (en salvas) estaba asociada con epilepsia refractaria y mayor mortalidad en pacientes con epilepsia de inicio en la infancia. Se incluyó 120 pacientes quienes fueron seguidos desde el inicio de la enfermedad (edad promedio: 37 años, desviación estándar: 7,1, mediana: 40, rango: 11-42). 26 pacientes (22%) registraron crisis recurrentes (en salvas). 14 presentaron crisis en salvas pretratamiento, incluyendo 10 pacientes que las presentaron como primera crisis, y en 12 las crisis en salvas se presentaron durante el tratamiento. En estos últimos el primer episodio se presentó después de 16 años de tratamiento. Así mismo, los pacientes que tuvieron crisis en salvas presentaban una frecuencia de crisis de 01 por semana al inicio de la enfermedad comparado a los pacientes sin dicha condición (63% versus 32%, $p=0,0178$). Los pacientes que presentaron crisis en salvas durante el tratamiento tenían una mayor asociación con epilepsia farmacorresistente en comparación con aquellos que no tuvieron dichas crisis (42% versus 13%; $p=0,0102$), y tenían una tasa menor de remisión en los cinco años siguientes ($p=0,0039$). Además, el riesgo de muerte fue mayor entre los pacientes que tuvieron crisis en salvas durante la administración del tratamiento en comparación a los que no presentaron dichas crisis (42% versus 14%; $p=0,0299$ con el test exacto de Fisher). El riesgo relativo para pacientes con crisis recurrentes (en salvas) fue 3,49 (IC 95%: 1,25-9,78). En contraste, los pacientes con crisis recurrentes previas al inicio del tratamiento versus aquellos que no las presentaron no mostraron una diferencia en el pronóstico o riesgo de mortalidad.

Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills G y Brodie M (2007), desarrollaron un gran estudio tipo cohorte prospectivo en la unidad de epilepsia de la División de Ciencias Médicas y Cardiovasculares del Hospital Occidental de Glasgow, Escocia (Reino Unido), cuyo objetivo fue identificar los

factores clínicos predictores de farmacoresistencia. En este estudio fueron analizados 780 pacientes con epilepsia de reciente inicio quienes fueron seguidos por 20 años para investigar los factores clínicos predictores de farmacoresistencia. Los pacientes fueron divididos en dos grupos: aquellos que cuyas crisis estaban controladas en al menos los últimos doce meses de seguimiento (462), y aquellos cuyas crisis permanecieron refractarias al tratamiento (318). El número de crisis pretratamiento fue mayor en pacientes no controlados. Los pacientes que presentaron más de 10 crisis previo al inicio de la terapia tenían 2 veces más riesgo de desarrollar epilepsia refractaria. Los análisis de regresión logística uni y multivariada demostraron que la farmacoresistencia estuvo también asociada con: historia familiar de epilepsia (OR_{AJ} 1,89, IC 95%= 1,15-3,00), crisis febriles previas (OR_{AJ} 3,36, IC 95%= 1,58-7,18), trauma craneoencefálico como causa de la epilepsia (OR_{AJ} 2,73, IC 95%= 1,59-4,69), uso intermitente de drogas recreacionales (OR_{AJ} 4,26, IC 95%= 2,03-8,94), y comorbilidad psiquiátrica previa o concurrente, particularmente depresión (OR_{AJ} 2,17, IC 95%= 1,33-3,55). No fueron hallados como factores predictores de pobre pronóstico: género, déficit neurológico y retraso mental.

Algunos estudios han centrado su atención en la causa de la epilepsia como factor pronóstico de recurrencia. Así tenemos al grupo de la Unidad de Epilepsia del Departamento Universitario de Medicina y Terapéutica del Hospital Occidental de Glasgow, Escocia constituido por los Dres. Stephen L., Kwan P., y Brodie M. (2001), quienes condujeron un estudio prospectivo para evaluar la respuesta del FAE en pacientes con epilepsia focal asociada a diversas causas. Fueron evaluados 550 pacientes, adolescentes y adultos con epilepsia focal tratada con FAE quienes fueron sometidos a estudio de neuroimagen (resonancia magnética). Dichos pacientes fueron evaluados desde 1984 en un único centro, siendo más del 70% de los mismos pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico. Ningún caso fue sometido a cirugía de epilepsia. Se encontró que la mayoría de pacientes con epilepsia focal estuvo libre

de crisis con FAE, siendo que las crisis relacionadas a esclerosis mesial temporal tuvieron peor pronóstico (42% de casos, $p < 0,01$). Entre los pacientes libres de crisis aquellos con esclerosis mesial temporal fueron quienes precisaron más de un FAE comparados con otras etiologías (48 vs 35%; $p < 0,05$). No hubo diferencia en el pronóstico entre pacientes con epilepsia sintomática y criptogénica.

Un estudio muy importante en este tema es el publicado por los autores Kwan P. y Brodie M. en el año 2000 cuyo diseño fue cohorte prospectivo y se realizó en la Unidad de Epilepsia del Departamento Universitario de Medicina y Terapéutica del Hospital Occidental de Glasgow, Escocia. El objetivo era identificar los factores asociados a un pobre control de las crisis epilépticas. Se estudiaron 525 pacientes entre 9-93 años, quienes fueron diagnosticados, tratados y seguidos en un único centro entre 1984 y 1997. La epilepsia fue clasificada como idiopática (presunta base genética), sintomática (resultante de anormalidad estructural), o criptogénica (causa desconocida). Los pacientes fueron considerados libres de crisis ante una ausencia de las mismas de por lo menos un año. La prevalencia de crisis persistentes fue mayor en pacientes con epilepsia sintomática o criptogénica que en aquellos con epilepsia idiopática (40 vs. 26%, $P = 0,004$) y en aquellos que tuvieron más de 20 crisis antes del inicio del tratamiento en comparación con aquellos que tuvieron el antecedente de fiebre (51 vs 29%, $P < 0,001$). La tasa de libertad de crisis fue similar en pacientes tratados con una única droga clásica (67%) y en los tratados con una única droga nueva (69%). Entre los 470 pacientes no tratados previamente, 222 (47%) estuvieron libres de crisis durante el tratamiento con el primer fármaco antiepiléptico, y 67 (14%) con un segundo o tercer fármaco. En 12 pacientes (3%) la epilepsia fue controlada con dos fármacos. Entre los pacientes que no respondieron al primer fármaco antiepiléptico, el porcentaje de libertad de crisis fue mucho menor si la falla al tratamiento se debió a falta de eficacia (11%) que si lo era debido a intolerancia a la medicación (41%) o a una reacción idiosincrática (55%).

Otro grupo de estudio de la Unidad de Epilepsia del Hospital de la Salpêtrière en París, Francia formado por los doctores: Semah F., Picot M., Adam C., Broglin D., Arzimanoglou A., Bazin B., Cavalcanti D. y Baulac M. (1998), publicó un estudio observacional cuyo objetivo era determinar el valor pronóstico del tipo de epilepsia y síndrome epiléptico en la recurrencia de las crisis epilépticas. Estudió un total de 2200 pacientes adultos ambulatorios, con un seguimiento de 1-7 años. 22% de los pacientes presentaban una epilepsia generalizada, 62% epilepsia parcial, y 16% una epilepsia indeterminada. Entre los resultados del estudio están que el control de crisis (más de un año sin crisis) se obtuvo en: 82% de los casos de epilepsia generalizada idiopática, 35% de casos con epilepsia parcial sintomática, 45% de aquellos con epilepsia parcial criptogénica, y 11% de los portadores de una epilepsia parcial asociada a esclerosis hipocámpal. La epilepsia del lóbulo temporal fue la epilepsia parcial más refractaria con solo un 20% de pacientes libres de crisis, comparado a 36% de casos con epilepsia extratemporal. En pacientes con epilepsia parcial, la esclerosis hipocámpal, las disgenesias cerebrales, y la patología dual (esclerosis hipocámpal y otra lesión) se asociaron a una tasa baja de libertad de crisis (11%, 24%, y 3% respectivamente). No se halló diferencia significativa, en lo referente a control de crisis, entre pacientes con epilepsia extratemporal y aquellos con epilepsia del lóbulo temporal sin esclerosis hipocámpal.

En la revisión bibliográfica realizada por el investigador no se han encontrado estudios procedentes de Latinoamérica.

2.3. Bases Teóricas:

La llegada del siglo XX marcó el desarrollo de enormes progresos para el manejo de los pacientes con epilepsia, como no había ocurrido en el

pasado. La mentalidad humana logra desprenderse del lastre mágico y religioso que le había impedido despegar y comienza una carrera científica que no se puede comparar con nada de lo hecho en los veinte siglos anteriores. Se considera a la epilepsia no como una enfermedad, sino como una condición y su manejo no se limita a evitar la aparición de las crisis, sino también a intervenir a nivel molecular para mejorar la calidad de vida de los pacientes. En 1929, el psiquiatra Hans Berger registró por primera vez las corrientes eléctricas del encéfalo descubriendo el electroencefalograma, que es el examen paraclínico indicado en el estudio de la epilepsia. En 1931 Otrid Forester realiza la primera cirugía de epilepsia resecando cicatrices cerebrales y en 1934 Wilder Penfield introduce la técnica quirúrgica para la epilepsia. En 1952 Erna y Frederick Gibbs publican un atlas de electroencefalografía y en 1955 Symonds establece que las crisis focales son diferentes a las convulsiones centrales y utiliza el electroencefalograma para su clasificación. En 1960 William Lennox establece que la epilepsia es un disturbio de los ritmos normales del cerebro. En 1969 es introducida la tomografía axial computarizada (TAC) por Godfrey Hounsfield, la cual es utilizada para evidenciar lesiones focales que pueden producir crisis epilépticas (Fandiño J., 2000).

La definición de epilepsia ha sido controvertida por las diferentes escuelas neurológicas a través de las últimas cinco décadas, no siendo hasta 1973 que la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicaron un diccionario de Epilepsia en el que se define a ésta como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas. En 1998, Pedro Ortiz define crisis epiléptica como un desorden transitorio de la actividad personal que comienza súbitamente y dura unos pocos segundos o minutos, debido a una disfunción latente de ciertas redes neurales de la corteza cerebral, causadas a su vez por diversas condiciones patológicas

locales. Así mismo, refiere que el síntoma o los síntomas, objetivos o subjetivos, de naturaleza motora, psíquica inconsciente o psíquica consciente expresan un estado transitorio de sincronización anormal de la actividad funcional de las redes corticales del cerebro.

En el año 2005, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y el Bureau Internacional para la Epilepsia (IBE) la definen como una alteración del cerebro caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales, siendo necesaria la aparición de al menos una crisis epiléptica. En la práctica, esta definición suele aplicarse como la aparición de dos crisis no provocadas con más de 24 horas de separación. Así mismo, se definió crisis epiléptica como la presencia transitoria de síntomas y/o signos debidos a una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro.

En el 2014 la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) aceptó las recomendaciones de su grupo de trabajo para modificar la definición práctica de la epilepsia en aquellas circunstancias especiales que no responden al criterio de dos crisis no provocadas. El grupo de trabajo propuso que la epilepsia es una enfermedad cerebral definida por cualquiera de las situaciones siguientes: (1) aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación > 24 horas; (2) aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo de recurrencia general (al menos el 60%) después de dos crisis no provocadas; (3) diagnóstico de un síndrome epiléptico (Fisher et al., 2014).

Los avances en biología molecular han aclarado los mecanismos básicos de la descarga epiléptica, particularmente en relación a los fenómenos sinápticos, tanto de tipo inhibitorio (GABA) o bien de tipo excitatorio (Glutamato-NMDA-, Aspartato), que han permitido conocer mejor la

relación de lo que se llama una verdadera epilepsia con crisis recurrentes y fenómenos convulsivos aislados o sin relación a una patología, como puede presentarse en las llamadas crisis febriles o también determinar la posible asociación de epilepsia con trastornos de tipo psiquiátrico como son las psicosis, los trastornos de personalidad y por otro lado la posible asociación (comorbilidad) de padecimientos de tipo paroxístico o recurrente como sería la migraña y algunos trastornos del sueño.

Al presente existen diferentes estrategias que se utilizan para generar varios tipos de crisis epilépticas correspondiendo a modelos experimentales los cuales se dividen en agudos y crónicos. Los modelos agudos se inducen por la aplicación de drogas convulsivantes o por estimulación eléctrica, mientras que los modelos crónicos reproducen de mejor forma la fisiopatología de la epilepsia de los humanos, aunque requieren de mayor trabajo y cuidados. Ambos tipos de modelos, agudos y crónicos pueden producir crisis focales y/o generalizadas. Sin embargo, debido a que la epilepsia se caracteriza por la recurrencia de manifestaciones ictales a lo largo del tiempo, solamente los modelos que reproducen esa condición se consideran modelos de epilepsia. Entre los modelos de las crisis parciales se encuentran los producidos por la aplicación de metales, la pilocarpina, la toxina tetánica, el ácido caínico y el "*kindling*" eléctrico. Este último constituye un fenómeno por el cual se inducen crisis epilépticas en respuesta a la aplicación de estímulos eléctricos inicialmente subumbrales en áreas cerebrales susceptibles, como es el sistema límbico. El "*kindling*" se asocia a cambios electrográficos y conductuales que inicialmente se restringen al sitio de estimulación y que de manera progresiva se propagan a otras áreas cerebrales y culminan en crisis generalizadas (Racine RJ., 1972). Una vez presentadas de manera consecutiva las crisis generalizadas tipo "*kindling*", los animales presentan permanentemente un umbral bajo a las mismas. El "*kindling*" es un modelo adecuado para estudiar la epileptogénesis, además de que reproduce varias características de la epilepsia del lóbulo temporal, como es la presencia de espigas límbicas interictales. Al igual que otros modelos de epilepsia del lóbulo temporal, el

“kindling” presenta cambios morfológicos como la rearborización de las fibras musgosas del hipocampo (Sloviter RS., 1994).

Entre los modelos de las crisis epilépticas generalizadas se encuentra la administración de penicilina en gatos y crisis de ausencia en ratas de Estrasburgo (GAERS).

Es importante mencionar que los modelos crónicos de epilepsia han proporcionado información de cómo un evento epiléptico agudo puede generar cambios epileptógenos. Una de las estructuras más estudiadas al respecto es el hipocampo, cuyo estado permanente de alta excitación tanto en modelos experimentales como en humanos con epilepsia se explica por dos fenómenos: la producción de células en canasta latentes y por la reorganización sináptica excitadora (Sloviter RS., 1991)

Así mismo, se sabe que el cerebro inmaduro es más susceptible a la producción de crisis epilépticas, pero presenta mayor resistencia al daño neuronal inducido por las mismas (Sperber EF., 1992). A diferencia de los animales adultos, los animales jóvenes presentan mayor susceptibilidad a presentar crisis epilépticas a dosis bajas de sustancias convulsivantes y durante el período postictal, durante el cual normalmente el animal está refractario a crisis subsecuentes. Algunas estructuras que están involucradas en la expresión de crisis epilépticas en el cerebro adulto no son activadas por las crisis epilépticas en el cerebro inmaduro, como es la sustancia negra, la cual juega un papel antiepiléptico en el cerebro adulto. Esta estructura no se activa en el cerebro inmaduro, hecho que se asocia a la facilidad de producción de crisis clónico-tónicas en los animales jóvenes (Albala BJ., 1984). Al presente se requiere investigar si las anomalías inducidas por la epilepsia en etapas tempranas persisten a lo largo de la vida del sujeto, y si la presencia de factores neuroprotectores presentes en las fases tempranas juegan un papel importante en la baja vulnerabilidad del sistema nervioso inmaduro al daño neuronal producido por la epilepsia.

Los fármacos antiepilépticos de primera generación o “clásicos” se incorporaron al tratamiento antiepiléptico entre los años 1912 a 1963. Es muy importante considerar que manejando en forma óptima estos fármacos se logrará controlar totalmente las crisis en el 60% de los pacientes portadores de epilepsia. Los barbitúricos se descubrieron en 1864, siendo el Fenobarbital el primero sintetizado para el manejo de la epilepsia (1912). En 1938 Merrit y Putnam descubrieron la Difenilhidantoína cuyas cualidades para el manejo de las crisis tanto focales como generalizadas comenzaban a ser reconocidas (Klitgaard H., 2005). Desde 1970 los laboratorios farmacéuticos iniciaron programas de investigación con control de calidad y se comercializan fármacos tan importantes como la Carbamacepina. En Estados Unidos se aprobó en 1978 la utilización de Valproato después de 10 años de ser utilizado en Europa. En los últimos diez años se han incorporado una serie de nuevos fármacos antiepilépticos tales como: Oxcarbacepina, Lamotrigina, Gabapentina, Levetiracetam, etc, y en la actualidad con el advenimiento de la biología molecular, se están desarrollando nuevos fármacos antiepilépticos basados en el estudio de los receptores a nivel cerebral.

Sólo en los últimos 150 años los procedimientos quirúrgicos comenzaron a tener una base científica, con el desarrollo de la neurofisiología y el avance tecnológico en las técnicas quirúrgicas y diagnósticas. La cirugía aplicada en forma científica al tratamiento de la epilepsia solo se inició en la segunda mitad del siglo XIX. Para ello fue esencial el desarrollo de la fisiología, en especial la localización cortical, favorecida por la experimentación animal y la neuropatología. Así mismo, influyó significativamente el avance en las técnicas operatorias, incluida la instrumentación y por supuesto el desarrollo de la anestesia y la profilaxis de complicaciones infecciosas.

La cirugía de epilepsia se ha caracterizado por una evolución ondulante con períodos en los que el interés surgió de manera importante, para después disminuir y resurgir con mayor ímpetu y mejores conocimientos.

En estos períodos se pone de manifiesto una estrecha vinculación entre el desarrollo experimental y clínico, además del desarrollo de técnicas y tecnologías diagnósticas. El beneficio ha sido muy importante; sin embargo, es relevante mencionar que el éxito tan variado en los diferentes centros depende de los siguientes elementos claves: determinar si la epilepsia es de difícil control (refractaria), localización precisa de la zona epileptogénica y bajo riesgo de déficit postoperatorio (Campos M., 2004).

Es indispensable pues, conocer todos los aspectos expuestos previamente para poder analizar un padecimiento como la Epilepsia, que es multifactorial, tanto desde el punto de vista molecular, genético y ambiental, lo cual ha sido causa de controversias, necesarias para crear un consenso universal, así como un criterio uniforme, que permita determinar la magnitud y la trascendencia del fenómeno epiléptico. A pesar de los grandes avances generados en las últimas décadas en los aspectos de: diagnóstico y clasificación de los síndromes epilépticos, la identificación de factores de riesgo y tratamiento farmacológico y el incremento de programas de educación social y profesional, aún se debe trabajar mucho para cumplir con la más ambiciosa promesa de la profesión médica que es ofrecer a cada paciente el mejor tratamiento posible de acuerdo a su condición, siendo probablemente la epilepsia uno de los padecimientos que mejor ilustran la complejidad de esta promesa por múltiples factores de tipo biológico, social, económico e incluso político, bastando recalcar que el paciente se ve afectado no solamente por el efecto de las crisis y los medicamentos sobre su propio organismo, sino por el efecto que la enfermedad, tan estigmatizada, produce sobre su entorno.

2.3.1. *Epilepsia Refractaria*

2.3.1.1. Generalidades.

La epilepsia de difícil control o refractaria a tratamiento farmacológico se define, como aquella epilepsia diagnosticada correctamente que presenta un control insatisfactorio de las crisis con el uso de fármacos antiepilépticos (FAEs), tanto en monoterapia como en las combinaciones razonablemente posibles, en dosis máximas que no ocasionen efectos secundarios incapacitantes, y durante un tiempo suficiente para asegurar su ineficacia (algunos estudios consideran un período de dos años). Por lo tanto, es aquella que provoca imposibilidad del paciente para llevar un estilo de vida acorde a su capacidad individual por la presencia de las crisis, efectos secundarios del tratamiento y/o problemas psicosociales (Berg AT, 2006).

Las personas con epilepsia refractaria presentan discapacidad y alteración en su calidad de vida porque las crisis son apenas la punta del “iceberg”, mientras que el problema psicosocial permanece oculto. Por ello es indispensable que el manejo del paciente con epilepsia sea integral e interdisciplinario, tanto en el aspecto médico, como en el psicológico y el social con el fin de ofrecerle todas las opciones de tratamiento necesarias, dentro de un contexto de adecuada calidad de vida y de limitaciones como pueden ser entre otras, los sistemas de salud actuales. De ahí la importancia de que la evaluación de los pacientes con epilepsia refractaria se haga dentro de un programa especialmente diseñado (Medina M, 2004, p. 368).

Aproximadamente, una cuarta parte de los pacientes con epilepsia padece una epilepsia refractaria, y aunque puede remitir en el tiempo, la reaparición de las crisis epilépticas es

frecuente, sugiriendo un curso fluctuante. Su identificación es de suma importancia para optimizar, dentro de lo posible, el tratamiento farmacológico, y, si existe indicación, propiciar la cirugía u otras alternativas terapéuticas no farmacológicas.

La Comisión de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) para Estrategias Terapéuticas (consenso por el Grupo de Trabajo ad hoc de la Comisión de ILAE, 2010) definió como Epilepsia Refractaria a fármacos antiepilépticos (FAE) “aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos ensayos de FAE, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis”, es decir, que no presenta crisis epilépticas durante un periodo, como mínimo, triple al mayor intervalo intercrisis pretratamiento o 12 meses, lo que sea mayor (Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie M, Hauser W, Mathern G et al, 2010).

Para valorar si un ensayo terapéutico es “adecuado”, condición necesaria para poder definir al paciente como resistente a los FAE, se han de valorar los siguientes aspectos (Carreño M, Aparicio J, Sierra A, Aceituno A, Pintor L, Bargalló N et al, 2012): perfil apropiado (tipo de epilepsia, tipo de crisis), modo de aplicación (formulación, dosis, intervalo de dosis, cumplimiento terapéutico y escalada de dosis a fin de encontrar una dosis clínicamente efectiva), tiempo de exposición (seguimiento del paciente durante un periodo mínimo de tiempo para determinar si el FAE ha sido útil o no en el control de las crisis epilépticas), eficacia-toxicidad (registro adecuado de frecuencia de las crisis epilépticas y de los efectos adversos ocurridos durante el ensayo terapéutico), e interrupción (causas de retirada del FAE, si se produce).

2.3.1.2. Causas de error en la consideración de la epilepsia refractaria.

Es aconsejable que aquellos pacientes con una ER sean evaluados en una unidad o centro especializado, para excluir las diferentes causas de pseudofarmacorresistencia, así como para valorar las mejores opciones terapéuticas en el paciente con ER (Kwan P, Schachter S, Brodie M, 2011). Los principales aspectos que se han de valorar para evitar diagnosticar de forma errónea a un paciente con ER implicarán:

- a. Asegurar el diagnóstico de epilepsia frente a otros eventos paroxísticos de origen no epiléptico. En este sentido, la realización de la monitorización por video-electroencefalografía (MVEEG) resulta fundamental en la caracterización de los episodios. Así, hasta un 20-25 % de los pacientes que son remitidos a un centro especializado en ER no tienen epilepsia. Las entidades que con más frecuencia se confunden con crisis epilépticas y en las que cabe plantearse el diagnóstico diferencial son: síncope, eventos paroxísticos de origen psicógeno (pseudocrisis), trastornos del sueño, patología vascular cerebral, amnesia global transitoria, migraña, movimientos anormales, y vértigo.
- b. Caracterización inadecuada del tipo de crisis epiléptica, que no permita optimizar el tratamiento con FAE que recibe el paciente. Es importante diagnosticar al paciente de la forma más precisa posible, pues el tratamiento se decide en función del tipo de crisis y del tipo de epilepsia. No todos los tipos de epilepsia responden al mismo FAE; de hecho,

existen FAE eficaces en cierto tipo de crisis que agravan otros. Así pues, tanto el error diagnóstico en el tipo de epilepsia como la selección inadecuada de un FAE para un determinado tipo de crisis pueden dar lugar a una mala respuesta terapéutica, con la persistencia de las crisis e incluso aumentando su frecuencia o provocando nuevos tipos de crisis, que dan lugar a la falsa impresión de que el paciente padece una ER (Sazgar M, Bourgeois B, 2005).

- c. Empleo de FAE a dosis insuficiente o no alcanzar la dosis máxima tolerada.
- d. Presencia de algunos factores que dificultan el control de las crisis epilépticas: privación de sueño, presencia de enfermedades intercurrentes, consumo de alcohol u otras drogas, cambios hormonales o interacciones farmacológicas o el incumplimiento de la medicación (puede llegar al 25 %). (Faight R, Weiner J, Guérin A, Cunnington M, Duh M, 2009)

2.3.1.3. Mecanismos responsables

La resistencia farmacológica en la epilepsia se debe a mecanismos farmacocinéticos o farmacodinámicos.

Los mecanismos farmacocinéticos se caracterizan por impedir que las concentraciones del fármaco alcancen el sitio de acción. Entre ellos están: administración inadecuada de dosis (pseudoresistencia); nivel sérico subterapéutico, a pesar de dosis adecuadas; y nivel sérico en límite terapéutico, pero con concentración insuficiente del principio activo en el parénquima cerebral.

Los mecanismos farmacodinámicos son aquellos que alteran la acción de los fármacos en sus lugares de acción, en el sistema nervioso central (dianas), a pesar de niveles séricos y concentraciones adecuados en el parénquima cerebral. Las alteraciones farmacodinámicas pueden ocurrir en las sinapsis o en los lugares efectores ubicados en la membrana neuronal (canales iónicos, receptores). Se sugieren tres hipótesis que explican las posibles alteraciones farmacodinámicas:

1ª Hipótesis del transportador.

En el foco epiléptico existe un incremento de la expresión de proteínas que transportan fármacos, especialmente la glicoproteína-P (PgP), secundario a cambios adquiridos en el foco epileptógeno o en relación a una variación genética del gen que la codifica. El estado de refractariedad a los medicamentos se debe a una sobreexpresión del gen de resistencia a múltiples fármacos y de la proteína codificada por dicho gen (glicoproteína-P). La PgP es una proteína dependiente de ATP, la cual exporta fármacos y material tóxico de las células al torrente sanguíneo, existiendo por lo tanto transporte del fármaco fuera del foco epileptógeno. Estas proteínas se expresan predominantemente en células endoteliales y en astrocitos regulando la capacidad de paso de los fármacos antiepilépticos a través de la barrera hematoencefálica y la barrera sangre-LCR. Es posible que la administración intracerebral de ciertos inhibidores de la PgP, como el verapamil, eviten el transporte de los fármacos antiepilépticos del medio extracelular al torrente sanguíneo y finalmente se facilite su acción a nivel cerebral.

2ª Hipótesis de modificación de “blancos farmacológicos”

Se producen cambios en los niveles de receptores o canales iónicos a nivel celular dentro del área epileptógena, lo que la vuelve menos susceptible a los fármacos antiepilépticos. Esta hipótesis de modificación de “blancos farmacológicos” sugiere que alteraciones intrínsecas (genéticas) y/o adquiridas (relacionadas con la enfermedad) de la estructura, la funcionalidad o de ambas, de los blancos de los fármacos antiepilépticos en las regiones cerebrales epileptógenas, reducen los efectos del fármaco. Estos “blancos” incluyen los canales iónicos y los receptores. Por ejemplo, se han observado cambios en los canales de sodio dependientes de voltaje y los canales de calcio, así como en los receptores GABA-A, lo que conduce a la reducción de la eficacia de varios fármacos antiepilépticos.

3ª Hipótesis denominada modelo de gravedad intrínseca de la epilepsia.

Esta propone que existe una continuidad en la severidad de la enfermedad, lo que determina su respuesta relativa a la medicación. Estudios demuestran que una frecuencia elevada de crisis epilépticas en la fase inicial de la epilepsia constituye el factor de riesgo dominante que interviene en la posibilidad de la remisión de las crisis y supera la contribución de otros factores relacionados con el pronóstico, incluyendo la etiología de la epilepsia, el tipo de crisis, los hallazgos en el electroencefalograma o de la neuroimagen. Estos datos apoyan el modelo de gravedad intrínseca de la epilepsia, que trata de explicar el fracaso de los fármacos antiepilépticos evaluando diferencias en la

severidad de la epilepsia dadas por la frecuencia de las crisis epilépticas durante las primeras fases de la enfermedad (Zavala C., 2011).

2.3.2. Factores Asociados a Epilepsia Refractaria

Varios estudios prospectivos han identificado factores pronósticos de las epilepsias. El conocimiento de estos factores permite sospechar de forma precoz qué pacientes epilépticos pueden mostrar con mayor probabilidad la resistencia a FAE y de esta forma estar alerta para optimizar la terapéutica y/o utilizar otras formas de tratamiento, si están indicadas. Estos factores son múltiples, estando muchos de ellos interrelacionados entre sí. Entre ellos están los siguientes:

2.3.2.1. Relacionados con las crisis epilépticas.

El inicio de las crisis epilépticas dentro de los dos primeros años de vida (Berg A, Levy S, Novotny E, Shinnar, 1996) y una elevada frecuencia inicial (excepto ausencias) (Berg A, Shinnar S, Levy S, Testa F, Smith-Rapaport S, Beckerman B, 2001) conllevan un pronóstico adverso. Ciertas variedades de crisis son particularmente rebeldes a los FAE, como las crisis parciales complejas con o sin generalización secundaria (Crawford PM, 2000, p. 25-40), las crisis atónicas, ausencias atípicas y mioclónicas (Sillampää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S, 1998), y tónicas en niños (Ko TS, Holmes GL, 1999). Padecer varios tipos diferentes de crisis epilépticas, cursar en salvas y generar estados epilépticos vaticinan un

mal pronóstico, así como la existencia de antecedentes familiares de epilepsia (Elwes R, Johnson A, Shorvon S, Reynolds E, 1984).

2.3.2.2. Relacionados con el síndrome epiléptico y etiología.

Se ha demostrado que la probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria depende de forma significativa del síndrome epiléptico y de la etiología. Un estudio epidemiológico prospectivo con 525 pacientes comprendidos entre 9 y 93 años de edad, seguidos durante 13 años, diagnosticados de epilepsia de reciente inicio, en el que se consideró como libres de crisis a aquellos en los que se conseguía un control completo durante al menos un año, demostró que un 63% estaban libres de crisis durante el tratamiento o tras la suspensión de éste. La prevalencia de crisis epilépticas persistentes fue más alta en pacientes con epilepsia sintomática o criptogénica que en los pacientes con epilepsia idiopática (40% versus 26%). Otros estudios, han demostrado igualmente que los pacientes con epilepsias focales presentan más riesgo de cursar con ER que los que padecen epilepsias generalizadas. En un estudio realizado con 2200 pacientes seguidos durante un periodo comprendido entre 1 y 7 años, se consiguió el control completo de crisis en el 82% de pacientes con epilepsia generalizada idiopática, en el 45% de epilepsia parcial criptogénica y en el 35% con epilepsia parcial sintomática. Así mismo, la epilepsia del lóbulo temporal fue la más refractaria de las epilepsias parciales, estando controlados de las crisis epilépticas tan solo el 20%, que disminuía a un 11% cuando era debida a esclerosis de hipocampo. En las epilepsias extratemporales el porcentaje ascendía a un 36%, aunque no se encontró diferencia

significativa con las epilepsias del lóbulo temporal sin esclerosis de hipocampo. Igualmente, determinados síndromes epilépticos de la infancia, como el síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónica severa y otras, son muy proclives a ser refractarios (Aicardi J et al, 1997, p. 1325-31). La existencia de lesión estructural es de valor pronóstico negativo, si bien, algunas etiologías y ciertas lesiones, son más inductoras de refractariedad que otras, sobre todo la esclerosis temporal mesial, displasias corticales, ciertos tumores neurogliales y otros. La hipoxia perinatal o agresiones cerebrales que provocan crisis neonatales, pueden provocar epilepsia en edades tardías, en alrededor del 30% de pacientes. La epilepsia postraumática se suele asociar con mal pronóstico, ya que se consigue el control de las crisis solo en un tercio de los pacientes, a diferencia de la epilepsia debida a gliosis por lesiones vasculares, donde se controlan alrededor de 2/3 de los pacientes, lo que sugiere que la naturaleza de la lesión condiciona el pronóstico. La presencia de déficit neurológico en niños, especialmente si está asociado con retraso mental, es indicativo de un peor pronóstico, siendo este efecto menos pronunciado en adultos. Existen estudios que relacionan la comorbilidad psiquiátrica y el deterioro de memoria con ER.

Cabe resaltar el papel de las convulsiones febriles y particularmente el estado epiléptico febril en el desarrollo de epilepsia y su posterior intratabilidad. Existe una hipótesis que los hallazgos agudos en resonancia magnética predicen el desarrollo de esclerosis mesial temporal. VanLandingham y colaboradores demostraron alteraciones agudas en resonancia magnética luego de crisis febriles prolongadas en niños (VanLandingham et al, 1998). Estos hallazgos consistieron en aumento de señal en T2 y en el volumen del

hipocampo, lo cual fue seguido por retracción del mismo en estudios posteriores. Estas observaciones iniciales revelan la posibilidad que las alteraciones agudas en la RMN podrían predecir el desarrollo de epilepsia con esclerosis mesial temporal (Provenzale et al., 2008). Una interesante área desarrollada por un estudio que busca las consecuencias a largo plazo del estado epiléptico febril (FEBSTAT) es la relacionada al posible rol de la infección por el virus del Herpes humano tipo 6B (HHV-6B) en la causa de epilepsia intratable. El examen patológico reveló la presencia de infección por HHV-6. La presencia de HHV-6B también fue detectada en especímenes quirúrgicos de pacientes sometidos a lobectomía temporal por crisis intratables, mas no en controles (Fotheringham et al., 2007). La hipótesis es que la infección aguda con HHV-6B podría predisponer al desarrollo de esclerosis temporal mesial y finalmente epilepsia de carácter intratable.

2.3.2.3. Relacionados con anomalías electroencefalográficas

Del mismo modo son predictivos de ER determinados patrones electroencefalográficos que traducen el múltiple origen de las descargas o el daño cerebral subyacente, que se manifiesta como un enlentecimiento basal generalizado o focal del trazado (Berg A, Shinnar S, Levy S, Testa F, Smith-Rapaport S, Beckerman B, 2001) y la persistencia de la actividad epileptiforme a pesar del tratamiento (Rodin E, Klutke G, Chayasirisobohn S, 1982).

2.3.2.4. Relacionados con el tratamiento.

No obstante, la consideración definitiva de ER depende exclusivamente del fracaso tras utilizar los FAE adecuados. Ya la resistencia al tratamiento prescrito en primera instancia presagia el desastre (Kwan P, Brodie M, 2000); también el haber sufrido gran número de crisis antes de iniciar la medicación (Regesta G, Tanganelli P, 1999), una dilatada historia de epilepsia activa sin remisión (Aicardi J et al, 1997, p. 1325-31) y, desde luego, haber ensayado sin resultado un número importante de FAE (Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group, 1991) vaticinan un mal pronóstico.

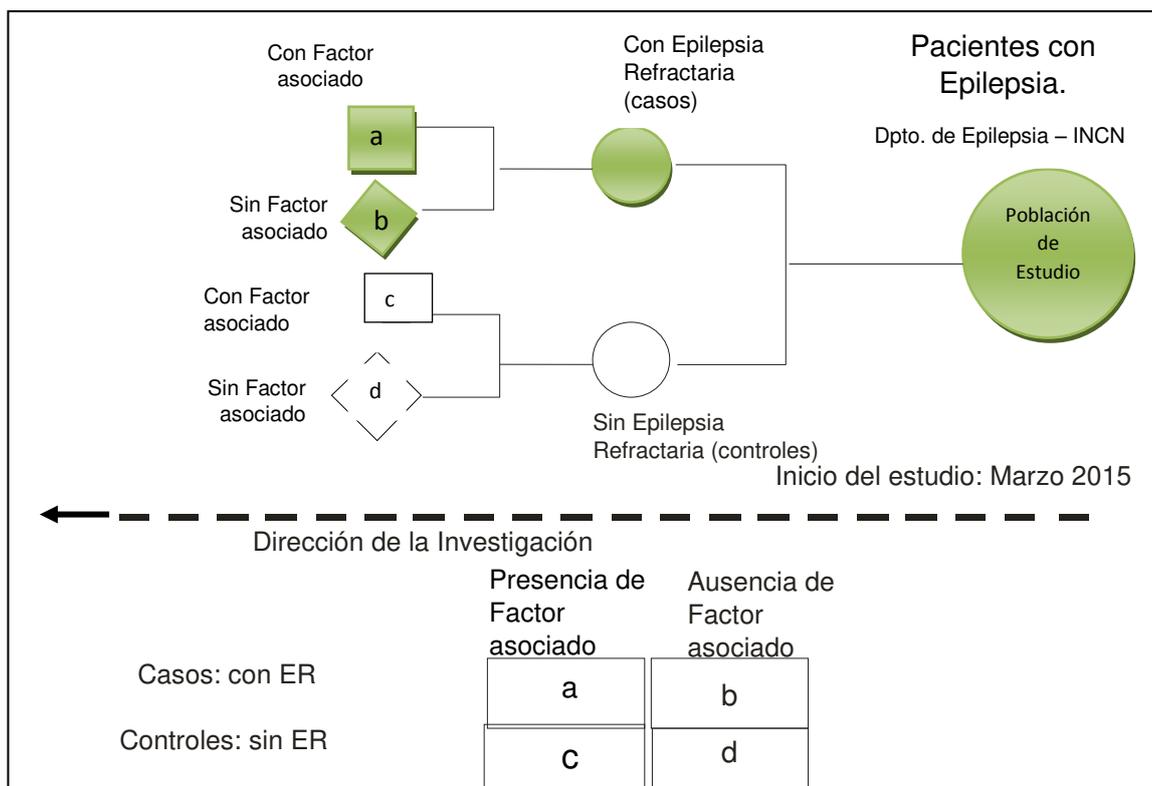
La asociación de varios factores de los anteriormente descritos incrementa la probabilidad de desarrollar ER, y de esta forma se puede pronosticar la refractariedad pocos meses después del diagnóstico e inicio del tratamiento. Ahora bien, no se puede predecir con seguridad una evolución hacia una ER crónica en un paciente determinado, siendo necesarios más estudios bien diseñados para detectar los factores predictivos de riesgo en los distintos grupos sindrómicos y etiológicos, para conocer el pronóstico preciso en estos procesos. Además, determinados pacientes pueden seguir un curso recurrente-remitente y algunos tras un periodo inicial tórpido remitir, y otros con un curso inicial bueno evolucionar tardíamente a una ER. Así, en un estudio realizado con 144 niños con todo tipo de epilepsia, seguidos durante un tiempo medio de 37 años, 47 pacientes (32,6%) no estaban libres de crisis en los 5 últimos años, al finalizar el tiempo de análisis, y de éstos, 27 (18,7%) fueron resistentes a FAE a lo largo de todo el seguimiento, mientras que 20 (13,9% del total de pacientes), siguieron un curso fluctuante

en cuanto a la aparición recurrente de las crisis y no estaban en remisión al final del periodo de estudio, si bien habían tenido uno o más periodos de remisión de crisis epilépticas durante el seguimiento.

CAPITULO 3: METODOLOGIA

3.1. Tipo y Diseño de Investigación.

Estudio de tipo observacional, analítico, de casos y controles.



3.2. Unidad de Análisis.

Paciente con Epilepsia Refractaria

Paciente sin Epilepsia Refractaria

3.3. Población de Estudio.

Pacientes adultos con diagnóstico de epilepsia en sus distintas formas admitidos al Departamento de Epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en el período Julio 2009 a Junio 2014: 3681 pacientes.

Casos: Pacientes con Epilepsia Refractaria. De la revisión de las historias clínicas de los pacientes en el período Julio 2009-Junio 2014 se encontró una población de 103 pacientes con diagnóstico de Epilepsia Refractaria.

Controles Pacientes sin Epilepsia Refractaria. De la revisión de las historias clínicas de los pacientes en el período Julio 2009-Junio 2014 se encontró una población de 3578 pacientes con diagnóstico de Epilepsia Farmacosensible.

3.4. Tamaño de Muestra.

Casos: Siendo la población de pacientes con epilepsia refractaria reducida y factible de ser manejada por el investigador principal se trabajó con toda la población (n=103).

Controles: La relación entre los casos y controles fue de 1:1, por lo tanto, el tamaño de muestra para los controles fue de 103, los cuales se obtuvieron de la base poblacional de los controles.

Los casos y controles fueron pareados de acuerdo al sexo y la edad (\pm 05 años).

3.5. Selección de muestra.

Para los casos no fue necesario utilizar un tipo de muestreo para el estudio, pues se trabajó con toda la población, mientras que los controles fueron enrolados mediante captación prospectiva.

3.5.1. Criterios de Inclusión

Casos:

- Paciente con diagnóstico de Epilepsia Refractaria (según Definición propuesta de consenso por el Grupo de Trabajo ad hoc de la Comisión de ILAE sobre Estrategias Terapéuticas, 2010).
- Evaluado en el Departamento de Epilepsia entre Julio 2009 y Junio 2014.
- Edad mayor a 18 años.
- Que cuente con historia clínica con datos completos de anamnesis, examen clínico, y exámenes diagnósticos (EEG, VEEG, RMN y evaluación neuropsicológica).
- Que acepte voluntariamente participar del estudio y firme el formato de consentimiento informado.
- Pacientes sin deterioro cognitivo significativo y/o cuidador primario que cuente con información adecuada acerca de la evolución de la enfermedad.
- Sin comorbilidad neurológica asociada.

Controles:

- Paciente con diagnóstico de epilepsia farmacosenible (no refractaria), evaluado en el departamento de epilepsia.
- Evaluado en el Departamento de Epilepsia entre Julio 2009 y Junio 2014.

- Edad mayor a 18 años.
- Que cuente con historia clínica con datos completos de anamnesis, examen clínico, y exámenes diagnósticos, (EEG, VEEG, RMN y evaluación neuropsicológica).
- Que acepte voluntariamente participar del estudio y firme el formato de consentimiento informado.
- Pacientes sin deterioro cognitivo significativo y/o cuidador primario que cuente con información adecuada acerca de la evolución de la enfermedad.
- Sin comorbilidad neurológica asociada.

3.5.2. Criterios de Exclusión

Casos:

- Pacientes con historias clínicas deterioradas e ilegibles.
- Pacientes que tengan algún tipo de limitación al momento de la entrevista y/o llenado de la ficha de datos.

Controles:

- Pacientes con historias clínicas deterioradas e ilegibles.
- Pacientes que tengan algún tipo de limitación al momento de la entrevista y/o llenado de la ficha de datos.

3.6. Técnicas de Recolección de Datos.

Luego de realizar las coordinaciones y trámites administrativos con la sede de estudio, lo cual incluyó la aprobación del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del INCN, y con la Unidad de Post Grado de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), se realizó una programación de días y horas para entrevistar a los

pacientes, casos y controles, en un consultorio destinado a la investigación. Se llevó a cabo el emparejamiento de cada caso con su respectivo control en función a edad y sexo. La captación de la información mediante entrevista directa del paciente fue realizada por el investigador.

Técnica Procedimental

1. Contacto con cada uno de los pacientes elegidos previamente (vía telefónica), a fin de establecer un cronograma de visita al INCN.
2. Primera cita. Se conversó con el paciente, explicándole en qué consistía el estudio, sus objetivos, y se le invitó a participar del mismo. En caso de obtener su aceptación de inmediato se daba la firma del formato de consentimiento informado. También en esta consulta se programaba la fecha de la siguiente cita.
3. Posterior a la primera cita (entre la primera y segunda) se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes seleccionados obteniéndose los hallazgos de gabinete: EEG y estudio de RMN, lo cual se consignó en la ficha de recolección de datos. Dicho procedimiento se coordinó con la oficina de estadística del INCN.
4. Segunda cita. Se aplicó el instrumento de recolección de datos, obteniendo el máximo de información del paciente. La duración de dicha aplicación fue de 45 minutos a una hora por cada paciente. La ficha clínica incluyó: datos sociodemográficos, clínicos, diagnósticos y farmacológicos.

3.7. Análisis e Interpretación de la Información.

Se realizó la revisión crítica de los datos recolectados, teniendo como objetivo asegurar la consistencia y exactitud de los mismos. El estudio incluyó un análisis estadístico descriptivo en el cual se encontraron frecuencias, porcentajes, promedios, medianas, las cuales son

presentadas de forma narrativa, en tablas o gráficos. Para el caso del análisis bivariado se llevó a cabo el uso de medidas de asociación como el Odds Ratio (OR), según factor asociado y presencia de Epilepsia Refractaria, con valores estadísticamente significativos de $p < 0,05$.

El estudio realizó también un análisis multivariado a través del uso de la regresión logística buscando hallar variables independientes predictoras de la epilepsia refractaria con valores estadísticamente significativos de $p < 0,05$.

El programa estadístico empleado fue Microsoft Excel 2013 y SPSS 24.0.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Presentación De Resultados

Durante el periodo de estudio la población total de pacientes con epilepsia fue de 3681 pacientes, de los cuales 103 (2.80%) correspondieron a casos de epilepsia refractaria evaluados y tratados en el departamento de epilepsia quienes en su totalidad aceptaron participar en el estudio, luego del proceso de consentimiento informado respectivo. Estos casos fueron emparejados de acuerdo a edad y sexo con 103 pacientes controles, en una relación de 1 a 1.

En la Tabla 1 se muestra la distribución de la muestra estudiada de acuerdo a sexo y edad.

Tabla 1: Distribución de los casos y controles de acuerdo a sexo y edad. INCN. 2009-2014.

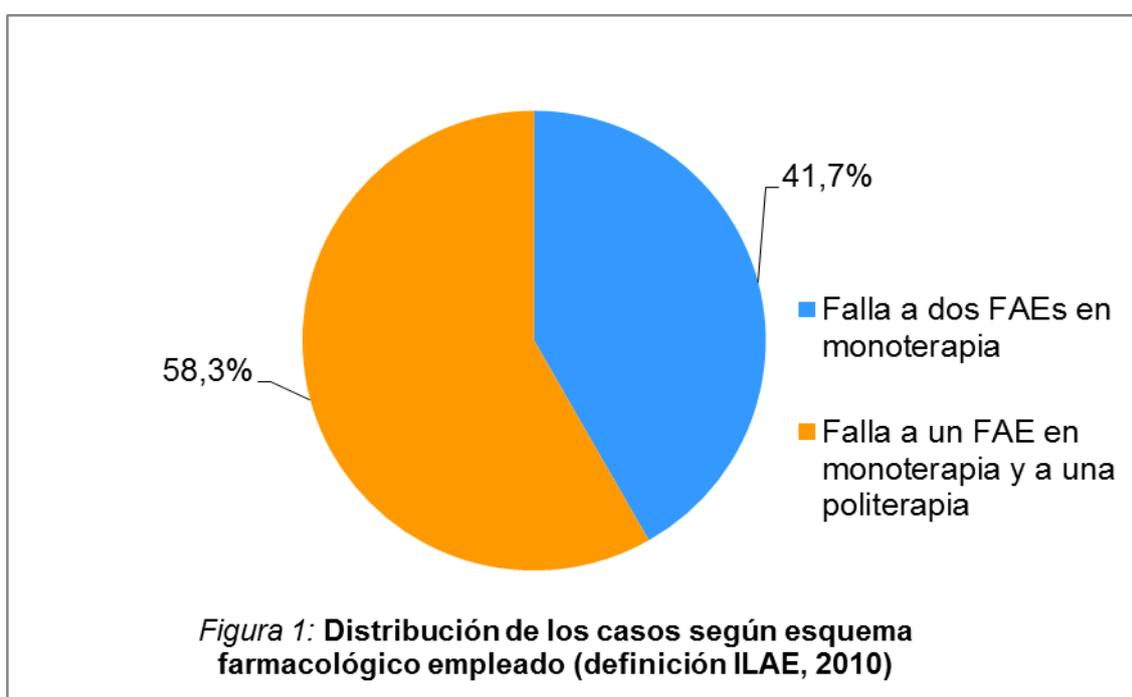
Datos generales	Casos (n=103)		Controles (n=103)	
	Nº	%	Nº	%
Sexo				
• Masculino	58	56,3	58	56,3
• Femenino	45	43,7	45	43,7
Edad ($\bar{x} \pm DE$)	29,96 \pm 8,64		29,35 \pm 8,87	

- \bar{x} = Promedio
- DE= Desviación estándar

ANALISIS DESCRIPTIVO DE LAS VARIABLES DEL ESTUDIO

EPILEPSIA REFRACTARIA

En el período de tiempo comprendido entre: Julio 2009 y Junio 2014 se realizó el diagnóstico de Epilepsia Refractaria en 103 pacientes (casos), cuya distribución de acuerdo al fracaso en la respuesta a fármacos antiepilépticos (FAEs) se muestra en la Figura 1.



FACTORES ASOCIADOS

Los factores clínicos probables se han descrito según sus dimensiones, las que se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2: Distribución de casos y controles de acuerdo a los Factores Clínicos Probables. INCN. 2009-2014.

FACTORES CLÍNICOS PROBABLES	Casos (n=103)		Controles (n=103)	
	N°	%	N°	%
Tipo de síndrome epiléptico				
• Focal sintomático	59	57,3	20	19,4
• Focal probablemente sintomático	19	18,4	36	35,0
• Generalizado idiopático	4	3,9	39	37,9
• Generalizado sintomático	13	12,6	3	2,9
• Generalizado probablemente sintomático	6	5,8	2	1,9
• Indeterminado (si focal o generalizado)	2	1,9	3	2,9
Edad de inicio de la epilepsia				
• Menor de un año de vida	17	16,5	4	3,9
• Mayor o igual de un año	86	83,5	99	96,1
Frecuencia de crisis previo al inicio del tratamiento				
• Diarias	17	16,5	4	3,9
• 1-6 crisis/semana	28	27,2	17	16,5
• 1-3 crisis/mes	16	15,5	30	29,1
• 1-11 crisis/año	10	9,7	25	24,3
• 1 crisis/varios años	2	1,9	6	5,8
• Crisis única	30	29,1	21	20,4
Número de crisis previo al inicio del tratamiento				
• Mayor de diez crisis	101	98,1	19	18,4
• Menor o igual a diez crisis	2	1,9	84	81,6
Estado epiléptico como debut de la epilepsia				
• Presente	22	21,4	4	3,9
• Ausente	81	78,6	99	96,1
Tiempo de enfermedad al inicio del tratamiento antiepiléptico				
• Menor de un año	73	70,9	67	65,0
• Mayor o igual a un año	30	29,1	36	35,0
Tipos de crisis epilépticas previas al tratamiento				
• Crisis focales	25	24,3	17	16,5
• Crisis generalizadas	56	54,4	69	67
• Crisis focales y generalizadas	22	21,4	17	16,5
Alteración de conciencia como manifestación inicial en las crisis epilépticas				
• Presente	87	84,5	78	75,7
• Ausente	16	15,5	25	24,3
Número de tipos de crisis epilépticas previo al inicio del tratamiento				
• Un solo tipo de crisis	70	68,0	49	47,6
• Dos o más tipos de crisis	33	32,0	54	52,4
Antecedente de daño perinatal				
• Presente	31	30,1	16	15,5
• Ausente	72	69,9	87	84,5

FACTORES CLÍNICOS PROBABLES	Casos (n=103)		Controles (n=103)	
	Nº	%	Nº	%
Antecedente de crisis neonatales				
• Presente	7	6,8	2	1,9
• Ausente	96	93,2	101	98,1
Antecedente de convulsión febril prolongada				
• Presente	16	15,5	5	4,9
• Ausente	87	84,5	98	95,1
Antecedente de crisis sintomáticas agudas				
• Presente	17	16,5	8	7,8
• Ausente	86	83,5	95	92,2
Retraso en el desarrollo psicomotriz				
• Presente	27	26,2	4	3,9
• Ausente	76	73,8	99	96,1
Antecedente de Trauma craneoencefálico				
• Presente	64	62,1	56	54,4
• Ausente	39	37,9	47	45,6
Historia familiar de epilepsia				
• Presente	37	35,9	45	43,7
• Ausente	66	64,1	58	56,3
Examen neurológico anormal				
• Presente	50	48,5	5	4,9
• Ausente	53	51,5	98	95,1
Retraso mental				
• Presente	67	65,0	11	10,7
• Ausente	36	35,0	92	89,3
Número de tipos de crisis epilépticas posteriores al inicio del tratamiento				
• Un solo tipo de crisis	32	31,1	64	62,1
• Dos o más tipos de crisis	71	68,9	39	37,9
Frecuencia de crisis durante el primer año de tratamiento				
• Diarias	20	19,4	-	-
• 1-6 crisis/semana	23	22,3	4	3,9
• 1-3 crisis/mes	28	27,2	10	9,7
• 1-11 crisis/año	25	24,3	38	36,9
• No crisis	7	6,8	51	49,5
Estado epiléptico o crisis epilépticas recurrentes en el curso de la enfermedad				
• Presente	63	61,2	20	19,4
• Ausente	40	38,8	83	80,6
Comorbilidad psiquiátrica				
• Presente	29	28,2	13	12,6
• Ausente	74	71,8	90	87,4
Factor desencadenante más frecuente de crisis epilépticas				
• Presente	53	51,5	57	55,3
• Ausente	50	48,5	46	44,7
Edad de inicio de la epilepsia ($\bar{x} \pm DE$)	10,06±8,35		16,49±11,75	

El Síndrome Epiléptico en su mayoría fue de tipo Focal Sintomático en los casos, mientras que en los controles fue el síndrome epiléptico generalizado idiopático. La mayoría de los casos habían presentado una sola crisis antes del inicio del tratamiento, a diferencia de los controles quienes en su mayoría tuvieron una frecuencia de 1-3 crisis epilépticas por mes. La gran mayoría de casos tuvo más de diez crisis previas al inicio del tratamiento, mientras que los controles tuvieron menos de 10 crisis previas. El estado epiléptico como debut de la epilepsia estuvo presente en el menor número de casos y controles. El tiempo de enfermedad al inicio del tratamiento en su mayoría fue menor de un año tanto en los casos como en los controles. Las crisis epilépticas generalizadas fueron las más frecuentes en ambos grupos, así como la alteración de conciencia como manifestación ictal inicial de las crisis epilépticas.

En relación al número de tipos de crisis epilépticas previas al tratamiento la mayoría de casos tuvo un solo tipo de crisis, a diferencia de los controles quienes mayormente presentaron dos o más tipos de crisis. Con respecto al número de tipos de crisis posteriores al inicio del tratamiento la mayoría de casos presentaron dos o más tipos de crisis a diferencia de los controles donde predominó un solo tipo de crisis. El antecedente de daño perinatal, crisis neonatales, convulsiones febriles complejas, crisis sintomáticas agudas, retraso en el desarrollo psicomotriz, historia familiar de epilepsia, y presencia de déficit neurológico estuvieron presentes en la minoría de pacientes de ambos grupos. El antecedente de traumatismo craneoencefálico previo a la epilepsia estuvo presente en la mayoría de los casos y controles, mientras el retraso mental estuvo presente en la mayoría de los casos a diferencia de los controles. La frecuencia de crisis epilépticas durante el primer año de tratamiento fue de 1-3 crisis/mes en la mayoría de los casos, mientras los controles en gran parte no tuvieron crisis en el primer año de tratamiento.

De igual forma, en el mayor número de casos se tuvo la presencia de estado epiléptico o crisis epilépticas recurrentes (en salvos) en el curso de la enfermedad a diferencia de los controles. La comorbilidad psiquiátrica estuvo

ausente en la mayoría de los casos y controles, y la presencia de un factor desencadenante más frecuente o a repetición de las crisis fue lo más frecuente en ambos grupos.

Los hallazgos en los estudios de ayuda diagnóstica se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Distribución de casos y controles de acuerdo a los hallazgos en los estudios de ayuda diagnóstica. INCN. 2009-2014.

HALLAZGOS EN LOS ESTUDIOS DE AYUDA DIAGNÓSTICA	Casos (n=103)		Controles (n=103)	
	N	%	N	%
Anormalidad en estudio de EEG				
• Presente	80	77,7	68	66,0
• Ausente	23	22,3	35	34,0
Anormalidad en estudio de neuroimagen estructural cerebral				
• Presente	58	56,3	37	35,9
• Ausente	45	43,7	66	64,1

En relación a los hallazgos anormales en electroencefalografía (EEG) se evidenció su presencia en la mayoría de casos y controles, mientras que los hallazgos anormales en estudios de neuroimagen estructural estuvieron presentes en la mayoría de casos a diferencia del grupo control.

Los factores relacionados a la respuesta a los fármacos antiepilépticos se describen en la Tabla 4.

Tabla 4: Distribución de casos y controles de acuerdo a los factores relacionados a la respuesta a fármacos antiepilépticos. INCN. 2009-2014.

FACTORES RELACIONADOS A LA RESPUESTA A LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS	Casos (n=103)		Controles (n=103)	
	N°	%	N°	%
Falla en la respuesta al primer fármaco antiepiléptico				
• Presente	101	98,1	15	14,6
• Ausente	2	1,9	88	85,4
Número de fármacos antiepilépticos ineficaces				
• De 0-1 FAE ineficaz	30	29,1	72	69,9
• Más de 01 FAE ineficaz	73	70,1	31	30,1
Número de fármacos antiepilépticos ineficaces ($\bar{x} \pm DE$)	3,32±0,84		0,26±0,66	

En relación a la respuesta al primer fármaco antiepiléptico se obtuvo que la mayoría de los casos presentaran falla en la respuesta al primer fármaco, a diferencia de los controles, en quienes la falla en la respuesta al primer fármaco estuvo ausente. Con respecto al número de fármacos antiepilépticos utilizados ineficaces se evidenció que la mayoría de casos había tenido falla a más de un fármaco antiepiléptico.

FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA

En la Tabla 5 se muestran los factores clínicos asociados al desarrollo de Epilepsia Refractaria luego del análisis bivariado.

Tabla 5: Factores clínicos asociados a Epilepsia Refractaria en pacientes del INCN. 2009-2014.

Factor Clínico	OR	Intervalo de Confianza 95%		Valor p
		Min	Max	
Síndrome epiléptico sintomático	8,46	4,51	15,88	0,000*
Edad de inicio antes del año de vida	4,89	1,59	15,10	0,003*
Alta frecuencia de crisis previo al inicio del tratamiento	1,48	0,85	2,57	0,162
Más de 10 crisis previo al inicio del tratamiento	223,26	50,55	986,18	0,000*
Estado epiléptico como debut de la epilepsia	6,72	2,23	20,30	0,000*
Tiempo de enfermedad mayor a un año al inicio del tratamiento antiepiléptico	1,31	0,73	2,35	0,370
Tipos de crisis epilépticas previas al tratamiento				
• Crisis focales	1,62	0,82	3,23	0,167
• Crisis generalizadas	0,61	0,35	1,08	0,086
• Crisis focales y generalizadas	1,37	0,68	2,77	0,374
Alteración de conciencia como manifestación ictal inicial en las crisis epilépticas.	1,74	0,87	3,50	0,116
Dos o más tipos de crisis epilépticas previo al tratamiento.	0,51	0,29	0,89	0,016*
Antecedente de daño perinatal	2,89	1,46	5,73	0,002*
Antecedente de crisis epilépticas neonatales	3,68	0,75	18,17	0,088
Antecedente de convulsión febril prolongada.	3,61	1,27	10,25	0,011*
Retraso en el Desarrollo psicomotriz.	0,11	0,04	0,34	0,000*
Antecedentes de Trauma craneoencefálico.	1,13	0,65	1,95	0,672
Antecedente de crisis sintomáticas agudas.	6,34	2,09	19,21	0,000*
Historia familiar de epilepsia	1,13	0,65	1,97	0,670
Examen neurológico anormal	3,73	1,90	7,32	0,000*
Retraso mental	15,57	7,39	32,79	0,000*
Dos o más tipos de crisis posterior al inicio del tratamiento	35,81	16,29	78,75	0,000*
Alta frecuencia de crisis en el primer año de tratamiento.	14,11	6,99	28,44	0,000*
Estado epiléptico o salvas de crisis epilépticas en el curso de la enfermedad epiléptica	22,40	10,47	47,96	0,000*
Comorbilidad psiquiátrica	4,71	2,11	10,49	0,000*
Factor desencadenante a repetición de crisis epilépticas	2,21	1,26	3,85	0,005*

* Estadísticamente significativo

En relación a los factores clínicos asociados a epilepsia refractaria, se evidencia que se encuentran asociados significativamente durante el análisis **BIVARIADO**: Síndrome epiléptico sintomático, Edad de inicio antes del año de vida, Más de 10 crisis previo al inicio del tratamiento, Estado epiléptico como debut de la epilepsia, Dos o más tipos de crisis previo al tratamiento, Antecedente de daño perinatal, Antecedente de convulsión febril prolongada, Retraso en el Desarrollo psicomotriz, Antecedente de crisis sintomáticas agudas, Examen neurológico anormal, Retraso mental, Dos o más tipos de crisis posterior al inicio del tratamiento, Alta frecuencia de crisis en el primer año de tratamiento, Estado epiléptico o salvos de crisis epilépticas en el curso de la enfermedad epiléptica, Comorbilidad psiquiátrica y Factor desencadenante a repetición de crisis epilépticas.

En relación a los hallazgos en los estudios de ayuda diagnóstica asociados a epilepsia refractaria, según el análisis **BIVARIADO**, se encuentran: la anormalidad en estudio de electroencefalografía y la anormalidad en estudio de neuroimagen estructural cerebral. (Tabla 6).

Tabla 6: Hallazgos en los Estudios de Ayuda Diagnóstica asociados a Epilepsia Refractaria en pacientes del INCN. 2009-2014.

Hallazgos en los estudios de ayuda diagnóstica	OR	Intervalo de Confianza 95%		Valor p
		Min	Max	
Anormalidad en estudio de electroencefalografía	9,48	4,32	20,79	0,000*
Anormalidad en estudio de neuroimagen estructural cerebral	6,01	3,28	11,01	0,000*

* Estadísticamente significativo

En relación a los factores relacionados con la respuesta a los fármacos antiepilépticos, según el análisis **BIVARIADO**, se obtuvo como factores asociados a epilepsia refractaria la falla en la respuesta al primer fármaco antiepiléptico y el empleo de más de un fármaco antiepiléptico ineficaz. (Tabla 7).

Tabla 7: Factores Relacionados con la Respuesta Farmacológica asociados a Epilepsia Refractaria en pacientes del INCN. 2009-2014.

Factores relacionados con la respuesta a los fármacos antiepilépticos	OR	Intervalo de Confianza 95%		Valor p
		Min	Max	
Falla al primer fármaco antiepiléptico	296,27	65,92	1331,55	0,000*
Más de un fármaco antiepiléptico utilizado ineficaz	1249,88	223,84	6979,01	0,000*

* Estadísticamente significativo

- **Análisis Multivariado**

El análisis multivariado se llevó a cabo usando un modelo de regresión logística binaria útil en el control de variables confusoras, incluyendo variables que influenciaban significativamente el riesgo de desarrollar epilepsia refractaria luego de realizar el análisis bivariado, identificándose la posibilidad de asociación independiente de los factores investigados con la farmacorresistencia.

Se desea predecir, mediante estos factores asociados la probabilidad que un paciente esté en riesgo o no de desarrollar epilepsia refractaria, a través de la generación de un modelo matemático de regresión logística binaria.

En la Tabla 8 se muestran los Factores Asociados a Epilepsia Refractaria luego del análisis de regresión logística binaria.

Tabla 8: Factores Asociados a Epilepsia Refractaria en pacientes del INCN 2009-2014

Factor Asociado	β	OR Ajustado	IC 95%		Valor p
			Inferior	Superior	
Síndrome Epiléptico Sintomático	2,58	13,17	3,53	49,05	0,000*
Edad de Inicio de la epilepsia	-0,08	0,92	0,86	0,99	0,024*
Más de 10 crisis previo al inicio del tratamiento	5,80	330,03	51,36	2120,71	0,000*
Dos o más tipos de crisis posteriores al inicio del tratamiento	2,05	7,76	3,64	16,55	0,000*
Alta frecuencia de crisis en el primer año de tratamiento	1,93	6,86	2,30	20,47	0,001*
Estado epiléptico o salvos de crisis en el curso de la enfermedad epiléptica	1,49	4,44	1,36	14,52	0,014*
Anormalidad en estudio de neuroimagen estructural cerebral	1,69	5,39	1,02	28,41	0,047*
Falla al primer fármaco antiepiléptico	3,34	28,12	2,46	321,23	0,007*
Número de fármacos antiepilépticos utilizados e ineficaces	1,93	6,89	3,08	15,46	0,000*

* Estadísticamente significativo

En relación a los factores clínicos asociados a epilepsia refractaria, se evidencia que se encuentran asociados significativamente durante el análisis **MULTIVARIADO** las variables: Síndrome epiléptico sintomático, Edad de inicio antes del año de vida, Más de 10 crisis previo al inicio del tratamiento, Dos o más tipos de crisis posterior al inicio del tratamiento, Alta frecuencia de crisis en el primer año de tratamiento, Estado epiléptico o salvos de crisis epilépticas en el curso de la enfermedad epiléptica, Anormalidad en estudio de neuroimagen estructural cerebral, Falla al primer fármaco antiepiléptico y Falla al primer fármaco antiepiléptico.

Finalmente, con los hallazgos encontrados, la ecuación matemática resultante de la regresión logística binaria se basa en los coeficientes: $\beta_1=2,58$, $\beta_2=-0,08$, $\beta_3=5,80$, $\beta_4=2,05$, $\beta_5=1,93$, $\beta_6=1,49$, $\beta_7=1,69$, $\beta_8=3,34$ y $\beta_9=1,93$; y las variables: X_1 = Síndrome epiléptico sintomático, X_2 = Edad de Inicio de la epilepsia, X_3 = Más de 10 crisis previo al inicio del tratamiento, X_4 = Dos o más tipos de crisis posteriores al inicio del tratamiento, X_5 = Alta frecuencia de crisis en el primer año de tratamiento, X_6 = Estado epiléptico o salvos de crisis en el curso de la enfermedad epiléptica, X_7 = Anormalidad en estudio de neuroimagen estructural cerebral, X_8 = Falla al primer fármaco antiepiléptico, y X_9 = Número de fármacos antiepilépticos utilizados e ineficaces.

$$P(ER=1) = \frac{1}{1 + \exp^{-(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_9 X_9)}}$$

Dónde:

P (ER)= probabilidad de desarrollar Epilepsia Refractaria

Exp= exponencial

α = constante

β = coeficiente beta

X_i = valor numérico o categórico según la variable

4.2. Pruebas de Hipótesis

La Hipótesis planteada en la presente investigación fue: “La escasa o nula reducción de crisis con el primer fármaco antiepiléptico, la evidencia radiológica de anormalidad estructural cerebral y la presencia de más de 10 crisis previo al inicio del tratamiento constituyen los factores más frecuentemente asociados a epilepsia refractaria en los pacientes del INCN”

Luego de realizada la Regresión Logística se demostró que bajo el modelo matemático propuesto existen variables que determinan la probabilidad de que un paciente con epilepsia con dichos factores desarrolle la epilepsia refractaria.

Así, al realizar el análisis multivariado de la hipótesis planteada se comprobó que la escasa o nula reducción de crisis con el primer fármaco antiepiléptico, la evidencia radiológica de anormalidad estructural cerebral y la presencia de más de 10 crisis previas al inicio del tratamiento constituía factores asociados para el desarrollo de epilepsia refractaria.

Además, debemos mencionar que se pudo comprobar que existen otras variables asociadas a la epilepsia refractaria que demostró el análisis multivariado como: Síndrome epiléptico sintomático, Edad de Inicio de la epilepsia, Dos o más tipos de crisis posteriores al inicio del tratamiento, Alta frecuencia de crisis en el primer año de tratamiento, Estado epiléptico o salvos de crisis en el curso de la enfermedad epiléptica, y el Número de fármacos antiepilépticos utilizados e ineficaces.

4.3. Análisis, Interpretación y Discusión de Resultados

La presente investigación tuvo como objetivo determinar los factores asociados al desarrollo de epilepsia refractaria en pacientes del INCN

entre Julio 2009 - Junio 2014 mediante un diseño de tipo caso-control, con una relación 1:1, pareados de acuerdo a edad y sexo.

Estadísticas internacionales hacen referencia que aproximadamente dos tercios de pacientes con epilepsia presentan un control adecuado de sus crisis con los fármacos antiepilépticos disponibles, mientras que el tercio restante permanece sin control favorable (Kwan P, Sander JW, 2004). Otros estudios sin embargo revelan cifras algo menores, como el caso de la investigación realizada por Mukherjee J, et al (2017) en la India, la cual halló epilepsia refractaria en un 11,3% de pacientes adultos con epilepsia evaluados y tratados en consulta neurológica de un hospital general de Calcuta. Así mismo, Ramos L, et al (2011) en España encontró un 19% de casos de epilepsia refractaria en una cohorte de pacientes seguida por 14 años. En el presente estudio la Epilepsia Refractaria fue diagnosticada en 103 pacientes correspondiendo al 2,8% de la población total. La diferencia entre los estudios mencionados podría deberse a variación genética en las diversas partes del mundo; sin embargo, diferencias socioeconómicas, culturales y de los sistemas de salud de los países en mención jugarían un rol crucial en las cifras presentadas. En el caso específico del presente estudio, se puede agregar que los pacientes con epilepsia refractaria correspondieron únicamente a los correctamente diagnosticados, tratados y en adecuado seguimiento en el departamento de epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Así mismo, es de resaltar que los pacientes en mención fueron aquellos que en su mayoría habían sido ya tratados por mucho tiempo y en algunos casos referidos de otros servicios de la institución, así como de otras instituciones de salud, pero no la totalidad de los evaluados en el INCN, dado que al momento de la investigación aún existían otros servicios (consulta externa) que evaluaban y trataban pacientes con epilepsia. Por lo tanto, el número de casos obtenidos en la presente investigación no corresponde probablemente al total de pacientes con Epilepsia Refractaria de la institución.

Analizando los factores asociados a la epilepsia refractaria según el análisis multivariado se tiene que, en relación al factor tipo de síndrome epiléptico, se encontró que los pacientes con un **síndrome epiléptico sintomático** tenían 13,17 veces mayor riesgo de presentar epilepsia refractaria que los que presentaban otros tipos de síndromes epilépticos ($p=0,000$).

Este hallazgo coincide con el obtenido por Fray et al (2015) quien encontró en una población de 600 individuos entre los 2 y 14 años que los pacientes con un síndrome epiléptico sintomático tenían 18,06 veces mayor riesgo de epilepsia refractaria ($p < 0,001$). A pesar de ser estudios con muestras diferentes en cuanto a edad, dado que el presente trabajo abordó una muestra de personas adultas, se halló al tipo de síndrome epiléptico como un factor clínico asociado. Ramos-Lizana et al (2009) sugiere que la etiología es el predictor más importante de recurrencia de las crisis. Esto indicaría que el síndrome epiléptico está asociado a epilepsia refractaria sin tomar en cuenta la edad de las personas y que se presenta en ambos grupos etarios como un factor de riesgo.

El síndrome epiléptico sintomático está vinculado a un daño cerebral como en el caso de trauma craneal por heridas penetrantes, enfermedad cerebrovascular, infecciones e infestaciones del sistema nervioso central, encefalopatía neonatal, esclerosis temporal mesial, malformaciones del desarrollo cortical cerebral, tumores, etcétera. Ramos-Lizana et al (2009), precisa que, en los síndromes epilépticos sintomáticos, la recurrencia de las crisis epilépticas tiende a ser más frecuente que en las idiopáticas/probablemente sintomáticas, fundamento que estaría sustentando los resultados del estudio.

Por lo tanto, se puede mencionar que el síndrome epiléptico sintomático constituye un factor de riesgo para el desarrollo de epilepsia refractaria.

En cuanto al factor relacionado con la **edad de inicio de la epilepsia** en años transcurridos, se evidenció que por cada año de vida transcurrido existe 0.08 veces menos riesgo de desarrollar una epilepsia refractaria

(OR: 0.92, $p=0,024$). Este hallazgo es similar al obtenido por Moinuddin A, et al (2010) quien halló en una muestra de 120 niños que la edad de inicio es un factor protector para desarrollar epilepsia refractaria (OR: 0.23, $p= 0,0082$). Lo que no menciona este último autor es si el análisis de la variable de estudio: edad de inicio de la epilepsia se realizó en su forma categórica o numérica, a diferencia del presente estudio, que analizó la variable de manera cuantitativa. Esta última observación proporciona un mayor nivel científico a los estudios (Argimon J. et al, 2013).

También, el presente estudio concuerda con el realizado por Kwong et al (2003), quien halló en el análisis bivariado de una muestra de 309 niños, menores de 15 años, que por cada año transcurrido existe 0.21 veces menos riesgo de desarrollar epilepsia refractaria (OR: 0.79, $p< 0,001$). Esta última investigación si realizó el procesamiento de la variable en mención en su forma cuantitativa continua de igual manera que el presente estudio, lo cual permite contrastar de manera más objetiva los resultados del estudio. Además, Viteva et al (2014) encontró en 164 pacientes comprendidos entre los 18 y 65 años que la edad de inicio antes de los 14 años confería 2,79 veces más riesgo de desarrollar epilepsia refractaria ($p=0,01$).

Esto permite apreciar que en la medida que avanza la edad del paciente con epilepsia existe una menor probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria.

El presente estudio propone por lo tanto que edades tardías de inicio de la epilepsia constituye un factor protector para el desarrollo de refractariedad en personas con epilepsia.

En relación al número de crisis epilépticas previas al inicio del tratamiento antiepiléptico, se encontró que los pacientes que habían presentado **más de diez crisis epilépticas previas al tratamiento** tenían 330,03 veces mayor riesgo de presentar epilepsia refractaria que

los que presentaban diez o menos crisis ($p=0,000$). Este hallazgo es similar al encontrado en el estudio de Hitiris N. et al (2007) quien en una población de 780 pacientes encontró que aquellos con más de diez crisis epilépticas previas al inicio del tratamiento tenían dos veces más riesgo de desarrollar epilepsia refractaria ($p<0,05$). Se nota una gran diferencia entre los hallazgos del OR del presente estudio y lo reportado por Hitiris (2007), lo cual se podría deber, en el presente estudio, a un probable sesgo involuntario de memoria por parte de los entrevistados de nuestro estudio, lo cual podría reflejarse en respuestas imprecisas de los participantes, hecho que no desacredita el dato obtenido, sino que sugiere una mejor forma de reportar la variable de estudio en un futuro trabajo. Además, las diferencias halladas pueden estar vinculadas al tamaño muestral tan distinto entre los dos estudios.

Vale la pena comentar que la presencia de más de 10 crisis epilépticas podría estar explicado por la importante presencia del síndrome epiléptico sintomático, el cual tiene una mayor potencialidad hacia el difícil control medicamentoso (Wiebe et al, 2012) y en muchos estudios constituye uno de los predictores más consistentes de farmacorresistencia (Wiebe et al, 2012). Además, Löscher W. (2008) describe que el elevado número de crisis previo al inicio del tratamiento se podría asociar al desarrollo de epilepsia refractaria dado que las crisis repetidas producen una importante pérdida neuronal y brotamiento de fibras musgosas en el hipocampo lo cual en un determinado momento puede formar circuitos excitatorios recurrentes condicionando más adelante la farmacorresistencia.

Por lo tanto, se puede mencionar que la presencia de más de 10 crisis epilépticas antes del inicio del tratamiento constituye un factor de riesgo para el desarrollo de epilepsia refractaria.

Con respecto al factor Número de tipos de crisis epilépticas posteriores al inicio del tratamiento, se obtuvo que los pacientes que habían

presentado **dos o más tipos de crisis posteriores al inicio del tratamiento** tenían 7,76 veces mayor riesgo de presentar epilepsia refractaria que los que presentaron solo un tipo de crisis epiléptica ($p=0,000$). Esto concuerda con el estudio de Gilioli I. et al (2012), quien reportó que, de 1155 pacientes mayores de 18 años con epilepsias focales sintomáticas, los que habían tenido más de un tipo de crisis epiléptica tuvieron 1,48 veces más riesgo de presentar epilepsia refractaria ($p=0.034$). Los resultados también coinciden con Voll A, et al (2015) quien halló en una muestra de 118 pacientes entre los 18 y 75 años, que aquellos con dos o más tipos de crisis posteriores al inicio del tratamiento tenían 26,5 veces mayor riesgo de desarrollar epilepsia refractaria ($p<0.001$). Debemos hacer la precisión, que el presente estudio incluyó pacientes con epilepsias focales y generalizadas, mientras que los estudios de Gilioli y de Voll, incluyeron pacientes con epilepsias focales y epilepsias generalizadas, respectivamente. Por lo que se recomienda la realización de estudios en poblaciones que incluyan pacientes con características similares a lo reportado a fin de poder realizar una mejor contrastación de resultados y obtener un mayor nivel de evidencia científica.

Por lo tanto, se puede mencionar que la presencia de 2 o más tipos de crisis epilépticas posteriores del inicio del tratamiento constituye un factor de riesgo para el desarrollo de epilepsia refractaria.

En cuanto al factor Frecuencia de crisis epilépticas durante el primer año de tratamiento antiepiléptico se halló que los pacientes que habían presentado una **alta frecuencia de crisis (diaria o mensual) durante el primer año del tratamiento** tenían 6,86 veces mayor riesgo de presentar epilepsia refractaria que los que presentaron una baja o nula frecuencia ($p=0,001$). Esto es coincidente con lo hallado por Tripathi M. et al (2011) quien, en una población de 400 pacientes, de 2 a 60 años, halló que aquellos que habían tenido una alta frecuencia inicial de crisis epilépticas (mayor a una crisis por mes) tenían 6,71 veces mayor riesgo

de epilepsia refractaria ($p < 0.005$). Este estudio presenta resultados muy similares al presente, lo cual refuerza nuestros hallazgos debido a que las muestras de ambos estudios fueron conformadas considerando el emparejamiento según edad y sexo.

Estos resultados están sustentados en lo considerado por Kwong et al (2003), quien expresa que la elevada frecuencia de crisis epilépticas durante el primer año del tratamiento antiepiléptico podría conllevar a la epilepsia refractaria debido a que las crisis repetidas condicionan una apoptosis neuronal y reorganización sináptica lo cual genera crisis adicionales y epilepsia de difícil control.

Por lo tanto, se puede mencionar que la presencia de una elevada frecuencia de crisis epilépticas durante el primer año de tratamiento constituye un factor de riesgo para el desarrollo de epilepsia refractaria.

Con respecto al factor Presencia de estado epiléptico o crisis recurrentes en el curso de la enfermedad epiléptica, se observó que los pacientes que lo presentaron tenían 4,44 veces mayor riesgo de epilepsia refractaria que los que no habían tenido las condiciones descritas ($p = 0,014$). Estos resultados también coinciden con lo hallado en el estudio de Viteva E. et al (2014), cuyo análisis bivariado mostró que los pacientes con estado epiléptico o crisis recurrentes en el curso de la enfermedad epiléptica tenían 16.5 veces más riesgo de presentar epilepsia refractaria en comparación con quienes no la presentaban ($p < 0,05$). Se observa que a pesar de que los estudios presentan muestra constituidas de forma similar, se evidencia una importante diferencia entre los OR reportados, lo cual podría obedecer a un sesgo de memoria en los pacientes de nuestro estudio, dado la forma de recojo de datos y el trastorno subyacente que presentan la mayoría de pacientes con epilepsia (Campos, M. et al, 2004, cap.28), sin embargo, esto no es una limitante para establecer un nivel de asociación entre las variables.

Komaragiri A. et al (2016) hace referencia que las crisis en salvas luego de iniciado el tratamiento, están asociadas a una menor posibilidad de remisión a largo plazo y alta tasa de mortalidad, así como Haut S. et al (2015) en una revisión sobre las características y tratamiento de las crisis en salvas concluye que este cuadro es común, particularmente en pacientes con epilepsia medicamente refractaria, haciendo referencia que produce un empeoramiento de la salud y la calidad de vida.

La presencia de estado epiléptico o crisis epilépticas recurrentes y en salvas durante el curso de la enfermedad se relacionan al desarrollo de epilepsia refractaria dada su asociación con una mayor frecuencia de crisis epilépticas y una historia previa de estado epiléptico convulsivo. El mecanismo fisiopatogénico subyacente es desconocido. Sin embargo, Haut et al (2005) manifiesta que la epilepsia extratemporal y una posible historia de trauma craneal constituirían factores de riesgo potenciales para las crisis en salvas e indica una asociación significativa entre dichas crisis y el estado epiléptico convulsivo. También refiere que las crisis en salvas parecen ser un marcador para epilepsia refractaria.

Por lo tanto, se puede mencionar que la presencia de estado epiléptico o crisis epilépticas recurrentes durante el curso de la enfermedad constituye un factor de riesgo para el desarrollo de epilepsia refractaria.

Con referencia al factor **anormalidad en estudio de neuroimagen estructural cerebral** se observó que los pacientes que habían tenido dichas anomalías presentaban 5,39 veces mayor riesgo de presentar epilepsia refractaria que los que no las habían tenido ($p=0,047$). Esto concuerda con el resultado del estudio de Tripathi M. et al (2011), previamente mencionado, quien halló que los casos con presencia de anomalía estructural cerebral tenían 20,47 veces mayor riesgo de desarrollar epilepsia refractaria ($p<0.005$).

Cabe resaltar que la presencia de determinadas anomalías estructurales cerebrales corresponde a sustratos altamente epileptogénicos frecuentemente asociados a la epilepsia refractaria según Blumcke I, et al (2002), quien describe a la esclerosis mesial temporal como el sustrato epileptogénico más común. Entre otras lesiones estructurales asociadas a epilepsia refractaria están: malformaciones del desarrollo cortical, neoplasias de bajo grado de malignidad, malformaciones vasculares, presencia de áreas de gliosis, neurocisticercosis y la patología dual que es la combinación de dos lesiones en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Raymond et al, 1994).

Por lo tanto, se puede mencionar que la anomalía en estudio de neuroimagen estructural cerebral constituye un factor de riesgo para el desarrollo de epilepsia refractaria.

En relación a la respuesta al factor sobre Primer fármaco antiepiléptico se halló que los pacientes con **falla en el control de crisis con el primer fármaco** presentaban 28,12 veces mayor riesgo de presentar epilepsia refractaria que los que no fallaron al primer fármaco ($p=0,007$). Esto es concordante con el estudio de Tripathi M. et al (2011), quien halló que los pacientes que no presentaban respuesta al primer fármaco antiepiléptico tenían 19,21 veces más riesgo de desarrollar epilepsia refractaria (<0.005).

Zhang et al (2003) sugiere que cuando se administran algunos fármacos de forma temprana en el curso del tratamiento, el fracaso a los mismos se puede producir por tolerancia a dicho fármaco o tolerancia cruzada a fármacos similares.

Brodie M. y Kwan P. en el año 2000, realizan un estudio en el Hospital Occidental de Glasgow, Escocia, que concluyó en que el porcentaje de libertad de crisis fue mucho menor entre los pacientes que no respondieron al primer fármaco antiepiléptico. Los mismos autores

publicaron en el año 2012 un estudio longitudinal que concluyó que la mayoría de pacientes tenían un curso constante que se podía predecir tempranamente, y que la probabilidad de remisión de crisis se reducía con esquemas farmacológicos sucesivos, siendo más notorio entre el primero y el tercer fármaco, y en pacientes con epilepsias focales.

En base a esta misma línea de investigación, los mismos autores en el año 2013, realizaron un estudio en una población adulta con epilepsia de reciente inicio en un período de seguimiento de 20 años concluyendo que el fracaso a la dosis máxima del primer fármaco antiepiléptico predice un pobre pronóstico clínico.

Los hallazgos de los mencionados estudios incluyendo la presente investigación podrían contribuir a la redefinición de la Epilepsia Farmacorresistente que en la actualidad según la Liga Contra la Epilepsia (ILAE) es aquella en la cual se ha producido el fracaso a dos ensayos de FAE, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis. Por lo tanto, una nueva definición podría considerar el fracaso a un primer fármaco antiepiléptico correctamente indicado en dosis máximas tolerables, que no ocasione efectos secundarios incapacitantes, y durante un tiempo suficiente para asegurar su ineficacia, provocando imposibilidad del paciente para llevar un estilo de vida acorde a su capacidad individual.

Sin embargo, la modificación que se propone debe considerar también otros factores predictores reconocidos para el desarrollo de epilepsia refractaria, como los hallados en el presente estudio y que merecen mayor investigación al respecto.

Por lo tanto, se puede mencionar que la falla en el control de crisis con el primer fármaco constituye un factor de riesgo para el desarrollo de epilepsia refractaria.

En relación al **número de fármacos antiepilépticos empleados ineficaces** se encontró que por cada fármaco antiepiléptico adicional empleado e ineficaz existe 6,89 veces más riesgo de desarrollar epilepsia refractaria ($p=0,000$). Este hallazgo es coincidente con el encontrado en el estudio de Viteva et al (2014), el cual encontró que el empleo de un gran número de fármacos antiepilépticos ineficaces (más de cuatro) confería 5,44 veces más riesgo de desarrollar epilepsia refractaria ($p=0,001$). Sin embargo, no se menciona la fuerza de asociación de los grupos de pacientes con menos o igual de 4 fármacos antiepilépticos empleados ineficaces (uno, dos, tres o cuatro), o si el análisis se procesó empleando la variable de forma numérica, como en el presente estudio.

El presente estudio propone por lo tanto que el número de fármacos antiepilépticos empleados ineficaces constituye un factor de riesgo para el desarrollo de epilepsia refractaria, debiendo sin embargo esto ser comprobado con estudios que provean un mayor nivel de evidencia científica.

Kwan, P., y Brodie, M. (2000) mostraron que el 36% de todos los pacientes portadores de epilepsias siguen presentando a lo menos una crisis por año, aunque tomen los mejores fármacos antiepilépticos en dosis óptimas. Si consideramos solo al grupo de pacientes portadores de epilepsias focales, el 50% de ellos pueden ser refractarios a la medicación. Más aún si correlacionamos el diagnóstico presuntivo del tipo de lesión asociada a epilepsia refractaria, dado por la resonancia cerebral, un paciente que presenta una esclerosis temporal mesial tendrá una posibilidad de estar libre de crisis que no supera el 11% a largo plazo y si presenta una patología dual, su posibilidad de libertad de crisis será de solo 3%, pese a tomar los mejores fármacos antiepilépticos en dosis óptimas.

CONCLUSIONES

1. Los factores clínicos asociados al desarrollo de epilepsia refractaria en pacientes del INCN en el período 2009-2014 fueron: síndrome epiléptico sintomático, edad de inicio de la epilepsia, más de 10 crisis previo al inicio del tratamiento, dos o más tipos de crisis posteriores al inicio del tratamiento, alta frecuencia de crisis en el primer año de tratamiento y estado epiléptico o salvas de crisis en el curso de la enfermedad epiléptica.
2. El hallazgo de ayuda al diagnóstico asociado al desarrollo de Epilepsia Refractaria en pacientes del INCN en el período 2009-2014 fue: la anomalía en estudio de neuroimagen estructural cerebral.
3. Los factores relacionados con la respuesta farmacológica asociados al desarrollo de Epilepsia Refractaria en pacientes del INCN en el período 2009-2014 son: la falla en la respuesta al primer fármaco antiepiléptico y el número de fármacos antiepilépticos utilizados ineficaces.

RECOMENDACIONES

1. Difundir los resultados de la presente investigación entre la comunidad científica, en especial a los médicos neurólogos que realizan el diagnóstico y manejo de los pacientes con epilepsia con la finalidad de conseguir una detección y referencia oportuna de los pacientes con epilepsia refractaria.
2. Promover un mayor número de estudios con alto nivel de evidencia científica; por ejemplo, estudios de tipo cohorte, en poblaciones mayores, para comprobar los hallazgos de la presente investigación.
3. Considerar, en estudios posteriores, la búsqueda de otros factores predictores para epilepsia refractaria, tales como: genéticos, neurobiológicos o inmunológicos, los cuales no han sido parte de la presente investigación, y que están comenzando a explicar el desarrollo de esta condición.
4. Poner en consideración a las entidades que norman los aspectos de diagnóstico y tratamiento de las epilepsias una redefinición de la Epilepsia Refractaria considerando un tiempo menor de evolución y tan solo la dosis máxima de un fármaco antiepiléptico adecuadamente indicado y tolerado, con falla en el control de las crisis epilépticas.

5. Establecer como nueva línea de investigación en Neurociencias la Epilepsia Refractaria y sus Factores Asociados a fin de continuar generando evidencias de más alto nivel.

6. Proponer y trabajar en el desarrollo de una Estrategia Nacional de Intervención de Personas con Epilepsia a nivel del Sector Salud que comprenda aspectos de atención, manejo, prevención y promoción de Salud, lo que permitirá un adecuado enfoque integral del individuo con epilepsia desde que se realiza su diagnóstico y durante todas las fases de su seguimiento clínico para evitar el desarrollo de farmacoresistencia con el consiguiente deterioro de la calidad de vida en todos sus aspectos. La estrategia en mención deberá incluir además del sector salud, en cada uno de sus niveles de atención, a otros sectores como el sector educación y trabajo que tienen un rol fundamental en el desarrollo del ser humano en sociedad. La intervención estratégica podría estar mayormente centrada en aquellas poblaciones de riesgo que serían las personas con los factores asociados encontrados en la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aicardi, J., y Shorvon, S. (1997). Intractable Epilepsy. In Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, p. 1325-31.
- Albala, B.J., Moshe, S.L., y Okada, R. (1984). Kainic acid induced seizures: a developmental study. *Dev Brain Res*, 13, 139-48.
- Argimon, J., y Jimenez, J. (2013). *Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica*. Elsevier España, S.L, ed, P. 181-182.
- Berg, A. (2006). Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol*, 97, 5-10.
- Berg, A., Levy, S., Novotny, E., y Shinnar, S. (1996). Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia*, 37, 24-30.
- Berg, AT., et al (2001). Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology*, 56, 1445–52.
- Blumcke, I., Thom, M., y Wiestler, O. (2002). Ammon's Horn Sclerosis: A maldevelopmental Disorder Associated with Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Pathol*, 12, 199-211.
- Brodie, M., Barry, S., Bamagous, G., Norrie, J., y Kwan P. (2012). Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 78, 1548–1554.
- Brodie, M., Barry, S., Bamagous, G., y Kwan, P. (2013). Effect of dosage failed of first antiepileptic drug on subsequent outcome. *Epilepsia*, 54(1):194–198.

- Campos, M. y Kanner, A. (2004). Capítulo 39: Cirugía de Epilepsia: Aspectos Históricos. Ed. Mediterraneo, *Epilepsias: Diagnóstico y Tratamiento* (pp. 559-573). Santiago de Chile: Editorial Mediterraneo Ltda.
- Carreño, M., et al (2012). Are patients referred for presurgical evaluation drug resistant according to the new consensus definition? A study in a tertiary center. *Epilepsy Res*, 98, 277-80.
- Crawford, P.M. (2000). Epidemiology of intractable focal epilepsy. In Oxbury J, Polkey C, Duchowny M, eds. *Intractable focal epilepsy*. London: Harcourt Publishers, p. 25-40.
- Cruz-Campos, G. (1999). Concepción y evolución histórica de la epilepsia en el Perú precolombino y virreinato. *Rev. Per. Neurol.*, vol. 5, no. 3, pp. 97-102.
- Del Felice, A., et al (2010). Early versus late remission in a cohort of patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia*, 51(1), 37–42.
- Elwes, R., Johnson, A.L., Shorvon, S.D., y Reynolds, E.H. (1984). The prognosis for seizures control in newly diagnosed epilepsy. *N Engl J Med*, 311, 944-7.
- Fandiño, J. (2000). Historia de la Epilepsia. *Rev Colombiana Neurolog*, 2, 87-91.
- Faught, R.E., Weiner, J.R., Guérin, A., Cunnington, M.C., y Duh, M.S. (2009). Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. *Epilepsia*, 50, 501-9.
- Fisher, R., et al (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482.
- Fotheringham, J., Donati, D., y Akhyani, N., (2007). Association of Human Herpesvirus-6B with mesial temporal lobe epilepsy. *PLoS Med*, 4, e180.
- Fray, S., Ben Ali, N., Kchaou, M., Chebbi, S., y Belal, S., (2015). Predictors factors of refractory epilepsy in childhood. *Revue neurologique*, 171, 730-735.
- French, J. (2007). Refractory Epilepsy: Clinical Overview. *Epilepsia*, 48(1), 3-7.
- Gilioli, I. et al (2012). Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of “new” antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 53, 733-40.

- Golden, J.A. (2001). Cell migration and cerebral cortical development. *Neuropathol and Appl Neurobiol*, 27, 22-28.
- Haut, S. (2015). Seizure clusters: characteristics and treatment (review). *Curr Opin Neurol*, 28:143–150.
- Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., Sills, G., y Brodie, M. (2007). Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*, 75(2–3), 192–196.
- Kahane, P., Berg, A., Loscher, W., Nordli, D. y Perucca, E. (2008). Identificación precoz de pacientes con epilepsia drogoresistente. Éditions John Libbey Eurotext, Francia. *Drug-Resistant Epilepsies.*, p. 187-198.
- Klitgaard, H. (2005). Antiepileptic drug discovery: lessons from the past and future challenges. *Acta Neurol Scand*, 181(suppl): 68-72.
- Ko, T.S., y Holmes, G.L. (1999). EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clin Neurophysiol*, 110, 1245-51
- Komaragiri, A., Detyniecki, K., y Hirsch, L. (2016). Seizure clusters: A common, understudied and undertreated phenomenon in refractory epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, Volume 59, Pages 83–86
- Kwan, P. et al (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069–1077.
- Kwan, P., y Brodie, M. (2000). Early Identification of Refractory Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 342, 314-9.
- Kwan, P., Schachter, S.C., y Brodie, M.J. (2011). Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*, 365, 919-26.
- Kwan, P., y Sander, J.W. (2004). The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75, 1376–81.
- Kwong, K., Sung, W., Wong, S., y So, K. (2003). Early Predictors of Medical Intractability in Childhood Epilepsy. *Pediatr Neurol*, 29, 46-52.
- Löscher W. (2008). Current knowledge on basic mechanisms of drug resistance. Éditions John Libbey Eurotext, Francia. *Drug-Resistant Epilepsies.*, p. 187-198.
- Luoni, Ch. et al (2011). Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: Results from a large multicenter study of

- consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia*, 52(12), 2181–2191.
- Marín-Padilla, 1999. Acquired neonatal encephalopathies: cortical vasculature, postinjury reorganization and neurological sequelae. En: Spreafico R, Avanzini G, Andermann F. *Abnormal Cortical Development and Epilepsy*. Londres: Libbey and Company.
- Masia, S.L., y Devinsky, O. (2000). Epilepsy and behavior: A brief history. *Epilepsy Behav.*, 1(1), 27-36.
- Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group (1991). Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. *Lancet*, 337, 1175-80.
- Medina, C. (2004a). *Epilepsia: Aspectos Clínicos y Psicosociales*. Editorial Médica Panamericana, Cap. 9: Epilepsia Refractaria, p. 368-87.
- Medina, C. (2004b). Cap. 1 Generalidades: Historia de la Epilepsia. En *Médica Panamericana (Ed.)*, *Epilepsia Aspectos clínicos y psicosociales* (pp. 30-39). Bogotá: Editorial Médica Internacional.
- Moinuddin, A., Rahman, M., Akhter, S., Alam, S., y Kawser, C. (2010). Risk Factors of Poorly Controlled Childhood Epilepsy - A Study in a Tertiary Care Hospital. *Bangladesh J Child Health*, 34 (2), 44-50.
- Mukherjee, J., Chakraborty, D., Guha, G., Bose, B., y Saha, S. (2017). Recent Drug Resistant Epilepsy Spectrum in Eastern India. *Journal of Epilepsy Research*, Vol. 7, No. 1.
- Offen, M.L. (2003). Dealing with “defectives” Foster Kennedy and William Lennox on eugenics. *Neurology*, 61 (5), 668-73.
- Organización Panamericana de la Salud (2013). Informe sobre la epilepsia en América Latina y el Caribe (Introducción). Pag.03.
- Ortiz, P., y Angeles M. (1999). Atención al paciente con crisis epiléptica. *Rev. Per. Neurol.*, Vol 5, N° 1.
- Panayiotopoulos, P. (2011). The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: A clinician’s critical view and contribution. *Epilepsia*, 52(12), 2155–2160.
- Pasquier, B., Peoc, H., Fabre-Bocquentin, B., Bensaadj, L., Pasquier, D., y Hoffmann, D. (2002). Surgical pathology of drug-resistant partial

- epilepsy: a the-year experience with a series of 327 consecutive resections. *Epileptic disorders*, 4 (2), 99-119.
- Pitella, J. (1997). Neurocysticercosis. *Brain Pathol*, 7, 681-93.
- Provenzale, J.M. et al (2008). Hippocampal MRI signal hyperintensity after febrile status epilepticus is predictive of subsequent mesial temporal sclerosis. *AJR Am J Roentgenol*, 190, 976-83.
- Racine, R.J. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *EEG Clin Neurophysiol*, 32, 281-94.
- Ramos-Lizana, J., Rodriguez, L., y Angiler, L.P. (2012). A study of drug-resistant epilepsy testing the new ILAE criteria. *Seizure*, 266-72.
- Ramos-Lizana, J., Aguilera-López, P., Aguirre-Rodríguez, J., y Cassinello-García, E. (2009). Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure*, 18, 412–416.
- Raymond, A., Fish, D.R., Stevens, J.M., Cook, Mj., Sisodiya, S.M., y Shorvon, S.D. (1994). Association of Hippocampal Sclerosis with cortical dysgenesis in patients with epilepsy. *Neurology*, 44, 1841-45.
- Regesta, G., y Tanganelli, P. (1999). Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res*, 34, 109-22.
- Rodin, E., Klutke, G., y Chayasirisobohn, S. (1982). Epileptic patients who are refractory to anticonvulsant medications. *Neurology*, 32, 1382-4.
- Rubio, F. et al (2007). Capítulo I Desarrollo Histórico y Conceptual. *Epilepsia. Programa Prioritario de Epilepsia* (pp. 1-6). México: Programa Prioritario de Epilepsia- Sector Salud.
- Sazgar, M., y Bourgeois, B.F. (2005). Aggravation of epilepsy by antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol*, 33, 227-34.
- Sell, E. (2006). Indicaciones y resultados de la cirugía de la epilepsia en niños. *Rev Neurol*, 42(3), 61-6.
- Semah, F. et al (1998). Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*, 51, 1256-1262.
- Sengoku, A. (2002). The contribution of J. H. Jackson to present-day epileptology. *Epilepsia*, 43 (suppl 9), 6-8.

- Sillanpää, M., Jalava, M., Kaleva, O., y Shinnar, S. (1998). Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*, 338, 1715-22.
- Sillanpää, M., y Schmidt, D. (2009). Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain*, 132, 989–998.
- Sloviter, RS. (1994). The functional organization of the hippocampal dentate gyrus and its relevance to the pathogenesis of temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 35, 640-54.
- Sloviter, RS. (1991). Permanently altered hippocampal structure, excitability and inhibition after experimental status epilepticus in the rat 'dormant basket cells' hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, 1, 41-66.
- Sperber, E.F., Stanton, P.K., Haas, K., Ackerman, R.F., y Moshe, S.L. (1992). Developmental differences in the neurobiology of epileptic brain damage. *Epilepsy Res*, suppl 9, 67-81.
- Sporis, D., Basic, S., Susak, I., Colak, Z., y Markovic, I. (2013). Predictive factors for early identification of pharmacoresistant epilepsy. *Acta Clin. Croat.* 2013; 52:11-15
- Stephen, L., Kwan, P., y Brodie, M. (2001). Does the Cause of Localisation-Related Epilepsy Influence the Response to Antiepileptic Drug Treatment? *Epilepsia*, 42(3), 357–362.
- Tripathi, M. et al (2011). Predictors of refractory epilepsy in North India: A case–control study. *Seizure*, 20, 779–783.
- VanLandingham, K.E., Heinz, E.R., Cavazos, J.E., y Lewis, D.V. (1998). Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol*, 43, 413-26.
- Viteva, E. (2014). Predictors and Typical Clinical Findings of Refractory Epilepsy. *American Journal of Clinical Medicine Research*, 2(1), 26-31.
- Voll, A., Hernández-Ronquillo, L., Buckley S., y Téllez-Zenteno., J. (2015). Predicting drug resistance in adult patients with generalized epilepsy: A case–control study. *Epilepsy & Behavior*, 53, 126–130.

- Wassenaar, M., Leijten, F., Egberts, T., Moons, K., y Uijl, S. (2013). Prognostic factors for medically intractable epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Research*, Volume 106, Issue 3, Pages 301–310.
- Wiebe, S y Jette. N (2012). Pharmacoresistance and the role of surgery in difficult to treat epilepsy. *Nat. Rev. Neurol*, 8, 669–677.
- Zavala-Tecuapetla, Calderón-Guzmán, D., y Carmona-Aparicio, L. (2011). Principales mecanismos de acción farmacológica en las crisis epilépticas difíciles de estabilizar. *Acta Pediatr Mex*, 32(2), 125-127.
- Zhang, Z.J., Xing, G.Q., y Russell, S. (2003). Unidirectional cross-tolerance from Levetiracetam to Carbamazepine in amygdala-kindled seizures. *Epilepsia*, 44, 1487–93.

ANEXOS

I. OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	DIMENSIONES	INDICADORES	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALA	VALOR FINAL
Epilepsia Refractaria (variable dependiente)	Desorden cerebral crónico caracterizado por un control insatisfactorio de las crisis epilépticas con la utilización de fármacos antiepilépticos (FAEs), tanto en monoterapia como en las combinaciones razonablemente posibles, y en dosis máximas que no ocasionen efectos secundarios incapacitantes, y durante un tiempo suficiente para asegurar su ineficacia.	Fracaso a dos ensayos de FAE, en monoterapia o en combinación, tolerados apropiadamente, elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir la ausencia mantenida de crisis, en el paciente con epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.	FAE en monoterapia. FAE en terapia combinada	Crisis epilépticas	<ul style="list-style-type: none"> • Con trastorno de conciencia • Sin trastorno de conciencia • Motoras • Sensitivas • Sensoriales • Psíquicas • Autonómicas 	Nominal	Con epilepsia refractaria. Sin epilepsia refractaria.
Factores asociados (Variable Independiente)	Son características propias del curso de una enfermedad que predicen o influyen en la aparición o ausencia de un problema de salud.	Características del curso clínico de la epilepsia constituidas por los hallazgos de la historia clínica, tales como: antecedentes, examen clínico, pruebas de gabinete y aspectos relacionados con el tratamiento farmacológico; que predisponen al desarrollo de epilepsia refractaria o no en el paciente con epilepsia refractaria del INCN.	Factores clínicos.	Frecuencia de crisis previo al inicio del tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis diarias. • 1-6 crisis por semana. • 1-3 crisis por mes. • 1-11 crisis por año. • 1 crisis en varios años. • No crisis. 	Nominal	Alta (Crisis diarias/1-6 crisis por semana). Media (1-3 crisis por mes/1-11 crisis por año). Baja (1 crisis en varios años / No crisis).

				Tipo de síndrome epiléptico.	<ul style="list-style-type: none"> • Focal • Generalizado 	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Idiopático. • Sintomático • Probablemente sintomático.
				Número de crisis epilépticas previas inicio del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Menor o igual a 10 • Mayor de 10 	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo • Alto
				Estado epiléptico como debut de la epilepsia.	Crisis epiléptica continua mayor o igual a 5 minutos.	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> • Con Estado epiléptico al inicio de la enfermedad. • Sin estado epiléptico al inicio de la enfermedad.
				Tiempo de enfermedad al inicio del tratamiento antiepiléptico.	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de un año. • Mayor de un año. 	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Corta (menor de un año). • Prolongada (mayor de un año)
				Historia familiar de epilepsia.	<ul style="list-style-type: none"> • Padre con epilepsia. • Madre con epilepsia. • Otros familiares con epilepsia. 	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Presente. • Ausente.

				Examen neurológico anormal.	<ul style="list-style-type: none"> • Motilidad • Sensibilidad • Coordinación • Nervios craneales. • Funciones superiores. 	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> • Normal. • Anormal.
				Retraso en el desarrollo psicomotriz.	<ul style="list-style-type: none"> • Lenguaje • Coordinación • Motor • Social. 	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Retraso.
				Edad de inicio de la epilepsia.	Años cumplidos al inicio de la enfermedad.	Razón	Años cumplidos al inicio de la enfermedad.
				Antecedente de Trauma craneoencefálico (TEC).	<ul style="list-style-type: none"> • TEC sin pérdida de conciencia. • TEC con pérdida de conciencia. 	Normal.	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente.
				Antecedente de comorbilidad psiquiátrica.	<ul style="list-style-type: none"> • Depresión • Psicosis. • Otros. 	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente.
				Retraso mental.	Cociente intelectual ($CI \leq 70$)	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> • Con retraso mental. • Sin retraso mental.

				<p>Estado epiléptico o salvas de crisis epilépticas en el curso de la enfermedad epiléptica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis epiléptica continua mayor o igual a 5 minutos • Crisis a repetición sin pérdida de la conciencia 	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Con Estado epiléptico o salvas de crisis epilépticas en el curso de la enfermedad epiléptica. • Sin estado epiléptico o salvas de crisis epilépticas en el curso de la enfermedad.
				<p>Tipo de crisis epiléptica.</p>	<p>Crisis focales Simples:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Motora • Sensitiva • Sensorial • Psíquica • Autonómica <p>Crisis Complejas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con automatismos. • Sin automatismos. <p>Crisis generalizadas:</p>	Nominal	<p>Crisis focales Simples:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Motora • Sensitiva • Sensorial • Psíquica • Autonómica <p>Crisis Complejas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con automatismo • Sin automatismos <p>Crisis generalizadas:</p>

					<ul style="list-style-type: none"> • Tónica • Clónica • Tónico – Clónica • Mioclónica • Atónica • Ausencia <p>Crisis focales y generalizadas</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Tónica • Clónica • Tónico – Clónica • Mioclónica • Atónica • Ausencia <p>Crisis focales y generalizadas.</p>
				Factor desencadenante más frecuente (a repetición) de crisis epiléptica.	<ul style="list-style-type: none"> • Privación de sueño. • Fiebre • Ciclo menstrual • Estrés emocional • Cuadro infeccioso • Alcohol. 	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> • Con factor desencadenante. • Sin factor desencadenante.
				Frecuencia de crisis en el primer año del tratamiento.	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis diarias. • 1-6 crisis por semana. • 1-3 crisis por mes. • 1-11 crisis por año. • 1 crisis en varios años. • No crisis. 	Nominal	<p>Alta (Crisis diarias/1-6 crisis por semana).</p> <p>Media (1-3 crisis por mes/1-11 crisis por año).</p> <p>Baja (1 crisis en varios años / No crisis).</p>
				Número de tipos de crisis	<ul style="list-style-type: none"> • Un tipo de crisis 	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo número

				epilépticas previas y posteriores al inicio del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Dos o más tipos de crisis 		<ul style="list-style-type: none"> • Alto número
				Antecedente de daño perinatal	<ul style="list-style-type: none"> • Asfisia intrauterina e intraparto (puntuación de Apgar de 0 a 3 por más de cinco minutos) • Trauma obstétrico • Prematuridad (< 36 semanas) • Postmadurez (>42 semanas) 	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> • Presente. • Ausente.
				Antecedente de convulsión febril prolongada.	Crisis generalizadas o focales, con una duración superior a 15-20 minutos.	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente.
				Antecedente de crisis epilépticas neonatales.	Crisis epilépticas que ocurren en el período neonatal (4 semanas o menos desde el nacimiento).	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente
				Antecedente de crisis epilépticas sintomáticas	<ul style="list-style-type: none"> • Infección SNC • Trauma craneal • Enfermedad 	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> • Presente • Ausente

				agudas.	cerebrovascular <ul style="list-style-type: none"> • Tumores cerebrales • Hiponatremia • Hipoglicemia • Hiperglicemia no cetósica • Hipocalcemia • Insuficiencia hepática • Uremia • Encefalopatía anóxico-isquémica • Abuso de alcohol • Consumo de drogas 		
			Factores relacionados a los hallazgos de ayuda diagnóstica.	Hallazgos en electroencefalograma / videoelectroencefalograma	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Enlentecimiento focal. • Enlentecimiento generalizado. • Paroxismos epileptiformes focales. • Paroxismos epileptiformes multifocales. • Paroxismos epileptiformes generalizados. 	Nominal.	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Anormal.

				Hallazgos en neuroimagen estructural cerebral.	<ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis mesial temporal. • Malformaciones del desarrollo cortical. • Tumores de bajo grado. • Malformaciones vasculares. • Áreas de gliosis. • Otros. 	Nominal.	<p>Con lesión estructural.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sin lesión estructural.
		Factores relacionados a la respuesta a los fármacos antiepilépticos.		Respuesta al primer Fármaco antiepiléptico.	Control de crisis epilépticas.	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Libre de crisis epilépticas con el primer fármaco antiepiléptico. • No libre de crisis epiléptica con el primer fármaco antiepiléptico.
				Número de fármacos antiepilépticos utilizados ineficaces.	<ul style="list-style-type: none"> • Uno. • Dos. • Tres • Más de tres. 	Ordinal.	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo (Uno / Dos) • Alto (Tres / más de Tres).



II.- FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (instrumento)

Código:

TITULO: “Factores asociados al desarrollo de Epilepsia Refractaria en pacientes evaluados en el Departamento de Epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas Julio 2009-Junio 2014.”

Instrucciones: el presente estudio pretende determinar los factores asociados al desarrollo de Epilepsia Refractaria en pacientes evaluados en el Departamento de Epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas en el período Julio 2009-Junio 2014, para lo cual será necesario aplicar la presente encuesta, la cual será de carácter anónimo y sus resultados de uso confidencial.

Marcar la respuesta que corresponda al participante seleccionado:

CASO ()

CONTROL ()

I. **Sexo:** 1. Masculino () 2. Femenino ()

II. **Edad:** años

III. **Epilepsia Refractaria:**

Falla a 2 FAE en monoterapia

Falla a 1 FAE en monoterapia y una combinación de FAE

IV. **Factores asociados**

1. **Factores clínicos**

a. **Frecuencia de crisis previo al inicio del tratamiento:**

▪ Crisis diarias

▪ 1-6 crisis por semana

▪ 1-3 crisis por mes

▪ 1-11 crisis por año

▪ 1 crisis en varios años

▪ No crisis

b. Tipo de síndrome epiléptico:

- Focal
 - a) Idiopático
 - b) Sintomático
 - c) Probablemente sintomático

- Generalizado
 - a) Idiopático
 - b) Sintomático
 - c) Probablemente sintomático

c. Estado epiléptico como debut de la epilepsia:

- Presencia
- Ausencia

d. Tiempo de enfermedad al inicio del tratamiento antiepiléptico:

- Menor de un año
- Mayor de un año

e. Historia familiar de epilepsia:

- Padre.
- Madre.
- Otros familiares.

f. Examen neurológico:

- Normal
- Anormal

g. Desarrollo psicomotriz:

- Normal
- Retraso

h. Edad de inicio de la epilepsia:.....

i. Antecedente de trauma craneoencefálico:

- Sin pérdida de conciencia
- Con pérdida de conciencia
- Ausente

j. Antecedente de comorbilidad psiquiátrica:

- Depresión
- Psicosis
- Otros

k. Retraso mental:

- Presencia
- Ausencia

l. Estado epiléptico o salvas de crisis epilépticas en el curso de la enfermedad:

- Crisis epiléptica continua \geq 5 minutos
- Crisis a repetición sin pérdida de la conciencia
- Ausente

m. Tipo de crisis:**▪ Crisis focales:****a. Simples:**

- i. Motora
- ii. Sensitiva
- iii. Sensorial
- iv. Psíquica
- v. Autonómica

b. Complejas:

- i. Con automatismos
- ii. Sin automatismos

- **Crisis generalizadas:**
 - a. Tónica
 - b. Clónica
 - c. Tónico – Clónica
 - d. Mioclónica
 - e. Atónica
 - f. Ausencia

- **Crisis focales y generalizadas**

- n. **Factor desencadenante más frecuente y a repetición:**
 - Privación de sueño
 - Fiebre
 - Ciclo menstrual
 - Estrés emocional
 - Cuadro infeccioso
 - Alcohol
 - No factor desencadenante

- ñ. **Antecedente de Daño perinatal:**
 - Asfixia intrauterina e intraparto
 - Trauma obstétrico
 - Prematuridad
 - Postmadurez
 - Ausente

- o. **Antecedente de Convulsión febril prolongada:**
 - Presente
 - Ausente

- p. **Antecedente de crisis neonatales:**
 - Presente
 - Ausente

q. Antecedente de crisis sintomáticas agudas:

- Infección del sistema nervioso central
- Trauma craneal
- Enfermedad cerebrovascular
- Tumores cerebrales
- Hiponatremia
- Hipoglicemia
- Hiperglicemia no cetósica
- Hipocalcemia
- Insuficiencia hepática
- Uremia
- Encefalopatía anóxico-isquémica
- Abuso de alcohol
- Consumo de drogas
- Ausente

2. Factores relacionados a los hallazgos de ayuda diagnóstica:**a. Hallazgos en electroencefalograma / videoelectroencefalograma:**

- Normal
- Anormal
 - a) Enlentecimiento focal
 - b) Enlentecimiento generalizado
 - c) Paroxismos epileptiformes focales
 - d) Paroxismos epileptiformes multifocales
 - e) Paroxismos epileptiformes generalizados

b. Hallazgos en neuroimagen estructural (RMN cerebral):

- Con lesión estructural cerebral:
 - a) Esclerosis mesial temporal
 - b) Malformaciones del desarrollo cortical
 - c) Tumores de bajo grado
 - d) Malformaciones vasculares

- e) Áreas de gliosis
 - f) Neurocisticercosis
 - g) Otros
-
- Sin lesión estructural cerebral

3. Factores relacionados a la respuesta a los fármacos antiepilépticos:

a. Respuesta al 1er FAE:

- Libre de crisis con 1er FAE
- No Libre de crisis con 1er FAE

b. Número de FAE utilizados ineficaces:

- Uno
- Dos
- Tres
- Más de tres

III.- CONSENTIMIENTO INFORMADO

Factores asociados al desarrollo de Epilepsia Refractaria en pacientes evaluados en el Departamento de Epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas Julio 2009-Junio 2014.

Investigador principal: Neurólogo José Carlos Delgado Rios, médico Asistente del Departamento de Epilepsia del INCN.

Saludos estimado/a paciente:

Por medio del presente se le invita a participar en este trabajo de investigación titulado: "Factores asociados al desarrollo de Epilepsia Refractaria en pacientes evaluados en el Departamento de Epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas Julio 2009-Junio 2014".

El objetivo principal es determinar cuáles son los factores asociados al desarrollo de epilepsia refractaria en los pacientes evaluados en el Departamento de Epilepsia, siendo la misma aquella en la cual no existe un control adecuado de las crisis epilépticas con los fármacos antiepilépticos, con gran impacto sobre la calidad de vida. Si Ud. decide participar, se le realizará una evaluación anónima (no se colocará su nombre) que incluirá la obtención de datos, tales como sexo, grupo etario, tiempo de duración de la enfermedad, tipo de epilepsia, frecuencia de crisis epilépticas, tratamiento empleado, respuesta al primer fármaco antiepiléptico, entre otros. Todo esto se anotará en una ficha de recolección, lo cual dura aproximadamente 30 minutos. Así mismo, se revisará su historia clínica para obtener información relevante sobre los exámenes auxiliares realizados, tales como electroencefalograma, videoelectroencefalograma, estudios de neuroimagen y evaluación neuropsicológica. Usted podrá realizar cualquier pregunta al investigador en relación al estudio durante el curso del mismo. Se guardará absoluta confidencialidad de los datos obtenidos y en la publicación se mantendrá el anonimato de los participantes incluidos.

Recuerde que su participación es voluntaria y puede retirarse en cualquier momento sin tener sanción alguna.

El investigador se compromete a utilizar los datos sólo en el presente estudio.

Para responder cualquier duda o pregunta podrá comunicarse a la siguiente dirección de correo electrónico: josecarlosdr@yahoo.com o al teléfono 997091001. Así como, al Comité Institucional de Ética en Investigación del INCN (oficina de docencia y capacitación: teléfono 4117762), presidido por la Dra. María Meza Vega.

Yo..... (Nombres y apellidos), he leído la hoja de información que se me ha entregado, he podido hacer preguntas sobre el estudio, recibiendo suficiente información sobre el mismo. Comprendo que mi participación es voluntaria y también que puedo retirarme del estudio en las siguientes situaciones: cuando quiera, sin tener que dar explicaciones, y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Por todo lo anterior doy mi consentimiento voluntario para participar en el presente estudio.

Firma del participante y huella digital

Nombre:

DNI:

He explicado el presente proyecto al participante, contestando todas sus preguntas, y él (ella) comprende la información descrita y accede participar

Firma del investigador

Nombre:

IV.- CERTIFICACIÓN DE APROBACIÓN ÉTICA- INCN



PERÚ

Ministerio
de SaludInstituto de Gestión
de Servicios de SaludInstituto Nacional de
Ciencias Neurológicas

"DECENIO DE LAS PERSONAS CON DISCAPACIDAD EN EL PERÚ"

"Año de la Diversificación Productiva y del
Fortalecimiento de la Educación"Comité de Ética

Presidenta

Dra. María Meza Vega

Miembros Titulares

Dr. Guido Albán Zapata

Dra. Peggy C. Martínez Esteban

Lic. Sor Marilley Ríos Dávila

Mag. Nestor Flores Rodríguez

Abog. Luz M. Marín Sernadas

Lic. Esther Gallardo Santamaría

Secretaria

Aída P. Llamas Colonio

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

CERTIFICADO DE APROBACIÓN ETICA

Nº 085 -2015-CIEI -INCN

El Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, ha revisado y Aprobado por unanimidad el proyecto de investigación titulado: **"Factores asociados al desarrollo de Epilepsia refractaria en pacientes evaluados en el Departamento de Epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Julio 2009-Octubre 2014"** presentado por el investigador principal Med. Cir. José Carlos Delgado Ríos.

El Comité Institucional de Ética en Investigación realizará una visita durante la ejecución del estudio para ver las condiciones del lugar donde se realiza la investigación y el desarrollo de la misma.

La vigencia del proyecto de investigación regirá por el período de un año a partir de la fecha de expedición del presente certificado, cumpliendo el investigador con enviar el informe trimestral e informe final del proyecto.

Lima, 24 de febrero del 2015

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas
.....
Dra. MARIA MEZA VEGA
Presidenta del Comité Institucional de
Ética en Investigación

MMV/pllc

Jr. Ancash 1271 Lima - Cercado

C.T. 411770

Telf: Directo: (01) 3281473

Telefax: (01)3287382

www.direcciongeneral.incn@gmail.com



Comité de Ética

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN.

Presidenta

CERTIFICADO DE APROBACIÓN ETICA

Dra. María Meza Vega

Nº 161 -2016-CIEI –INCN

Miembros Titulares

Dr. Guido Albán Zapata

Dra. Peggy C. Martínez Esteban

Lic. Sor Marililey Ríos Dávila

Mag. Nestor Flores Rodríguez

Abog. Luz M. Marín Sernadas

Lic. Esther Gallardo Santamaría

El Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, ha revisado y Aprobado por unanimidad la Renovación del proyecto de investigación inscrito con el Código-CIEI 115 titulado:

"Factores asociados al desarrollo de la Epilepsia Refractaria en pacientes evaluados en el Departamento de Epilepsia del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Julio 2009-Octubre 2014" presentado por el investigador M.C José Carlos Delgado Ríos.

El Comité Institucional de Ética en Investigación, realizará una visita durante la ejecución del proyecto para ver las condiciones del lugar donde se realiza la investigación y el desarrollo de la misma.

Secretaria

Aída P. Llamas Colonio

La vigencia de la renovación es por el período de un año, 17 de mayo 2016 al 16 de mayo 2017, cumpliendo el investigador con enviar el informe trimestral e informe final del proyecto.

Lima, 17 de Mayo 2016

MINISTERIO DE SALUD
Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas

.....
Dra. MARIA MEZA VEGA
Presidenta del Comité Institucional de
Ética en Investigación

MMV/pllc