

**ESTADO DEL ARTE DE LA EPILEPSIA EN SU ABORDAJE DESDE LA
HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD**

**OSCAR CAMILO ALPALA BENAVIDES
CAMILO FERNANDO BASTIDAS CEBALLOS**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTIN
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PREGRADO EN MEDICINA GENERAL
SAN JUAN DE PASTO
2022**

**ESTADO DEL ARTE DE LA EPILEPSIA EN SU ABORDAJE DESDE LA
HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD**

**OSCAR CAMILO ALPALA BENAVIDES
CAMILO FERNANDO BASTIDAS CEBALLOS**

Trabajo de grado para obtener el título de Médico general

**Asesor metodológico
Dr. Luis Andrés Salas Zambrano
Odontólogo, Magister en epidemiología**

**Asesor científico
Dr. ¿?
Especialista en Neurología**

**FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTIN
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PREGRADO EN MEDICINA GENERAL
SAN JUAN DE PASTO
2022**

Nota de aceptación

Presidente del Jurado

Jurado

Jurado

San Juan de Pasto, noviembre de 2022

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo de grado en primer lugar a mis padres, Luis Bastidas y Omayra Ceballos, y a mi hermana, Catherine Bolaños, quienes sin su incondicional amor y apoyo nunca hubiera sido posible llegar tan lejos.

A mis padres que son mis principales motivadores y fuente de alegría, y por los cuales nunca me di por vencido para alcanzar lo que tanto ansío. Mil millones de gracias porque ni en esta vida, ni en la siguiente podre retribuirles cada segundo de amor que me han dado.

A mi hermana, mi maestra en muchas situaciones en las que no sabía cómo actuar y por servirme de inspiración y ejemplo de quien quiero ser como profesional de la medicina.

Camilo Fernando Bastidas Ceballos

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi difunto abuelo, mi segundo padre y mi ejemplo a seguir, que a pesar de sus errores, se dio una oportunidad de resarcirlos conmigo y mis hermanas por medio de amor y dedicación, y que a pesar de que hoy no podemos contar con su presencia, lo llevo y llevaré en el corazón como un recuerdo, para nunca olvidar que las segundas oportunidades existen, que siempre se puede ser mejor con esfuerzo, entrega, dedicación y trabajo duro y que hay buenas personas, pero son pocas y su estadía en este mundo es efímera.

A mi madre, por su valentía y esfuerzo, por dejar atrás todos sus sueños para dedicarse enteramente a mi realización y la de mi hermana, por nunca darse por vencida y entregarnos todo su amor en cada acción y nunca desaparecer, a pesar de lo duras que pueden ser algunas situaciones en esta vida, sin ella no podría haber llegado al lugar en donde me encuentro.

A mi tía por su apoyo y sus consejos que siempre fueron muy útiles en momentos de incertidumbre, por ser el claro ejemplo de que se puede salir adelante a pesar de cualquier circunstancia, siempre siendo inteligente y dedicado y con amor en el corazón.

Oscar Camilo Alpala Benavides

AGRADECIMIENTOS

A todas aquellas personas quienes aportaron con su paciencia y conocimiento, en el desarrollo de este trabajo. A nuestro asesor Dr. ANDRÉS SALAS, que, gracias a su constante apoyo en este proyecto, culminamos satisfactoriamente nuestro proceso investigativo.

De igual manera, expresamos nuestro reconocimiento y gratitud a la FUNDACION UNIVERSITARIA SAN MARTIN, por todos los valores y conocimientos aportados para nuestra formación profesional.

A cada persona que apporto de una u otra forma, nuestra más sincera gratitud, cariño y respeto.

Oscar Camilo Alpala Benavides

Camilo Fernando Bastidas Ceballos

TABLA DE CONTENIDO

1	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
1.1	FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	10
1.2	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	11
2	JUSTIFICACIÓN.....	12
4.	OBJETIVOS.....	18
4.1	Objetivo General: Describir el estado del arte con relación a la epilepsia como una enfermedad abordada en términos generales desde su historia natural.....	18
4.2	Objetivos Específicos: Esta revisión narrativa no plantea objetivos específicos, pero en su completitud busca enunciar los actuales conceptos de Definición, Magnitud, Factores de riesgo, Presentación Clínica, Medios diagnósticos, Tratamiento y Desenlaces de la Epilepsia.....	18
5.	METODOLOGÍA.....	19
5.1	Tipo de estudio:	19
6.	RESULTADOS	26
6.1	DEFINICIÓN DE EPILEPSIA.....	26
6.1.1	Clasificación de la epilepsia.....	27
6.2	Magnitud.....	30
6.2.1	Magnitud internacional.....	30
6.2.2	Magnitud nacional.....	31
6.3	Clínica de la epilepsia.....	32
6.3.1	Manifestaciones clínicas.....	32
6.3.2	Semiología de la epilepsia.....	33
6.4	Factores de riesgo.....	34
6.4.1	Factores de riesgo genéticos.....	36
6.4.2	Factores de riesgo perinatal.....	37
6.4.3	Factores de riesgo traumáticos.....	38
6.4.4	Factores de riesgo infecciosos.....	40
6.4.5	Factores de riesgo inmunológicos.....	41
6.5	Medios diagnósticos.....	42
6.5.1	Exámenes de laboratorio.....	42
6.5.2	Imagenología y otros.....	43
6.6	Tratamiento.....	44
6.6.1	Tratamiento farmacológico.....	44
6.6.2	Tratamiento quirúrgico.....	45
6.6.3	Tratamiento por estimulación nerviosa.....	46
6.7	Desenlaces.....	46
6.7.1	Curso de la enfermedad.....	47
6.8	Mortalidad.....	48

LISTA DE FIGURAS

	Pag
Ilustración 1: Clasificación básica de las crisis de epilepsia según la ILAE.....	¡Error! Marcador no definido.
Ilustración 2: Clasificación operacional extendida de las crisis de epilepsia según la ILAE	¡Error! Marcador no definido.

1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La epilepsia tiene como concepto el ser un trastorno del Sistema Nervioso Central (SNC) que se caracteriza por la presencia de descargas eléctricas patológicas secundarias a una predisposición permanente, siendo esta la etiología de las de los episodios epilépticos y todas las consecuencias y secuelas que se desprende de ellas^{1, 2}.

A nivel mundial, datos de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) informan que al menos 50 millones de personas tienen epilepsia, 5 millones de ellas residen en la región de las Américas, también se sabe que en América Latina y el Caribe no reciben atención de ningún tipo por parte de los servicios prestadores de salud. La mortalidad causada por la epilepsia en América Latina y el Caribe es de 1,04 por 100.000 habitantes siendo superior a la de Estados Unidos y Canadá donde es de 0,50 por 100.000 habitantes³. En Colombia, durante el 2021 el 0,4% de la población fue atendida por parte de las entidades prestadoras de servicio de salud por diagnóstico principal de epilepsia, siendo mucho más frecuente en niños y en personas mayores de 65 años. El ministerio de Salud y Protección Social arrojó el número de personas atendidas desde el año 2018 hasta el año 2021; dando como resultado 143.743 niños menores de 15 años y 86.399 personas mayores de 65 años ⁴. En el departamento de Nariño se recolecto en el año 2020 información acerca de las principales causas de morbilidad especifica en salud mental y la epilepsia juega un papel importante en las diferentes etapas del ciclo vital; como por ejemplo en la infancia es la segunda causa de morbilidad con una tendencia decreciente desde el año 2009 al 2019, representando para el año 2009 el 28,15% en comparación al año 2019 con un 5,27%, dando como resultado una disminución de 0,47 puntos porcentuales. En la adolescencia la epilepsia es la tercera causa de morbilidad especifica en salud mental, con una tendencia decreciente iniciando el año 2009 con 34,21% y llegando al año 2019 con 5,46%⁵.

Siendo la epilepsia la consecuencia directa de una alteración en el equilibrio entre los sistemas de inhibición y excitación del SNC, tenemos que existen un numero bastante amplio de factores que pueden alterar este sistema en homeostasis. Es útil clínicamente describir las causas según su prevalencia basándonos en la edad. Durante el periodo neonatal y la infancia temprana, la patología hipóxico-isquémica, la neuroinfeccion, el trauma, trastornos congénitos y metabólicos, son etiologías frecuentes para comenzar una crisis convulsiva. En pacientes en lactancia y la infancia tardía, la causa más importante es la desencadenada por la fiebre, sin asociación a infección. La infancia propiamente dicha es la edad en la que es frecuente encontrar los síndromes epilépticos.

Durante la adolescencia y la edad adulta encontramos un amplio abanico de posibles causas, pero las que predominan son las epilepsias de causa no primaria, como la secundaria a trauma craneal, neuroinfección, neoplasias del SNC, consumo de sustancias psicoactivas y el síndrome de abstinencia relacionada al abandono de estas. El último grupo de edad son los adultos mayores, donde las enfermedades como el accidente cerebrovascular, el trauma y las enfermedades neurodegenerativas, son frecuentes en este grupo etario. Esto nos demuestra que en muchas ocasiones, la carga asociada a la epilepsia y las crisis convulsivas es grande en los casos en que esta resulta de una causa secundaria; de igual forma, en la mayoría de los casos de orígenes primarios, la intensidad y gravedad de las crisis convulsivas es enorme⁶.

Respecto a otras revisiones narrativas relacionadas con el tópico de la epilepsia, algunas de ellas abordan temas relacionados con etiologías primarias específicas, como el síndrome de West⁷; el manejo del estatus convulsivo⁸; las opciones y técnicas quirúrgicas contra las epilepsias refractarias⁹.

Dada la prevalencia de la epilepsia y las crisis convulsivas, y la amplia variedad de las etiologías que las pueden desencadenar, se hace necesaria una revisión narrativa que abarque la historia natural de la enfermedad en la que se pueda sintetizar los conocimientos actualizados respecto a esta patología neurológica.

1.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

Por lo tanto, la pregunta de investigación es: ¿Cuál es el estado del arte de la epilepsia desde el abordaje de su historia natural de la enfermedad?

2 JUSTIFICACIÓN

Dentro de la temática abarcada en la formación del área de la neurología en la carrera de medicina, la identificación, manejo y prevención de la epilepsia toma relevancia capital como una enfermedad con alta carga tanto de calidad de vida para los pacientes, como costos para el sistema de salud. Además, dada la prevalencia en todos los grupos etarios de este conjunto de trastornos, se hace necesario que las personas que actualmente se encuentren en formación médica, tengan un conocimiento amplio y actualizado de esta temática.

Hacer una síntesis de la información disponible y que ha sido publicada de manera reciente, respecto a la epilepsia, su definición, magnitud, factores de riesgo, clínica, medios diagnósticos, tratamiento y desenlaces, representaría una herramienta útil en el momento de hacer consultas sobre los tópicos abordados en esta revisión narrativa, siendo este el objetivo al cual se apunta, servir como un documento de referencia para quien busque información actualizada en la epilepsia.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 MARCO TEÓRICO

La historia natural de la enfermedad

Desde que se dieron a conocer los conceptos esenciales y básicos para entender el continuo en medicina de salud-enfermedad en la década del año 1950 por los autores Hugh Rodman Leavell y E. Clark en su libro Preventive Medicine for the Doctor in his Community, la humanidad cuenta con una herramienta que facilita entender los padecimientos patológicos, desde un periodo anterior al desarrollo de manifestaciones clínicas hasta el comienzo de estas y sus posteriores desenlaces. Todo este proceso describe de manera detallada las diversas etapas por las cuales transcurre los trastornos orgánicos y además propone formas para aplicar medidas preventivas en cada paso de la evolución de la enfermedad; esta forma de interpretar el comportamiento de las enfermedades se denomina Historia Natural de la Enfermedad¹⁰. Una definición práctica que se puede aplicar para describir esta herramienta es entenderla como el conjunto de cambios a nivel microscópico, incluyendo los fisiológicos, histológicos y bioquímicos, que se manifiestan consecutiva y constantemente en un paciente que muestra susceptibilidad, además de ciertos factores de riesgo, y tiene contacto con el agente agresor, los cuales se manifiestan en forma de eventos clínicos que progresan de manera libre sin la intervención de agentes externos¹¹. Al poder tener información respecto a como evolucionan las enfermedades cuando estas no reciben intervención médica, los médicos cuentan con el conocimiento necesario para poder identificar las etiologías, en que momento del curso natural de la enfermedad está la patología del paciente y que pronostico se podría emitir respecto al trastorno¹².

Triada ecológica

Según el modelo planteado para la Historia Natural de la Enfermedad, existen 3 elementos que van a determinar la salud de los humanos: el huésped, el agente y el ambiente; estos tres en conjunto son la llamada Triada Ecológica (TE). Así, existe un equilibrio entre estos elementos, el cual puede ser alterado por la aparición de la enfermedad. Respecto a los agentes tenemos que estos pueden ser de diferentes naturalezas como biológicos, mecánicos, físicos, químicos y el que respecto a la alimentación en forma de ciertos nutrientes; el equilibrio que concierne al huésped depende de la edad, sexo, hábitos, costumbres, genes y mecanismos inmunológicos de defensa. Finalmente, el componente mas complejo de la TE es el ambiente, que depende del conjunto de las influencias y condiciones exógenas que pueden afectar de una u otra forma el desarrollo de un organismo y su comportamiento; este incluye los aspectos

social, físico, económico y biológico¹⁰. El primer componente de la TE, el agente, puede ser causante de una patología debido a su ausencia o a su presencia; se define como toda sustancia, fuerza o elemento, que tenga vida o no, que puede estar en condiciones de ambiente apropiadas servir como estímulo psicológico, social y/o biológico para comenzar o cronificar un proceso clínico¹³. Los agentes de cualquier tipo cuentan con características particulares que les confieren ventaja para causar enfermedad como lo son la virulencia, patogenicidad, toxicidad, su cantidad o carga y el tiempo de exposición al agente¹⁴.

Periodos de la Historia Natural de la Enfermedad

Se debe de tener en cuenta que el punto de partida de toda la Historia Natural de la Enfermedad es la implantación del desequilibrio en los elementos de la TE: el agente, el huésped y el ambiente. Esta alteración trae como consecuencia el comienzo de la enfermedad; la respuesta emitida por el huésped ante esta situación desencadena los cambios fisiopatológicos que llevarán a un desenlace que pueden ser: inducción de un estado crónico, desarrollo de alguna incapacidad, la recuperación completa o la muerte¹⁰.

El primer periodo es el Prepatogénico, es el tiempo comprendido antes de que comience la enfermedad y se encuentra integrado por el agente, el ambiente que lo rodea y las condiciones del huésped. Todo esto se entiende como los factores de riesgo que, si se encuentra en alguna cantidad diferente a uno puede potenciarse mediante sumación, aumentando la vulnerabilidad y susceptibilidad del humano a enfermarse; estos también pueden comportarse como factores desencadenantes. Como se mencionó antes, el estado óptimo de la salud depende de que las interacciones en los componentes de la TE sean equilibrados; de modo contrario, si existen estados ambientales desfavorables o en el huésped se generan carencias como inmunodeficiencias o estados de desnutrición, entonces la enfermedad florecerá¹⁰.

El segundo gran periodo en la Historia Natural de la Enfermedad es el Patogénico. Este da inicio desde la interacción entre el estímulo desencadenante y el huésped susceptible y es la respuesta a esta relación la que va a originar los cambios fisiopatológicos durante todo este periodo, los cuales constituirán las diversas etapas de evolución del curso de la patología¹³. La primera etapa que compone este periodo se denomina dependiendo del tipo de agente, ya que cada uno de ellos tiene características particulares; este puede tener una etapa de incubación, latencia, acumulación o exposición. La segunda etapa es la de patogénesis temprana, dominada por las reacciones del humano las cuales se manifiestan mediante cambios microscópicos en los tejidos, fallas bioquímicas, inmunológicas, fisiológicas o de otros tipos. Todos estos cambios no se pueden demostrar mediante la clínica, solo son objetivables con métodos paraclínicos de diagnóstico, como los de laboratorio e imagenología, los cuales nos permiten tener

conclusiones respecto al estado de salud de un paciente de manera precoz. Hasta este momento de cambios solo medibles por medios paraclínicos y no clínicos, se denomina forma Subclínica de la enfermedad¹⁰. Si la enfermedad evoluciona si intervención externa, la aparición de signos o síntomas de la patología son inevitables; por supuesto esta es la etapa de la enfermedad Clínica, la cual puede ser puesta en evidencia mediante métodos médicos clínicos, como la anamnesis y el examen físico. Una línea imaginaria que separa la etapa subclínica de la etapa clínica es el denominado Horizonte Clínico. En caso de que el paciente haya recibido una tratamiento insuficiente o inadecuado, la enfermedad sigue su curso hasta alcanzar la lesión funcional de órgano blanco; en esta etapa se desarrollan los defectos y daños en el ser humano. Dependiendo del tiempo de evolución, este ultimo puede catalogarse como de carácter agudo, subagudo o crónico, siendo particular a cada proceso patológico. Luego de esta etapa, la enfermedad entra en su fase de desenlace en la cual hay varios caminos: el paciente muere en forma directa, alcanza una recuperación de manera completa, desarrolla incapacidad, alguna secuela o invalidez. La muerte también puede llegar por una evolución mas prolongada en la cual se presentan complicaciones que terminan en el camino de la defunción¹⁰.

Prevención por niveles

Estos niveles vienen determinados según la fase en la cual se encuentra la enfermedad. Cuando la enfermedad esta en el periodo Prepatogénico, la prevención será primaria; la prevención secundaria y terciara se realizarán en el periodo Patogénico¹⁰.

La prevención primaria tiene dos fases importantes: la protección especifica y la promoción de la salud. Este ultimo corresponde a las acciones que no están dirigidas a una enfermedad en especial, sino que apuntan al mantenimiento del bienestar y estado de salud optimo en general. Respecto a la protección especifica se refiere a las acciones que son útiles para contrarrestar las etiologías de algunas patologías antes de que afecten al humano¹⁰; ejemplos de la protección especifica son la vacunación, el tratamiento del agua, la protección en oficios de con riesgos laborales o el control de vectores¹⁴. La prevención secundaria tiene como objetivo detener el progreso de la enfermedad lo antes posible. Esto se hace mediante el diagnostico precoz y la terapéutica adecuada, apuntando a la curación y, en caso de enfermedades que sean transmisibles, evitar la transmisión. Este nivel tiene una subdivisión mas que es la aplicable a la prevención de la discapacidad, evitando la evolución de complicaciones o secuelas. Por último, la prevención terciaria se enfoca en los procesos de rehabilitación, yendo más allá de frenar la enfermedad. La prevención de nivel 3 es la prevención de la discapacidad por completo. Su principal objetivo es devolver a la persona hasta su nivel máximo de funcionalidad en la sociedad, sacando el máximo provecho de sus habilidades que conserva¹⁰.

Tipos de revisiones

En el ejercicio de la practica medica actual, el encontrar información concisa que facilite la toma de decisiones terapéuticas es fundamental. Actualmente, una situación común al momento de buscar en bases de datos sobre un tópico en particular, es frecuente encontrar infinidad de artículos relacionados en los que existen resultados discordantes. Sin embargo, existen otros formatos de artículos que al momento de sintetizar la información hacen una recopilación de conocimiento, de formas espaciales para cada tipo de revisión, que facilitan la toma de decisiones o aportan información actualizada sobre una temática en particular. Es necesario aclarar también, que este tipo de investigación se clasifica como investigación secundaria, para diferenciarla de los trabajos que son experimentales y que se clasifican como investigación primaria¹⁵.

Uno de los tipos de revisión es la de tipo Narrativo, la cual puede documentarse sobre todo lo referente a una patología particular, como seria su descripción o definición, sus etiologías, sus mecanismos fisiológicos y patológicos, su cuadro clínico, los métodos diagnósticos paraclínicos e imagenológicos y las opciones terapéuticas de las que se dispone. Así, las revisiones narrativas ofrecen una visión panorámica de un tópico, además de ser información actualizada. Sin embargo, este tipo de revisión también puede ser de un aspecto en particular de una patología, como los puede ser la explicación fisiopatológica de un trastorno o el tratamiento de una enfermedad especifica^{16,17}. Esta rara vez recurre a un método explícito para búsqueda bibliográfica, ni obtiene conclusiones especificas enfocadas a una interrogante de investigación¹⁷. Algo que hay que mencionar como posible ventaja o desventaja, como se lo quiera ver, es que en algunos casos estas revisiones incluyen aportes de la experiencia particular de cada autor, cuando el escrito es realizado por algún exparte de una especialidad médica, aportando así la visión del autor en el artículo, pero posiblemente sumándole sesgos a la investigación¹⁶. Respecto a los estándares sobre como se realiza y se redacta una revisión narrativa, no se dispone de tales, pero si existen varias recomendaciones para llevar a cabo esas acciones.

Por otra parte, la otra forma grande de revisión es la de tipo Sistemática que, al contrario de la anterior, se basa en el método científico, por ende, sigue un rígido proceso de síntesis, evolución y presentación, que le otorgan alto velo de reproductibilidad y valor dentro de las ciencias¹⁸. Este tipo de revisión es el hito máximo de la Medicina Basada en la Evidencia y de la búsqueda científica que, si de soporte a las decisiones terapéuticas que aplica el personal médico^{19,20}. Las revisiones sistemáticas deben de tener una pregunta u objetivo de investigación bien definido y seguir una forma estructurada para la búsqueda de artículos, un método para clasificar los estudios de acuerdo a su calidad, una forma sistemática para la presentación de los resultados y una conclusión en base al análisis anterior²¹. La revisión sistemática no se debe de confundir con los metaanálisis, los cuales son los métodos basados en estadísticas que son

utilizados para sintetizar y dar a conocer los resultados que se obtienen de una revisión sistemática²¹.

4. OBJETIVOS

4.1 **Objetivo General:** Describir el estado del arte con relación a la epilepsia como una enfermedad abordada en términos generales desde su historia natural.

4.2 **Objetivos Específicos:** Esta revisión narrativa no plantea objetivos específicos, pero en su completitud busca enunciar los actuales conceptos de Definición, Magnitud, Factores de riesgo, Presentación Clínica, Medios diagnósticos, Tratamiento y Desenlaces de la Epilepsia.

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio:

Se realizó una revisión narrativa en las bases de datos Medline (Pubmed), Scielo, BVS, y Google Scholar, donde se incluyeron los estudios que hablan sobre la definición de la epilepsia, magnitud de la epilepsia, factores de riesgo de la epilepsia (genéticos, perinatales, traumáticos, infecciosos, inmunológicos), la clínica de la epilepsia, medios diagnósticos de la epilepsia, tratamiento de la epilepsia y sus desenlaces. Los términos MESH que se usaron en estas bases de datos incluyeron: "Epilepsy", "Epidemiology", "Risk Factors", "Neuroimaging" y "complications".

Las rutas para la búsqueda de artículos según los MESH, conectores booleanos, para cada una de las bases de datos fueron:

PUBMED:

- **Definición:**
 - "Epilepsy"[Mesh]
- **Magnitud internacional:**
 - ("Epidemiology"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]
- **Magnitud nacional:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND "Colombia/epidemiology"[Mesh]
- **Factores de riesgo:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "etiology" [Subheading]) AND "Risk Factors"[Mesh]
- **Factores de riesgo genéticos:**
 - (((("Genes"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]) AND "etiology" [Subheading]) AND "Risk Factors"[Mesh])
- **Factores de riesgo perinatales:**
 - (("Risk Factors"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]) AND "Perinatal Mortality"[Mesh]
- **Factores de riesgo traumáticos:**
 - (("Epilepsy, Post-Traumatic/etiology"[MAJR]) AND "Epilepsy/etiology"[MAJR]) AND "Risk Factors"[MeSH]
- **Factores de riesgo infecciosos:**
 - (((("Risk Factors"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh])) AND "Infections"[Mesh])
- **Factores de riesgo inmunológicos:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "etiology" [Subheading]) AND "Risk Factors"[Mesh]
- **Clínica de la epilepsia:**

- ("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Epilepsy, Partial, Motor"[Mesh] OR "Epilepsy, Partial, Sensory"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh])
- **Manifestaciones clínicas:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Epilepsy, Partial, Motor"[Mesh] OR "Epilepsy, Partial, Sensory"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh])
- **Semiología de la epilepsia:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Epilepsy, Partial, Motor"[Mesh] OR "Epilepsy, Partial, Sensory"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh])
- **Medios diagnósticos:**
 - (((("Epilepsy"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]) AND "Neuroimaging"[Mesh])
- **Líquido cefalorraquídeo:**
 - (((("Epilepsy"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]) AND "Cerebrospinal Fluid"[Mesh])
- **Imagenología y otros:**
 - (((("Epilepsy"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]) AND "Neuroimaging"[Mesh])
- **Electroencefalograma:**
 - (("Electroencephalography/abnormalities"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]) AND "diagnosis" [Subheading]
- **Tratamiento farmacológico:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Anticonvulsants"[Mesh] OR "Seizures"[Mesh])) AND "therapeutic use" [Subheading]
- **Tratamiento quirúrgico:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "surgery" [Subheading]) AND "Nervous System"[Mesh]
- **Desenlaces:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND "complications" [Subheading]
- **Curso de la enfermedad:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "complications" [Subheading]) AND "Mortality"[Mesh]
- **Mortalidad:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "complications" [Subheading]) AND "Mortality"[Mesh]

BVS:

- **Definición:**
 - "Epilepsy"[Mesh]
- **Magnitud internacional:**
 - ("Epidemiology"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]
- **Magnitud nacional:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND "Colombia/epidemiology"[Mesh]
- **Factores de riesgo:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "etiology" [Subheading]) AND "Risk Factors"[Mesh]
- **Factores de riesgo genéticos:**
 - (((("Genes"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]) AND "etiology" [Subheading]) AND "Risk Factors"[Mesh])
- **Factores de riesgo perinatales:**
 - (("Risk Factors"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]) AND "Perinatal Mortality"[Mesh]
- **Factores de riesgo traumáticos:**
 - (("Epilepsy, Post-Traumatic/etiology"[MAJR]) AND "Epilepsy/etiology"[MAJR]) AND "Risk Factors"[MeSH]
- **Factores de riesgo infecciosos:**
 - (((("Risk Factors"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh])) AND "Infections"[Mesh])
- **Factores de riesgo inmunológicos:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "etiology" [Subheading]) AND "Risk Factors"[Mesh]
- **Clínica de la epilepsia:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Epilepsy, Partial, Motor"[Mesh] OR "Epilepsy, Partial, Sensory"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh])
- **Manifestaciones clínicas:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Epilepsy, Partial, Motor"[Mesh] OR "Epilepsy, Partial, Sensory"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh])
- **Semiología de la epilepsia:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Epilepsy, Partial, Motor"[Mesh] OR "Epilepsy, Partial, Sensory"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh])
- **Medios diagnósticos:**
 - (((("Epilepsy"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]) AND "Neuroimaging"[Mesh])

- **Líquido cefalorraquídeo:**
 - (((("Epilepsy"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]) AND "Cerebrospinal Fluid"[Mesh])
- **Imagenología y otros:**
 - (((("Epilepsy"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]) AND "Neuroimaging"[Mesh])
- **Electroencefalograma:**
 - (("Electroencephalography/abnormalities"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]) AND "diagnosis" [Subheading]
- **Tratamiento farmacológico:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Anticonvulsants"[Mesh] OR "Seizures"[Mesh])) AND "therapeutic use" [Subheading]
- **Tratamiento quirúrgico:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "surgery" [Subheading]) AND "Nervous System"[Mesh]
- **Desenlaces:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND "complications" [Subheading]
- **Curso de la enfermedad:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "complications" [Subheading]) AND "Mortality"[Mesh]
- **Mortalidad:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "complications" [Subheading]) AND "Mortality"[Mesh]

Scielo:

- **Definición:**
 - "Epilepsy"[Mesh]
- **Magnitud internacional:**
 - ("Epidemiology"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]
- **Magnitud nacional:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND "Colombia/epidemiology"[Mesh]
- **Factores de riesgo:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "etiology" [Subheading]) AND "Risk Factors"[Mesh]
- **Factores de riesgo genéticos:**
 - (((("Genes"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]) AND "etiology" [Subheading]) AND "Risk Factors"[Mesh])

- **Factores de riesgo perinatales:**
 - (("Risk Factors"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]) AND "Perinatal Mortality"[Mesh]
- **Factores de riesgo traumáticos:**
 - (("Epilepsy, Post-Traumatic/etiology"[MAJR]) AND "Epilepsy/etiology"[MAJR]) AND "Risk Factors"[MeSH]
- **Factores de riesgo infecciosos:**
 - (((("Risk Factors"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh])) AND "Infections"[Mesh])
- **Factores de riesgo inmunológicos:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "etiology" [Subheading]) AND "Risk Factors"[Mesh]
- **Clínica de la epilepsia:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Epilepsy, Partial, Motor"[Mesh] OR "Epilepsy, Partial, Sensory"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh])
- **Manifestaciones clínicas:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Epilepsy, Partial, Motor"[Mesh] OR "Epilepsy, Partial, Sensory"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh])
- **Semiología de la epilepsia:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Epilepsy, Partial, Motor"[Mesh] OR "Epilepsy, Partial, Sensory"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh])
- **Medios diagnósticos:**
 - (((("Epilepsy"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]) AND "Neuroimaging"[Mesh])
- **Líquido cefalorraquídeo:**
 - (((("Epilepsy"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]) AND "Cerebrospinal Fluid"[Mesh])
- **Imagenología y otros:**
 - (((("Epilepsy"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]) AND "Neuroimaging"[Mesh])
- **Electroencefalograma:**
 - (("Electroencephalography/abnormalities"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]) AND "diagnosis" [Subheading]
- **Tratamiento farmacológico:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Anticonvulsants"[Mesh] OR "Seizures"[Mesh])) AND "therapeutic use" [Subheading]
- **Tratamiento quirúrgico:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "surgery" [Subheading]) AND "Nervous System"[Mesh]

- **Desenlaces:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND "complications" [Subheading]
- **Curso de la enfermedad:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "complications" [Subheading]) AND "Mortality"[Mesh]
- **Mortalidad:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "complications" [Subheading]) AND "Mortality"[Mesh]

Google Scholar:

- **Definición:**
 - "Epilepsy"[Mesh]
- **Magnitud internacional:**
 - ("Epidemiology"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]
- **Magnitud nacional:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND "Colombia/epidemiology"[Mesh]
- **Factores de riesgo:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "etiology" [Subheading]) AND "Risk Factors"[Mesh]
- **Factores de riesgo genéticos:**
 - (((("Genes"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]) AND "etiology" [Subheading]) AND "Risk Factors"[Mesh])
- **Factores de riesgo perinatales:**
 - (("Risk Factors"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]) AND "Perinatal Mortality"[Mesh]
- **Factores de riesgo traumáticos:**
 - (("Epilepsy, Post-Traumatic/etiology"[MAJR]) AND "Epilepsy/etiology"[MAJR]) AND "Risk Factors"[MeSH]
- **Factores de riesgo infecciosos:**
 - (((("Risk Factors"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh])) AND "Infections"[Mesh])
- **Factores de riesgo inmunológicos:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "etiology" [Subheading]) AND "Risk Factors"[Mesh]
- **Clínica de la epilepsia:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Epilepsy, Partial, Motor"[Mesh] OR "Epilepsy, Partial, Sensory"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh])
- **Manifestaciones clínicas:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Epilepsy, Partial, Motor"[Mesh] OR "Epilepsy, Partial, Sensory"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh])

- **Semiología de la epilepsia:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Epilepsy, Partial, Motor"[Mesh] OR "Epilepsy, Partial, Sensory"[Mesh] OR "Epilepsy, Generalized"[Mesh])
- **Medios diagnósticos:**
 - (((("Epilepsy"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]) AND "Neuroimaging"[Mesh])
- **Líquido cefalorraquídeo:**
 - (((("Epilepsy"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]) AND "Cerebrospinal Fluid"[Mesh])
- **Imagenología y otros:**
 - (((("Epilepsy"[Mesh]) AND "Diagnosis"[Mesh]) AND "Diagnostic Imaging"[Mesh]) AND "Neuroimaging"[Mesh])
- **Electroencefalograma:**
 - (("Electroencephalography/abnormalities"[Mesh]) AND "Epilepsy"[Mesh]) AND "diagnosis" [Subheading]
- **Tratamiento farmacológico:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND ("Anticonvulsants"[Mesh] OR "Seizures"[Mesh])) AND "therapeutic use" [Subheading]
- **Tratamiento quirúrgico:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "surgery" [Subheading]) AND "Nervous System"[Mesh]
- **Desenlaces:**
 - ("Epilepsy"[Mesh]) AND "complications" [Subheading]
- **Curso de la enfermedad:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "complications" [Subheading]) AND "Mortality"[Mesh]
- **Mortalidad:**
 - (("Epilepsy"[Mesh]) AND "complications" [Subheading]) AND "Mortality"[Mesh]

Se unificó en una base de datos en Excel el listado de artículos obtenidos en las diferentes bases de datos, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se generó una base de datos en donde se registró para cada artículo la información correspondiente a distintas variables y frecuencia de las variables. Se analizaron las publicaciones en orden cronológico.

6. RESULTADOS

6.1 DEFINICIÓN DE EPILEPSIA

Entre los trastornos neurológicos más frecuentes se encuentra la epilepsia que según la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) se define como una patología del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por descargas eléctricas anormales debido a una predisposición cerebral permanente, que causa las denominadas crisis epilépticas y todas las consecuencias derivadas de ella^{1,2}. De todas las definiciones propuestas, una de las organizaciones dedicadas a el estudio de la epilepsia, el Instituto Nacional de Enfermedades Neurológicas y Accidente Cerebrovascular, describe que esta patología requiere la ocurrencia de dos o más convulsiones espontáneas; sin embargo, en una revisión posterior de este concepto, la ILAE agregó a la anterior definición otro criterio para su diagnóstico en el cual se especifica que debe haber un episodio de convulsión espontánea asociada a un factor de riesgo para que se presenten convulsiones futuras². De hecho, con respecto al último concepto que se refiere a la presencia de convulsiones posteriores, se estima que el riesgo de volver a presentar otra es de 40-52%³. Cuando las crisis son de etiología febril existen otras probabilidades en el lapso de 4 años con un 73%, considerándose finalmente luego de analizar su intervalo de confianza en aproximadamente entre 60-90%⁴. Otras circunstancias que también se consideran criterio para el diagnóstico de epilepsia es tener por lo menos dos crisis no provocadas separadas por más de 24 horas, una crisis no provocada y tener la probabilidad de sufrir nuevas crisis durante los 10 años posteriores similar al riesgo general de reaparición tras la presentación de 2 crisis no provocadas⁵. En caso de que existan eventos transitorios que puedan disminuir el umbral del sistema nervioso para que se presente una crisis, no se considerara como diagnóstico de epilepsia⁵. Su manifestación cardinal son las convulsiones, condición que se manifiesta por la aparición transitoria de signos y síntomas cuya etiología es el desbalance eléctrico antes mencionado⁶. El origen en el tejido cerebral de las descargas anormales puede ser de distribución focal o difusa⁷. Las repercusiones que causa este trastorno afectan la calidad de vida de los pacientes en muchos ámbitos tanto físicos como mentales, interviniendo también en los sistemas de salud y la sociedad a nivel mundial⁸. Con respecto a esto último, y teniendo en cuenta que los índices de desarrollo de los países están relacionados con las tasas de morbilidad materna y neonatal, se debe de mencionar que la patología de origen neurológico que más se trata durante el embarazo es la epilepsia, aunque contrario a lo que se podría esperar en general todos los embarazos tienen un curso clínico normal incluido el parto⁹. Por otro lado, se debe tener en cuenta que la epilepsia puede ser una de las manifestaciones de varios síndromes de etiología no neurológica, entre las que están muchas afecciones autoinmunes como por ejemplo el lupus eritematoso sistémico (LES), y otras

enfermedades de mecanismo inflamatorio entre los que destacan los síndromes paraneoplásicos neurológicos⁹.

6.1.1 Clasificación de la epilepsia

Según la ILAE las crisis se clasifican primero dependiendo si tiene un inicio focal o generalizado y adicional a esto el inicio puede ser poco claro lo cual se denomina de inicio desconocido. El estado de conciencia se toma en consideración para las crisis focales y puede estar preservada cuando la persona está consciente de lo que lo rodea y está pasando al momento de la crisis. Por otro lado, cuando hay conciencia alterada en una crisis focal, la persona presenta una alteración de conciencia en cualquier momento durante la crisis. Las crisis focales pueden presentar signos motores y no motores, si la persona presenta ambos, dominará en la denominación de la crisis, aquello que esté superpuesto. Si se quiere, las crisis que tienen o no conciencia preservada, se pueden caracterizar dependiendo de los síntomas motores o no motores, resaltando al que domine sobre los demás. En caso de haber una crisis focal con detención del comportamiento, en la cual no hay actividad durante la crisis y si se presenta alguna alteración de conciencia importante, esta será clasificada como crisis focal con alteración de conciencia.

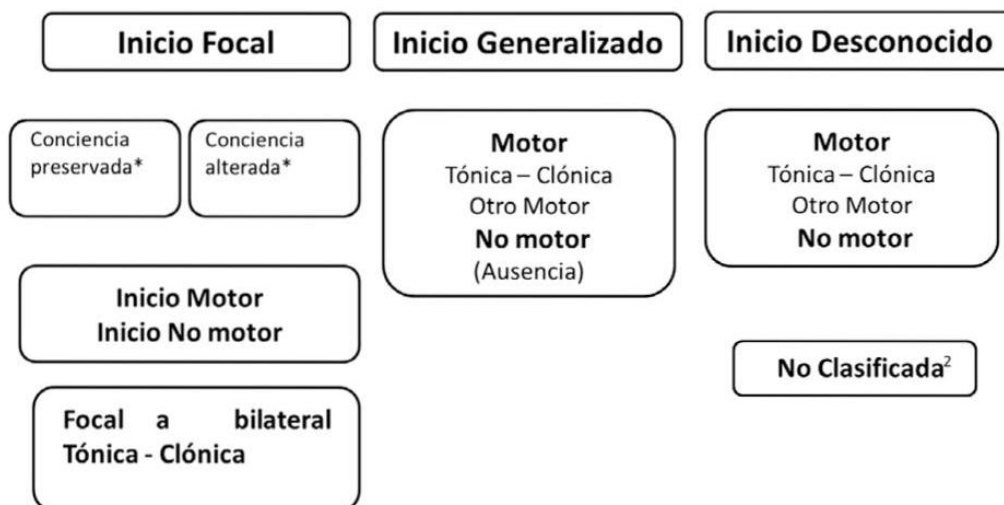


Ilustración 1. Clasificación básica de las crisis de epilepsia según la ILAE¹⁰.

Además de esta existe otro esquema según la ILAE, en el cual la única diferencia es el grado de detalle que se desee dar, la clasificación operacional extendida de los tipos de crisis. En ella, las crisis focales pueden especificar o no el nivel de alteración de conciencia. Estas opcionalmente pueden caracterizarse por uno de los síntomas que pueden ser motor o no motor, colocando primero el que domine sobre el otro. Las crisis deben ser clasificadas por la manifestación que se presenta de primera y domina, excluyendo cuando la crisis sea por detención del comportamiento siendo esta una manifestación dominante. Cuando la alteración de conciencia es indeterminada o no se conoce, se clasificaría como de inicio motor o no motor. Se debe tener en cuenta que en las crisis atónicas y los espasmos epilépticos no se especifica el estado de conciencia. Para las crisis cognitivas, debe estar presente una alteración del lenguaje u otra función cognitiva, acompañadas de manifestaciones como el déjà vu, ilusiones, alucinaciones o distorsiones de la percepción. Las crisis emocionales pueden involucrar miedo, ansiedad, alegría o apariencia de afecto sin emociones subjetivas. Las crisis de ausencia atípicas tienen un inicio y terminación lentos o puede haber alteraciones del tono importantes. Todo lo anterior acompañado por un registro en el electroencefalograma (EEG) de descarga atípica punta-onda lenta. Las crisis pueden ser no clasificadas cuando no hay información suficiente o incompleta o es imposible que hagan parte de alguna de las categorías. De acuerdo al inicio de la crisis la clasificación puede basarse en la anatomía y según el nivel de conciencia. Las anteriores se pueden utilizar a la misma vez. Cuando hay un cambio del comportamiento imperceptible al inicio de la crisis, este no se tiene en cuenta, a no ser que sea dominante. El nivel de conciencia se puede dejar de lado en una crisis focal cuando no se conoce o no aplica. Teniendo en cuenta lo anterior, la clasificación se hace directamente de acuerdo a si son de inicio motoras o no. Si hay ambigüedad se puede omitir los términos motor o no motor. Si hay crisis individuales, la clasificación puede parar en cualquier nivel sin necesidad de especificar más, a no ser que se necesite o se quiera ser más minucioso y dependiendo del conocimiento que se tenga. Si un signo o síntoma primordial no está muy claro se puede clasificar los síntomas en una categoría superior. La crisis focal a bilateral tónica-clónica es de tipo especial, la cual inicia con características parciales y progresa a generalizada. Esta es muy importante y frecuente por lo cual se ha conservado con el tiempo. Cuando se caracteriza una crisis como bilateral, se refiere a como se propaga, cuando se le dice generalizada se refiere a que hay redes bilaterales al comenzar la crisis. Una crisis es multifocal cuando la actividad epiléptica se transmite varias por varias redes cerebrales. Para las crisis focales únicas, puede haber varias manifestaciones gracias a como se propagan. Una crisis focal única puede tener más de un síntoma o signo y se denominara resaltando primero al que sea dominante. También se puede adicionar entre paréntesis algunos términos adicionales. Cuando hay crisis generalizadas estas pueden ser de características motoras o no y sus manifestaciones pueden ser asimétricas, complicando la distinción con una crisis de inicio focal. Para las crisis de inicio desconocido se puede añadir algunas distinciones con el fin de que sean bien caracterizadas como son motora,

no motora, tónica-clónica, espasmo epiléptico o detención del comportamiento, luego se puede decir si es de inicio focal o generalizado.

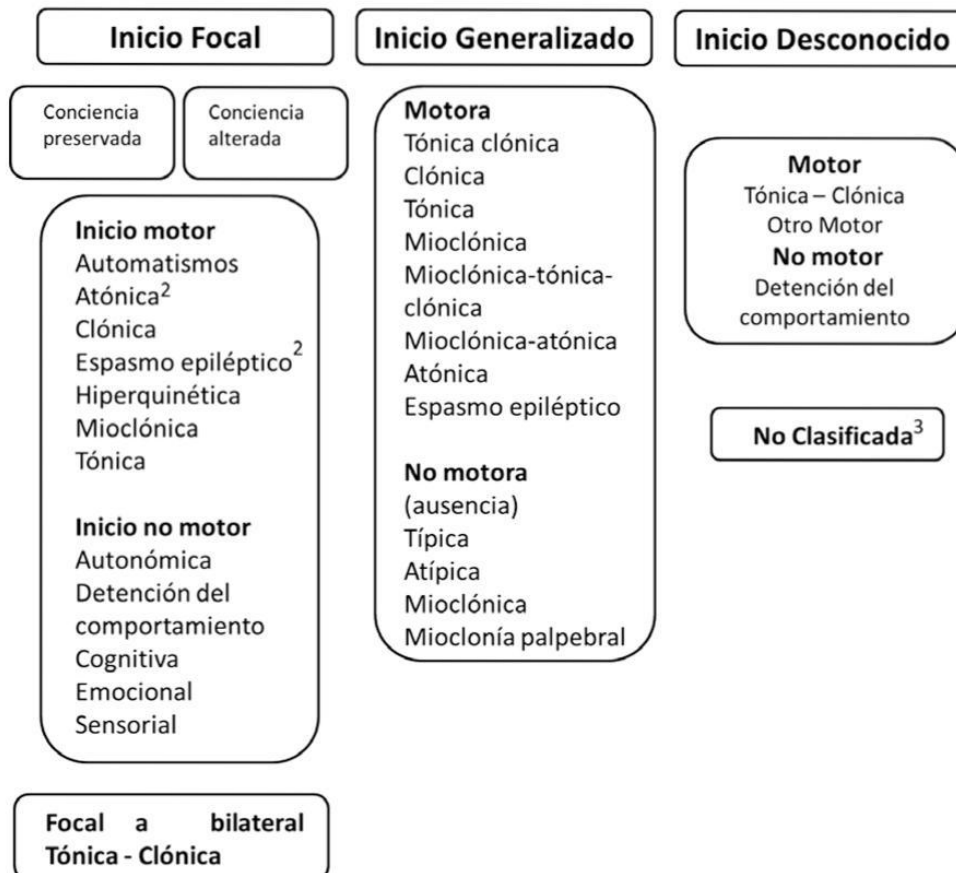


Ilustración 2. Clasificación operacional extendida de las crisis de epilepsia según la ILAE¹⁰.

6.2 Magnitud

6.2.1 Magnitud internacional

Los reportes recientes de la World Health Organization muestran a la epilepsia como una de las enfermedades neurológicas más comunes a nivel mundial y afecta a más de 50 millones de personas procediendo más de un 80% de países en vía de desarrollo, de igual forma la incidencia es mucho más significativa en países que poseen bajos o medios ingresos pudiendo aumentar hasta 190 por cada 100.000^{11, 12, 13}. Un estimado de cerca de 5 millones de personas tienen epilepsia en Latinoamérica, con una prevalencia de por vida en la población general, que varía de 2,3 a 15,9 por 1000 en países de altos ingresos y de 3,6 a 15,4 por 1000 en países de bajos ingresos^{14, 15}. Previamente se concluyó que la tasa de incidencia anual en Norteamérica se encuentra entre 3,5 y 41 por 100.000, de 9,9 a 27,2 en Europa, de 1,3 a 5,2 en Asia y de 10,8 en África¹⁶. Esta prevalencia, mencionada anteriormente, puede aumentar con la edad, presentándose más frecuentemente en los 20-19 años y posteriormente disminuyendo de los 60 años en adelante¹⁷. Por su parte las convulsiones no provocadas tienen una incidencia anual que va de 33 a 98 por cada 100.000¹⁸. Hablando de la mortalidad que tienen las convulsiones agudas sintomáticas, esta va a ser mucho mayor en las poblaciones de edad avanzada comparada con la población joven, esto gracias a la asociación estrecha entre la ocurrencia de convulsiones y accidentes cerebrovasculares (ACV)¹⁹. A nivel mundial la epilepsia significa al menos 125.000 muertes, representa alrededor de 23 millones de casos prevalentes y más de 12 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) en 2015²⁰. Según estudios epidemiológicos, en un futuro se va a dar un aumento constante en los sujetos que padecen de epilepsia y convulsiones, especialmente en ancianos. La epilepsia afecta a muchos pacientes en edad productiva, y en la mayoría de ocasiones inicia en la infancia⁶; la epidemiología de las crisis epilépticas depende de la situación sanitaria, sociodemográfica y tecnológica, así como también de las condiciones clínicas. Por lo anterior se dificulta determinar qué tan frecuente es cada tipo de crisis, pero, según los estudios, sobresalen las crisis focales. La epilepsia puede desarrollarse en pacientes que carecen de formación académica y de igual forma en personas que se encuentran desempleadas. Análisis realizados por el Proyecto de Epidemiología de Rochester, demuestran que el riesgo general de desarrollar epilepsia de etiología idiopática/genética entre familiares aumenta 3,3 veces más, comparado con el riesgo de desarrollo de epilepsias focales. Los factores de riesgo hereditarios pueden estar representados por solo un par de bases hasta millones, pero la cantidad no aumenta o disminuye la probabilidad de que se desarrolle epilepsia y se identificaron varios genes relacionados con epilepsias familiares del lóbulo temporal²¹. Una vez que se presenta esta afección, las convulsiones se caracterizan por ser más frecuentes en las extremidades superiores, seguido por las extremidades inferiores, tronco y cara. Entre los pacientes que presentan mayor incidencia de convulsiones comparada con la población en general, se encuentran aquellos con enfermedades autoinmunes²². En el caso de personas VIH positivas, las convulsiones ocurren más que todo cuando la

enfermedad se encuentra avanzada²³, con una incidencia que varía del 2 al 3% basados en estudios recientes²⁴. También se puede presentar epilepsia tras haber sufrido una lesión traumática o epilepsia postraumática (PTE), que representa un 10 a 20% de la epilepsia sintomática en la población general y el 5% de todas las epilepsias²⁵. Entre los tipos de epilepsia también se encuentra la epilepsia mioclónica juvenil que representa del 5 al 10% de todas las epilepsias, que se presenta con una incidencia estimada de 1 caso por cada 1000-2000 personas al año²⁶. Para el caso de los niños, se presentan convulsiones febriles, que ocurren entre el 2% al 5% de ellos, siendo la forma más frecuente de crisis infantil, con un pico de incidencia entre los 18-24 meses de edad sin tener antecedentes personales de crisis febriles anteriores. Aproximadamente el 5% de los pacientes pediátricos con crisis febriles presentan convulsiones y el 25% de todos los casos de niños con estatus epilépticos se deben a crisis febriles^{27,28}.

6.2.2 Magnitud nacional

En Colombia se tiene una prevalencia de 11,3 por cada 1000 habitantes en el caso de la epilepsia para el año 2019, significando un problema importante de salud pública²⁹. Como una aproximación hacia la mortalidad que causa esta enfermedad en el país, según los certificados oficiales de defunción, hubo un reporte de fallecimientos de 563 personas en 2009, 545 en 2010 y 514 en 2011, aunque se debe tener en cuenta que para ellos la epilepsia fue la causa directa de muerte³⁰. Otros estudios cuantificaron la carga de enfermedad basados en datos del año 2005, estos llegaron a que la epilepsia junto a otros trastornos psiquiátricos, representan el 21% de la carga global de años saludables perdidos por cada mil habitantes en Colombia³¹. En otro estudio del 2015 se revelaron datos que mostraban una cifra relativa del total de muertes en la que la epilepsia fue responsable del 1,41% en un grupo de edad que comprende a sujetos de 75 a 79 años de edad³². La epilepsia, según un ranking de las principales causas de AVAD perdidos en todos los grupos de edad en Colombia, ocupó el puesto 19, luego de la cirrosis y la enfermedad cerebrovascular³³. En el año 2012 se reporta que el 0.88% de las muertes totales, se dieron gracias a la epilepsia³⁴. En Colombia se tienen datos que reportan a una familia antioqueña extensa, la cual comparte un tipo de epilepsia generalizada con gran mal del despertar (EGMA), esta variante es vista en su mayoría en niños³³.

6.3 Clínica de la epilepsia

Según la clínica de la epilepsia las comorbilidades pueden aparecer en momentos antes, durante o después de presentarse la primera convulsión, y su aparición temporal a su vez tiene poco que ver con que ambas tengan una conexión por un mecanismo biológico en común³⁵. En este orden de ideas, conforme a los conceptos del 2020 sobre convulsiones asintomáticas secundarias a encefalitis autoinmune y epilepsia vinculada a autoinmunidad; el seguimiento de éstas debe tener en cuenta el inicio y la permanencia de las convulsiones a lo largo de la epilepsia autoinmune³⁶. Por último, se hizo el hallazgo de que la epilepsia sintomática aguda era secundaria a la epilepsia autoinmune, en consecuencia, las convulsiones terminaron a medida que la epilepsia autoinmune desaparecía y los pacientes acabaron con el uso de las drogas antiepilépticas³⁷.

6.3.1 Manifestaciones clínicas

En casi todos los pacientes, como se mencionó anteriormente, predominan las crisis focales, las cuales pueden continuar hacia crisis generalizadas^{38, 39}. De forma menos frecuente, los pacientes presentan otras formas de crisis como las ausencias atípicas o mioclonías^{40, 41}. En cuanto a crisis febriles, que son crisis de mecanismo epiléptico, estas pueden ser simples o complejas; son simples cuando duran menos de 15 minutos y no reiteran en las siguientes 24 horas, y complejas cuando van más allá de los 15 minutos y reiteran durante las siguientes 24 horas, aunque algunos autores refieren que solo tienen que alcanzar 10 minutos de duración para ser complejas⁴². Se considera crisis febril cuando hay temperatura de más de 38.2°C^{43, 44}, que muchas veces manifiestan la presencia de infecciones del SNC, algo a tener en cuenta durante el diagnóstico⁴². Estas crisis complejas (> 15 minutos) pueden progresar a estatus febril, condición caracterizada por una duración de más de 30 minutos, o cuando no se recupera la conciencia entre los periodos interictales en más de 30 minutos^{41, 45}. Se debe tener en cuenta, en el caso de pacientes pediátricos, la presencia de crisis focales reiteradas junto a otra sintomatología, ya que pueden representar infección del SNC⁴¹. Para orientar y definir el diagnóstico, y tratándose de crisis febriles los gritos pueden ser una manifestación frecuente, la mirada fija o las sacudidas clónicas bilaterales⁴⁶.

Basados en la evidencia de algunos estudios, se puede decir que la epilepsia focal se presentó en la mayoría de pacientes, seguida de la epilepsia generalizada y el resto de pacientes muestran epilepsia indiferenciada⁴¹. Gran parte de los afectados por esta enfermedad manifiestan no tener estímulo desencadenante o “aura previa”, aunque los que lo tienen, han referido que puede ser estrés, falta de sueño, la falta de toma de los fármacos antiepilépticos, la presencia del ciclo menstrual, infecciones, consumo de alcohol, luces, ejercicio, o la combinación de varios de estos. Luego de las crisis epilépticas pueden presentarse consecuencias nocivas para el paciente, como el traumatismo que puede presentarse durante las convulsiones, también se ha evidenciado que puede llevar a estados esquizofrénicos o de deterioro cognitivo^{7, 47, 48}.

6.3.2 Semiología de la epilepsia

En casi todos los pacientes a los que se les realiza un examen físico neurológico se encuentran alteraciones, aunque se debe plantear técnicas semiológicas más específicas y precisas para los pacientes con epilepsia para obtener mejores resultados. Se tiene que las crisis más frecuentes según la semiología son las focales motoras, luego las focales motoras con bilateralización secundaria, focales discognitivas y por último espasmos. Gran parte de los pacientes que llevan un tiempo presentando esta condición desarrollan algún grado de alteración cognitiva, que puede variar en su gravedad^{7, 49}.

Como punto primordial de estudio de este tipo de paciente, debemos de estar seguros de que estamos ante un episodio convulsivo y no frente a alguna de las crisis que pueden simular una convulsión, como un síncope, un ataque isquémico transitorio, episodios de migraña o psicosis aguda. En el primer caso, que es una situación común en la clínica, tenemos que existen características para diferenciarlos: las convulsiones en general no tienen un desencadenante claro a diferencia del episodio sincopal en el que situaciones como el estrés emocional, la hipotensión ortostática o alguna causa cardíaca, sirven como desencadenantes para el síncope; otro dato importante es la transición hacia la consciencia que en el caso de un episodio convulsivo será inmediata, y en el síncope esta suele ser gradual durante algunos segundos⁵⁰.

Las preguntas sobre la indagación del episodio también deben de incluir factores de riesgo asociados, como una predisposición que incluyen antecedentes de crisis anteriores o incluso un caso familiar, antecedentes traumáticos, de accidentes cerebrales vasculares, tumores o infecciones recientes o antiguas del SNC; en pacientes más jóvenes son importantes los antecedentes de consumo de sustancias psicoactivas⁷. Gran cantidad de los pacientes presentan síntomas neurológicos como dolor de cabeza, cambio en la actividad mental, déficit focal, signos de irritación meníngea y papiledema. Contrario a lo que se pensaría, las convulsiones son raras como síntoma inicial^{16, 51}.

Al momento de realizar la exploración física, se realiza una evaluación general con mucho énfasis en el sistema nervioso, buscando signos de enfermedades sistémicas o infección. La evaluación de la piel en busca de estigmas de enfermedades sistémicas como en enfermos hepáticos o renales crónicos, arroja posibles factores de riesgo. También se debe de explorar signos que permitan hacer el diagnóstico diferencial con el resto de entidades que puedan simular un episodio convulsivo⁵².

6.4 Factores de riesgo

Múltiples circunstancias ya sean genéticas, de antecedentes de otras patologías relacionadas o no con trastornos del sistema nervioso central o multifactoriales, todas ellas pueden conducirnos de una u otra manera a una predisposición o a presentar de una manera franca la epilepsia. Dentro de los múltiples factores que podemos mencionar, se pueden mencionar situaciones particulares como el retraso del desarrollo como un predictor importante de crisis más prolongadas y de la aparición de epilepsia posteriormente. Las crisis que se desencadenan, de manera más frecuente en la infancia, por alzas térmicas exageradas tienen a su vez otros factores además de la misma aparición de la convulsión febril, entre los que se mencionan: la aparición de la crisis cuando el infante tiene una edad inferior a 18 meses, los antecedentes familiares de una crisis febril, cuando la convulsión aparece después de menos de una hora de duración de la fiebre y que la temperatura disminuya en el momento de la convulsión⁴³. Factores semiológicos evaluados durante los episodios agudos también tienen importancia pronóstica de recurrencia, como por ejemplo si se trata de una crisis simple o compleja, donde los riesgos son respectivamente, entre 1 a 2% y 5 a 10%³. Respecto al riesgo relativo del desarrollo posterior de epilepsia se tienen en cuenta algunas situaciones como el momento en que iniciaron las crisis febriles, particularmente cuando estas comienzan en la edad mayor a 36 meses; también cuando hay antecedentes familiares de diagnósticos de epilepsia y cuando la cantidad de crisis febriles son iguales o superar 4 episodios⁴¹. Se pueden considerar también las alteraciones anatómicas como factores predisponentes a sufrir de convulsiones febriles más prolongadas de lo normal, como en el caso de existir lesiones previas en el hipocampo⁵³; a este tópico, otros autores señalan que no es la alteración previa hipocampal lo que produce la crisis febril como tal, sino más bien es esta última la que ocasionaría el trastorno en esta área de la corteza cerebral⁵⁴. Otras circunstancias que se presentan en el periodo perinatal, por ejemplo, incluyen episodios de ictus de tipo isquémico que pueden cursar con alteraciones motoras como manifestación inicial de futura epilepsia, y solo en unos pocos casos se presentan como crisis epilépticas francas⁵⁵. La posterior evolución hacia la epilepsia en estos casos se asocia de manera más importante cuando el ictus es de origen arterial, debido a afectación significativa de la corteza cerebral. Otras circunstancias patológicas en las que se ven involucradas vías moleculares más complejas también se encuentran asociadas no solo a la epilepsia, sino además a otras entidades neuropsiquiátricas. Un ejemplo de esto son las bombas de sodio y potasio (ATPasa Na-K), involucradas en muchos procesos patológicos como la enfermedad cerebrovascular (ECV), el trauma cerebral, la enfermedad de Alzheimer y la propia epilepsia⁵⁶. Vías asociadas a generación de estrés oxidativo son descritos como posibles actores principales en los mecanismos patogénicos de la epilepsia⁵⁷. A propósito de esto último, que también está relacionado a los procesos de envejecimiento, múltiples enfermedades relacionados a la vejez se asocian con las crisis convulsivas. Entre estas encontramos procesos crónicos comunes como la demencia de cualquier origen, la ECV y otras que afectan de manera

predominante los vasos sanguíneos, además de muchas enfermedades de alteración endocrina como la diabetes tipo 2⁵⁸. Las enfermedades que cursan con fisiopatologías que involucran la neurodegeneración están relacionadas con el desarrollo de epilepsia. Como se mencionó, este caso particular las vías moleculares que terminan en la formación de oxidantes están involucradas⁵⁹. Las exposiciones prolongadas a ciertos neurotransmisores como el glutamato, excitador por excelencia del SNC, causa daño neuronal que pueden estar asociado a varias enfermedades tanto agudas como crónicas, entre ellas la epilepsia y sus manifestaciones clínicas⁶⁰. Organelos celulares en especial las mitocondrias, con papeles centrales en los procesos fisiológicos de la vejez, son especialmente generadores de cuerpos oxidados originadores de estrés oxidante, lo que sugiere una participación en el proceso de disfunción mitocondrial en la degeneración tisular causada por las convulsiones⁶¹. Pasando a factores de riesgo que involucran la esfera sociocultural, tenemos que algunas situaciones que se presentan en varias áreas geográficas más vulnerables, económicamente hablando, se asocian a mayor prevalencia de epilepsia. En lugares donde las tasas de desempleo son más elevadas, como en los países en vías de desarrollo o en franco subdesarrollo, hay asociación con algunas variables clínicas de la epilepsia⁶². Algunos grupos de estudio describieron una triada socioeconómica en la cual era más frecuente que se pueda presentar epilepsia: deficiente grado de educación, individuos en estado civil de soltería y el desempleo⁶³. Una asociación especialmente particular por lo aparentemente bizarro de la situación, es la relación entre las fases lunares y la aparición de crisis epilépticas. Un estudio encontró que al menos 34% de los pacientes participantes en su población encontraba alguna asociación entre el inicio de sus convulsiones y una fase lunar en particular⁶⁴. Al realizar una proporción de etiologías y factores de riesgo, particularmente patologías concomitantes, que pueden terminar en epilepsia, tenemos que una investigación realizada en la ciudad de Bogotá, Colombia, encontró que en 47,6% de los casos de crisis convulsivas que se estudió, estas eran de causa ya sea metabólica o estructural, mientras que una importante proporción (45,7%) era criptogena, lo que significa de causa aparentemente no aclarada⁶⁵. Otros estudios reportan estadísticas un poco diferentes: se encontró que al menos el 33,8% de los pacientes estudiados tenía un origen vascular, seguida de las causas traumáticas, donde se presentó en un 10% de la población evaluada⁶⁶. Sin duda una patología concomitante de gran importancia y que es de origen infeccioso, es el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y su agente causal, el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Se ha encontrado que al menos en los países desarrollados, la encefalopatía propia del VIH es una causa bastante común de crisis convulsivas^{67, 68, 69, 70}. Los trastornos secundarios al SIDA que también son importantes como etiologías de muchos episodios convulsivos son la infección parasitaria por toxoplasmosis, la infección micótica sistémica por criptococo y la meningitis tuberculosa^{71, 72, 73, 74}.

6.4.1 Factores de riesgo genéticos

Varias alteraciones genéticas conocidas pueden actuar como potenciadores y facilitadores de los procesos epileptogénicos en el entramado de las vías nerviosas del SNC. Estos factores genéticos pueden adquirirse de dos formas: cuando se heredan directamente de los progenitores o en los casos en que surge de manera espontánea⁷⁵. Cuando la transmisión de estos genes se hace de forma heredada, las características dominantes o recesivas de estos determinarán expresiones particulares a cada uno de estos patrones. Que una enfermedad sea de carácter dominante significa que solo se requiere de la alteración de uno de los alelos del gen involucrado; este es el caso de algunos síndromes epilépticos familiares, debidos a mutaciones en genes como el SNC1A o SNC1B, entre muchos otros ejemplos que son menos frecuentes en aparición⁷. El patrón como se pueden heredar los trastornos epilépticos es cuando existe la alteración de los genes responsables de codificar la proteína involucrada en la patogenia; en este caso la enfermedad se denomina de autosómica recesiva. Ejemplos prominentes de estos últimos casos son las epilepsias recesivas, que en general son muy graves, e incluyen la enfermedad de Unverricht-Lundborg, además de otros desórdenes neurometabólicos⁷⁶. Otra forma de transmisión hereditaria son las enfermedades ligadas al cromosoma X, afectando principalmente a las mujeres, o en el caso de la enfermedad sea de carácter recesivo se aplica lo mismo que se expuso antes, solo se requerirá de un solo gen afectado y en ese caso la población a la que afecta será a la masculina. Siendo mucho menos frecuentes están la epilepsia que se heredan aplicando las leyes de Mendel, como por ejemplo lo encontramos en el síndrome de Dravet^{7, 77}. Un caso particular a mencionar son las enfermedades que se transmiten de manera exclusiva por el genoma materno. Este caso específico se refiere a los genes del ADN mitocondrial, heredados de manera única de la progenitora. Varias mutaciones se pueden encontrar en algunos pacientes que cursan con enfermedades mioclónicas epilépticas, específicamente alteraciones en el genoma mitocondrial⁷⁸. Para la identificación y diagnóstico de las patologías genéticas que predisponen a sufrir de crisis y posterior desarrollo crónico de epilepsia se dispone de un arsenal de biomarcadores específicos. Estos no solo sirven como diagnóstico, sino también como predictores de presentar síndromes epilépticos en el futuro. Es el caso del marcador rs719395, y cuyo gen específico codifica la proteína mioclonina, el cual está relacionado con formas clínicas de la epilepsia mioclónica juvenil en familias de orígenes étnicos particulares⁷⁹. Las lesiones que alteran una sola diana molecular también se ligan a epilepsia y generan fenotipos únicos que pueden dañar los circuitos neuronales incipientes con un profundo impacto en el desarrollo del SNC. Las epilepsias genéticas generalizadas, es decir, las que antes se denominaban de origen idiopático^{80, 81}, tienen varios aportes bibliográficos de suma importancia y en los cuales se ha hecho énfasis en estudiar gemelos mono o dicigóticos⁸². Enfermedades representantes de este grupo de pacientes son las crisis epilépticas de tipo ausencias que se presentan en infantes, las juveniles y la epilepsia mioclónica juvenil; algunos de estos también se pueden clasificar dentro del grupo de monogénicos y por

ende, tener características hereditarias que siguen las leyes de Mendel⁸³. A diferencia de este último ejemplo, otros trastornos se relacionan con alteraciones de múltiples genes que pueden o no coexistir en los mismos pacientes o incluso estar ausentes, como es el caso de las mutaciones de MCD4⁸⁴. Casos como en los que existe algunas formas patogénicas del gen PCDH19, que se presenta de forma heredad, afecta en forma primordial a las mujeres heterocigotas, caso contrario de los masculino en donde se verán solo afectados los homocigotos^{85, 86, 87}. Volviendo al caso antes mencionado de afectación de los genes SNC1A y B, que codifican para un canal de sodio involucrado en varias vías neuronales, tenemos que este puede causar manifestaciones como crisis febriles (CF), que también se pueden manifestar como diversos fenotipos, entre los que tenemos las CF plus, las CF que presentan crisis afebriles de características semiológicas tónico-clónicas y otros fenotipos que son menos frecuentes⁸⁸. Factores genéticos que también cursan con algún grado de discapacidad intelectual, en especial en casos familiares, también destacan como catalizador de procesos epileptogénicos, como en los casos de herencia ligada al X⁸⁹. Finalmente, con respecto a todos aquellos factores de origen génico que se han descrito, también se incluyen mutaciones que se expresan como mutaciones de origen espontáneo, también llamadas de novo, y las mutaciones de diferente penetrancia, ya sea completa o incompleta. Todas estas pueden manifestarse en la forma de transmisión por herencia compleja en la cual varios grupos de genes aportan a la expresión fenotípica de la enfermedad^{90, 91}.

6.4.2 Factores de riesgo perinatal

Siendo representantes de un grupo amplio de factores de riesgo, los perinatales han sido objeto de estudio reciente en busca de aclarar cualquier situación que pueda servir como marcador para medir la progresión hacia el desarrollo de epilepsia posterior, cuando se presentan ciertas circunstancias o eventos perinatológicos particulares. A pesar de ello, ha sido difícil hacer este tipo de descubrimientos dados los procesos complejos que involucran este tópico. Algunos de los que han dado resultados satisfactorios y han sido descritos como factores de riesgo en caso de ser encontrados, como ejemplo, esta el marcador GABRA1⁹², en los que se describen mutaciones en los casos de crisis de ausencia como en algunos subtipos de epilepsia mioclónica juvenil^{92, 93}. Una modalidad diferente en forma de patología vascular e isquémica son los Infartos Arteriales Isquémicos Neonatales, en los cuales se reporta una prevalencia de entre 21-67% del total de niños nacidos con esta alteración^{94, 95, 96}; otra enfermedad con patogenia similar pero con diferente afectación y manifestaciones son los Infartos Hemorrágicos Neonatales que reportan episodios de epilepsia en 3% de los neonatos que la presentan⁹⁷; entre el 17 y 41% de pacientes que sufren de Trombosis Venosa Neonatal, se informan de presencia de crisis⁹⁸. Además de las alteraciones en las vías de conducción nerviosas que llevan a la disrupción neural que genera la epilepsia, otras consecuencias se presentan estos infantes tanto a largo como a corto plazo, entre las

que se incluyen alteraciones cognitivo-conductuales y trastornos motores⁹⁹. Respecto de las alteraciones del neurodesarrollo que se manifiestan en niños con hemorragia cerebral debido a algún evento cerebrovascular en el periodo perinatal, no se han encontrado asociaciones. Sin embargo, algunos autores en sus investigaciones si han encontrado correlaciones, describiendo incluso que el alcance de logros y rendimiento escolar y académico en general era bastante menor en neonatos con infartos arteriales y que además desarrollaron epilepsia¹⁰⁰. La afectación de áreas corticales en específico, sumado a la afección particular del riego cerebral brindado por la arteria cerebral media, el área de el o los infartos, y los infartos de varias áreas¹⁰¹, además de las crisis desencadenadas por estos⁵², se podrían utilizar como predictores de evolución a epilepsia en el lapso prolongado. El desarrollo cortical que se lleva a cabo posterior al nacimiento conlleva la finalización del proceso de maduración de las funciones cerebrales, lo que significa un proceso fundamental para todo el neurodesarrollo ulterior de los seres humanos. La utilización por parte de las gestantes de fármacos particulares como los antitiroideos, los antiepilépticos en sí mismos, medicamentos para el tratamiento de neoplasias y algunas drogas de abuso, sumados a factores como los genéticos y medioambientales, con las enfermedades maternas de importancia como los trastornos metabólicos, infecciosos y los ataques por agentes químicos y/o físicos, hacen que todo el proceso de desarrollo cortical no se lleve a cabo satisfactoriamente¹⁰². De los muchos trastornos en los que puede terminar la alteración de ese proceso están la polimicrogiria, y que se caracteriza por la formación de un número inmenso de giros en la corteza del cerebro, que son menores en tamaño comparados con los normales y que le dan a la corteza una apariencia irregular^{103, 104}.

6.4.3 Factores de riesgo traumáticos

De todos los factores de riesgo adquiridos que pueden conducir a la epilepsia, los traumatismos craneoencefálicos son una causa un factor principal¹⁰⁵. Los episodios epilépticos que se presentan posteriores al trauma pueden ser prevenidos con profilaxis farmacológica cuando se busca es evitar una crisis aguda, pero no se comprueba la misma eficacia en prevenir las recurrencias de convulsiones crónicas¹⁰⁶. El solo hecho de haber sufrido un traumatismo encefálico no basta en algunos casos para ser potenciador de un proceso epileptogénico, y debe de haber un mecanismo inflamatorio, secundario al trauma, para ser considerado un factor de riesgo importante¹⁰⁷. Aquí se destacan vías patológicas ya mencionadas, como el estrés oxidativo generado de la neuro inflamación, además de la disfunción mitocondrial, están involucrados en la progresión hacia la epilepsia posterior a trauma¹⁰⁸. Los factores clínicos como la clasificación en la que se encuadro la gravedad del trauma craneoencefálico, es un determinante esencial para el desarrollo de la epilepsia postraumática¹⁰⁸. Situaciones como la disrupción de meníngea, cuando se presentan fracturas craneanas con depresión, la pérdida de la conciencia o la amnesia que dura más de un día y la formación de un hematoma intracraneal, son claves que se deben de identificar y que se suman a

la gravedad del trauma¹⁰⁹. Los procesos de envejecimiento y la vejez como tal también incrementan el riesgo de pasar a una epilepsia luego de un evento traumático¹¹⁰. Otra situación interesante es que, si el trauma se lleva a cabo en el contexto de guerras, esto otorga susceptibilidad para generar epilepsia¹¹¹.

Respecto a la patogenia que desencadena toda la alteración neural postrauma, algunos experimentos que se realizaron en modelos animales, determinaron que una posible explicación es que, posterior a los primeros días del trauma, existe una alteración de algunos tipos de microARN, situación que serviría como catalizador de la progresión hacia los mecanismos de generación epiléptica¹¹². La liberación de grandes cantidades de glutamato, como se explicó antes, parece ser el iniciador, mediante mecanismos de liberación de hierro desde los eritrocitos que han cruzado la barrera hematoencefálica, de la toxicidad después de una injuria cerebral¹¹³. Varias moléculas celulares se han señalado como mediadoras en todos estos procesos. Entre ellas están las vías señaladoras responsables por mTOR y los receptores tipo toll^{114, 115}. Los desbalances de electrolitos, particularmente del zinc, también tienen un papel en todo este proceso fisiopatológico, sirviendo como generadores de especies reactivas de oxígeno que contribuyen al comienzo de las crisis¹¹⁶. Un tipo de proteína que hace parte de las lipoproteínas encargadas de transportes de varios tipos de lípidos, se encuentre involucrada en la patogenia, específicamente la apolipoproteína E, encontrado que esta se asocia a un aumento de riesgo de epilepsia postraumática de inicio tardío¹¹⁷. A propósito de este último tipo de aparición de las crisis, tenemos que en el caso de que se manifieste de manera muy temprana una convulsión, esta situación predispone a epilepsia de comienzo tardío en el tiempo¹¹⁸. Procesos de atrofia cortical como la de las áreas entorrinales y perirrinales es un hallazgo común en los análisis de la corteza de pacientes que sufrieron convulsiones luego de un evento traumático¹¹⁹. Generalmente, un elevado porcentaje de pacientes que desarrollarán epilepsia (80%) tendrán un primer episodio convulsivo dentro de los primeros 12 meses posteriores al episodio traumático, y otro 90% la sufrirán en su segundo año posterior¹²⁰. Esto se explica porque al parecer los procesos neuroinflamatorios permanecen elevados por al menos 8 días en los casos de un trauma severo, lo que contribuye al inicio tardío de las crisis¹²¹. En algunos estudios también se ha considerado que el hecho de ser hombre se puede tomar como factor de riesgo, teniendo en cuenta la distribución demográfica del sexo¹²². Ciertas alteraciones genéticas previas a los episodios traumáticos se han evaluado como predisponentes a la epilepsia. El gen GAD1 que codifica la enzima glutamato descarboxilasa de tipo 1, en el cual se pueden presentar variantes, otorgan una susceptibilidad particular a desarrollar epilepsia postraumática, secundaria a alteración en las vías metabólicas del neurotransmisor ácido-gamma aminobutírico (GABA)¹²³. Un gen que funciona como protector, el receptor de adenosina A1, tienen importancia en el caso de su alteración ya que conduce a una forma particular de epilepsia postraumática¹²³. Variantes particulares del gen de la interleucina 1 beta, confieren ya sea protección o predisposición ante un evento traumático¹²³. Áreas corticales específicas, particularmente las relacionadas al sistema hipocampal como la asta de Amon, son consideradas sitios principales de

generación de potenciales epileptogénicos, secundarios a desbalances humorales en la función neuronal¹²³. De todos los factores antes mencionados, estos los podemos clasificar en su función de su posibilidad de modificación, o según criterios clínicos o de imágenes diagnósticas¹²⁴. Ya mencionado, el sexo masculino es un factor de riesgo, en este caso no modificable. Un ejemplo de modificable son los hábitos, entre ellos dejar el uso del tabaco y el consumo de alcohol. Anteriormente se señalaron ejemplos clínicos e imagenológicos de factores de riesgo en trauma craneoencefálico. Mencionados todos estos factores que van predisponer al desarrollo de la epilepsia postraumática, tenemos que clínicamente esta se definirá como la presentación de dos crisis convulsivas o más, que no sean provocados, posteriores a al menos 1 semana de lesión cerebral¹²³.

6.4.4 Factores de riesgo infecciosos

Son muchos los agentes infecciosos que están involucrados como factores de riesgo para la aparición de crisis convulsivas. La infección por el virus del VIH representa un ejemplo de cómo, no solo por sí mismo, sino a través de toda la fisiopatología que desencadena, puede causar susceptibilidad particular a muchos otros microorganismos que también generan alteraciones que terminan en la manifestación cardinal de la epilepsia, las crisis epilépticas. No solo eso, la utilización de medicamentos en el tratamiento antirretroviral también es un factor de riesgo predisponente. Esta se suma a la meningitis, las lesiones expansivas de masas, la propia encefalopatía por VIH y las alteraciones metabólicas, como mecanismos durante la historia natural del VIH, que pueden servir de catalizadores para la aparición de convulsiones^{125, 126}. Otras infecciones virales que pueden cursar con manifestaciones propias de la epilepsia son los virus del género herpes, particularmente el simple de tipo 1, el virus de la varicela-zoster y algunos tipos de enterovirus^{123, 127}. Las bacterias también juegan un papel importante en los factores infecciosos para la epilepsia en el contexto pacientes VIH positivos. Bacterias encapsuladas como meningococo, neumococo, las que pertenecen a la especie *Haemophilus* y algunos tipos de bacterias gram negativas; las que generan una respuesta inmune granulomatosa, entre ellas la tuberculosis y la forma avanzada de infección por sífilis, la neurosífilis, también son importantes agentes etiológicos de las crisis^{123, 127}. Una salvedad que se debe aclarar es que no todos los pacientes VIH positivos van a sufrir de convulsiones, pero el hecho de tener infección de larga data y avanzadas en cuanto a estadio clínico se refiere, predispone a la aparición de las crisis como se ha reportado en varios estudios^{128, 129}. Respecto a las infecciones causadas por parásitos, las que más destacan son la malaria complicada con afectación cerebral y la neurocisticercosis, además de la toxoplasmosis, importantísimo parásito en este contexto^{123, 127}.

6.4.5 Factores de riesgo inmunológicos

Muchos procesos patológicos de origen inmune, haciendo especial énfasis en el Lupus Eritematoso Sistémico (LES), son considerados un riesgo para generar crisis epilépticas. La enfermedad prototípica de la autoinmunidad es el LES, la cual se puede manifestar de forma temprana o tardía con convulsiones, siendo este un hecho bastante relevante, tanto así que es casi de carácter obligatorio la investigación clínica en estos pacientes, para encontrar el factor predisponente que puede haber sido el propulsor para que se genere la crisis¹³⁰. Entre el 2 a 8% de todos los pacientes con LES, sufren alguna forma clínica de crisis convulsivas con muchos orígenes posibles¹³¹. La susceptibilidad de que presente en algunos pacientes y no en otros, quizá radica en las cantidades y tipos de anticuerpos circulantes en el plasma de estos enfermos; de estos se destacan los anticuerpos antifosfolípidos, fuertemente asociado a la epilepsia; sin embargo, el síndrome aislado causado por este cuerpo, es decir, no asociado a LES, también tiene descripciones de aparición de manifestaciones epilépticas^{132,133}. Dicho esto, se considera que la aparición de crisis convulsivas en el contexto del LES es un criterio de severidad ominoso^{132, 134}. Los fármacos utilizados en el manejo inmunosupresor del LES están involucrados también, en especial los glucocorticoides y la ciclofosfamida, en cuyos pacientes son más frecuentes los reportes de convulsiones¹³². Los cambios en la estructura anatómica del cerebro están también asociados al desarrollo de crisis convulsivas, algo similar a lo que ocurre en los procesos neuroinflamatorios descritos en otros tipos de factores de riesgo, como en los casos de alteraciones vasculares que cursan con eventos tromboticos¹³⁵. Estas alteraciones también se pueden encontrar en la barrera hematoencefálica, la cual puede estar alterada por otros procesos patogénicos que pueden estar o no relacionados con LES, como la presencia de meningitis de origen bacteriana o aséptica; esta disrupción de la barrera condiciona el paso de los anticuerpos circulantes hacia el SNC, donde podrían cumplir una función primordial en el desarrollo de los episodios convulsivos en estos pacientes¹³⁶. Una vez más, ciertas asociaciones genéticas heredadas en pacientes que padecen LES generan susceptibilidad especial al desarrollo de convulsiones. Tal el caso de del gen localizado en cromosoma 15q22, gen codificante de ciertas subunidades de un receptor nicotínico para la acetilcolina, proteína fuertemente asociada al comienzo de las convulsiones¹³⁷. Tanta ha sido la relevancia de los factores inmunológicos en la epilepsia que, en el año 2017, la ILAE se pronunció refiriendo que los trastornos autoinmunes son uno de los 6 grandes factores contribuyentes a la epilepsia, junto con las causas hereditarias, metabólicas, infecciosas, estructurales y hereditarias¹³⁶. Durante el congreso internacional de Ginebra, se propuso un nuevo concepto para definir la epilepsia propia de las enfermedades autoinmunes, refiriéndose a esta como epilepsia autoinmune o epilepsia relacionada a la inmunidad, la cual incluye las crisis convulsivas generadas ya sea por mecanismo celulares inmunes o humorales, o mediados por anticuerpos¹³⁵.

6.5 Medios diagnósticos

Según la clasificación más reciente de la epilepsia del año 2017, entre las causas de la epilepsia se abarcan causas genéticas, metabólicas, estructurales, infecciosas y desconocidas. Estas etiologías se pueden asociar en algunas enfermedades como es la esclerosis tuberosa con causa estructural y genética¹⁰⁰. La epilepsia en la actualidad se puede diagnosticar de varias formas, no solo con la presencia de dos o más crisis no provocadas, también en pacientes que hayan tenido una convulsión no provocada con posibilidad de desarrollar nuevas crisis después de dos convulsiones no provocadas las cuales se pueden dar en los próximos 10 años¹³⁸. Se deben tener en cuenta diagnósticos diferenciales como el síndrome de epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas solamente, epilepsias mioclónicas progresivas, epilepsia de ausencia juvenil y epilepsia del lóbulo frontal¹³⁹. Así, en una gran parte de los pacientes la EMJ se llega a diagnosticar luego de que el paciente llega a sufrir una crisis tónico-crónico generalizado (CTGG) e inicia un tratamiento con fármacos habituales de primera línea, como la carbamazepina¹⁴⁰. Para su diagnóstico se utiliza un método electro-clínico. El electroencefalograma puede ser una gran ayuda, aquí, la EMJ manifiesta un ritmo de fondo que rosa lo normal, el periodo interictal contiene una descarga de puntas y complejos punta-ondas generalizados y poli puntas y ondas, su frecuencia puede llegar a ser hasta de 6Hz y de dominio frontocentral¹⁴¹. Sin embargo, la liga internacional contra la epilepsia no recomienda estudios de neuroimagen de rutina en pacientes con EMJ¹⁴², pero hacer una mejora en las instalaciones de diagnóstico como imágenes cerebrales, análisis de LCR, EEG y biopsias, pueden orientar mejor el tratamiento que deba darse.

6.5.1 Exámenes de laboratorio

Los paraclínicos de rutina se indican para identificar alteraciones metabólicas frecuentes que puedan ser la causa de las convulsiones, por ejemplo, las enfermedades crónicas hepáticas o renales, trastornos de la glucosa, electrolitos, magnesio o calcio. Sobre todo en los pacientes más jóvenes, se debe realizar análisis toxicológicos en suero y orina, en especial cuando se han descartado otras causas. En pacientes con formas más agresivas de epilepsia se debe de considerar la medición de anticuerpos séricos⁵². En caso de epilepsias de etiología genética, se puede recurrir a paneles para la detección de genes para el diagnóstico¹⁴³.

6.5.1.1 Líquido cefalorraquídeo

La punción lumbar (PL) es un método muy acertado para descartar algún diagnóstico diferencial a la epilepsia, más que todo en caso de que el paciente presente alguna infección bacteriana, por esta razón se recomienda su implementación junto a hemocultivos y glucemia para determinar hipoglucorraquia⁴¹. Aunque puede llegar a ser

útil, no se recomienda en pacientes pediátricos de los 6 a 12 meses y tampoco resulta de ayuda en pacientes con lupus eritematoso sistémico^{144, 145}.

6.5.2 Imagenología y otros

En el caso de los lupus eritematosos sistémico como enfermedad de base para el desarrollo de epilepsia, la resonancia magnética (RM) es mejor que la tomografía detectando lesiones focales reversibles comunes en estos pacientes, así como también lesiones isquémicas y de la materia blanca, presentes en un aproximado del 25% de los pacientes lo cual puede promover el desarrollo de epilepsia^{146, 147}. De la misma forma se puede utilizar la RM en el caso de crisis febriles complejas, y se podría detectar edema hipocampal¹⁴⁸. Una RM puede ser muy útil para identificar disminución en la relación de los volúmenes de los hipocampos que podrían ser indicativos de alteraciones para el desarrollo de estos, lo cual predispone a que el paciente presente crisis febriles y en general cualquier alteración en las imágenes por RM aumenta el riesgo de sufrir crisis febriles^{41, 149, 150, 151}. También se debe tener en cuenta algunas otras técnicas además de la resonancia magnética, como pueden ser los exámenes de identificación de genes que se utilizaron para clasificar los desórdenes epilépticos. Otros exámenes para determinar otro tipo de epilepsia como es la EMJ, consisten en objetivar la fotosensibilidad, mediante foto estimulación, los pacientes pueden manifestar descargas epileptiformes de tipo puntas o complejos punta-onda usualmente generalizadas^{152, 153}.

6.5.2.1 Electroencefalograma (EEG)

El electroencefalograma (EEG) es fundamental en la identificación de convulsiones en muchos de los tipos de epilepsia¹⁵⁴. Cuando se utiliza en forma de monitoreo se pueden llegar a identificar descargas epilépticas subclínicas o un estado epiléptico no convulsivo¹⁵⁵. Este método diagnóstico puede identificar crisis por fotosensibilidad, indicando descargas ictales de espiga-onda focales o generalizadas que pueden cambiar luego demostrando descargas generalizadas^{41, 156}. En cuanto a las crisis febriles en niños, no está indicado el uso de EEG, de igual forma que otros exámenes de laboratorio, aunque algunos autores dicen que puede ser útil para saber el riesgo de tener CF. También, si se hace en los días posteriores a la CF, podrían encontrarse signos de enlentecimiento focal o descargas epilépticas^{41, 157, 158}. En general, el EEG durante una crisis mioclónica suele arrojar patrón de polipunta-onda, comprendido por un grupo de 5 a 20 puntas frecuentes y simétricas, luego hay ondas lentas en frecuencia de 2.5-5 Hz, aunque puede que haya otros patrones, como ondas agudas lentas¹⁴¹.

6.6 Tratamiento

6.6.1 Tratamiento farmacológico

El tratamiento por lo general se recomienda con monoterapia, al menos en los pacientes que se han diagnosticado recientemente y esto ha demostrado una alta efectividad. Si se utilizan varios fármacos a la vez se pueden desencadenar efectos adversos o interacciones entre fármacos y en caso de ser mal administrados pueden llegar a generar resistencia^{51, 159, 160, 161, 162}. Aunque por otro lado la combinación de algunos fármacos puede llegar a ser útil porque se controlan las crisis por medio de varios mecanismos de acción¹⁶³. Según la Liga Europea Contra el Reumatismo, no es recomendable administrar medicamentos a pacientes con síntomas infrecuentes o únicos, a no ser que se demuestre que en realidad los pacientes lo necesitan, por medio de exámenes como el EEG u otros medios diagnósticos¹⁶⁴. Hay muchas opciones para escoger en el caso de los FAEs y esto dependerá de muchas razones, entre las que se encuentran el sexo, para los hombres se puede utilizar ácido valproico, mientras que en mujeres se utiliza levetiracetam o lamotrigina ya que estos no representan toxicidad fetal¹³⁹. El Levetiracetam puede usarse en pacientes con espectro autista, en edad fértil y con mioclonías corticales, sus efectos secundarios pueden presentarse en los primeros 5 meses de administración, pero a pesar de esto no presentan una tasa alta de interrupción, por lo cual es un medicamento efectivo^{165, 166}. La Lamotrigina puede ser, en el caso de las mioclonías, un medicamento con un efecto limitado e incluso podría llegar a empeorar el control de estas¹³⁹. Algunas combinaciones como el Topiramato y Lamotrigina pueden ser efectivas en caso de pacientes en los que no se puede utilizar el Ácido valproico. Para el caso individual del Topiramato, hay datos que demuestran que puede ser efectivo en pacientes con crisis tónico/clónicas generalizadas y crisis de ausencia¹⁶⁷. El ácido valproico desde hace mucho tiempo se considera el FAE de primera línea para el tratamiento y control de la epilepsia ya que puede controlar, crisis de ausencia, mioclonías y crisis tónico/clónicas generalizadas, también se ha demostrado que los pacientes responden a dosis bajas del medicamento. Este puede administrarse a hombres sin problema, pero no en mujeres ya que aumenta el riesgo de malformaciones, trastornos del espectro autista y cognitivos. En Colombia, este medicamento se utiliza en la mayoría de pacientes con epilepsia^{168, 169}. En caso de una crisis aguda se pueden utilizar las benzodiacepinas como el diazepam intrarectal o intravenoso, midazolam nasal a 0.2 mg/kg, bucal a 0.4-0.5 mg/kg, intramuscular o Lorazepam intravenoso, cuidando de que no se presente depresión respiratoria o que la crisis dure más de 10 minutos o si son reiterativas o hay una alteración de la conciencia prolongada posictal^{170, 171}. Los niños que se tratan con Diazepam presentan una baja en la recurrencia de crisis febriles con efectos adversos leves⁴¹. Según las guías japonesas el control de las crisis febriles se maneja con el uso intermitente de Diazepam como profilaxis para niños con riesgo de que haya crisis focales o repetidas en 24 horas, alteraciones neurológicas o retraso del desarrollo, antecedente en la familia de crisis febriles o epilepsia, edad menor a los 12

meses o crisis con una temperatura menor a los 38°C⁴¹. Otros medicamentos como el fenobarbital o el ácido valproico pueden utilizarse de forma intermitente y son efectivos en el control de CF. El clobazam también puede ser efectivo administrado de forma intermitente, tras haber sido estudiado en un seguimiento de 6 meses⁴¹. Los fármacos antiepilépticos se deben administrar con mucha cautela en pacientes durante sus primeros años de vida ya que las crisis pueden ser refractarias, para esto se necesita de una determinación de riesgos y beneficios para cada alternativa terapéutica^{172, 173}. En algunos casos se puede recurrir a otros tipos de manejo, como son las dietas, entre las más estudiadas se encuentra la cetogenica, que se utiliza más que todos en pacientes pediátricos con epilepsias de muy difícil control. Para los adultos es más fácil llevar una dieta de Atkins modificada que es menos estricta ¹⁷⁴. Otra alternativa es la neuroestimulación en caso de que los FAEs no sean efectivos, aquí se puede hacer estimulación del nervio vago, un tratamiento que es relativamente seguro y tolerado por los pacientes¹⁷⁵. En algunos casos de EMJ que no responden a los FAEs los pacientes pueden optar por otras alternativas¹⁷⁶. En los pacientes con VIH se debe utilizar ácido valproico como fármaco de elección acompañado de plasmaféresis, inmunoglobulina y glucocorticoides^{177, 178, 179}.

6.6.2 Tratamiento quirúrgico

En aquellos pacientes en los que se presenta una forma de epilepsia denominada resistente, en la cual no se presenta respuesta favorable a la utilización en combinación de varios antiepilépticos, se puede recurrir a algunas formas de tratamiento de tipo quirúrgico, el cual tiene como objetivo mejorar la frecuencia con la cual se presentan las crisis y alcanzar un control completo. Es importante conocer sobre esta alternativa y aplicarla, en lugar de someter al paciente a años de tratamiento que es un infructuoso. En los casos específicos de epilepsia con origen en el lóbulo temporal, se plantea la resección quirúrgica de una porción del temporal (denominado, lobectomía temporal), puntualmente la porción anteromedial; como alternativa esta la amigdalohipocampectomia. Cuando el origen de las crisis focales se encuentra fuera del lóbulo temporal, se recurre a eliminación neocortical con identificación previa del área a eliminar. En pacientes con epilepsia más grave se podría considerar realizar operaciones mas agresivas como le hemisferecctomia; casos puntuales son cuando la etiología es la hemimegalencefalia u otros trastornos displásicos. En los casos en los que las convulsiones hacen parte de trastornos sindrómicos, como el de Lennox-Gastaut, la callosotomia puede resultar eficaz. Antes de proceder con la cirugía, la valoración de las bases anatómicas y fisiológicas de la patología epileptogenica es esencial. Algunas de las complicaciones que se pueden derivar del tratamiento quirúrgico se han visto reducidas de forma significativa antes los avances de mapeo de las áreas específicas de

la corteza cerebral que funcionan como origen de las crisis. De hecho, 70% de las lobectomías temporales da como resultado la eliminación completa de las crisis convulsivas. Algo similar ocurre en los pacientes que requieren extirpaciones más agresivas del encéfalo. Posteriormente a la cirugía, los pacientes deben de seguir con antiepilépticos, sin embargo, su calidad de vida se verá espectacularmente beneficiada en comparación con aquellos que no se someten a cirugía⁵².

6.6.3 Tratamiento por estimulación nerviosa

Pacientes que han presentado fracaso con la terapia farmacológica convencional y no son candidatos para cirugía, por áreas epileptogénicas en varios sitios y que representan un riesgo muy grande, pueden ser tratados con otras formas de tratamiento. Entre ellas encontramos la estimulación del nervio vago, la cual ha arrojado resultados limitados y en la que se torna difícil identificar quienes se pueden beneficiar. Existen también dispositivos implantables cuya función es detectar el comienzo de una crisis y disparar un estímulo eléctrico para tratar de terminar la convulsión; actualmente se encuentran en estudio otros métodos alternativos como la radiocirugía estereotáctica, la estimulación cerebral profunda y el uso de laser para termoablación⁵².

6.7 Desenlaces

El curso natural de epilepsia se caracteriza, además de sus manifestaciones clínicas propias, por una susceptibilidad a presentar una amplia gama de otros trastornos que pueden o no estar relacionados con las crisis convulsivas. Muchas de estas patologías, principalmente psiquiátricas, se encuentran frecuentemente en la población epiléptica. Un estudio informó que en la población que estudiaron se presentaron trastornos mentales orgánicos en al menos un 5% del total de los pacientes, en 8% se encontró manifestaciones clínicas de trastorno depresivo⁴¹. A diferencia de estos últimos casos, existen otros síndromes que agresividad mucho mayor, que incluso pueden terminar en alteraciones de la función cognitiva del paciente o con trastornos neurológicos graves posteriores, como en el caso del síndrome epiléptico relacionado con la infección febril, asociado también a elevada mortalidad infantil¹⁸⁰. En otros contextos como el de las crisis febriles (CF) se tiene un pronóstico más amable, siendo considerados como episodios de carácter no maligno, sin aumento en las tasas de mortalidad, ni de desarrollo de otros déficits neurológicos; de hecho, el riesgo de que se desarrolló epilepsia posteriormente es solo un poco más elevado en comparación con la población general¹⁸¹. Cuando lo que se ha presentado es una CF de características clínicas que la clasifican como simple, se tiene que el riesgo de que el episodio vuelva a ocurrir en al menos un tercio de los niños¹⁸²¹⁸³. A pesar de todo lo antes mencionado, son las enfermedades psiquiátricas las que más se va a encontrar, algo que se ha reportado por algunos autores¹⁸⁴. En los mejores casos se ha reportado en algunos pacientes lapsos prolongados sin la aparición de crisis, en particular, un estudio de seguimiento promedio de 45 años en pacientes con

diagnóstico de epilepsia mioclonica juvenil (EMJ), encontró que casi 60% del total permanecían sin convulsiones por 5 años¹⁸⁵. Esto concuerda con las consideraciones clínicas de la EMJ, siendo esta de carácter benigno que tiene una excelente respuesta al tratamiento con los antiepilépticos, pero con tasas significativas de farmacoresistencia, que se piensan en realidad es una falsa resistencia presente en al menos 10% de estos pacientes¹⁸⁶. En estos casos resistentes, y si se puede identificar un foco claro generador de ondas epilépticas mediante técnicas de imagen o electrofisiología, los pacientes pueden ser candidatos a terapias alternativas como las resecciones quirúrgicas o la estimulación del nervio vago¹⁸⁷. A este respecto, en los pacientes que no han podido ser controlados con el uso de al menos dos fármacos, y existen anomalías en la corteza temporal, se los debe tener en cuenta como la posibilidad de que exista farmacoresistencia¹⁸⁸. El pronóstico a largo plazo después de la cirugía ofrece una reducción en la cantidad de las crisis que se presentan, a costa de una posible alteración cognitivo-conductual¹⁸⁹. Ante estos riesgos y en pacientes que no quieren la cirugía, se puede hacer un intento con politerapia farmacológica para intentar controlar las crisis, un objetivo que si es posible conseguirse; a pesar de eso, el resto de síntomas diferentes a las crisis como los síntomas conductuales no desaparecen y al contrario van empeorándose con la edad, generando una gran incapacidad^{36, 128}. De hecho, varios biomarcadores en forma de grupos de genes, se han asociado con varios síndromes epilépticos y con alteraciones neuropsiquiátricas como los desórdenes cognitivos, déficits de atención, autismo e incluso migraña¹⁹⁰.

6.7.1 Curso de la enfermedad

Teniendo en cuenta los factores de riesgo y la etiología de la epilepsia, se podrá determinar cómo sigue el curso de la enfermedad en los pacientes. En el caso de que la etiología sea autoinmune por lupus eritematoso sistémico (LES), el hecho de la aparición de alteraciones del SNC muestra un pronóstico reservado¹⁹¹. Además, la utilización de profilaxis en estos pacientes no garantiza una reducción significativa de las crisis convulsivas, al contrario, el uso particular de algunos fármacos como el fenobarbital se van a asociar a la aparición de varios efectos adversos¹⁹², por eso este medicamento tiene mala adherencia farmacológica e incluso siendo discontinuado¹⁹³; el uso de este anticonvulsivante solo debe ser considerado luego de que otras opciones han fracasado o son intolerables¹⁹³. Caso contrario ocurre cuando la fenitoina es utilizada en el curso de un trauma craneoencefálico de carácter severo, encontrándose que reduce la aparición de crisis tempranas de 14,2% hasta 3,6%¹⁹⁴. Sin embargo, su uso solo se debe reservar para ser administrada dentro de las 48 horas posteriores al trauma, ya que se ha asociado a aumento de las tasas de mortalidad cuando se utiliza posteriormente al periodo antes mencionado¹⁹⁵. La implementación de otras medidas no farmacológicas también puede intervenir en el curso de la enfermedad. Una de las prácticas en las que más se ha indagado es la administración de una dieta cetogénica¹⁹⁶. Se ha descrito que los cuerpos cetogénicos podrían tener un efecto que evita la aparición de las convulsiones,

disminuyendo su frecuencia¹⁹⁶. Una forma de terapia como la estimulación magnética transcraneal ha sido comprobada como terapia para la disminución de los episodios convulsivos, antes de 8 semanas de administración, siendo uno de los mejores métodos directos en la prevención de las crisis¹⁹⁷. Sin embargo, por ejemplo, en el caso de que la epilepsia sea de origen traumático, actualmente no se dispone una cura y la terapéutica solo se limita al tratamiento de los síntomas. Esta es una forma de epilepsia refractaria, debido a que un porcentaje grande de los pacientes (casi 40%) tendrá resistencia farmacológica a la totalidad de los medicamentos disponibles¹⁹⁸. Cuando se producen lesiones en los hemisferios, es más común encontrar la resistencia a fármacos, siendo necesarios métodos quirúrgicos para el manejo, lo que puede incluir una extirpación completa del hemisferio afectado o cirugías menos radicales^{199, 200}. Un diagnóstico temprano y oportuno resultara en el inicio rápido de la terapia apropiada con los tratamientos disponibles de primera línea, terminando en un pronóstico prometedor. En los casos de LES donde no haya respuesta farmacológica a los medicamentos de primera línea, se pasa a otros como la ciclofosfamida, entre otros inmunosupresores²⁰¹. A largo plazo, el uso de la terapia anticonvulsiva en los casos de crisis tempranas en el contexto postraumático no ha tenido la misma efectividad en mejorar en el pronóstico²⁰². Otras formas de terapia que involucran la modulación de neurotransmisores, receptores cannabinoides, moduladores de los procesos inflamatorios, terapia de inducción de hipotermia y la dieta basada en cetogenesis, han sido también explorados para el propósito de mejorar el curso de la enfermedad²⁰³.

6.8 Mortalidad

En comparación con una población de características similares, los pacientes que cursan con epilepsia tienen un riesgo de mortalidad entre dos a tres veces mayor⁵². Dependiendo de varios factores clínicos como el proceso etiológico que desencadenó el proceso epiléptico, la gravedad con que se manifieste la enfermedad, enfermedades concomitantes y condiciones socioeconómicas, la mortalidad generada por la epilepsia varía entre los países y regiones particulares. Un estudio realizado en Etiopia, reportó una tasa de mortalidad más elevada de lo esperado, atribuido a la gravedad de la enfermedad de los pacientes que les impedía el desplazamiento hacia la capital del país²⁰⁴. En el mismo estudio no se reportó a las crisis convulsivas como causa inmediata de muerte²⁰⁴, hallazgo similar reportado en otros estudios²⁰⁵. En otras investigaciones, situaciones clínicas particulares como el estatus epiléptico, se tuvo en cuenta como predictor de mortalidad²⁰⁶. Mencionado con anterioridad, en el caso de las crisis febriles, el riesgo un posible desenlace mortal es bastante bajo²⁰⁴. Las principales causas para la muerte en estos pacientes son la etiología de la epilepsia, el desarrollo de un estado epiléptico y un síndrome específico denominado muerte súbita inesperada en epilépticos,

siendo este más frecuente en jóvenes y que suele pasar en las noches; no se tiene una etiología clara sobre este fenómeno⁵².

7. CONCLUSIONES

Acorde a la bibliografía que se consultó, encontramos que, a lo largo de la evolución del conocimiento concerniente a la epilepsia y las crisis convulsivas, el concepto que se tiene de ambos ha ido cambiando. En la actualidad la que toma más relevancia clínica es el emitido por la International League Against Epilepsy (ILAE), que la define como la ocurrencia de dos o más convulsiones espontáneas asociadas a la presencia de un factor de riesgo para que posteriormente se presenten más convulsiones. La clasificación operacional de los tipos de convulsiones también es presentada por la ILAE, siendo etiquetadas como de inicio focal, generalizado y desconocido; teniendo algunas subdivisiones que se encuadran dentro de la clasificación operacional extendida.

La epilepsia es una de los trastornos neurológicos más frecuentes en el mundo, ya que afecta a más de 50 millones de personas, estando la mayoría de estos pacientes en países en vías de desarrollo y subdesarrollados como Colombia. Esto concuerda con los casi 5 millones de casos presentados en la región latinoamericana. Las etiologías en los distintos grupos etarios varían ampliamente; en la actualidad se ha visto un aumento en la incidencia de crisis convulsivas en la población adulta mayor secundaria a la causa vascular cerebral, que va en paralelo a la “pandemia” de las enfermedades cardiovasculares. Respecto a Colombia, la tasa de prevalencia se ubica en 11,3 casos por cada 1000 habitantes para el año 2019, siendo este el dato estadístico más actualizado.

Existe un amplio abanico de factores de riesgo predisponentes a la aparición de crisis convulsivas. Desde factores genéticos y perinatales, hasta los traumáticos e inmunológicos, el conocimiento particular de estas situaciones particulares se hace fundamental al momento de hacer un diagnóstico diferencial etiológico de los episodios de convulsión. Como se recalco antes, estos factores de riesgo son más prevalentes en algunos grupos etarios. Entre estos, sin duda los factores genéticos que pueden actuar también como etiologías, son los causantes de formas muy graves de enfermedades epilépticas, teniendo un pronóstico sombrío. Sin embargo, las mejoras en métodos de diagnóstico molecular han permitido el mejoramiento de diagnósticos de manera precoz y más certeros para padecimientos poco frecuentes, que requieren de manejos terapéuticos específicos. Estos métodos aun no son de amplia distribución y son costosos. Los factores de riesgo perinatales tienen una importancia cada vez más reconocida en la actualidad; los derivados de eventos cerebrovasculares antes o en el momento de nacimiento son causa frecuente de eventos convulsivos en el futuro de ciertos bebés. Los fármacos de consumo durante el embarazo también tienen cierta participación en estos procesos. La epilepsia de origen traumático y los episodios

convulsivos postraumáticos, además de tener como predisponentes la gravedad del trauma craneoencefálico, al parecer tienen una base genética que predispone a ciertos pacientes a sufrir este tipo de episodios. La neuroinfección y las etiologías de origen inmune son frecuentes en edades tempranas y en adultos jóvenes; en la actualidad, y en asociación a varios riesgos perinatales no vasculares, los episodios de infecciones del SNC son menos frecuentes debido a la amplia difusión de las campañas de vacunación contra patógenos específicos causantes de meningitis o meningoencefalitis. La inmunodeficiencia por VIH, también es un importante aportante de casos de meningitis fúngica; los síndromes propios derivados de la infección por VIH como tal son comunes de encontrar en la práctica clínica. La identificación de enfermedades autoinmunes, sobre todo las que tienen componente humoral, parecen otorgar una predisposición especial a sufrir convulsiones; de todas estas es el Lupus Eritematoso Sistémico el que mas se encuentra asociado a episodios convulsivos, por lo que en este grupo de pacientes es importante la investigación profunda para llegar al diagnóstico certero.

En la indagación de los casos de crisis convulsivas es importante encontrar todos aquellos signos y síntomas que nos puedan orientar a una etiología específica. Actualmente, para el diferencial en los casos de convulsiones criptogenas, la investigación se centra más en los métodos diagnósticos que permitan dar diagnósticos precoces y mas acertados.

Los medios diagnósticos, sean de laboratorio o imagenológicos, aportan información para hacer diagnóstico diferencial. Estos se deben de solicitar dependiendo del contexto clínico particular de cada paciente. En esta época los métodos para diagnóstico molecular son en los que mas se han centrado las investigaciones, dando como frutos formas de identificar alteraciones genéticas potencialmente causales de trastornos no solo epilépticos. En un futuro se dispondrá de medios más sensibles y más específicos de diagnóstico.

La introducción de nuevos medicamentos antiepilépticos con mecanismos de acción novedosos hacen su entrada en la escena de la terapéutica. También el mapeo previo de zonas epileptogénicas antes de terapia quirúrgica, mejoran las técnicas y procedimientos con los cuales se va a intervenir un paciente. Nuevas formas de tratamiento no farmacológico ni quirúrgico, para pacientes con formas de epilepsia refractaria, aun no arrojan los resultados definitivos para ser consideradas dentro de la terapéutica contra la epilepsia.

Actualmente las nuevas intervenciones para frenar el progreso de la enfermedad epiléptica o para detener los factores de riesgo involucrados como desencadenantes de crisis convulsivas, han mejorado la calidad de vida de los pacientes de manera significativa. Esto se traduce en reducciones de las tasas de morbilidad y mortalidad asociada a las convulsiones y trastornos epileptogénicos.

-
- ¹ Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475—82.
- ² George J, Kulkarni C, Sarma GRK. Antiepileptic drugs. Quality of life in patients with epilepsy: A tertiary care hospital-based study. *Value Health Reg Issues*. 2015;6:1—6.
- ³ Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965—972.
- ⁴ Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46(4):470—2.
- ⁵ Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470—472.
- ⁶ Beghi E, Giussani G. Aging and the Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3-4):216-223. doi: 10.1159/000493484. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30253417.
- ⁷ Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC; ILAE Genetics Commission. Primer Part 1-The building blocks of epilepsy genetics. *Epilepsia*. 2016 Jun;57(6):861-8. doi: 10.1111/epi.13381. Epub 2016 May 25. PMID: 27226047.
- ⁸ Neda Razaz PHD, Torbjörn Tomson MD, Anna-Karin Wikström MDPHd, Sven Cnattingius MDPHd. Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2017 Aug 1;74:983—91.
- ⁹ Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2016;133:219—45. <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63432-0.00013-x>.
- ¹⁰ Leavell, R. Hugh, Clark, E. Gurney. *Preventive Medicine for the Doctor in his Community*. 3ra. edición. McGraw-Hill. Estados Unidos de Norteamérica. 1965
- ¹¹ Álvarez Alva, R..*Educación para la salud. El Manual Moderno*. 2da. edición, México 2005.

-
- ¹² Vega Franco, L., García Manzanedo, H.. Bases Esenciales de la Salud Pública. La Prensa Médica Mexicana. México. 1976.
- ¹³ Álvarez Alva, R.. Salud Pública y Medicina Preventiva. El Manual Moderno. 2da. edición, 2da. reimpr., México. 1999.
- ¹⁴ Campos PM, Barragán PE, Cuadra OL. Realidad actual de las epilepsias en Chile y Latinoamérica. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2013;24:891—902.
- ¹⁵ Bell GS, Neligan A, Sander JW: An unknown quantity – the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:958–962.
- ¹⁶ Leitinger M, Trinka E, Giovannini G, Zimmermann G, Florea C, Rohrer A, Kalls G, Neuray C, Kreidenhuber R, Höfler J, Kuchukhidze G, Granbichler C, Dobesberger J, Novak HF, Pilz G, Meletti S, Siebert U. Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia*. 2019 Jan;60(1):53-62. doi: 10.1111/epi.14607. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30478910; PMCID: PMC7380005
- ¹⁷ Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, Hesdorffer DC, Hauser WA, Kazis L, Kobau R, Kroner B, Labiner D, Liow K, Logroscino G, Medina MT, Newton CR, Parko K, Paschal A, Preux PM, Sander JW, Selassie A, Theodore W, Tomson T, Wiebe S; ILAE Commission on Epidemiology: Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52(suppl 7): 2–26.
- ¹⁸ Kotsopoulos IA, van Merode T, Kessels FG, de Krom MC, Knottnerus JA: Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002;43:1402–1409.
- ¹⁹ Logroscino G, Hesdorffer DC, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA: Time trends in incidence, mortality, and case-fatality after first episode of status epilepticus. *Epilepsia* 2001; 42:1031–1035.
- ²⁰ GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group: Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990– 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol* 2017;16:877–897
- ²¹ Peljto AL, Barker-Cummings C, Vasoli VM, et al. Familial risk of epilepsy: a population-based study. *Brain* 2014;137:795–805.

-
- ²³ Hrachovy R, Frost J. The EEG in selected generalized seizures. *J Clin Neurophysiol.* 2006; 23(4): 312-32.
- ²⁴ Ong MS, Kohane IS, Cai TX, Gorman MP, Mandl KD. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol* 2014;71:569–74. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.188>.
- ²⁵ Pascual-Sedano B, Iranzo A, Marti-Fàbregas J, Domingo P, Escartin A, Fuster M, Barrio JL, Sampedro MA. Prospective study of new-onset seizures in patients with human immunodeficiency virus infection: etiologic and clinical aspects. *Arch Neurol.* 1999;56:609–12.
- ²⁶ Modi G, Hari K, Modi M, Mochan A. The frequency and profile of neurology in black South African HIV infected (clade C) patients: a hospitalbased prospective audit. *J Neurol Sci.* 2007;254:60–4.
- ²⁷ Lowenstein DH. Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia* 2009;50(Suppl. 2):4–9.
- ²⁸ Selph J, Sen S. *Juvenile Myoclonic Epilepsy: Clinical Presentation.* Bethesda: MedScape; 2016.
- ²⁹ Seinfeld S, Shinnar S. Febrile seizures in Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Shevell MI (eds) in *Swaiman’s Pediatric Neurology-Principles and Practice*, 6th ed, Edinburgh: Elsevier Inc., 2017, p 1250-6.
- ³⁰ Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011; 127: 389-94.
- ³¹ Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of “febrile seizures”: Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 1): 2-6.
- ³² Velez A, Eslava-Cobos J. Epilepsy in Colombia: Epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006;47:193—201.
- ³³ Langan Y, Nashef L, Sander JW: Certification of deaths attributable to epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:751–752.
- ³⁴ Acosta Ramírez N, Peñaloza R, Rodríguez GJ: *Carga de enfermedad Colombia 2005: resultados alcanzados.* Bogotá, Cendex, Pontificia Universidad Javeriana, 2008. http://www.cendex.org.co/GPES/informes/PresentacionCarga_Informe.pdf.

-
- ³⁵ Elmslie FV, Rees M, Williamson MP, Kerr M, Kjeldsen MJ, Pang KA, et al. Genetic mapping of a major susceptibility locus for juvenile myoclonic epilepsy on chromosome 15q. *Hum Mol Genet.* 1997;6(8):1329-34.
- ³⁶ Noebels JL. Single-Gene Determinants of Epilepsy Comorbidity. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Nov 2;5(11):a022756. doi: 10.1101/cshperspect.a022756. PMID: 26525453; PMCID: PMC4632859.
- ³⁷ Steriade C, Britton J, Dale RC, Gadoth A, Irani SR, Linnoila J, McKeon A, Shao XQ, Venegas V, Bien CG. Acute symptomatic seizures secondary to autoimmune encephalitis and autoimmune-associated epilepsy: conceptual definitions. *Epilepsia* 2020;61:1341–51. <https://doi.org/10.1111/epi.16571>.
- ³⁸ Velez A, Eslava-Cobos J. Epilepsy in Colombia: Epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2006;47:193—201.
- ³⁹ Pascual-Sedano B, Iranzo A, Marti-Fàbregas J, Domingo P, Escartin A, Fuster M, Barrio JL, Sambeat MA. Prospective study of new-onset seizures in patients with human immunodeficiency virus infection: etiologic and clinical aspects. *Arch Neurol.* 1999;56:609–12.
- ⁴⁰ PCDH19 alliance ¿Qué es la epilepsia femenina PCDH19?. Sitio web: <https://www.pcdh19info.org>. Visitado el: 15-08- 2019.
- ⁴¹ Cerisola Alfredo, Chaibún Eugenia, Rosas Melania, Cibils Lucía. Crisis o convulsiones febriles: certezas y preguntas. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2018 Sep [citado 2022 Sep 03] ; 78(Suppl 2): 18-24. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802018000600005&lng=es.
- ⁴² Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of “febrile seizures”: Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 1): 2-6.
- ⁴³ Hesdorffer DC, Benn EK, Bagiella E, et al.; FEBSTAT Study Team. Distribution of febrile seizure duration and associations with development. *Ann Neurol* 2011; 70: 93-100.
- ⁴⁴ Kim H, Byun SH, Kim JS, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res* 2013; 105: 158-63.
- ⁴⁵ Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011; 127: 389-94.

-
- ⁴⁶ Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev* 2017; 39: 2-9. 6. American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures. Practice parameter: the neurodiagnostic evaluation of the child with a first simple febrile seizure. *Pediatrics* 1996; 97: 769-72.
- ⁴⁷ Marini C, Darra F, Specchio N, et al. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia*. 2012; 53:2111-9.
- ⁴⁹ Betjemann JP, Lowenstein DH. Status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2015;14:615—24.
- ⁵⁰ Chayer C, Freedman M. Frontal lobe functions. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2001;1:547-52.
- ⁵¹ Revilla Orías M. Daniela, Alonso Xenia, Campistol Jaume, Macaya Alfons, Escofet Conchita, Fons Carmen. Epilepsia en niños con hemiparesia congénita secundaria a infartos cerebrales vasculares perinatales. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2019 Sep [citado 2022 Sep 03] ; 79(Suppl 3): 6-9. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802019000700003&lng=es
- ⁵² Daniel H. Convulsiones y epilepsia. En: Larry J., Dennis L., Dan L., Anthony S., Stephen L., Joseph L. Harrison *Principios de Medicina Interna*. 20ed. Ciudad de Mexico: McGraw-Hill; 2018. p. 3050-3068.
- ⁵³ Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2013; 54: 2101-7.
- ⁵⁴ Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BG, Connelly A. Prolonged febrile seizures are associated with hippocampal vasogenic edema and developmental changes. *Epilepsia* 2006; 47: 1493-8.
- ⁵⁵ McClelland S, Dubé CM, Yang J, Baram TZ. Epileptogenesis after prolonged febrile seizures: mechanisms, biomarkers and therapeutic opportunities. *Neurosci Lett* 2011; 497: 155-62.
- ⁵⁶ Villora-Morcillo N, Cordero-Castro C, Berenguer-Potenciano M, Rodriguez-Martin JI, Lucendo-Jimenez L, Camacho-Salas A. Ictus isquémico presumiblemente perinatal: factores de riesgo, hallazgos clínicos y radiológicos [Presumed perinatal ischemic stroke:

risk factors and clinical and radiological findings]. *Rev Neurol*. 2017 Jun 16;64(12):543-548. Spanish. PMID: 28608354.

⁵⁷ de Lores Arnaiz GR, Ordieres MG: Brain Na(+), K(+)-ATPase activity in aging and disease. *Int J Biomed Sci* 2014;10:85–102.

⁵⁸ Aguiar CC, Almeida AB, Araújo PV, de Abreu RN, Chaves EM, do Vale OC, Macêdo DS, Woods DJ, Fonteles MM, Vasconcelos SM: Oxidative stress and epilepsy: literature review. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012: 795259

⁵⁹ Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW: Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016;15: 106–115.

⁶⁰ Costello DJ, Delanty N: Oxidative injury in epilepsy: potential for antioxidant therapy? *Expert Rev Neurother* 2004;4:541–553.

⁶¹ Yang JL, Sykora P, Wilson DM 3rd, Mattson MP, Bohr VA: The excitatory neurotransmitter glutamate stimulates DNA repair to increase neuronal resiliency. *Mech Ageing Dev* 2011;132:405–411.

⁶² Waldbaum S, Patel M: Mitochondria, oxidative stress, and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2010;88:23–45.

⁶³ Marinas A, Elices E, Gil-Nagel A, Salas-Puig J, Sanchez JC, Carreno M, et al. Socio-occupational and employment profile of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;21: 223–7.

⁶⁴ The R-G. Social aspects of epilepsy in the adult in seven European countries. *Epilepsia*. 2000;41:998—1004.

⁶⁵ Polychronopoulos P, Argyriou AA, Sirrou V, Huliara V, Aplada M, Gourzis P, et al. Lunar phases and seizure occurrence: Just an ancient legend? *Neurology*. 2006;66:1442—3

⁶⁶ Espinosa Jovel CA, Pardo CM, Moreno CM, Vergara J, Hedmont D, Sobrino Mejía FE. Perfil demográfico y social de la epilepsia en una población vulnerable y de bajos recursos económicos en Bogotá, Colombia. *Neurología*. 2016;31:528-34.

⁶⁷ Torres-Ferrus M, Toledo M, Gonzalez-Cuevas M, Sero-Ballesteros L, Santamarina E, Raspall-Chaure M, et al. Etiology and treatment of epilepsy in a series of 1,557 patients. *Rev Neurol*. 2013;57:306—12.

-
- ⁶⁸ Kellinghaus C, Engbring C, Kovac S, et al. Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIVinfected patients. *Seizure*. 2008;17(1):27–33.
- ⁶⁹ Dore GJ, Law MG, Brew BJ. Prospective analysis of seizures occurring in human immunodeficiency virus type-1 infection. *J Neuro AIDS*. 1996;1(4):59–69.
- ⁷⁰ Pesola GR, Westfall RE. New-onset generalized seizures in patients with AIDS presenting to an emergency department. *Acad Emerg Med*. 1998;5:905–11.
- ⁷¹ Holtzman DM, Kaku DA, So YT. New-onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection: causation and clinical features in 100 cases. *Am J Med*. 1989;87:173–7.
- ⁷² Wong MC, Suite ND, Labar DR. Seizures in human immunodeficiency virus infection. *Arch Neurol*. 1990;47(6):640–2.
- ⁷³ Sinha S, Satishchandra P, et al. New-onset seizures among HIV infected drug naïve patients from south India. *Neurol Asia*. 2005;10:29–33
- ⁷⁴ Van Paesschen W, Bodian C, Maker H. Metabolic abnormalities and newonset seizures in human immunodeficiency virus-seropositive patients. *Epilepsia*. 1995;36(2):146–50.
- ⁷⁵ Helbig I, Lowenstein DH. Genetics of the epilepsies: where are we and where are we going? *Curr Opin Neurol* 2013;26:179–185
- ⁷⁶ Consortium E, Consortium EM, Steffens M, et al. Genome-wide association analysis of genetic generalized epilepsies implicates susceptibility loci at 1q43, 2p16.1, 2q22.3 and 17q21.32. *Hum Mol Genet* 2012;21:5359–5372.
- ⁷⁷ Liu AW, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Alonso ME, Medina MT, Gee MN, et al. Juvenile myoclonic epilepsy locus in chromosome 6p21.2-p11: linkage to convulsions and electroencephalography trait. *Am J Hum Genet*, 1995;57(2):368-81.
- ⁷⁸ Annegers JF, Rocca WA, HauserWA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clin Proc*, 1996;71(6):570-5.

⁷⁹ Hempelmann A, Taylor KP, Heils A, Lorenz S, Prud'homme JF, Nabbout R, et al. Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2006;47(10):1682- 90.

⁸⁰ Weber YG, Lerche H. Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(9):648-54.

⁸¹ Wallace RH, Scheffer IE, Barnett S, Richards M, Dibbens L, Desai RR, et al. Neuronal sodium-channel alpha1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Am J Hum Genet*. 2001;68(4):859-65.

⁸² Parrini E, Conti V, Dobyns WB, Guerrini R. Genetic basis of brain malformations. *Mol Syndromol* 2016; 7: 220-33.

⁸³ Juberg R, Hellman D. A new familial form of convulsive disorder and mental retardation limited to females. *J Pediatr*. 1971;7 9:726-32.

⁸⁴ Dibbens L, Tarpey P, Hynes K, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet*. 2008;40:776-81

⁸⁵ Ryan S, Chance P, Zou C-H, Spinner N, Golden J, Smietana S. Epilepsy and mental retardation limited to females: an X-linked dominant disorder with male sparing. *Nat Genet*. 1997;17:92-5.

⁸⁶ Zhang YH, Burgess R, Malone JP, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: refining the spectrum. *Neurology* 2017; 89: 1210-9.

⁸⁷ Juberg R, Hellman D. A new familial form of convulsive disorder and mental retardation limited to females. *J Pediatr*. 1971;7 9:726-32.

⁸⁸ Scheffer IE, French J, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshé SL, et al. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate-Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*. 2016;1(1-2):37-44.

-
- ⁸⁹ Wirrell E. Infantile, Childhood, and Adolescent Epilepsies. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(1):60-93.
- ⁹⁰ Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2002;31(2):184-9.
- ⁹¹ Liu AW, Delgado-Escueta AV, Serratosa JM, Alonso ME, Medina MT, Gee MN, et al. Juvenile myoclonic epilepsy locus in chromosome 6p21.2-p11: linkage to convulsions and electroencephalography trait. *Am J Hum Genet*, 1995;57(2):368-81.
- ⁹² Grunt S, Mazenauer L, Buerki SE, et al. Incidence and outcomes of symptomatic neonatal arterial ischemic stroke. *Pediatrics* 2015; 135: e1220-8.
- ⁹³ van Buuren LM, van der Aa NE, Dekker HC, et al. Cognitive outcome in childhood after unilateral perinatal brain injury. *Dev Med Child Neurol* 2013; 55:934-40.
- ⁹⁴ Fox CK, Glass HC, Sidney S, Smith SE, Fullerton HJ. Neonatal seizures triple the risk of a remote seizure after perinatal ischemic stroke. *Neurology* 2016; 86: 2179-86.
- ⁹⁵ Kersbergen KJ, Groenendaal F, Benders MJ, de Vries LS. Neonatal cerebral sinovenous thrombosis: neuroimaging and long-term follow-up. *J Child Neurol* 2011; 26: 1111-20
- ⁹⁶ Brouwer AJ, Groenendaal F, Koopman C, Nieuvelstein RJ, Han SK, de Vries LS. Intracranial hemorrhage in full-term newborns: a hospital based cohort study. *Neuroradiology* 2010; 52: 567-76.
- ⁹⁷ Kirton A, Deveber G. Life after perinatal stroke. *Stroke* 2013; 44: 3265-71.
- ⁹⁸ Wanigasinghe J, Reid S, Maccktay MT, Reddihough DS, Harvey AS, Freeman JL. Epilepsy in hemiplegic cerebral palsy due to perinatal arterial ischaemic stroke. *Dev Med Child Neurol* 2010; 52: 1021-7

⁹⁹ Suppiej A, Mastrangelo M, Mastella L, et al. Pediatric epilepsy following neonatal seizures symptomatic of stroke. *Brain Dev* 2016; 38: 27- 31.

¹⁰⁰ SANTOS SANTOS, Aisel; MORALES CHACÓN, Lilia María; DEARRIBA ROMANIDY, Manuel Ulises. Actualización sobre la etiología de la epilepsia. *Revista Cubana de Neurología y Neurocirugía*, [S.l.], ago. 2019. ISSN 2225-4676. Disponible en: <<http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/312/563>>. Fecha de acceso: 03 sep. 2022

¹⁰¹ Guerrini R. Polymicrogyria and epilepsy. *Epilepsy*. 2010;51(s1):10-2.

¹⁰² Leventer RJ, Jansen A, Pilz DT, Stoodley N, Marini C, Dubeau F, et al. Clinical and imaging heterogeneity of polymicrogyria: a study of 328 patients. *Brain*. 2010 [citado: 05/07/2019];133(Pt 5):1415-27.

¹⁰³ Campbell JN, Gandhi A, Singh B, Churn SB. Traumatic brain injury causes a tacrolimus-sensitive increase in non-convulsive seizures in a rat model of post-traumatic epilepsy. *Int J Neurol Brain Disord* 2014;1:1–11.

¹⁰⁴ Gupta PK, Sayed N, Ding K, Agostini MA, Van Ness PC, Yablon S, et al. Subtypes of post-traumatic epilepsy: clinical, electrophysiological, and imaging features. *J Neurotrauma* 2014;31:1439–43.

¹⁰⁵ Riascos D, Buritica E, Jimenez E, Castro O, Guzman F, Palacios M, et al. Neurodegenerative diversity in human cortical contusion: histological analysis of tissue derived from decompressive craniectomy. *Brain Res* 2013;1537: 86–99.

¹⁰⁶ Silva LF, Hoffmann MS, Gerbatin Rda R, Fiorin Fda S, Dobrachinski F, Mota BC, et al. Treadmill exercise protects against pentylentetrazol-induced seizures and oxidative stress after traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2013;30: 1278–87

¹⁰⁷ Ferguson PL, Smith GM, Wannamaker BB, Thurman DJ, Pickelsimer EE, Selassie AW. A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. *Epilepsia* 2010;51:891–8.

¹⁰⁸ Annegers JF, Coan SP. The risks of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure* 2000;9:453–7.

¹⁰⁹ Salinsky M, Storzbach D, Goy E, Evrard C. Traumatic brain injury and psychogenic seizures in veterans. *J Head Trauma Rehabil* 2015;30:E65–70.

¹¹⁰ Wang C, Ji B, Cheng B, Chen J, Bai B. Neuroprotection of microRNA in neurological disorders (Review). *Biomed Rep* 2014;2:611–9.

¹¹¹ Mishra M, Singh R, Mukherjee S, Sharma D. Dehydroepiandrosterone's antiepileptic action in FeCl₃-induced epileptogenesis involves upregulation of glutamate transporters. *Epilepsy Res* 2013;106:83–91

¹¹² Berdichevsky Y, Dryer AM, Saponjian Y, Mahoney MM, Pimentel CA, Lucini CA, et al. PI3K-Akt signaling activates mTOR-mediated epileptogenesis in organotypic hippocampal culture model of post-traumatic epilepsy. *J Neurosci* 2013;33:9056–67.

¹¹³ Liang Y, Lei Z, Zhang H, Xu Z, Cui Q, Xu ZC. Toll-like receptor 4 is associated with seizures following ischemia with hyperglycemia. *Brain Res* 2014;1590:75–84.

¹¹⁴ Szewczyk B. Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders. *Front Aging Neurosci* 2013;5:33.

¹¹⁵ Diaz-Arrastia R, Gong Y, Fair S, Scott KD, Garcia MC, Carlile MC, et al. Increased risk of late posttraumatic seizures associated with inheritance of APOE epsilon4 allele. *Arch Neurol* 2003;60:818–22.

¹¹⁶ Kharatishvili I, Pitkanen A. Association of the severity of cortical damage with the occurrence of spontaneous seizures and hyperexcitability in an animal model of posttraumatic epilepsy. *Epilepsy Res* 2010;90:47–59.

¹¹⁷ Asikainen I, Kaste M, Sarna S. Early and late posttraumatic seizures in traumatic brain injury rehabilitation patients: brain injury factors causing late seizures and influence of seizures on long-term outcome. *Epilepsia* 1999;40: 584–9.

¹¹⁸ da Silva AM, Vaz AR, Ribeiro I, Melo AR, Nune B, Correia M. Controversies in posttraumatic epilepsy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1990;50:48–51.

¹¹⁹ Kovesdi E, Kamnaksh A, Wingo D, Ahmed F, Grunberg NE, Long JB, et al. Acute minocycline treatment mitigates the symptoms of mild blast-induced traumatic brain injury. *Front Neurol* 2012;3:111.

¹²⁰ Xu T, Yu X, Ou S, Liu X, Yuan J, Huang H, et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav [Internet]*. 2017;67:1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.10.026>

¹²¹ Cotter D, Kelso A, Neligan A. Genetic biomarkers of posttraumatic epilepsy: A systematic review. *Seizure [Internet]*. 2017;46:53–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.002>

¹²² Xu T, Yu X, Ou S, Liu X, Yuan J, Huang H, et al. Risk factors for posttraumatic epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav [Internet]*. 2017;67:1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.10.026>

¹²³ Pascual-Sedano B, Iranzo A, Marti-Fàbregas J, Domingo P, Escartin A, Fuster M, Barrio JL, Sambeat MA. Prospective study of new-onset seizures in patients with human immunodeficiency virus infection: etiologic and clinical aspects. *Arch Neurol*. 1999;56:609–12.

¹²⁴ Kellinghaus C, Engbring C, Kovac S, et al. Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIVinfected patients. *Seizure*. 2008;17(1):27–33.

¹²⁵ Moosa ANV, Wyllie E. Focal epileptogenic lesions. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:493-510. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00053-1

¹²⁶ Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *HandbClin Neurol*. 2016;136:985-1014.

¹²⁷ Dore GJ, Law MG, Brew BJ. Prospective analysis of seizures occurring in human immunodeficiency virus type-1 infection. *J Neuro AIDS*. 1996;1(4):59–69.

¹²⁸ Rodriguez-Hernandez A, Ortiz-Orendain J, Alvarez-Palazuelos LE, Gonzalez-Lopez L, Gamez-Nava JI, Zavala-Cerna MG. Seizures in systemic lupus erythematosus: A scoping review. *Seizure*. 2021 Mar;86:161-167. doi: 10.1016/j.seizure.2021.02.021. Epub 2021 Feb 17. PMID: 33626435.

¹²⁹ Hanly JG, Urowitz MB, Sanchez-Guerrero J, Bae SC, Gordon C, Wallace DJ, et al. Neuropsychiatric events at the time of diagnosis of systemic lupus erythematosus: an international inception cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56(1):265–73

¹³⁰ Andrade RM, Alarcon GS, Gonzalez LA, Fernandez M, Apte M, Vila LM, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). *Ann Rheum Dis* 2008;67(6):829–34.

¹³¹ Gibbs 3rd JW, Husain AM. Epilepsy associated with lupus anticoagulant. *Seizure* 2002;11(3):207–9.

¹³² Gonzalez-Duarte A, Cantu-Brito CG, Ruano-Calderon L, Garcia-Ramos G. Clinical description of seizures in patients with systemic lupus erythematosus. *Eur Neurol* 2008;59(6):320–3.

¹³³ Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15(3):137–52.

¹³⁴ Yelehe-Okouma M, Czmlil-Garon J, Pape E, Petitpain N, Gillet P. Drug-induced aseptic meningitis: a mini-review. *Fundam Clin Pharmacol* 2018;32(3):252–60.

¹³⁵ Bautista JF, Kelly JA, Harley JB, Gray-McGuire C. Addressing genetic heterogeneity in complex disease: finding seizure genes in systemic lupus erythematosus. *Epilepsia* 2008;49(3):527–30.

¹³⁶ Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, Hirsch E, Jain S, Mathern GW, Moshe SL, Nordli DR, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi

SM. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017;58:512–21.

¹³⁷Levite Immunology MJN. Autoimmune epilepsy. *Nat Immunol* 2002;3:500.
<https://doi.org/10.1038/ni0602-500>.

¹³⁸ Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S: ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–482. 2 Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592–596.

¹³⁹ Caldera David J, Burneo Jorge G. Epilepsia mioclónica juvenil. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2018 Oct [citado 2022 Sep 03] ; 81(4): 250-256. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972018000400005&lng=es. <http://dx.doi.org/10.20453/rnp.v81i4.3439>.

¹⁴⁰ Selph J, Sen S. Juvenile Myoclonic Epilepsy: Clinical Presentation. Bethesda: MedScape; 2016.

¹⁴¹ Sousa N, Sousa P, Garzon E, Sakamoto A. Juvenile myoclonic epilepsy: Analysis of factors implied in delayed diagnosis and prognosis after clinical and electroencephalographical characterization. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2005; 11: 7-13.

¹⁴² Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(9): 2147-53

¹⁴³ Venegas Silva Viviana, García Venegas Elisa, Repetto Lisboa M. Gabriela, Barroso Ramos Eva, Lapunzina Badia Pablo. Variante patogénica en el gen PCDH19 en una paciente con epilepsia y discapacidad cognitiva. *Rev. chil. pediatr.* [Internet]. 2020 Oct [citado 2022 Sep 03] ; 91(5): 761-766. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062020000500761&lng=es. <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.vi91i5.1490>.

-
- ¹⁴⁴ Govoni M, Bortoluzzi A, Padovan M, Silvagni E, Borrelli M, Donelli F, et al. The diagnosis and clinical management of the neuropsychiatric manifestations of lupus. *J Autoimmun* 2016;74:41–72.
- ¹⁴⁵ Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011; 127: 389-94.
- ¹⁴⁶ Sibbitt Jr WL, Sibbitt RR, Griffey RH, Eckel C, Bankhurst AD. Magnetic resonance and computed tomographic imaging in the evaluation of acute neuropsychiatric disease in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1989;48(12):1014–22.
- ¹⁴⁷ Petri M, Naqibuddin M, Carson KA, Wallace DJ, Weisman MH, Holliday SL, et al. Brain magnetic resonance imaging in newly diagnosed systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2008;35(12):2348–54.
- ¹⁴⁸ Patel AD, Vidaurre J. Complex febrile seizures: a practical guide to evaluation and treatment. *J Child Neurol* 2013; 28: 762-7.
- ¹⁴⁹ Hesdorffer DC, Shinnar S, Lax DN, et al.; FEBSTAT study team. Risk factors for subsequent febrile seizures in the FEBSTAT study. *Epilepsia* 2016; 57: 1042-7
- ¹⁵⁰ Huang CC, Chang YC. The longterm effects of febrile seizures on the hippocampal neuronal plasticity - Clinical and experimental evidence. *Brain & Development*. 2009;31 383-7.
- ¹⁵¹ Toledano P, Sarbu N, Espinosa G, Bargallo N, Cervera R. Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: magnetic resonance imaging findings and correlation with clinical and immunological features. *Autoimmun Rev* 2013;12(12):1166–70.
- ¹⁵² Bae BI, Tietjen I, Atabay KD, et al. Evolutionarily dynamic alternative splicing of GPR56 regulates regional cerebral cortical patterning. *Science* 2014; 343: 764-8.

¹⁵³ Whitehead K, Sherratt M, Kandler R, Lawrence S, Pang C. Photic stimulation during electroencephalography: Efficacy and safety in an unselected cohort of patients referred to UK neurophysiology departments. *Seizure*. 2016;34:29-34. doi: 10.1016/j.seizure.2015.11.005

¹⁵⁴ Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(6):358–67

¹⁵⁵ Arndt DH, Lerner JT, Matsumoto JH, Madikians A, Yudovin S, Valino H, et al. Subclinical early posttraumatic seizures detected by continuous EEG monitoring in a consecutive pediatric cohort. *Epilepsia*. 2013;54(10):1780–8. <https://doi.org/10.1111/epi.12369>.

¹⁵⁶ Holmes GL. 2014. What is more harmful, seizures or epileptic EEG abnormalities? Is there any clinical data? *Epileptic Disord* 16: 12–22.

¹⁵⁷ Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011; 127: 389-94.

¹⁵⁸ Kim H, Byun SH, Kim JS, et al. Clinical and EEG risk factors for subsequent epilepsy in patients with complex febrile seizures. *Epilepsy Res* 2013; 105: 158-63. 19. Kanemura H, Mizorogi S, Aoyagi K, Sugita K, Aihara M. EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with febrile seizure. *Brain Dev* 2012; 34: 302-7.

¹⁵⁹ Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of first antiepileptic drug. *Epilepsia*. 2001;42:1255—60.

¹⁶⁰ Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Drug interactions involving the new second- and third-generation antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*. 2010;10:119—40.

¹⁶¹ Giussani G, Canelli V, Bianchi E, Franchi C, Nobili A, Erba G, et al. A population-based study of active and drug-resistant epilepsies in Northern Italy. *Epilepsy Behav*. 2016;55:30—7.

¹⁶² Orozco-Hernández JP, Quintero-Moreno JF, Marín-Medina DS, Castaño-Montoya JP, Hernández-Coral P, Pineda M, Vélez JD, Villada HC, Martínez JW, Lizcano A. Clinical and sociodemographic profile of epilepsy in adults from a reference centre in Colombia. *Neurologia (Engl Ed)*. 2019 Sep;34(7):437-444. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2017.02.013. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28457582.

¹⁶³ Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs)-part 1: Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clinical Pharmacokinetics*. 2013;52:927—66.

¹⁶⁴ Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis* 2010;69(12):2074–82.

¹⁶⁵ Perla D, Lackington I. Levetiracetam. *Rev Chil Epilep*. 2005; 6(1): 1-4.

¹⁶⁶ Wilmshurst J. Treatment of infants with epilepsy: Common practices around the world. *Epilepsia*. 2015; 56(7): 1033-46

¹⁶⁷ Genton P. Juvenile myoclonic epilepsy and related syndromes: clinical and neurophysiological aspects. In: Malafosse A. Idiopathic generalized epilepsies: Clinical, experimental and genetic aspects. London: John Libby; 1994. p. 253-265.

¹⁶⁸ Penry J, Dean J, Riela A. Juvenile myoclonic epilepsy: long-term response to therapy. *Epilepsia*. 1989; 30 (Suppl 4): S19-23.

¹⁶⁹ Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, García-Betancur S, Aguirre- Novoa A, Bañol-Giraldo AM. Estudio de prescripción-indicación en pacientes que reciben antiepilépticos en Colombia. *Neurología*. 2016;31:89—96.

¹⁷⁰ Natsume J, Hamano SI, Iyoda K, et al. New guidelines for management of febrile seizures in Japan. *Brain Dev* 2017; 39: 2-9.

-
- ¹⁷¹ Capovilla G, Mastrangelo M, Romeo A, Vigevano F. Recommendations for the management of “febrile seizures”: Ad Hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 1): 2-6.
- ¹⁷² Lotte J, Bast T, Borusiak P, et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure*. 2016; 35:106-10.
- ¹⁷³ Offringa M, Newton R, Cozijnsen MA, Nevitt SJ. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD003031.
- ¹⁷⁴ Giner P. Epilepsia y alimentacion: Dietas cetogenicas. *Nutr Hosp Suppl*. 2009; 2(2): 79-88.
- ¹⁷⁵ Kostov H, Larsson P, Roste G. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drugresistant idiopathic generalized epilepsy? *Acta Neurol Scand Suppl*. 2007; 187: 55-8.
- ¹⁷⁶ Kwan P, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*. 2000; 342(5): 314-9.
- ¹⁷⁷ Siddiqi O. Safe Treatment of Seizures in the Setting of HIV/AIDS. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(4):529–43.
- ¹⁷⁸ Falip M, Jaraba S, Rodríguez-Bel L, Castañer S, Mora J, Arroyo P, Miro J, Sala- Padró J, Martínez-Y´elamos S, Casasnovas C, Gascon-Bayarri J, Real E, Morandieria F, Vidal N, Veciana M, Saiz A, Carreño M. Seizures and epilepsy of autoimmune origin: a long-term prospective study. *Seizure* 2020;81:157–65.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.019>.
- ¹⁷⁹ Chen L, Zhu L, Lu D, Dai S, Han Y, Wu Z, Xu P, Chang L, Wu Q. Association between autoimmune encephalitis and epilepsy: Systematic review and meta-analysis. *Seizure*. 2021 Oct;91:346-359. doi: 10.1016/j.seizure.2021.07.005. Epub 2021 Jul 12. PMID: 34284303.

¹⁸⁰ Subcommittee on Febrile Seizures; American Academy of Pediatrics. Guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a simple febrile seizure. *Pediatrics* 2011; 127: 389-94.

¹⁸¹ Pavlidou E, Panteliadis C. Prognostic factors for subsequent epilepsy in children with febrile seizures. *Epilepsia* 2013; 54: 2101-7.

¹⁸² Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: A nationally representative population-based study. *Epilepsia*. 2012;53:1095—103.

¹⁸³ Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology*. 2013; 81(24): 2128-33.

¹⁸⁴ Gelisse P1, Genton P, Thomas P, Rey M, Samuelian JC, Dravet C. Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001; 70(2): 240-3.

¹⁸⁵ Rao VR, Parko KL. Clinical approach to posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol* 2015;35:57–63.

¹⁸⁶ Algattas H, Huang JH. Traumatic brain injury pathophysiology and treatments: early, intermediate, and late phases post-injury. *Int J Mol Sci* 2014;15:309–41.

¹⁸⁷ Kurian M, Korff, C, Ranza E, et al. Focal cortical malformations in children with early infantile epilepsy and PCDH19 mutations: case report. *Dev Med Child Neurol*. 2017;60:100-5.

¹⁸⁸ Depienne C, Trouillard O, Bouteiller D, et al. Mutations and deletions in PCDH19 account for various familial or isolated epilepsies in females. *Hum Mutat*. 2010;32: 1959-75.

¹⁸⁹ Dimova P, Kirov A, Todorova A, Todorov T, Mitev V. A Novel PCDH19 Mutation Inherited From an Unaffected Mother. *Pediatr Neurol*. 2012; 46:397-400.

¹⁹⁰ Verrotti A, Scaparrotta A, Grosso S, Chiarelli F, Coppola G. Anticonvulsant drugs and hematological disease. *Neurol Sci* 2014;35:983–93.

¹⁹¹ Elafros MA, Bui E, Birbeck GL. Medication side effects among people with epilepsy taking phenobarbital in Zambia. *Epilepsy Res* 2014;108:1680–4.

¹⁹² Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990;323:497–502.

¹⁹³ Agrawal A, Timothy J, Pandit L, Manju M. Post-traumatic epilepsy: an overview. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:433–9.

¹⁹⁴ Masino SA, Kawamura M, Wasser CD, Pomeroy LT, Ruskin DN. Adenosine, ketogenic diet and epilepsy: the emerging therapeutic relationship between metabolism and brain activity. *Curr Neuropharmacol* 2009;7:257–68.

¹⁹⁵ Larkin M, Meyer RM, Szufflita NS, Severson MA, Levine ZT. Post-Traumatic, DrugResistant Epilepsy and Review of Seizure Control Outcomes from Blinded, Randomized Controlled Trials of Brain Stimulation Treatments for Drug-Resistant Epilepsy. *Cureus*. 2016;8(8)

¹⁹⁶ Curia G, Eastman CL, Miller JW, D'Ambrosio R. Modeling Post-Traumatic Epilepsy for Therapy Development [Internet]. *Translational Research in Traumatic Brain Injury*. 2016 [cited 2019 Oct 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26583185>

¹⁹⁷ Moosa ANV, Wyllie E. Focal epileptogenic lesions. *Handb Clin Neurol*. 2013;111:493-510. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00053-1

¹⁹⁸ Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *HandbClin Neurol*. 2016;136:985-1014

-
- ¹⁹⁹ Sell J, Haselmann H, Hallermann S, Hust M, Geis CJEOo TT. Autoimmune encephalitis: novel therapeutic targets at the preclinical level. *Expert Opin Ther Targets* 2020;25:37–47. <https://doi.org/10.1080/14728222.2021.1856370>.
- ²⁰⁰ Young KD, Okada PJ, Sokolove PE, Palchak MJ, Panacek EA, Baren JM, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial of phenytoin for the prevention of early posttraumatic seizures in children with moderate to severe blunt head injury. *Ann Emerg Med* 2004;43:435–46.
- ²⁰¹ Rao VR, Parko KL. Clinical approach to posttraumatic epilepsy. *Semin Neurol* 2015;35:57–63.
- ²⁰² Amare A. Seizure in HIV-infected patients: clinical presentation, cause and treatment outcome in Ethiopia-a retrospective study. *BMC Infectious Diseases*. 2021 Aug;21(1):790. DOI: 10.1186/s12879-021-06497-7. PMID: 34376185; PMCID: PMC8353860.
- ²⁰³ Pascual-Sedano B, Iranzo A, Marti-Fàbregas J, Domingo P, Escartin A, Fuster M, Barrio JL, Sambeat MA. Prospective study of new-onset seizures in patients with human immunodeficiency virus infection: etiologic and clinical aspects. *Arch Neurol*. 1999;56:609–12.
- ²⁰⁴ Rosenbaum GS, Klein NC. Early Seizures in patients with acquired immunodeficiency syndrome without mass lesions. *Heart lung*. 1989;18:526–9.
- ²⁰⁵ Seinfeld S, Shinnar S. Febrile seizures in Swaiman KF, Ashwal S, Ferriero DM, Schor NF, Finkel RS, Gropman AL, Pearl PL, Shevell MI (eds) in Swaiman’s Pediatric Neurology-Principles and Practice, 6th ed, Edinburgh: Elsevier Inc., 2017, p 1250-6.