

**FARMACORESISTENCIA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE EPILEPSIA  
EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEPARTAMENTAL DE NARIÑO EN EL  
PERIODO 2016-2020**

**LEIDY CAROLINA ARAUJO CORTEZ  
LINA MARCELA CONCHA BURBANO  
CRISTIAN DAVID DAVID MENA**

**FUNDACION UNIVERSITARIA SAN MARTIN  
PROGRAMA DE MEDICINA  
PASTO**

**2023**  
**FARMACORESISTENCIA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE EPILEPSIA EN**  
**EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DEPARTAMENTAL DE NARIÑO EN EL PERIODO**  
**2016-2020**

**LEIDY CAROLINA ARAUJO CORTEZ**  
**LINA MARCELA CONCHA BURBANO**  
**CRISTIAN DAVID DAVID MENA**

**Trabajo de tesis para optar el título de médico general**

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

**Asesora científica**  
**Dra. Angela Catalina Vallejo Cajigas**  
**Médica especialista en neurología clínica**

**FUNDACION UNIVERSITARIA SAN MARTIN**  
**PROGRAMA DE MEDICINA**  
**PASTO**

**2023**

Nota de aceptación

.

.

.

.

.

Presidente de jurado

.

Jurado

.

Jurado

## **DEDICATORIA**

A mis padres que con mucho esfuerzo ayudaron a superarme y me apoyaron en este camino. Gracias por confiar en mí y permitir ser lo que ahora soy, por su paciencia y amor les dedico este trabajo.

A mis amigos que hicieron más llevadero este arduo camino y que con sus consejos y sincera amistad lograron quedarse en mi corazón.

Leidy Carolina Araujo Cortez

Primero agradecer a Dios por permitirme estar aquí con vida, sin él nada de esto sería posible.

Mi madre, gracias a ella por su esfuerzo pude ingresar a esta hermosa carrera de medicina, siempre me ha apoyado en todo momento y no se ha separado de mí.

A mi prima Leidy quien ha sido mi salvavidas en los peores momentos, me ha brindado sus consejos y ha estado ahí cuando más la he necesitado.

A mi mejor amiga Angela, que me ha apoyado en todo momento, ha sido una amiga incondicional y siempre ha estado cuando más lo he necesitado.

Lina Marcela Concha Burbano

En primera instancia quiero agradecer a Dios por darme la vida, un camino y una vocación.

Quiero agradecer a mis padres los cuales, me apoyaron con toda su templanza y entrega, siempre dando lo mejor de ellos para que yo siempre siga adelante.

Agradezco a mi Hermana y a mi Abuela que han sido las personas que más quiero en este mundo y siempre me han querido dar sus mejores deseos para que todos mis sueños se hagan realidad

Por último, quiero agradecer a toda mi familia materna y paterna la cual siempre ha estado pendiente queriendo verme triunfar.

Christian David David Mena

## **AGRADECIMIENTOS**

En primera instancia agradecer a nuestro asesor metodológico el Dr. Luis Andrés Salas Zambrano por su constancia, por su paciencia, por su colaboración, por su comprensión, por sus regaños, por su enseñanza y orientación que hizo que estructuramos nuestro proyecto de la mejor manera.

Infinitas gracias a nuestra asesora científica la Dra. Angela Catalina Vallejo Cajigas, ya que gracias a ella se definió el tema de nuestro proyecto y se logró desarrollarlo con ayuda de sus conocimientos, recomendaciones y consejos.

Al Hospital Universitario Departamental de Nariño por tenernos en cuenta y darnos su confianza para realizar el proyecto de investigación que se ha venido realizando en conjunto con nuestra universidad.

Para finalizar, agradecer a la Fundación Universitaria San Martín por habernos formado durante estos años e inculcado el área investigativa la cual hizo posible llevar adelante nuestro proyecto.

## **NOTA DE RESPONSABILIDAD**

Las opiniones expresadas en esta investigación son responsabilidad de los autores y no comprometen a la FUNDACION UNIVERSITARIA SAN MARTIN.

## Contenido

1.	9	
1.1	9	
1.2	10	
2.	10	
3.	11	
3.1	DEFINICION DE EPILEPSIA	12
3.2	DEFINICION DE CRISIS EPILEPTICA	12
3.2.1	CLASIFICACION DE CRISIS EPILEPTICA	12
3.3	TIPOS DE EPILEPSIA	13
3.4	ETIOLOGIA	13
3.5	LA NEURONA	15
3.5.1	NEUROTRANSMISORES	15
3.5.2	POTENCIAL DE ACCION	16
3.5.3	SINAPSIS ELECTRICA Y QUIMICA	17
3.6	FISIOPATOLOGIA	17
3.7	ANAMNESIS	18
3.7.1	DIAGNÓSTICO	19
3.8	TRATAMIENTO	19
3.9	EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE	22
4.	25	
4.1	Objetivo general	24
4.2	Objetivos específicos	24
5.	26	
5.1	Enfoque	25
5.2	26	
5.3	26	
5.4	Criterios de selección:	25
5.4.1	Criterios de inclusión	25
5.4.2	Criterios de exclusión	25
5.5	RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	26
5.5.1	Descripción:	26
5.7	PLAN DE ANÁLISIS	27

<b>5.8</b>	29	
<b>5.9 CONTROL DE SESGOS</b>		28
<b>6.</b>	30	
7. DISCUSIÓN		48
8. CONCLUSIONES		51
9. RECOMENDACIONES		52

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Formulación del problema

Epilepsia se define como un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continua a la aparición de al menos dos crisis epilépticas no provocadas con una separación mayor a 24 horas, dando como resultado unas consecuencias, neurológicas, cognitivas, psicológicas y sociales.<sup>1</sup>

En cuanto a su epidemiología a nivel mundial, según la OPS se aproxima que más de 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 habitantes.<sup>2</sup> A nivel nacional, 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.<sup>3</sup> Gracias al Análisis de la Situación de Salud del Departamento de Nariño 2020 se recolectó información acerca de las principales causas de morbilidad específica en salud mental, en donde 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 específica en salud mental, con una tendencia decreciente iniciando el año 2009 con 34,21% y llegando al año 2019 con 5,46%.<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup> Fisher R, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A. Definición clínica práctica de la epilepsia. *Epilepsia*, 2014; 55(4):475-482.

<sup>2</sup> Paho.org: Pan American Health Organization [internet]. Washington, DC. [citado 17 agosto 2022].

<sup>3</sup> Bautista N. Colombia amplía servicios de salud para pacientes que sufren de epilepsia. *Minsalud.gov.co* [internet] 2011 [consultado 17 de agosto de 2022]; boletín de prensa N° 133 de 2022.

<sup>4</sup> Análisis de la situación de salud del departamento de Nariño con el modelo de los determinantes sociales. Instituto departamental de salud de Nariño. Subdirección de salud pública. Oficina de epidemiología. Grupo ASIS. Enero 2021.

La epilepsia farmacorresistente se define como el fracaso de al menos dos esquemas de fármacos antiepilépticos, los cuales sean tolerados, elegidos apropiadamente y utilizados ya sea en monoterapia o en combinación; con el fin de lograr una ausencia sostenida de crisis.<sup>5</sup>

En el Municipio de San Juan de Pasto Nariño no se han realizado investigaciones que describan la farmacorresistencia en pacientes diagnosticados con epilepsia; dicho esto, es evidente que este es un tema que amerita ser investigado en el departamento y del cual aún existe un vacío en el conocimiento.

## **1.2 Pregunta de investigación**

¿Qué determina la Farmacorresistencia en pacientes con diagnóstico de epilepsia en el Hospital Universitario Departamental de Nariño en el periodo 2016-2021?

## **2. JUSTIFICACION**

La epilepsia es un trastorno a nivel del sistema nervioso central en el que la actividad cerebral normal sufre alteraciones provocando crisis convulsivas e incluso pérdida del conocimiento. La farmacorresistencia ha generado un impacto negativo en la vida de las personas ya que es una condición crónica por la que conlleva altos costos, se conoce que es muy frecuente y discapacitante e incluso puede aumentar el riesgo de una muerte prematura, llevando así a un reto terapéutico el cual implica un manejo integral y multidisciplinario. En Nariño, aun no se conoce cuáles son los determinantes los cuales conllevan a la farmacorresistencia por lo que hay un vacío en el conocimiento y se decide dar a conocer algunos de estos determinantes.

---

<sup>5</sup> Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie M, Hauser W, Mathern G. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010; 51(6):1069–1077.

### **3. MARCO TEORICO**

#### **3.1 DEFINICION DE EPILEPSIA**

El concepto de epilepsia es definido como un trastorno cerebral que se caracterizado por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas y además por las consecuencias sociales, cognitivas, neurobiológicas y psicológicas de esta enfermedad. Se dice que la definición de epilepsia se da por la presencia de al menos una crisis epiléptica.<sup>1</sup>

#### **3.2 DEFINICION DE CRISIS EPILEPTICA**

Es una aparición transitoria de signos y/o síntomas ocasionados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro.<sup>6</sup>

##### **3.2.1 CLASIFICACION DE CRISIS EPILEPTICA**

Las crisis se pueden clasificar según su origen, si afecta o no el nivel de conciencia y si hay la presencia o ausencia de síntomas motores.<sup>7</sup> La clasificación puede servir para dar el diagnóstico, ya que no siempre se cuenta con acceso a EEG, registros de videos o estudios de diagnóstico por imágenes. En otros casos, simplemente puede haber muy

---

<sup>6</sup> Fisher RS, Boas WV, 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.

<sup>7</sup> López F, Villanueva V, Falip M, Toledo M, Campos D, Serratosa J. Recomendaciones diagnóstico terapéuticas de la SEN 2019. Manual de práctica clínica de la epilepsia. Sociedad Española de Neurología. Edición revisada, abril 2022.

Inicio focal		Inicio generalizado	Inicio desconocido
<b>Conciencia preservada</b>	<b>Conciencia alterada</b>		
Inicio motor: - Automatismos - Atónica - Clónica - Hipercinética - Mioclónica - Tónica	Inicio no motor: - Ausencias - Interrupción de actividad - Cognitivo - Emocional - Sensorial	Motoras: - Tónico-clónica - Clónica - Tónica - Mioclónica-tónico-clónica - Mioclónica-atónica - Atónica - Ausencias epilepticas	Motoras: - Tónico-clónica - Espasmos epilépticos
Inicio con evolución a bilateral tónico-clónica		No motoras (ausencias): - Atípica - Mioclónica - Mioclonía parpebral	No motoras: - Ausencias - Interrupción de actividad
			Inclasificable

poca información disponible para establecer un diagnóstico, como cuando un paciente solo ha tenido una crisis.<sup>8</sup>

Las crisis según el origen se subdividen en:

- Crisis focales: se originan en redes limitadas a un hemisferio.
- Crisis generalizadas: surgen e involucran rápidamente a redes distribuidas bilateralmente.
- Crisis de inicio desconocido: evidencia insuficiente para caracterizarlas como focales, generalizadas o ambas.
- Crisis focales con evolución a una crisis tónico-clónica bilateral.

Las crisis según la afectación de la conciencia (solo se aplica a las crisis focales):

- Crisis con nivel de conciencia preservado
- Crisis con nivel de conciencia alterado

Las crisis según la presencia/ausencia de signos motores: se aplica a las crisis focales, generalizadas y de inicio desconocido

<sup>8</sup> Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, Connolly M, French J, Guilhoto L. Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*, 2017 58(4):512–521.

### 3.3 TIPOS DE EPILEPSIA

Se encuentran los siguientes:

- Generalizadas
- Focales
- Combinadas (focales, generalizadas)
- Desconocidas

### 3.4 ETIOLOGIA

Se han reconocido varios tipos etiológicos los cuales se van a abordar a continuación:

#### ETIOLOGÍA ESTRUCTURAL

Hace referencia a anomalías visibles en la neuro-imagenología estructural, en donde la evaluación electro-clínica y los resultados de estudios imagenológicos llevan a que la anomalía encontrada es la causa probable de las crisis del paciente, las anomalías estructurales pueden ser ocasionadas ya sea por traumatismos, accidentes cerebrovasculares e infecciones o pueden surgir debido a alteraciones genéticas como muchas malformaciones relacionadas con el desarrollo cortical. Para la identificación de una lesión estructural sutil se requiere estudios de RM.<sup>9</sup>

#### ETIOLOGIA GENÉTICA

Consecuencia directa de una mutación genética conocida o presuntiva; la etiología genética se puede basar en antecedentes familiares de un trastorno autosómico dominante. Como, por ejemplo, el síndrome de epilepsia neonatal familiar benigno, aquí existe una mutación de alguno de los genes del canal de potasio, (KCNQ2 o KCNQ3).<sup>10</sup> Se puede sugerir una etiología de origen genético en poblaciones con el mismo síndrome como lo es la epilepsia mioclónica juvenil o la epilepsia de ausencia infantil.<sup>8</sup> Gracias a la genética molecular se han identificado las mutaciones causantes de un gran número de genes de la epilepsia originadas con mayor frecuencia de novo, en un 30-50% de los niños con epilepsias severas y encefalopatías evolutivas.<sup>11</sup>

---

<sup>9</sup> Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2147– 2153

<sup>10</sup> Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 2015;56:1071–1080.

<sup>11</sup> McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016;15:304–316

Si la epilepsia se debe a una herencia compleja con múltiples genes implicados con o sin factores de riesgo ambientales, se identifican variantes de susceptibilidad que probablemente aporten a originar la epilepsia pero que no son suficientes para hacerlo.<sup>12</sup> Se sabe que los factores medioambientales contribuyen en gran medida a la aparición de trastornos convulsivos.<sup>8</sup>

### ETIOLOGIA INFECCIOSA

Es una respuesta directa de una infección ya conocida. Se evidencia en pacientes que presenten una crisis, como por ejemplo en el contexto de una infección aguda como la meningitis o encefalitis. Algunos ejemplos comunes incluyen la neurocisticercosis, tuberculosis, VIH, malaria cerebral, panencefalitis esclerosante subaguda, toxoplasmosis cerebral e infecciones congénitas como el virus del Zika y el citomegalovirus.<sup>8</sup>

### ETIOLOGÍA METABÓLICA

Se debe a un defecto metabólico bien definido con manifestaciones o cambios bioquímicos en todo el organismo como la porfiria, uremia, aminoacidopatías o crisis dependientes de piridoxina. Es probable que la mayoría de las epilepsias de origen metabólico presenten un defecto genético, pero algunas de ellas pueden ser adquiridas como la deficiencia cerebral de folato.<sup>8</sup>

### ETIOLOGÍA INMUNITARIA

Se ha reconocido una gama de epilepsias autoinmunes con características tanto en adultos como en niños. Entre los ejemplos se incluyen la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de NMDA y la encefalitis por anticuerpos contra la proteína LGI1.<sup>8</sup>

### ETIOLOGÍA DESCONOCIDA

Significa que todavía no se conoce la causa de la epilepsia. Sigue habiendo muchos pacientes lo cual la causa no se desconoce. El grado en que se determina la causa depende del grado de evaluación disponible para el paciente. <sup>8</sup>

## 3.5 LA NEURONA

Las neuronas son las células que constituyen el tejido nervioso. Estructuralmente están formadas por un cuerpo celular o soma en el cual se encuentra el núcleo celular, de este cuerpo se desprenden dos tipos de prolongaciones: unas cortas y ramificadas llamadas

---

<sup>12</sup> Helbig I, Mefford H, Sharp A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. Nat Genet 2009;41:160–162

dendritas encargadas de recibir la información sináptica que entra y una larga denominada axón encargada de transmitir mensajes al exterior, alrededor de los axones encontramos la vaina de mielina que se refiere a una cubierta blanquecina y grasosa producida por las células de Schwann, cuya función es aumentar la velocidad del impulso nervioso debido a que en la distribución del axón se presentan unas interrupciones denominadas nódulos de Ranvier.<sup>13</sup>

### **3.5.1 NEUROTRANSMISORES**

La célula nerviosa (neurona) es la encargada de sintetizar a los neurotransmisores en el soma neuronal o en las terminaciones nerviosas, estos son mensajeros químicos utilizados por el sistema nervioso para transmitir mensajes entre las neuronas (sinapsis), sus funciones son: transportar, impulsar y equilibrar las señales entre las neuronas y las células diana. Encontramos neurotransmisores aminoácidos, monoaminas y aminos.<sup>14</sup>

#### **AMINOÁCIDOS**

Glutamato y aspartato: estos neurotransmisores participan en contactos sinápticos de tipo excitatorio en la corteza cerebral, y en otros sitios del sistema nervioso central (SNC). Están localizados fundamentalmente en las células de tipo piramidal y actúan en receptores de tipo ionotrófico como NMDA, kainato, AMPA y metabotróficos como los mGLUR.<sup>14</sup>

Gaba y glicina: su acción es inhibitoria, el gaba tiene predominio en el encéfalo y la glicina en la médula espinal. Se localizan principalmente en interneuronas corticales y en la mayoría de neuronas del cerebro y de los núcleos de base. Los receptores gaba pueden ser gabaA , gabaB y gabaC. La interacción con el receptor gabaA hiperpolariza la membrana postsináptica por la entrada de iones de cloruro, la interacción con los receptores gabaB ocasionan hiperpolarización de la membrana postsináptica por incrementos en la salida de potasio, este tipo también se encuentra en la membrana presináptica y aquí actúa inhibiendo la liberación de Gaba.<sup>14</sup>

#### **MONOAMINAS**

Dopamina: se localizan en la sustancia negra compacta y su proyección a los núcleos de la base, además también se encuentra en las proyecciones mesocorticales, mesolímbicas y tuberoinfundibulares. Se sintetiza a partir de la tiroxina por medio de la enzima tirosina hidroxilasa, esta síntesis ocurre en las terminales sinápticas neuronales

---

<sup>13</sup> Quinche S. Enseñanza de la transmisión del impulso nervioso desde el contexto de la física, química y la biología. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia. 2015; 311-321.

<sup>14</sup> Escobar M, Pimienta H. Sistema nervioso: neuroanatomía funcional y clínica. Programa editorial Universidad del Valle. Segunda edición 2016. Cali, Colombia, Julio del 2019

y posteriormente son almacenadas en vesículas las cuales serán identificadas por los receptores dopaminérgicos que van desde D1 hasta D5.<sup>14</sup>

Noradrenalina: ubicadas en las neuronas postganglionares simpáticas, en el locus coeruleus y en la región lateral del tegmento pontino. Se sintetiza a partir de la dopamina por acción de la dopamina beta hidroxilasa. Se liberan en vesículas y se acoplan a los receptores  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ .<sup>14</sup>

Adrenalina: se localiza en el sistema nerviosos simpático especialmente en algunas neuronas de la región lateral del bulbo. Se sintetiza a partir de la noradrenalina por medio de la enzima N-metil transferasa. Se acopla a los mismos receptores que la noradrenalina.<sup>14</sup>

Serotonina: se localiza principalmente en los núcleos de rafe y sus proyecciones a lo largo del encéfalo y la medula espinal. Se sintetizan a partir del triptófano por medio de la enzima triptófano hidroxilasa. Se liberan en vesículas y se acoplan a los receptores 5HT1 hasta 5HT7.<sup>14</sup>

#### OTRAS AMINAS

Acetilcolina: está presente en las neuronas que poseen la enzima colin-acetiltransferasa. Es producida por motoneuronas craneales y espinales que inervan la musculatura esquelética. Se localiza en varios grupos neuronales, entre ellos, los núcleos basales telencefálicos, el núcleo septal medial, la banda diagonal de Brocca, interneuronas de los núcleos de la base y en el complejo pedúnculo pontino de la transición mesencéfalo-pontina. Este neurotransmisor se acopla a receptores nicotínicos y muscarínicos.<sup>14</sup>

### 3.5.2 POTENCIAL DE ACCION

Para originar un impulso nervioso la neurona debe en primera instancia abandonar su estado de reposo, esto se logra cuando un estímulo excita un área de la neurona despolarizándola y generando así un potencial de acción que se propagara a lo largo de la célula. La despolarización de la membrana se produce cuando el estímulo supera el umbral de despolarización que se oscila entre 55 – 60 milivoltios (mV), luego los canales de sodio se abren permitiendo que el sodio extracelular entre al espacio intracelular, esto produce una inversión en la polaridad de la membrana celular ya que en el interior se tiene una mayor concentración de cargas positivas y el exterior queda cargado negativamente. Una vez el gradiente se equilibra, los canales de sodio se inhiben para evitar la salida de sodio, a su vez la bomba de sodios y potasio ( $\text{Na}^+$   $\text{k}^+$ ) elimina el exceso de sodio presente en el espacio extracelular y el potasio sale al espacio extracelular para así neutralizar la carga negativa.<sup>14</sup>

### 3.5.3 SINAPSIS ELECTRICA Y QUIMICA

Cuando existe comunicación entre dos o más neuronas con el fin de transmitir un impulso nervioso para coordinar una función en el organismo hablamos de que se está produciendo una sinapsis.<sup>15</sup> Existen dos tipos: eléctrica o química.

**Sinapsis Química:** esta se establece entre las células que están separadas por un espacio de entre 20 a 30 nanómetros, la primera neurona libera los neurotransmisores para posteriormente unirse a sus respectivos receptores los cuales estarán ubicados en soma, dendritas o axón de la neurona siguiente.<sup>15</sup>

**Sinapsis Eléctrica:** la neurona emisora se encuentra adherida a la neurona receptora lo que evita la liberación química permitiendo así una comunicación más rápida y coordinada, la transmisión del impulso se logra a partir de iones que por medio de canales fluidos abiertos se conduce la electricidad de manera bidireccional. Cada unión en hendidura contiene alrededor de 100 conexiones tubulares que permiten el movimiento libre de los iones desde el intersticio de una célula hasta el intersticio de otra.<sup>15</sup>

### 3.6 FISIOPATOLOGIA

La epilepsia tiene como consecuencia a las convulsiones epilépticas, estas ocurren debido a descargas neuronales sincrónicas anormales en una sección del cerebro, por consecuencia a una alteración estructural, infecciosa o metabólica.<sup>16</sup>

Las neuronas anormales que son fundamentales para la epileptogénesis muestran cambios en su membrana que las predisponen a tener modificaciones en sus propiedades electrónicas, en su potencial de equilibrio y velocidad de conducción, esto dependen de la actividad tanto de los receptores ionotrópicos como metabotrópicos, los que no solo modifican los flujos iónicos, sino también en la transmisión sináptica y en la comunicación de célula a célula. En circunstancias normales la neurona mantiene un potencial de equilibrio que le impide que esta se altere es decir que los prepotenciales que contiene no son estimulados, pero es necesario solo una cantidad mínima de energía para desencadenar una respuesta, en estas circunstancias, los prepotenciales que anteriormente no alcanzaban a llegar al umbral para producir una alteración, ahora lo logran, dando lugar a respuestas propagadas sobre un axón el cual tiene una superior velocidad de conducción que la de una neurona en condiciones normales.<sup>17</sup>

---

<sup>15</sup> Guyton, A.C.& Hall, J.E. "Tratado de Fisiología médica". 9ª Edición. 1996.

<sup>16</sup> Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. Semin Neurol 2020; 40 (06): 617-623.

<sup>17</sup> Boletín de la academia nacional de medicina de México. Fisiopatología de la epilepsia. Rev. Fac. Med. (Méx) vol.59 N°5. Ciudad de México. Sep/Oct. 2016.

La actividad de las neuronas inhibitorias aferentes al foco de epileptogénesis disminuye y aumenta las neuronas aferentes excitatorias que conducen a descargas epilépticas de alta frecuencia y autolimitadas, estas descargas se autolimitan cuando los potenciales propagados encuentran a la neurona postsináptica en estado de hiperpolarización. Al final de este estado de hiperpolarización, facilita la activación anormal que no está sincronizada con los ritmos de activación de otros agregados neuronales y se propaga rápidamente por todo el cerebro.<sup>17</sup>

La acetilcolina es el desencadenante de esta alteración, pero el glutamato es lo que fortalece a este proceso. Cuando las interneuronas facilitatoria libera glutamato y este se une a su receptor se activa una proteinquinasa que promueve a una entrada continua de calcio dando lugar a la formación del complejo Ca<sup>+</sup>/calmodulina el cual estimula a la liberación de más neurotransmisores con la consiguiente alteración de la función mitocondrial lo que perjudica a la supervivencia de la célula, a su vez también se disminuye la actividad del Gaba, que en condiciones normales inhibe la actividad de las neuronas postsinápticas, alterando así el potencial de reposo, permitiendo que estímulos de menor intensidad despolaricen a la membrana, lo que resulta en un potencial de acción que se propaga rápidamente a través de las neurona postsinápticas, este potencial de acción puede aumentar su estimulación, provocando la despolarización de las áreas circundantes las cuales están conformadas por estructuras neuronales que son anatómicamente y funcionalmente normales y que por sus características dieléctricas condicionan a la conducción y propagación del estímulo anormal.<sup>17</sup>

### **3.7 ANAMNESIS**

El abordaje inicial de los pacientes con diagnóstico de epilepsia se realiza principalmente a través de la anamnesis con el fin de encontrar una descripción adecuada de lo sucedido. Siempre que sea posible se debe obtener la mayor cantidad de información, pero si esto no es posible, se puede recolectar información de familiares, sobre todo los más cercanos que nos puedan orientar sobre como ocurrió la crisis. La memoria es muy selectiva, y lo repentino e impredecible de las crisis, especialmente la primera, puede hacer que las descripciones de las crisis sean contradictorias. A veces la memoria del paciente puede verse limitada por la conciencia alterada y la amnesia postictal. Las estimaciones de la duración de la crisis casi siempre se subestiman.

La anamnesis del paciente con epilepsia debe cumplir con unos requisitos básicos, uno de ellos y el de mayor interés es tener una descripción detallada y concisa del evento paroxístico que nos será de gran ayuda para realizar la historia clínica. Hacer la historia de una alteración paroxística requiere métodos apropiados de interrogatorio médico y una buena comprensión y conocimiento de las manifestaciones complejas de la epilepsia.

A menudo es útil y siempre se recomienda solicitar una descripción de un ataque específico. Este último suele ser el más recordado por los pacientes. Las descripciones de la primera crisis son de gran interés ya que no son diferentes a las subsecuentes. Los datos básicos a preguntar son: hay pérdida de conciencia y si la hay se debe profundizar

en si esta fue completa o si se trataba de una desconexión parcial. Se debe preguntar por percusores que indiquen una posible crisis como: cambios de conducta, inestabilidad, somnolencia o letargo, sensación de miedo, salivación, hipotermia, etc. La investigación de un estímulo asociado al evento es importante y se deben preguntar sistemáticamente: hubo trauma, este fue leve o sangre (síncope) y si hubo presencia de luces intermitentes. El análisis de las auras también es importante debido a su potencial valor localizador.

### **3.7.1 DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de la epilepsia es netamente clínico. Según los criterios diagnósticos clínicos que se establecieron en el 2014 por la ILAE, se requiere dos crisis epilépticas no provocadas mayor a 24 horas o el suceso de por lo menos una crisis no provocada y una alta posibilidad de aparición de una crisis epiléptica durante los 10 años siguientes.<sup>1</sup> Existen exploraciones complementarias para diagnosticar la epilepsia, las cuales son: el electroencefalograma (EEG) y la resonancia magnética (RM).

El EEG, es muy importante para el diagnóstico de la epilepsia. Los potenciales epileptiformes, el complejo punta-onda o las puntas están altamente relacionados con las crisis epilépticas, dicho esto, las crisis epilépticas espontaneas con una combinación de actividad epileptiforme nos establece el diagnóstico de epilepsia.<sup>1</sup>

La RM cerebral es una ayuda diagnóstica que nos proporcionará evidenciar lesiones subyacentes potencialmente epileptogénicas.<sup>18</sup> Debido a que, la información obtenida a partir de imágenes, nos ayuda a clasificar la epilepsia con exactitud o a situar el área epileptogénica dentro de los estudios pre quirúrgicos.<sup>19</sup> Para valorar si la lesión es el motivo de la epilepsia, ayuda a distinguir el tipo de lesión y la localización. Lesiones situadas en la sustancia gris como heterotopías, esclerosis del hipocampo, malformaciones corticales focales, son lesiones epileptógenas típicas, al contrario de las lesiones que se encuentran en la sustancia blanca u otras alteraciones inespecíficas como gliosis subcortical, atrofia cerebral o asimetría ventricular.<sup>20</sup>

### **3.8 TRATAMIENTO**

Un paciente que se presenta a la consulta debido a la aparición de una primera crisis no provocada se debe confirmar la naturaleza del episodio epiléptico por medio de un interrogatorio minucioso del evento y por medio de exámenes complementarios como el

---

<sup>18</sup> Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 1255-6.

<sup>19</sup> Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, Sulc V, Cascino GD. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2016; 136: 985-1014.

<sup>20</sup> Crocker CE, Pohlmann-Eden B, Schmidt MH. Role of neuro-imaging in first seizure diagnosis. *Seizure* 2017; 49: 74-8.

EEG, RM. Una vez se haya confirmado su diagnóstico se debe plantear que, si el episodio se establece como una primera crisis aislada o si el paciente ya había tenido anteriormente algunos episodios sugestivos de crisis. En la segunda opción se debe iniciar sin duda un tratamiento antiepiléptico.<sup>21</sup> Los pacientes a los cuales no se les debe brindar un tratamiento ante una primera crisis son aquellos cuyas crisis son provocadas, como, por ejemplo: crisis vinculadas a enfermedad aguda, traumatismos de cráneo cerrado sin evidencia de daño cerebral, abstinencia al alcohol, abuso de sustancias psicoactivas, privación excesiva del sueño. Una vez se decida iniciar el tratamiento, el siguiente paso es elegir el antiepiléptico. La finalidad del tratamiento de la epilepsia es buscar interrumpir las crisis sin la aparición de eventos adversos. El tratamiento se recomienda iniciarlo siempre en monoterapia para así disminuir la toxicidad y el posible desarrollo de efectos adversos, mejorar la cohesión terapéutica, reducir costos y potenciar interacciones farmacológicas.<sup>22</sup> La dosis de cada fármaco antiepiléptico se desarrolla de forma gradual con el fin de lograr un control de las crisis.<sup>23</sup>

La guía de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sugiere como tratamiento de primera línea, en pacientes con epilepsia focal recientemente diagnosticada, la carbamazepina y la lamotrigina. Si los antiepilépticos antes mencionados no son adecuadas o no son toleradas se recomienda levetiracetam y ácido valproico.<sup>24</sup>

En la actualización que realizó la ILAE de acuerdo a la eficacia y efectividad de los fármacos antiepilépticos utilizados en monoterapia en pacientes con epilepsia focal de comienzo reciente se incorporó una opción como el levetiracetam.<sup>25</sup>

En la epilepsia generalizada hay una limitación sobre estudios clínicos. Tanto en la revisión de la ILAE como en la guía de la American Academy of Neurology (AAN), ambas

---

<sup>21</sup> Consalvo D, Fontela M, Papayannis C, Romano M, Saidón P, Bernater R. Actualización de las guías para el tratamiento farmacológico de la epilepsia en adultos. 2013. Vol.5 N°3: 187-198.

<sup>22</sup> Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol*, 10 (2011), pp. 446-456.

<sup>23</sup> Consalvo D, Fontela M, Papayannis C, Romano M, Saidón P. Guías para el tratamiento farmacológico de la epilepsia en adultos. *Rev Neurol Arg*, 30 (2005), pp. 17-24.

<sup>24</sup> National Institute for Clinical Excellence. Clinical guideline CG137 the epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care [citado Jan 2012].

<sup>25</sup> Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R. for the ILAE subcommission of AED Guidelines, *et al.* Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, (2013)

concluyeron que la carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, fenitoína sódica y ácido valproico resultaron eficaces para las crisis epilépticas generalizadas en el adulto.<sup>26</sup>

Para dar un adecuado manejo a las crisis, se debe saber la farmacocinética y farmacodinámica de cada uno de los antiepilépticos descritos anteriormente, cabe resaltar que estos antiepilépticos son los que se emplean a nivel nacional. A continuación, se hablará de ellos:

Carbamazepina; este es un fármaco que ha demostrado eficacia en cuanto a las convulsiones de inicio focal. Es un fuerte bloqueador de los canales de sodio, la carbamazepina es oxidada por el sistema de citocromo P-450 y es un potente inductor de las isoenzimas del citocromo P-450. En cuanto a su biodisponibilidad es del 80% por vía oral. El tiempo en el que se tarda para alcanzar el pico máximo de dosificación es de 4 a 8 horas, el tiempo en alcanzar las concentraciones plasmáticas terapéuticas son de 4 a 12 ug/ml, su vida media de eliminación es de 5 a 26 horas, el metabolismo se da en el hígado, se elimina a través de la vía renal. La fenitoína y el fenobarbital inducen el metabolismo de esta con distintos efectos sobre las concentraciones plasmáticas. La dosificación de inicio es de 100mg/día y la dosis máxima es de 1200mg/día. Los efectos secundarios son sobre todo iniciales: cefalea, temblor, vértigo, visión borrosa, vértigo, visión borrosa.<sup>27</sup>

Lamotrigina; es un antiepiléptico eficaz en el tratamiento tanto de crisis parciales con o sin generalización. Su mecanismo de acción inhibe las corrientes de sodio dependientes de voltaje. Su biodisponibilidad es del 100%. El tiempo en que se obtiene el pico de dosis es de 1 a 3 horas, las concentraciones plasmáticas terapéuticas van de 4 a 60 umol/l, su vida media de eliminación es de 24 a 41 horas, su metabolismo se da en el hígado. Su eficacia en terapia adyuvante en crisis parciales o que no logran ser manejadas junto con otros tratamientos ha sido bastante demostrada. La dosificación inicial es de 12,5 a 25 mg/día y su dosis máxima es de 300mg/día. Los efectos secundarios son temblor, náuseas, vomito, diplopía frecuente cuando se da en combinación con carbamazepina, mareo ataxia y cefalea.<sup>28</sup>

Levetiracetam; es un antiepiléptico que ha demostrado gran ayuda en una amplia gama de crisis epilépticas y con un mecanismo de acción principal diferente de los demás. Su

---

<sup>26</sup> Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C. *et al.* ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 47 (2006), pp. 1094-1120

<sup>27</sup> Spain VV. CARBAMAZEPINA AMERICAN GENERICS Comprimido 200 mg [Internet]. Vademecum. 2016 [citado el 14 de septiembre de 2022]

<sup>28</sup> Spain VV. Lamotrigina [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2019 [citado el 14 de septiembre de 2022].

mecanismo de acción no está totalmente conocido. Estudios in vitro han demostrado una alta afinidad hacia la proteína 2A de la vesícula presináptica, proteína que parece estar involucrada en la función de las vesículas y la exocitosis de los neurotransmisores. Este fármaco se absorbe rápidamente en un 95% por vía oral. Apenas se metaboliza y se elimina el 93% de la dosis administrada a través del riñón a las 24 horas de la toma. La vida media oscila entre 6 y 8 horas, lo cual permite su administración en dos dosis diarias y alcanzar la concentración plasmática estable a las 48 horas desde su administración. Eficaz en monoterapia en adultos a partir de 16 años con epilepsia de inicio parcial y en terapia añadida para las crisis mioclónicas en adultos y para la crisis tónico-clónica generalizada primaria en adultos. Su dosificación inicial es de 500mg 2 veces al día y dosis máxima 3000mg/día. Los efectos adversos más frecuentes son: astenia, mareos y somnolencia.<sup>29</sup>

Fenobarbital; es un antiepiléptico el cual demarca la difusión de la descarga epiléptica y amplía el umbral epileptogénico. La acción que más importancia tiene es el aumento de la actividad del receptor GABA, el cual prolonga la apertura del receptor del Cl<sup>-</sup> y por lo tanto la hiperpolarización. Su biodisponibilidad es del 95% por vía oral. Para alcanzar el pico de dosis se demora de 1 a 3 horas, las concentraciones plasmáticas terapéuticas son de 15 a 40 ug/ml. La vida media de eliminación es de 75 a 120 horas. El metabolismo tiene una biotransformación hepática y actúa como un inductor hepático, su eliminación es por vía renal; la acidificación de la orina aumenta la velocidad de eliminación. La dosis inicial es de 50mg/día y la dosis máxima es de 300mg/día. Sus efectos secundarios son la alteración del comportamiento y de la función cognitiva, en especial en niños. Otros efectos son la ataxia, insomnio, sedación, vértigo, agresividad, impotencia, depresión, exantema.<sup>30</sup>

Fenitoína sódica; es un antiepiléptico utilizado de forma frecuente en las crisis parciales y secundariamente generalizadas; el mecanismo de acción es fundamentalmente actuar inhibiendo los canales de sodio. Su biodisponibilidad es del 95% por vía oral. El tiempo en el que alcanza su pico es de 4 a 12 horas, las concentraciones plasmáticas terapéuticas van de 10 a 20 ug/ml. La vida media de eliminación es de 7 a 42 horas. Se metaboliza en el hígado por el citocromo P450 y se excreta por el riñón. Su dosis inicial es de 100-200mg/día y su dosis máxima es de 2000mg/día. Sus efectos secundarios son: fiebre, descinecia, cefalea, ataxia, letargia, vértigo, exantema, hepatitis, disfunción hormonal, osteomalacia, hipocalcemia, hirsutismo, miopatía y alteraciones de la coagulación.<sup>31</sup>

---

<sup>29</sup> Spain VV. Levetiracetam [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2018 [citado el 14 de septiembre de 2022]

<sup>30</sup> Spain VV. Fenobarbital [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2016 [citado el 14 de septiembre de 2022]

<sup>31</sup> No title [Internet]. Vademecum.es. [citado el 14 de septiembre de 2022]

Lacosamida; Su mecanismo de acción intensifica de forma selectiva la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, dando como respuesta a esto una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables e inhibe la activación neuronal repetitiva sin proporcionar ningún efecto en la excitabilidad neuronal fisiológica. Su biodisponibilidad es de aproximadamente el 100%. El tiempo en el que alcanza el pico de dosis es de 1 hora y media a 4 horas, las concentraciones plasmáticas terapéuticas son de 50 a 300mg vía intravenosa y de 100 a 800mg por vía oral, su vida media de eliminación es de 13 horas. La dosis inicial es de 100-200mg/día y la dosis máxima es de 400mg/día. Los efectos adversos son: mareo, cefalea y náuseas.<sup>32</sup>

Ácido valproico; su mecanismo de acción aumenta los niveles cerebrales de GABA y disminuye los de los aminoácidos excitadores y modifica la conductancia del potasio. La biodisponibilidad es cerca del 100%, el tiempo en el que alcanza el pico es de 13min a 2hrs, vida media de eliminación está entre 4-12hrs. La dosis inicial es de 600mg/día y la dosis máxima es de 3600mg/día. Los efectos adversos son: anemia, convulsiones, sordera, náuseas, dolor abdominal, casos de diplopía, fallo de memoria, hemorragia, dismenorrea, agresividad, trastornos de la atención, diarrea.<sup>33</sup>

Brivaracetam; tiene una alta afinidad a la proteína 2A de la vesícula sináptica, se cree que esta unión es el mecanismo principal de la actividad anticonvulsivante, su adherencia es del 84%, el 55% de los pacientes que probaron este medicamento mejoraron en el control de las crisis, el 23% de ellos tuvieron libertad de crisis y el 83% de los pacientes no reportaron eventos adversos psiquiátricos a los 12 meses. Su dosis inicial es de 50-100mg/día y la dosis máxima es de 200mg/día.<sup>34</sup>

### **3.9 EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE**

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) nombró un grupo de trabajo el cual llegaron a un consenso para dar una definición de lo que es la epilepsia resistente a los medicamentos. En un marco general la definición tiene dos niveles “jerárquicos”. En el nivel 1 se categoriza la respuesta a cada intervención terapéutica y en el nivel 2 se proporciona una definición central de epilepsia resistente a los medicamentos.

---

<sup>32</sup> Spain VV. Lacosamida [Internet]. Vademecum.es. Vidal Vademecum; 2022 [citado el 14 de septiembre de 2022].

<sup>33</sup> Spain VV. ACIDO VALPROICO MERCK Comprimido gastrorresistente 250 mg [Internet]. Vademecum. 2019 [citado el 14 de septiembre de 2022]

<sup>34</sup> Villanueva V et al. BRIVA-LIFE-A multicenter retrospective study of the long-term use of brivaracetam in clinical practice. Acta Neurol Scand. 2019. Apr; 139 (4): 360-368.

La epilepsia farmacorresistente se define como el fracaso de ensayos adecuados de 2 esquemas de fármacos antiepilépticos tolerados, elegidos apropiadamente y utilizados ya sea en monoterapia o en combinación con el fin de lograr una ausencia sostenida de convulsiones.<sup>35</sup>

Nivel 1 categorización de la respuesta a cada intervención terapéutica; este esquema debe ser práctico y simple. En general las categorías de resultado incluyen: “libre de convulsiones” “fracaso del tratamiento” e “indeterminado”.<sup>35</sup>

El término libre de convulsiones hace referencia a la ausencia de todas las convulsiones incluidas las auras. Al deliberar que un paciente sea considerado libre de convulsiones se consideran dos factores principales. Primero, la duración del seguimiento para determinar si la intervención terapéutica ha tenido un impacto positivo sobre la aparición de convulsiones, esto depende de la frecuencia con que el paciente convulsionaba antes de dicha intervención. Para calcular los intervalos de frecuencia de las convulsiones se puede utilizar la “regla de tres” es decir, si un paciente antes de la intervención tenía intervalos sin convulsiones de al menos 6 meses, se requerirá un periodo de al menos 18 meses sin la presencia de convulsiones. El segundo factor principal es obtener una respuesta sostenida que sea clínicamente significativa o sea que muestren una ausencia absoluta de convulsiones como mínimo 12 meses.<sup>35</sup>

El término fracaso del tratamiento hace referencia a la aparición recurrente de convulsiones después de haber aplicado la intervención terapéutica adecuadamente.

El término indeterminado hace referencia a que un paciente esté libre de convulsiones durante un intervalo de convulsiones de tres veces, pero en menos de 12 meses.

Nivel 2 definición central de epilepsia resistente a los medicamentos; la respuesta ante los fármacos antiepilépticos se debe considerar como un proceso dinámico más que un estado fijo de cada paciente, ya que el curso de la epilepsia a veces fluctúa y los cambios aparentes ante la respuesta al tratamiento pueden representar cambios en la fisiopatología del trastorno subyacente. Si el curso de la epilepsia es largo y a veces fluctuante, es factible que la epilepsia de una persona no cumpla con los criterios de definición de epilepsia resistente a los medicamentos. En dicha circunstancia la sensibilidad a los medicamentos debe clasificarse como “indefinida”. Cuando un paciente libre de convulsiones recae en una convulsión, es evidente que la epilepsia ya no responde a los medicamentos, pero solo puede considerarse una epilepsia resistente a los medicamentos si se cumplen los criterios de la definición antes mencionada.<sup>35</sup>

---

<sup>35</sup> Kwan P, Arzimanoglou A, Berg A, Brodie M, Hauser W, Mathern G. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategie. *Epilepsia*. 2010; 1 (6):1069–1077.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo general**

Determinar la farmacorresistencia en pacientes con diagnóstico de epilepsia en el Hospital Universitario Departamental de Nariño en el periodo 2016 al 2020

### **4.2 Objetivos específicos**

- 1) Caracterizar sociodemográficamente a los pacientes con diagnóstico de epilepsia
- 2) Describir los factores de exposición y la condición clínica de las crisis epilépticas de la población de estudio
- 3) Establecer la frecuencia de la farmacorresistencia en pacientes con diagnóstico de epilepsia

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 Enfoque**

Cuantitativo.

### **5.2 Tipo de estudio**

Se desarrolló una investigación observacional descriptiva de corte transversal y diseño retrospectivo

### **5.3 Población y muestra**

Teniendo en cuenta que este proyecto se encuentra articulado a la investigación institucional del Hospital Universitario Departamental de Nariño sobre epilepsia, se contempló para este estudio los 238 historias clínicas electrónicas de pacientes ya muestreados sobre el total de pacientes atendidos por el hospital en el periodo de tiempo descrito, porque ellos ya fueron seleccionados en una investigación que está realizando el hospital.

## **5.4 Criterios de selección:**

### **5.4.1 Criterios de inclusión**

1. Historias clínicas del Hospital Universitario Departamental de Nariño (HUDN)
2. Historias clínicas con diagnóstico de epilepsia de ambos sexos y mayores de 18 años de edad
3. Historias clínicas entre los años 2016 al 2020

### **5.4.2 Criterios de exclusión**

Historias clínicas electrónicas incompletas o ilegibles

## **5.5 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

### **5.5.1 Descripción:**

En el año 2023, tres estudiantes de décimo semestre de la Fundación Universitaria San Martín, sede Pasto de la facultad de medicina solicitaron tanto el aval institucional como el aval del Hospital Universitario Departamental de Nariño (HUDN) con el fin de acceder a las historias clínicas electrónicas. Una vez se tuvo el aval por parte de las instituciones se requirió un usuario a la institución prestadora de servicio de salud en donde, cada estudiante fue un día a la semana durante dos semanas para así recolectar la información plasmada en las 238 historias clínicas electrónicas en el instrumento de recolección de datos que es el Google forms, después de esto, los tres estudiantes analizaron los datos obtenidos junto con las asesores metodológicos e investigativos para realizar el proceso de calibración de operadores por medio del índice Kappa y finalmente obtener información acerca de la epilepsia farmacorresistente.

## **5.7 PLAN DE ANÁLISIS**

Mediante una base de datos en archivo xlsx - Excel versión 18.0 (2021), se depuraron y se exportaron al programa IBM® SPSS Statistics versión 28.0.1. Demo, con una duración de 30 días a partir de registro en la página. Se procedió al análisis exploratorio de los datos para conocer la distribución, frente a sus frecuencias absolutas (#) y/o relativas (%), valores perdidos, valores atípicos, medidas de tendencia central y dispersión.

Para el análisis univariado de variables cualitativas se analizó el comportamiento de los datos mediante sus respectivas proporciones. Para de las variables cuantitativas se realizó pruebas de ajuste para conocer el comportamiento de los datos con prueba de Kolmogorov - Smirnov en la población de 238 individuos con crisis epiléptica y 211 con tratamiento farmacológico para la crisis epiléptica dando como resultado que no presentan normalidad ninguno de los grupos anteriormente mencionados.

En el análisis bivariado se analizaron los objetivos propuestos en la investigación. Para realizar la respectiva comparación de grupos. Para las variables cualitativas se realizó un análisis no paramétrico con las pruebas de comparación de proporciones no relacionadas ( $\chi^2 > 5$ ) o (Fisher  $< 5$ ). Se realizara tablas 2x2 para variables dicotómicas y 2xn para

comparar variables politómicas. **Se establecido en índice de confianza al 95% con un valor de significancia de  $p < 0.05$ .**

### **5.8 CONSIDERACIONES ETICAS**

Esta investigación está normada por la declaración de Helsinki y la resolución 8430 de 1993 según el artículo 11, sobre lo cual se considera una investigación sin riesgo porque es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, que no realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables. Los investigadores se comprometen a:

- ✓ Conducir el estudio con honestidad, responsabilidad y discreción, garantizando la custodia teniendo en cuenta que se codificaran los casos con el fin de proteger la identidad de las personas y reserva de la información la cual será destinada únicamente con fines de investigación.
- ✓ Informar a la institución cuales van a ser los procedimientos a seguir y como se dará el manejo de la información personal y con qué finalidad se realiza el estudio.
- ✓ Tramitar el aval institucional previa autorización del comité de bioética de la Fundación Universidad San Martín

### **5.9 CONTROL DE SESGOS**

En cuanto a los sesgos teniendo en cuenta que esta investigación recolectará información desde las historias clínicas realizadas en el hospital universitario departamental de Nariño, se entenderá como sesgos de información los diferentes criterios que el personal de salud haya diligenciado en dicha historia clínica por lo que confiamos en que los profesionales a cargo realizaron correctamente la toma de datos, de lo contrario los sesgos sobre los parámetros que vamos a estudiar serían las siguientes :

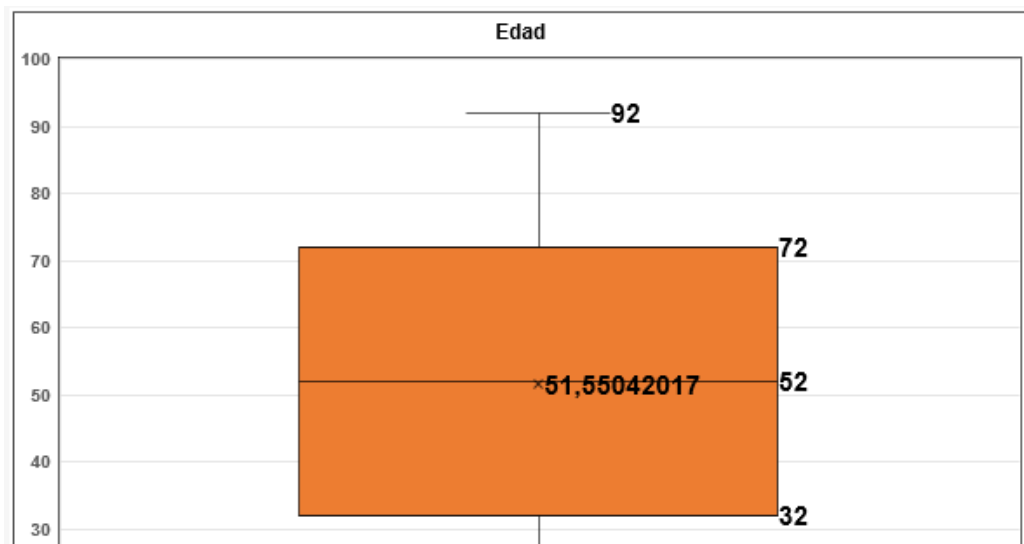
- ✓ Datos registrados en la historia clínica de manera errónea
- ✓ Resultados erróneos de paraclínicos
- ✓ Comorbilidades no relevantes con respecto a epilepsia

Sin embargo, para evitar que el procedimiento tenga errores, nuestro grupo junto con nuestros asesores científicos y metodológicos realizaremos el proceso de calibración de operadores aplicando el índice Kappa, el cual se considera superado cuando la totalidad de investigadores tengan una concordancia igual o superior al 85% de las observaciones.

## 6. RESULTADOS

Posterior a la recolección de datos obtenida en el Hospital Universitario Departamental de Nariño con 238 historias clínicas previamente seleccionadas. Damos a conocer los resultados de la investigación según el primer objetivo planteado: Para dar cumplimiento al objetivo específico #1 “Caracterizar sociodemográficamente a los pacientes con diagnóstico de epilepsia” se presentan las siguientes graficas:

**Grafica Univariable 1. Distribución de la población de pacientes con diagnóstico de epilepsia, según la edad**

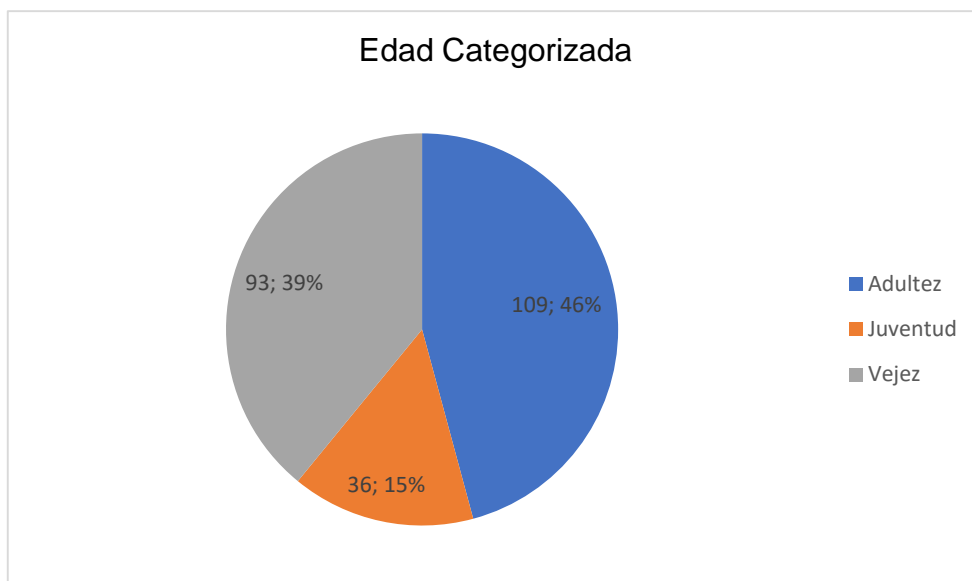


**N: 238**

**Fuente: presente investigación**

Se observa una población de 238 pacientes los cuales fueron diagnosticados con epilepsia en donde el límite inferior son los 18 años y el límite superior es de 92 años de edad con un promedio de años de 51 y una mediana de 52 años, podemos encontrar que la mayor distribución se la encuentra tanto en el cuartil 3 junto con el cuartil 2, seguido del cuartil 4 y finalizando con el cuartil 1 en donde hay una menor distribución, por lo que se concluye que el 80% de la población se encuentra en un rango de edad de los 32 a 92 años

**Grafica Univariable 2. Distribución de la población de pacientes con diagnóstico de epilepsia, según su edad categorizada**

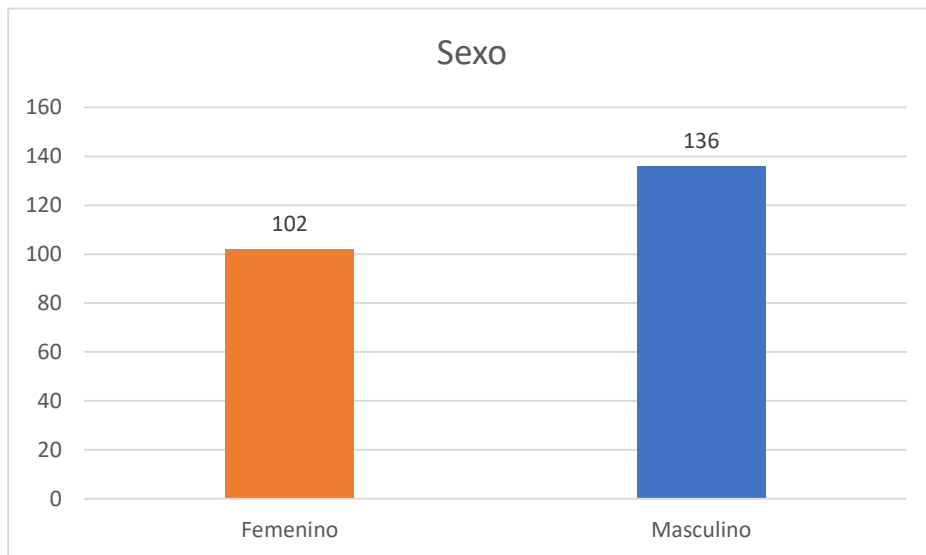


**N: 238**

**Fuente: presente investigación**

Se observa una distribución de 238 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de epilepsia, en donde el 46% o sea 109 pacientes que cursan su adultez, el 39% a pacientes que cursan con vejez y el 15% a pacientes jóvenes

**Grafica Univariable 3. Distribución de la población, según el sexo**

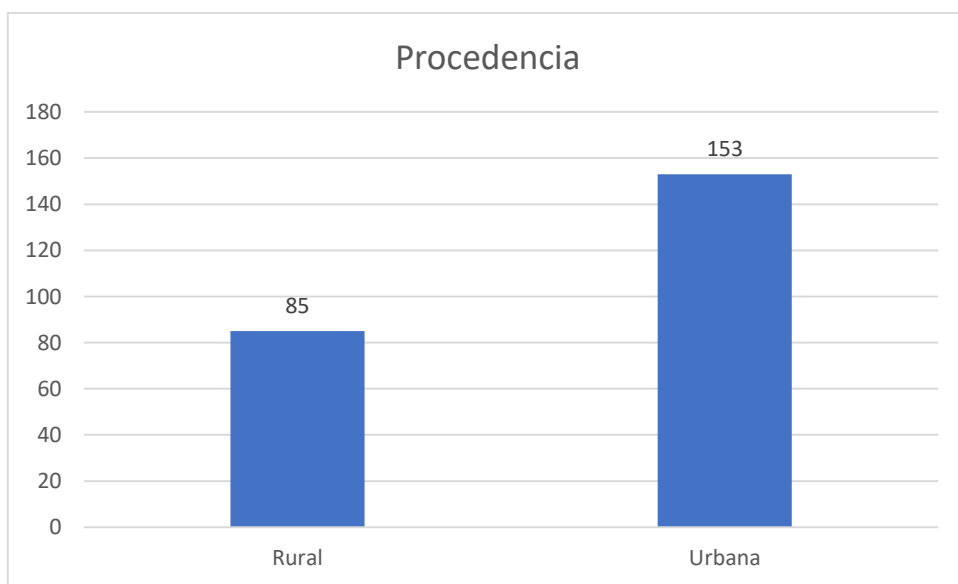


**N: 238**

**Fuente: presente investigación**

Se observa que la mayoría de pacientes con diagnóstico de epilepsia son de sexo masculino en donde hay un valor total de 136 con relación al sexo femenino en donde se observan 102 pacientes, dando una totalidad de 238

**Grafica Univariable #4 Distribución de la población, según el lugar de procedencia**

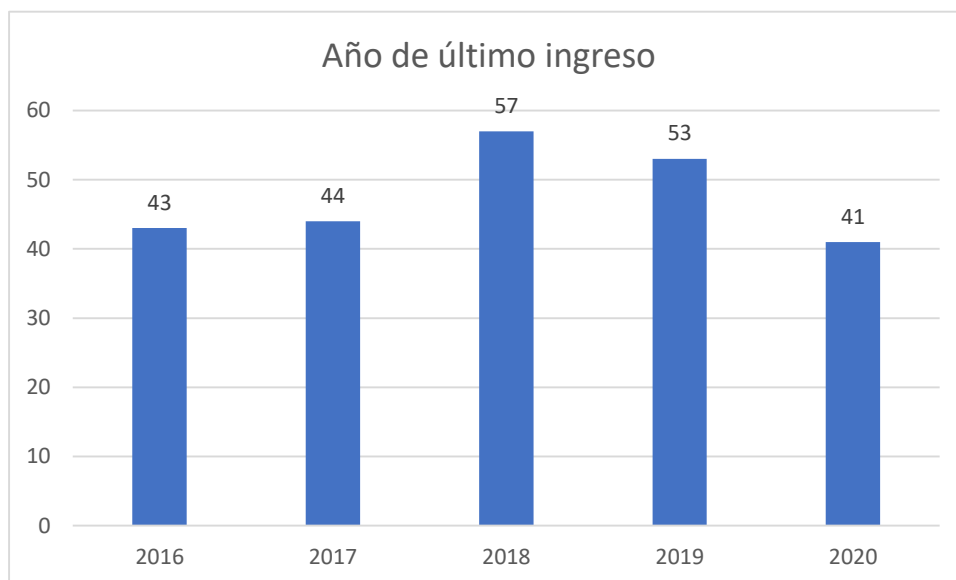


**N: 238**

**Fuente: presente investigación**

Se observa que, de las 238 historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de epilepsia, 153 de ellos son de zona urbana en comparación a pacientes que son de zona rural en donde se encuentra un total de 85.

**Grafica Univariable #5 Distribución de la población, según su último año de ingreso al HUDN**



**N: 238**

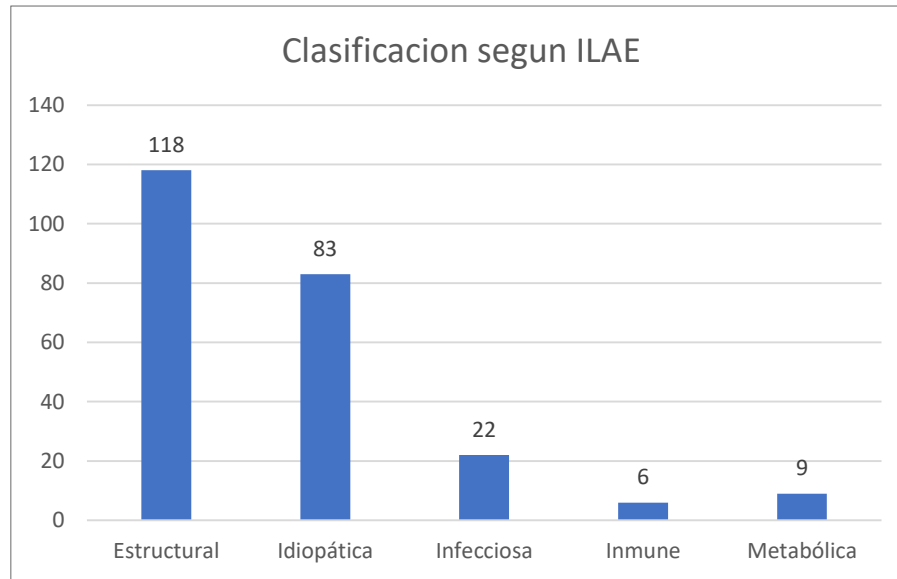
**Fuente: presente investigación**

Se observa una población de 238 historias clínicas de pacientes que en el año 2016 asistieron un total de 43 pacientes, en el siguiente año asisten un total de 44 pacientes y en comparación con los años anteriores, en el año 2018 aumenta el número de pacientes que consultan en donde son 57, en el año siguiente asiste un total de 53 pacientes y en el año posterior hay una disminución de asistencia de pacientes con un total de 41

Para dar cumplimiento al objetivo específico #2 "identificar los factores de exposición a la farmacorresistencia y establecer relación entre la

farmacorresistencia y los factores de exposición”, se presentan las siguientes graficas

**Grafica Univariable #.6 Distribución de la población según la clasificación de epilepsia según la ILAE**

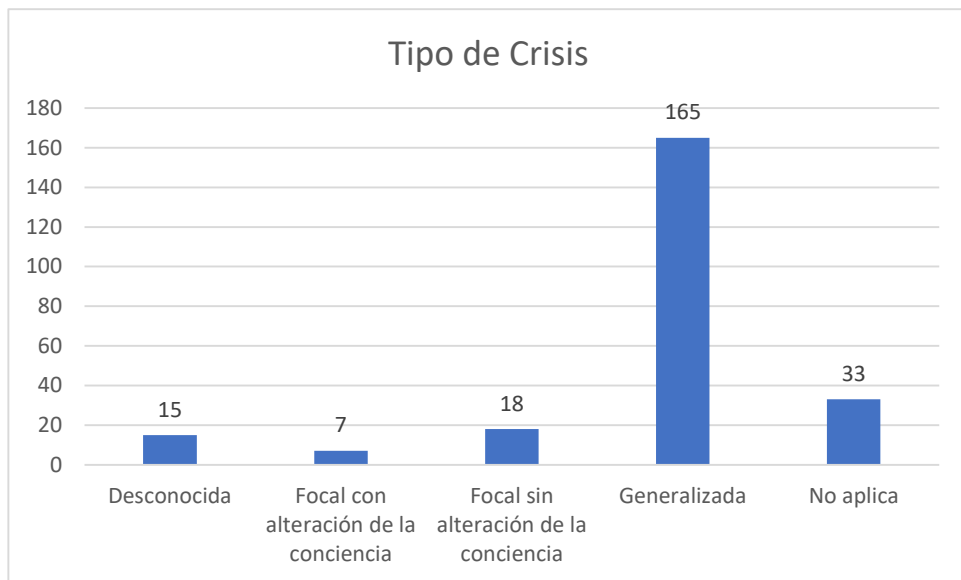


**N: 238**

**Fuente: presente investigación**

Según los datos obtenidos en las historias clínicas para un total de 238, se puede observar que la clasificación de la epilepsia según la ILAEA, la mayor etiología es de tipo estructural en donde se obtuvieron un total de 118 casos, seguido de origen idiopático en donde se obtuvieron 83 casos. En menor número se obtuvieron 22 casos de causa infecciosa, seguido de 9 casos de origen metabólico y con el menor número de casos siendo 6 de causa inmune.

**Grafica Univariable #7 Distribución de la población, según el tipo de crisis epiléptica**



**N: 238**

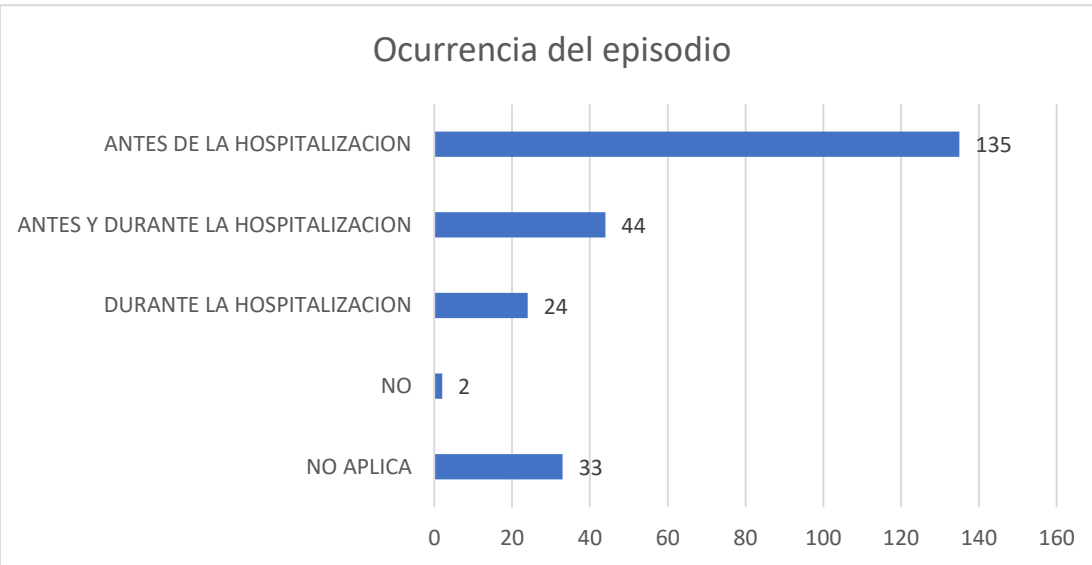
**Fuente: presente investigación**

Se tiene un total de 238 historias clínicas, en donde 165 de ellas reportan que los pacientes tuvieron un tipo de crisis generalizada

**Grafica Univariable #8 Distribución de la población, según la ocurrencia del episodio convulsivo**

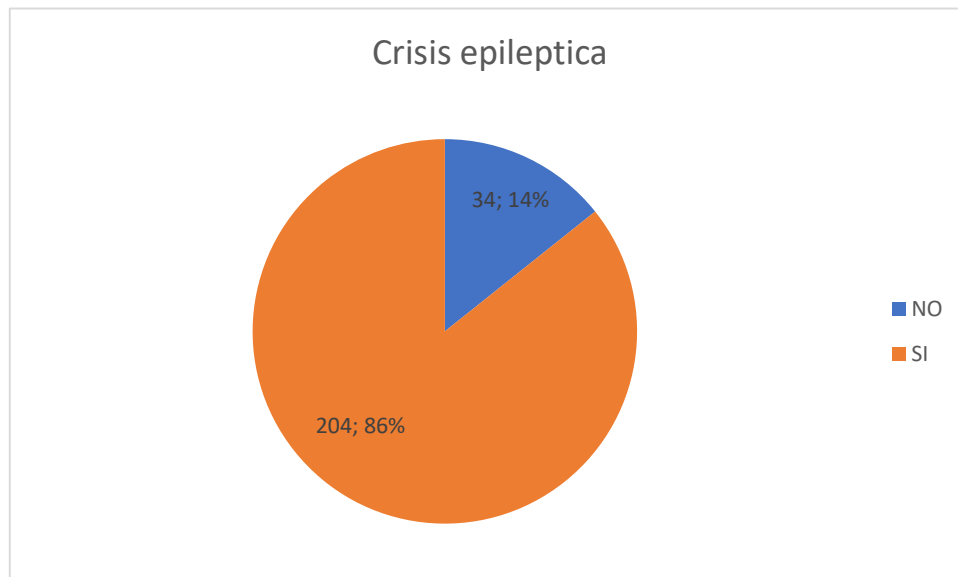
**N: 238**

**Fuente: presente investigación**



De las 238 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de epilepsia revisadas, se encontró que 135 de estos pacientes presentaron su episodio convulsivo previo a la hospitalización

**Grafica Univariable #9 Distribución de la población, según la presencia o no de crisis epiléptica**

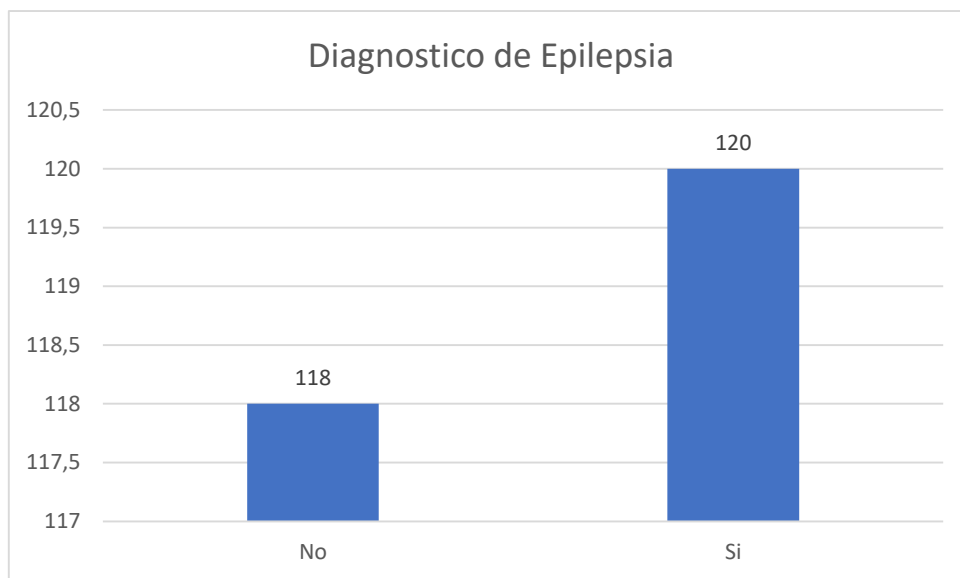


**N: 238**

**Fuente: presente investigación**

De los datos recolectados en nuestra investigación, obtuvimos que el 86% de los casos si presentaron una crisis epiléptica, mientras que el 14% de estos no la presentaron

**Grafica Univariante #10 Distribución de la población, según su diagnóstico principal, si corresponde o no a Epilepsia**

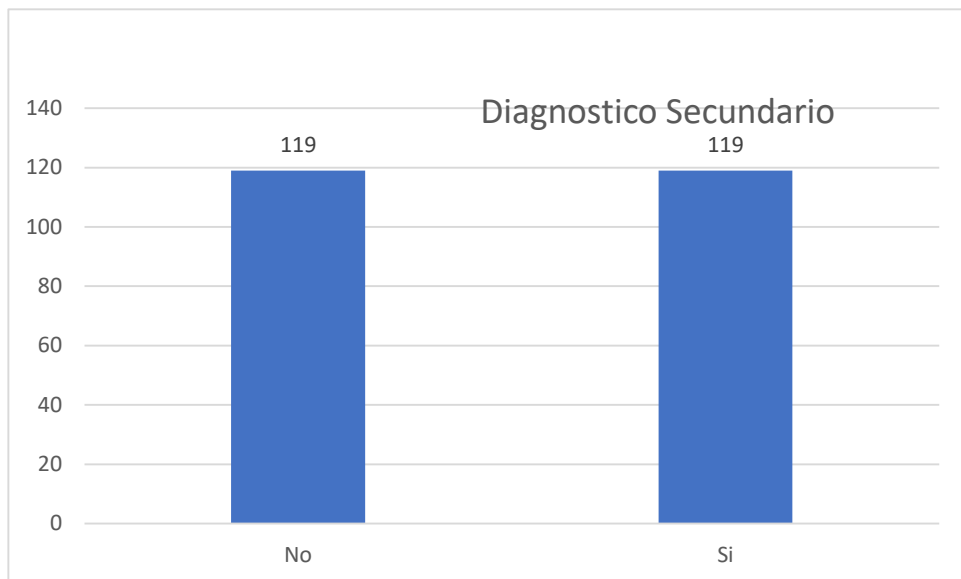


N: 238

Fuente: presente investigación

Nuestro dato poblacional son 238, de los cuales en las historias clínicas se plasman que 120 pacientes tienen su diagnóstico principal de epilepsia, mientras que 118 pacientes no lo tienen

**Grafica Univariable #11 Distribución de la población, según su diagnóstico secundario**

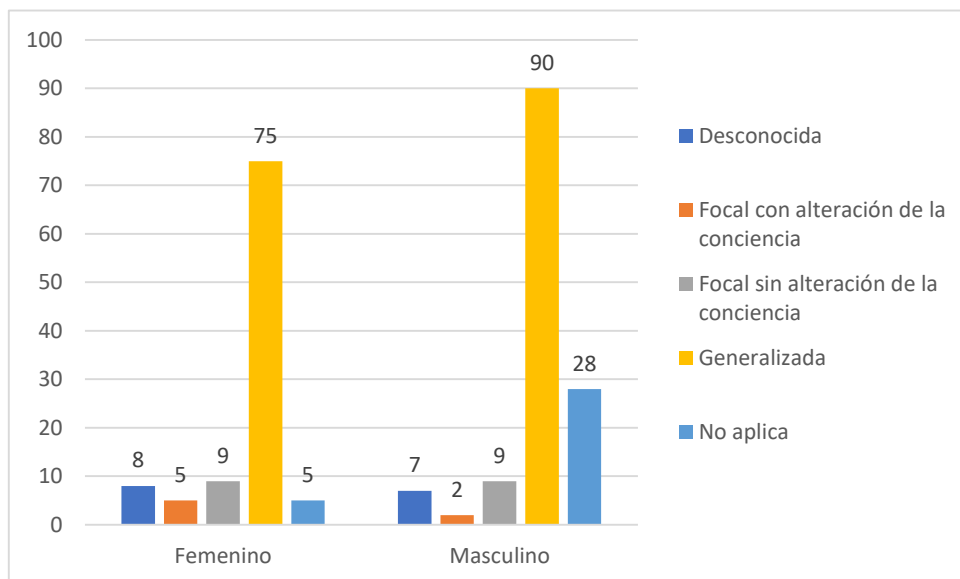


**N: 238**

**Fuente: presente investigación**

De 238 historias clínicas de pacientes con diagnósticos de epilepsia, se llegó a la conclusión de que 119 de ellos no presentan un diagnostico principal de epilepsia, sino, que debido a otro tipo de patología ocurrió su episodio de crisis epiléptica, llamado diagnostico secundario

**Grafica Bivariable #1 Distribución de la población, según tipo de crisis vs sexo de los pacientes**



**N: 238**

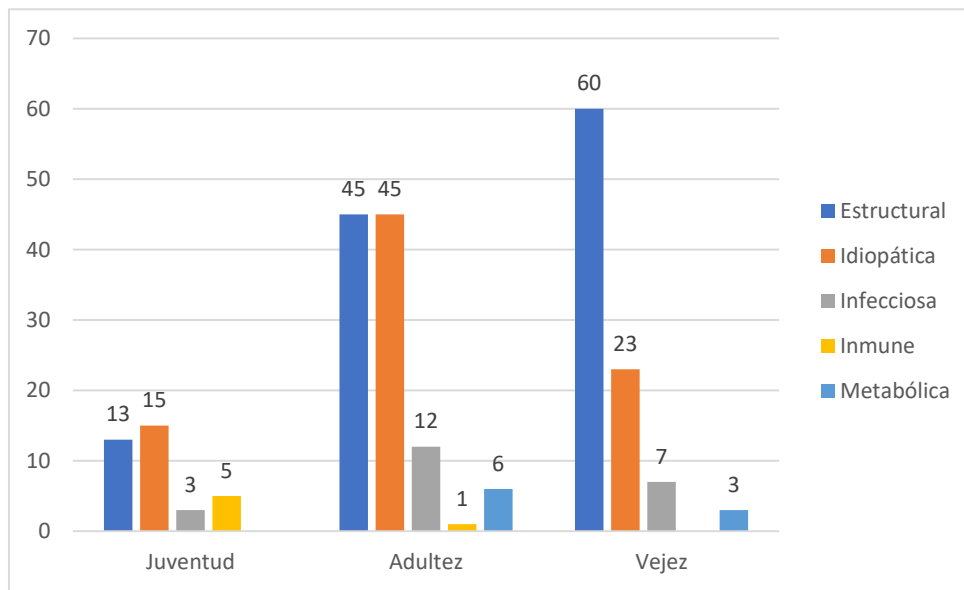
**Fuente: presente investigación**

**Test exacto de Fisher = 14,974 “p” 0,004**

Al comparar las variables sociodemográficas con las variables dependientes de los factores de exposición que llevan a la farmacorresistencia, se comparó la variable de sexo, con tipo de crisis según la ILAE, en donde se obtuvo que en ambos sexos predominan las crisis generalizadas, siendo en el sexo masculino en un mayor número (90), en comparación al sexo femenino (75).

El test exacto de Fisher presenta un valor de significancia estadísticamente, mostrando una dependencia entre el sexo y el tipo de crisis epiléptica.

**Grafica Bivariable #2 Distribución de la población, según la etiología de la epilepsia vs la edad categorizada**



**N: 238**

**Fuente: presente investigación**

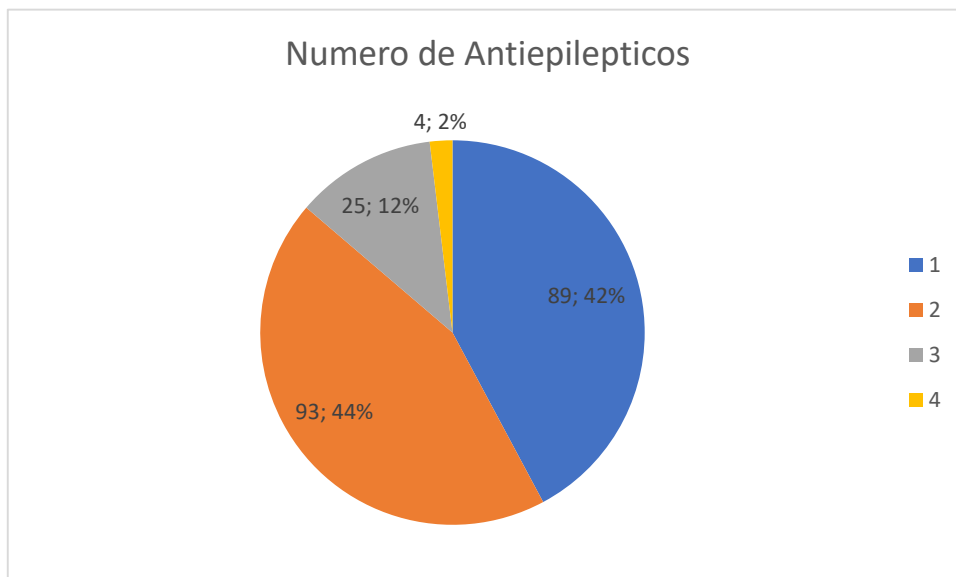
Se logra realizar un cruce de variables entre la etiología de la epilepsia en cuanto a la categorización de la edad de las personas, en donde se obtiene que de 238 personas, 60 de ellas presenta una etiología de tipo estructural la cual a su vez hace gran parte de la etapa de la vejez.

En cuanto a la etapa de la adultez se tiene que 45 personas padecen una etiología de origen estructural, al igual que 45 de estas personas padecen una etiología idiopática.

En pacientes jóvenes se obtiene que 15 personas tienen una etiología de origen idiopático, 13 de ellas una etiología estructural, 5 de estas personas padecen una etiología de tipo inmune y 3 de ellas una etiología de origen infeccioso. Por lo que nos da a comprender, que la predominancia de las etiologías es de tipo estructural y sobre todo se manifiesta en la vejez

Para dar cumplimiento al objetivo específico #3 “Establecer la frecuencia de la farmacoresistencia en pacientes con diagnóstico de epilepsia”, se presentan las siguientes graficas

**Grafica univarible #12 Distribución de la población, según el número de medicamentos**

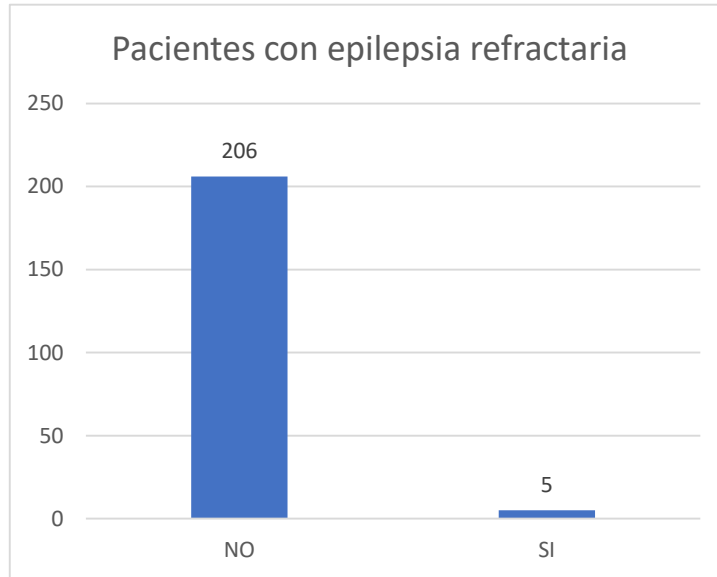


**N: 211**

**Fuente: presente investigación**

De 211 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de epilepsia a las cuales se dio revisión, se encontró que en un número de 93 personas recibían 2 antiepilépticos, seguido de 89 personas que recibían solamente 1 antiepiléptico, 25 personas recibían 3 antiepilépticos, 4 de ellos recibían 4 antiepilépticos y las 27 personas restantes que no aparecen en gráfica no recibieron ningún tpo de antiepiléptico ya que no se dio el diagnóstico como tal de epilepsia

**Gráfica univariable #13 Distribución de la población, según si hay presencia o no de refractariedad**

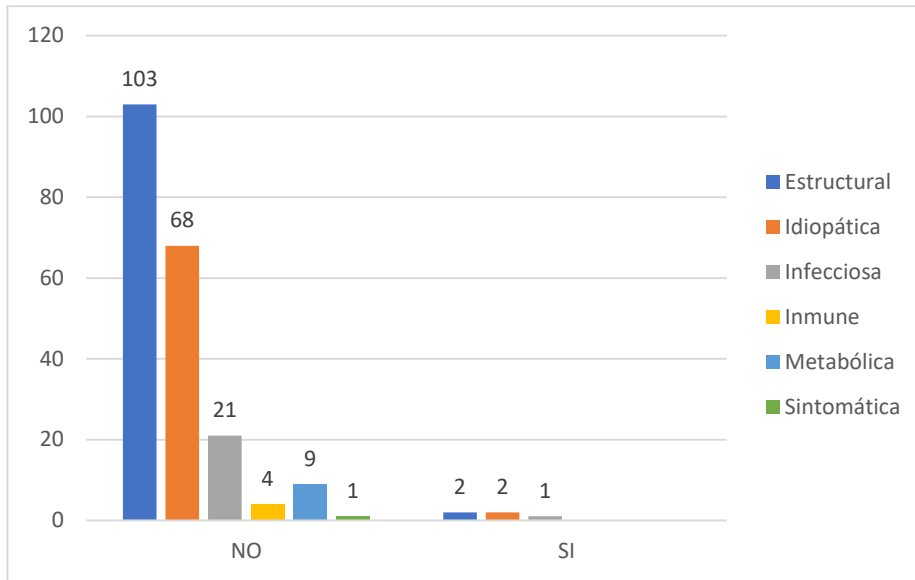


**N: 211**

**Fuente: presente investigación**

Una de las variables que más peso tiene en nuestra investigación es si el paciente cursa o no con una epilepsia refractaria, en esta investigación tenemos que de 211 historias clínicas de pacientes con diagnóstico de epilepsia solamente 5 personas resultaron ser refractarias a los tratamientos prescritos por los especialistas en neurología

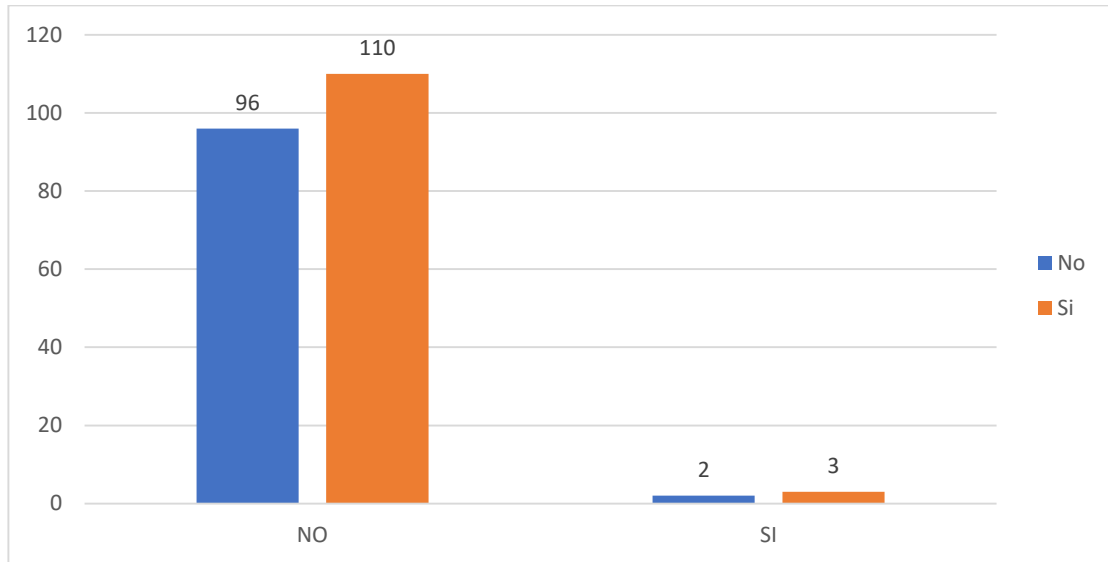
**Grafica Bivariable #3 Distribución de la población, según etiología vs refractariedad**



**N: 211**  
**Fuente: presente investigación**

Según los datos recolectados, según las variables comparadas, se obtuvo los siguientes resultados: de acuerdo a la etiología que predispone la refractariedad son la de tipo, estructural, idiopática e infecciosa

**Grafica Bivariable #4 Distribución de la población según diagnostico principal vs refractariedad**

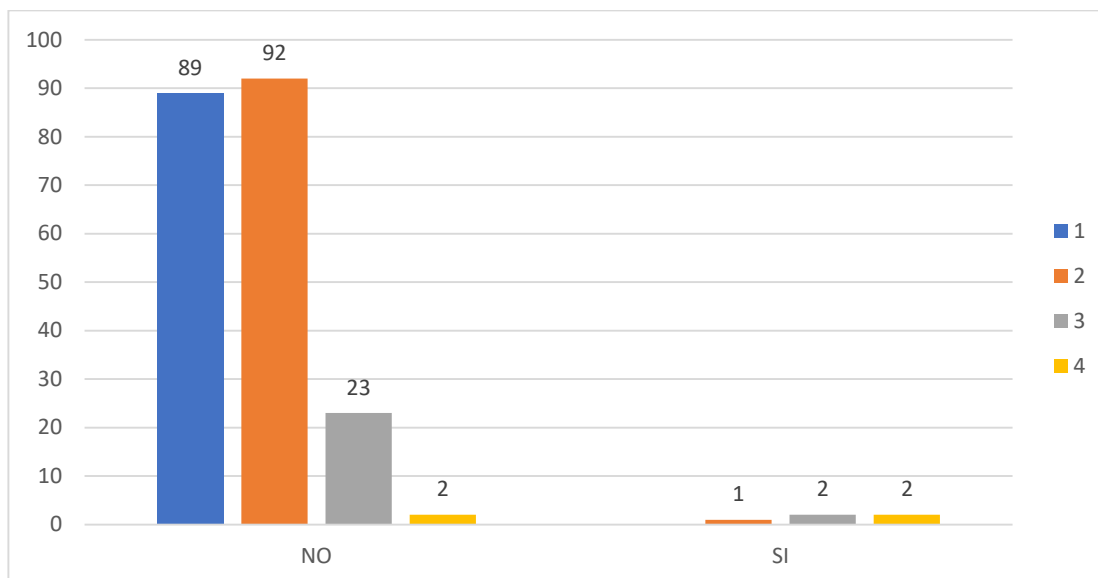


**N: 211**

**Fuente: presente investigación**  
**Test exacto de Fisher = 0.086 "p"= 0,567**

De acuerdo con nuestra muestra poblacional, se encontró que de los 5 pacientes que se reportaron con epilepsia refractaria 3 de ellos tuvieron un diagnóstico principal de epilepsia, mientras que las 2 personas faltantes no tuvieron un diagnóstico principal de epilepsia. El test exacto de Fisher no presenta significancia estadística, por lo tanto no hay dependencia entre el tipo de diagnóstico principal con la refractariedad.

**Grafica Bivariable #5 Distribución de la población, según número de fármacos vs refractariedad**



**N: 211**  
**Fuente: presente investigación**

Se da a conocer que los pacientes que fueron refractarios al tratamiento antiepiléptico, dos de ellos tomaron 4 antiepilépticos, 2 de ellos contaban con 3 antiepilépticos y una persona 2 antiepilépticos

**Grafica de Distribución de la población refractaria, según Antiepileptcos utilizados, Dosis del antiepiléptico y Farmacorresistencia**

N° Historia Clínica	Nombre de Antiepilépticos	Dosis de Antiepiléptico	Farmacores
19	Levetiracetam - Clonazepam	Levetiracetam 4 gr dia Clonazepam 1 mg dia	Si
92	Levetiracetam - Ac.valproico -Lacosamida	Levetiracetam 4 mg dia Ac.valproico 1,5 gr dia Lacosamida 400 mg dia	Si
107	Levetiracetam - Ac.valproico - Lacosamida Lamotrigina	Levetiracetam 6 gr dia Ac. valproico 3 gr dia Lacosamida 600 mg dia Lamotrigina 300 mg dia	Si
136	Levetiracetam - Lacosamida - Fenitoina	Levetiracetam 4 gr dia Lacosamida 400 mg dia Fenitoina 300 mg dia	Si
140	Levetiracetam - Lamotrigina - Clonazepam Fenitoina	Levetiracetam 3 gr dia Lamotrigina 600 mg dia Clonazepam 60 mg dia Fenitoina 300 mg dia	Si

**N: 5**

**Fuente: presente investigación**

En esta grafica apreciamos la cantidad de pacientes lo cuales después de la realización del estudio poseen epilepsia refractaria, siendo así número igual a 5 además de eso, caracterizamos su refractariedad según los fármacos empleados en número de FAE y dosis máxima requerida por medicamento

## 7. DISCUSIÓN

Hablando de las características sociodemográficas, una variable de las más predominantes y que siempre tienen valor es la variable referente a la edad ya que siempre hay además de grupos etarios, características etiológicas que son más preponderantes según la edad, se puede apreciar que principalmente al momento de comparar las diferenciaciones establecidas por el grupo etario por sus rangos determinados de edad nos podemos enfocar en que existen poblaciones en donde predomina más la incidencia de epilepsia, siendo así por ejemplo, como en México donde R.O. Millan y colaboradores observan una incidencia anual de 2.4/1.000 personas después de los 65 años dando una población bastante amplia que da como resultado una morbilidad de 240/100.000 habitantes, también A. Suller Martí y colaboradores, (España) brindan una información de gran tamaño arrojando resultados tales como que la edad ha tenido un incremento de incidencia en la edad siendo así que 40/100.000 están en rangos de 40-45 años, de 80/100.000 están en grupo de 60-65 años y los mayores de 80 años están en 140/100.000 dando cifras muy significativas en el ámbito internacional por último, G. HERRERA y colaboradores de Cuba realizan un estudio transversal donde como resultados de 131 pacientes epilépticos resaltan una tasa de 50,3% de población entre 19 y 39 años siendo así una tasa mucho más joven, en el contexto de nuestra muestra en Hospital Universitario Departamental de Nariño entre los años 2016-2020 apreciamos que la población de estudio siendo los 238 pacientes tienen una mayor tasa de agrupación entre los 32 y 72 años siendo así que el 80% de la población se encuentra entre estos rangos.

La clasificación etiológica de la ILAE brinda las directrices para otorgar una categorización de cómo se están presentando los factores que atribuyen la exposición de la patología en cuestión la cual es la epilepsia, en la actualidad diferentes autores buscaron e indagaron en sus respectivos países las diferentes etiologías que preceden a la epilepsia según la clasificación etiológica de la ILAE, como lo es en Brasil en donde Lilian y colaboradores, observan un predominio en países desarrollados en donde en la población anciana tiene epilepsias de tipo estructurales relacionadas con procesos degenerativos y vasculares, además también se relacionan con causas como lo son las infecciosas, parasitarias y lesiones cerebrales traumáticas, dando en sí diferentes etiologías, por ende se observa la gran diversidad etiológica que presentan los países en desarrollo.

Colombia no siendo exento de esta categorización tiene que complementarse con las afirmaciones, dadas por los entes internacionales y es así siendo que al momento de comparación con los resultados obtenidos por nuestra investigación observamos que de 238 historias clínicas determinadas como el total, se observa que la etiología que tiene una mayor prevalencia es la etiología de tipo estructural en donde el 49 % de la población tuvo esta característica seguida de el origen idiopático con un 34,8%, concordando con los datos que se plantean en los siguientes estudios, también se percibe una distribución de la población más

diferenciada en donde la categorización de las edades formándolos en grupos etarios ,nos brinda una similitud con las comparaciones extranjeras ya que también se percibe un aumento de etiologías de tipo estructural en personas las cuales cursan la etapa de la vejez.

La epilepsia con sus características etiológicas ya establecidas brinda una gran representación de como dará correlaciones clínicas las cuales se pueden agrupar en los diferentes subtipos de categorías que posee, pero además de encontrar una base que determine el agente que genere la predisposición, también es necesario entender la forma en cómo se da la crisis epiléptica ya que esta es vital para explicar cómo perjudica e interfiere con la vida diaria del paciente con epilepsia.

En Perú, Castillo y colaboradores, en un estudio hecho en 2018 en el servicio de neurología del hospital nacional de Almazor encontraron que al analizar 583 pacientes con diagnóstico de epilepsia, la prevalencia de crisis fueron las crisis generalizadas, dando un porcentaje del 59.2% por encima de las demás crisis, por otra parte, Peñafiel y colaboradores, en el 2022 en Análisis de Crisis Epilépticas en el Servicio de Urgencias del Hospital Carlos Andrade Marín Quito – Ecuador. Dieron indicios de una caracterización de resultados similares siendo así que en 226 Pacientes ingresados con diagnóstico de epilepsia el 85.4% de los pacientes siendo 193 fueron Generalizadas.

Concordando con el resto del contexto latinoamericano el Hospital Universitario Departamental de Nariño entre en el periodo 2016-2020 tiene una maraca epidemiológica similar, ya que de la muestra de 238 historias clínica revisadas, se percibe una mayor concentración de crisis generalizada, siendo este un porcentaje casi del 70% significando 165 pacientes, además también nos muestra una secuencia con crisis focal con alteración de la conciencia.

La refractariedad como fin es el bordelinde de la epilepsia ,ya que al hablar de epilepsia refractaria nos damos cuenta que la ,farmacoresistencia es un concepto que aun hoy en día tiene muchas discusiones incluso para su definición, la ILAE en sus esfuerzos por reducir considerablemente no solo ,las controversias generadas por esto sino también por dar una vida digna las personas con esta enfermedad ,intenta plantear un nuevo elemento definitorio para que se puedan encontrar de manera efectiva los casos en aparición ,en este caso ,el fallo terapéutico de dos o más terapias farmacológicas con FAE ya sea en monoterapia o combinadas ,se condiciona como un caso de epilepsia refractaria.

Siendo así que en España Sonia y colaboradores en el año 2019 consideraron que los episodios epilépticos que no respondan a tratamientos de primera línea como con benzodicepinas y otros como el levetiracetam o fenitoina o de segunda línea entre 30 y 60 min de la instancia hospitalaria, se consideran refractarios, dejando

como porcentaje un 20% de paciente con diagnóstico de epilepsia refractaria ,además en un estudio realizado en Colombia por German Reyes y colaboradores en el año 2010 que aunque un poco desactualizado brinda lucidez de las características que se perciben en la región muestran que cuando se inicia un tratamiento antiepiléptico independientemente del tipo de la crisis ,la posibilidad de estar libre de convulsiones es alrededor del 60-70% ,si no se obtiene control, el adicionar un nuevo medicamento aumenta un 10% liberarse de la crisis , y si aun así persiste con la crisis aumentar un tercer medicamento no pasa más allá del 5% ,dando como resultado un fin máximo de 85% de pacientes libres de crisis ,dejando un 15 % con posibilidades de refractariedad.

Como resultado final de la investigación, se logró encontrar estos pacientes que a pesar de la utilización de fármacos correctamente indicados y en dosis recomendadas, tuvieron un fracaso terapéutico, el cual tuvo como consecuencia el aumento de dosis y por ende la caracterización de epiléptico refractario, siendo así que de 211 historias clínicas en las cuales se brindó fármacos antiepilépticos solo 5 se consideran refractarios siendo este el 2,3 % de pacientes con epilepsia refractaria.

## **8. CONCLUSIONES**

Con respecto a los objetivos sociodemográficos, según los pacientes muestreados en nuestro estudio el grupo etario que más comprende pacientes con diagnóstico de epilepsia son los que cursan adultez seguido de la vejez, según el sexo en el estudio se evidencia que el género masculino fue el que tuvo más predominancia en diagnóstico de epilepsia con respecto al género femenino. Con relación al lugar de procedencia se obtuvo que en su mayoría proceden de zona urbana, tomamos un lapso entre el año 2016 y 2020 para identificar cual fue el último ingreso de cada paciente con diagnóstico de epilepsia en donde se evidencia que en el año 2018 es en donde consultaron mayor número de pacientes.

La etiología de la epilepsia según la ILAE comprende varias clasificaciones etiológicas, siendo la estructural la más prevalente en nuestra población de estudio, con respecto al tipo de crisis la más frecuente es la generalizada con igual predominio de género masculino y los episodios convulsivos se presentaron comúnmente previo a la hospitalización, hubo superioridad en pacientes con diagnóstico principal y en menor cantidad se evidencio pacientes con diagnostico secundario debido a que no fue la patología de ingreso.

Dando continuación a el objetivo en el que centramos nuestra investigación que es la refractariedad, en nuestra población de estudio detectamos minoridad de pacientes que tuvieron refractariedad a los medicamentos prescritos por los especialistas en neurología en el Hospital Universitario Departamental de Nariño de los cuales la mayoría posee etiología de tipo estructural, en donde la mayoría cumplía el criterio de refractariedad en epilepsia y la minoría de ellos tuvieron como diagnóstico principal a la epilepsia.

## 9. RECOMENDACIONES

Considerando la importancia de nuestra investigación y en función de los resultados obtenidos se formulan las siguientes sugerencias:

- Promover e implementar programas que enseñen tanto el cuidado de la enfermedad como la buena adherencia al tratamiento para así evitar la refractariedad
- Al personal de salud continuar brindando recomendaciones acerca de esta patología a los pacientes para prevenir complicaciones, como no abandonar el tratamiento farmacológico, disminuir la ingesta de alcohol y drogas, evitar factores desencadenantes para desarrollar una crisis como el estrés, entre otras, esto con el fin de darle una mejor calidad de vida al paciente.

Debido al escaso margen de pacientes con refractariedad, felicitamos al Hospital Universitario Departamental de Nariño por el buen manejo terapéutico farmacológico a esta patología

## REFERENCIAS