



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS
TELEFAX: 042-288086
Guayaquil - Ecuador

Borrador
09.04.2013

Of.EG#045-PROY

Abril 10 del 2013

Doctora

Norma Elizabeth Mena Muñoz
RESIDENTE ESPECIALIDAD
NEUROLOGIA HOSPITAL REGIONAL
DEL IESS DR. TEODORO MALDONADO CARBO
Ciudad

Por medio del presente oficio comunico a usted, que su ANTEPROYECTO de investigación titulado:

"EVALUACION DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON DOS FARMACOS ANTEPILEPTICOS EN PACIENTES CON POCA RESPUESTA A LA MONOTERAPIA SEGUIMIENTO DE UN AÑO. HOSPITAL REGIONAL 2 IESS DR. TEODORO MALDONADO CARBO 2011-2012"

Tutor de tesis: Dr. Rafael Aguirre Navarrete

Ha sido aprobado por el Dirección de esta Escuela de Graduados, el día 09 de abril del 2013, por lo tanto puede continuar con la ejecución del Borrador final

Revisor: Lda. Ketty Piedra Chávez

Atentamente,



Dra. Rosario Zambrano Bonilla
DIRECTORA

C. archivo

Revisado y Aprobado	Dra. Rosario Zambrano B.
Elaborado	Nidia Guerrero V.



INSTITUTO ECUATORIANO DE SEGURIDAD SOCIAL
HOSPITAL "DR. TEODORO MALDONADO CARBO
DIRECCION TECNICA DE INVESTIGACION Y DOCENCIA

Guayaquil, 17 abril del 2013

12202-1241 0 500 E.D. R.C.O.

SEÑORA DOCTORA
ROSARIO ZAMBRANO

DIRECTORA DE LA ESCUELA DE GRADUADOS DE LA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE
GUAYAQUIL.-

Presente.-
De mis consideraciones:

Certifico que he revisado y aprobado la tesis con el tema: **EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON DOS FARMACOS ANTIEPILEPTICOS EN PACIENTES CON POCA RESPUESTA A LA MONOTERAPIA . SEGUIMIENTO DE UN AÑO, HOSPITAL REGIONAL 2 IESS DR. TEODORO MALDONADO CARBO"2011-2012"**, presentado por el **MD.NORMA MENA MUÑOZ**, para optar por el título en la Especialista en **NEUROLOGIA**

Particular que se comunica para los fines pertinentes y de ley.

Atentamente,

DR. CARLOS MAWYIN MUÑOZ
DIRECTOR TECNICO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA



C/c: Archivo

Elaborado por:	Lic. Rosa castillo Ochoa
Revisado y Aprobado por:	Dr. Carlos Mawyin Muñoz
Fecha:	17/04/2013

Señora Doctora:

Rosario Zambrano

Directora de la Escuela de Graduados.

Facultad de Ciencias Médicas.

Universidad de Guayaquil

A su despacho.-

De mis consideraciones:

Comunico que he analizado el anteproyecto de Tesis presentado por la MD. Norma Mena Muñoz, como requisito previo para la obtención del grado de Especialista en Neurología, cuyo título es "EVALUACION DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON DOS FARMACOS ANTIEPILEPTICOS EN PACIENTES CON POCA RESPUESTA A LA MONOTERAPIA. SEGUIMIENTO DE UN AÑO. HOSPITAL REGIONAL 2 IESS DR. TEODORO MALDONADO CARBO" 2011-2012, el mismo cumple con los lineamientos metodológicos y de estilo requeridos por la Universidad para su aprobación.

Atentamente,


Dr. Rafael I. Aguirre N.
NEUROLOGO
Dr. Rafael Aguirre Navarrete C.M.G. 1243 R. S. 1720
INH 517
Coordinador de Postgrado de Neurología

Tutor de Tesis



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS

TÍTULO:

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON DOS
FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS EN PACIENTES CON POCA RESPUESTA
A LA MONOTERAPIA. SEGUIMIENTO DE UN AÑO. HOSPITAL
REGIONAL 2 IESS "DR. TEODORO MALDONADO CARBO"

POSTGRADISTA:

DRA. NORMA MENA MUÑOZ

TUTOR:

DR. RAFAEL AGUIRRE NAVARRETE

AÑO

2013

GUAYAQUIL – ECUADOR

RESUMEN

La epilepsia es una afección crónica caracterizada por la repetición de paroxismos debido a la activación súbita, simultánea y anormalmente intensa de un gran número de neuronas cerebrales. Estos paroxismos se traducen clínicamente por crisis epilépticas; siempre repentinas, con aspectos clínicos variables tanto generalizadas, parciales y las denominadas ausencias. La prevalencia de epilepsia activa se presenta aproximadamente en 5 – 10 personas por 1000 habitantes y una incidencia aproximada de 40–70 por cada 100.000 en los países industrializados y 100–190 por 100.000 en países de en vías de desarrollo. La base del tratamiento de la epilepsia son medicamentos anticonvulsivos iniciándose generalmente con mono terapia, sin embargo, hay un 30% de pacientes que no responde a ella, en este caso suele recurrirse a la asociación de dos o más fármacos antiepilépticos (FAE), recomendándose iniciar el tratamiento con biterapia. El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la efectividad del tratamiento con dos Fármacos antiepilépticos en pacientes con poca respuesta a la mono terapia en el Hospital regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" 2011 – 2012 al determinar la incidencia, combinación más efectiva y más frecuente de FAE, determinando los principales efectos indeseables y la relación del estado de mejoría al añadir nuevos antiepilépticos frente a los tradicionales mediante una investigación tipo descriptiva – correlacional, con un diseño no experimental, longitudinal - prospectivo. Se observó que el 73% de los pacientes presentó una mejoría en las crisis y la mejor combinación fue AVP + LMT ($88,0 \pm 19,1\%$), seguida por CBZ +LMT ($83,8 \pm 28,0\%$). El 44,4% de los pacientes tuvieron complicaciones, y el efecto indeseable más frecuente fue la somnolencia y los mareos.

Palabras clave: Epilepsia, Farmacología antiepiléptica, mono terapia, biterapia.

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic pathology characterized of repetitive paroxysms that are produced by the suddenly, simultaneously, abnormal intense activation of a group of neurons. These paroxysms are the epileptic seizures, with different clinical manifestations like generalized, partial, etc. The prevalence of Epilepsy around the world is about 5-10 per 1000 inhabitants, and an Incidence of approximately 40 – 70 per 100.000 people in high income countries and 100 – 190 per 100.000 people in low income countries.

Almost all the patients with newly diagnosed epilepsy begin treatment with Antiepileptic Drugs (AEDs) in monotherapy, however, there is a 30% of patients that continue to have seizures despite adequate trials of a range of licensed drugs used singly or in combination, these individuals are regarded as having refractory epilepsy, in this case, the association of two or more antiepileptic drugs (AEDs), in a combined treatment is the correct choice. The present study aims to evaluate the effectiveness of treatment with two AEDs in patients with poor response to monotherapy in the regional IESS Hospital "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" from 2011 to 2012 which will be determined by the incidence of this pathology, indicating the most effective combination of AEDs and the ones of more frequent use, determine the main effects and the intolerable side effects of improvement when adding new AEDs compared to traditional research through analytical type - descriptive, experimental design, retro - prospective, longitudinal patients treated for epilepsy with poor response to monotherapy. With the results of this research will recommend appropriate drug database management of these patients to decrease the crisis.

Keywords: Epilepsy, Pharmacology antiepileptic monotherapy, combination therapy.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	v
ABSTRAC	¡Error! Marcador no definido.
ÍNDICE GENERAL.....	vii
ÍNDICE DE CUADROS.....	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS	x
INTRODUCCIÓN	11
CAPÍTULO I.....	13
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
1.1 DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA.....	13
1.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN.....	14
1.3 JUSTIFICACIÓN	15
CAPÍTULO II	16
2. OBJETIVOS	16
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	16
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
2.3 HIPÓTESIS.....	16
2.4 VARIABLES Y LISTADO	17
2.4.1 VARIABLE INDEPENDIENTE.....	17
2.4.2 VARIABLE DEPENDIENTE	17
2.4.3 VARIABLES INTERVINIENTES.....	17
2.4.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	18
CAPÍTULO III.....	19
2. MARCO TEÓRICO.....	19
CAPÍTULO IV.....	44
3. MATERIALES Y MÉTODOS	44
3.1 MATERIALES	44
3.1.1 LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN	44
3.1.2 PERIODO DE LA INVESTIGACIÓN.....	44

3.1.3 RECURSOS UTILIZADOS	44
3.1.4 UNIVERSO Y MUESTRA	45
3.2 MÉTODOS	46
3.2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	46
3.2.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	46
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	47
4.1 RESULTADOS.....	47
4.2 DISCUSIÓN	72
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	75
5.1 CONCLUSIONES	75
5.2 RECOMENDACIONES	76
BIBLIOGRAFÍA	77

ÍNDICE DE CUADROS

No	Cuadro	Pág.
1	SEXO DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	42
2	EDAD DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	43
3	ANTECEDENTES PERSONALES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	44
4	CLASIFICACIÓN DE LOS ANTECEDENTES PERSONALES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	45
5	ANTECEDENTES FAMILIARES DE EPILEPSIA EN LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	46
6	EDAD DE INICIO DE LAS CRISIS DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	47
7	TIEMPO EN QUE HAN SUFRIDO CRISIS EPILÉPTICAS LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	48
8	CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS	49
9	TRATAMIENTO INICIAL ADMINISTRADO A LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	50
10	NÚMERO DE CRISIS MENSUALES CON EL TRATAMIENTO INICIAL	51
11	NUEVO TRATAMIENTO INTRODUCIDO PARA EL CONTROL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS	52
12	NÚMERO DE CRISIS MENSUALES A LOS DOS MESES DE INTRODUCIR EL NUEVO FÁRMACO	53
13	DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE CRISIS MENSUALES DE LOS PACIENTES	54
14	COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES AL RECIBIR EL NUEVO TRATAMIENTO	55
15	TIPOS DE COMPLICACIONES PRESENTADAS	56
16	PORCENTAJE DE MEJORÍA DE LAS CRISIS CONVULSIVAS	57
17	COMBINACIONES DE FÁRMACOS. TRATAMIENTO DE BASE Y NUEVO TRATAMIENTO	58
18	DISMINUCIÓN DE CRISIS SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS	59
19	PACIENTES SIN CRISIS CONVULSIVAS SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS	60
20	COMPLICACIONES SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS	61
21	PORCENTAJE DE MEJORÍA SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS	62

ÍNDICE DE GRÁFICOS

No	Gráfico	Pág.
1	SEXO DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	42
2	EDAD DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	43
3	ANTECEDENTES PERSONALES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	44
4	CLASIFICACIÓN DE LOS ANTECEDENTES PERSONALES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	45
5	ANTECEDENTES FAMILIARES DE EPILEPSIA EN LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	46
6	EDAD DE INICIO DE LAS CRISIS DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	47
7	TIEMPO EN QUE HAN SUFRIDO CRISIS EPILÉPTICAS LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	48
8	CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS	49
9	TRATAMIENTO INICIAL ADMINISTRADO A LOS PACIENTES DE LA MUESTRA	50
10	NÚMERO DE CRISIS MENSUALES CON EL TRATAMIENTO INICIAL	51
11	NUEVO TRATAMIENTO INTRODUCIDO PARA EL CONTROL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS	52
12	NÚMERO DE CRISIS MENSUALES A LOS DOS MESES DE INTRODUCIR EL NUEVO FÁRMACO	53
13	DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE CRISIS MENSUALES DE LOS PACIENTES	54
14	COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES AL RECIBIR EL NUEVO TRATAMIENTO	55
15	TIPOS DE COMPLICACIONES PRESENTADAS	56
16	PORCENTAJE DE MEJORÍA DE LAS CRISIS CONVULSIVAS	57
17	COMBINACIONES DE FÁRMACOS. TRATAMIENTO DE BASE Y NUEVO TRATAMIENTO	58
18	DISMINUCIÓN DE CRISIS SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS	59
19	PACIENTES SIN CRISIS CONVULSIVAS SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS	60
20	COMPLICACIONES SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS	61
21	PORCENTAJE DE MEJORÍA SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS	63

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una alteración del sistema nervioso central (SNC) caracterizada por un incremento y sincronización anormales de la actividad eléctrica neuronal, que se manifiesta con crisis recurrentes y espontáneas así como por cambios electroencefalográficos. Su tratamiento está basado en la administración de medicamentos antiepilépticos cuya selección se realiza de acuerdo a la clasificación de las crisis.

Alrededor de un 60-70% de los pacientes epilépticos se controlan con un solo fármaco. En este grupo de pacientes es indiscutible que la mono terapia es la mejor de las opciones. Las ventajas de la mono terapia son obvias: menos efectos secundarios, mayor adherencia al tratamiento, menor riesgo de interacciones farmacológicas y generalmente un menor coste.

A pesar de lo expuesto existe un grupo importante de pacientes epilépticos que no se controlarán después de haber recibido tratamiento en mono terapia con un fármaco antiepiléptico (FAE) indicado. Es en este grupo de pacientes donde se puede plantear si es más adecuado intentar varias mono terapias consecutivas o si hay lugar para la poli terapia en las primeras fases de la enfermedad.

Actualmente la poli terapia puede estar indicada en las primeras fases de la enfermedad. La justificación para ello es que un tercio de los pacientes siguen con crisis en mono terapia a dosis altas y por otro lado, la aparición de nuevos FAE con menos interacciones en las últimas dos décadas.

Según las recomendaciones realizadas por Stokes en Reino Unido 2007, registradas en la guía europea del National Institute for Clinical Excellence (NICE) británico, se recomienda tratar a los sujetos con un único fármaco antiepiléptico en monoterapia siempre que sea posible. Si el tratamiento inicial es ineficaz, se intentará utilizar otro antiepiléptico en mono terapia y solo el tratamiento en poli terapia se considerará cuando los intentos con fármacos

antiepilépticos en mono terapia no induzcan la ausencia de crisis. (STOKES, 2007)

Una revisión de Rufo en España, 2009, indicó que la poli terapia ha sido considerada por algunos autores como una forma de sobre tratamiento de la epilepsia que implica el uso innecesario de terapia combinada en pacientes que podrían ser tratados con un solo fármaco, lo que conlleva una alteración de la relación entre el beneficio y el riesgo de la intervención. (RUFO, 2009), en el mismo país Armijos 2006, indica que una poli terapia indiscriminada aporta escaso beneficio e incluso empeora las crisis del paciente. (ARMIJOS, 2007)

En un estudio de Martínez, 2012 en México realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velazco Suarez” informó que de los pacientes libres de crisis, el 47% (n = 30) utilizaba mono terapia, el 26% (n = 20) se encontraba utilizando dos fármacos antiepilépticos, mientras que sólo el 11% (n = 5) de los pacientes que utilizaban tres FAE se encontraba libre de crisis. Ningún paciente que tomaba cuatro FAE se encontraba sin crisis. (MARTÍNEZ, 2012)

Un estudio de Cuenca en Perú 2010 relacionó las características psicopatológicas y tipo de tratamiento farmacológico el mismo que dio como resultado puntuaciones más altas y diferencias significativas a favor del subgrupo de pacientes con epilepsia tratados con Poli terapia en las escalas clínicas de Hipocondría; Depresión; Histeria; Desviación Psicopática; Paranoia; Psicastenia; Esquizofrenia y Manía, como complicaciones del tratamiento. (CUENCA, 2010)
En Ecuador no se encontraron datos de estudios similares.

El presente estudio es de tipo Descriptivo - Correlacional con un diseño no experimental, Longitudinal -Retrospectivo con todos los pacientes tratados por epilepsia en el Hospital Regional 2 IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” en el periodo de marzo 2011 a marzo de 2012.

CAPÍTULO I

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA

La OMS en su reporte destaca que de los 40 millones de pacientes con epilepsia a nivel mundial, solo 6 millones reciben tratamiento médico adecuado. Los 34 millones restantes que habitan los países en desarrollo o subdesarrollados, solo consumen el 18% de los FAE; en cambio, 6 millones de enfermos con epilepsia que radican en los países del primer mundo, consumen el 82% de los FAE.

Es evidente, la necesidad de un manejo adecuado, donde se reconoce la conveniencia de iniciar el tratamiento antiepiléptico con mono terapia, hay un 30% de pacientes que no responde a una o varias mono terapias, y en ellos suele recurrirse a la asociación de dos o más FAE. Por otra parte, hay epilepsias especialmente resistentes al tratamiento farmacológico, en las que con mucha frecuencia se necesita recurrir a la poli terapia, por lo que cabe plantearse si no sería conveniente empezar el tratamiento directamente con biterapia.

Actualmente persisten las controversias sobre el uso de la poli terapia. A veces se da la paradoja de que algunos de los nuevos medicamentos antiepilépticos sólo se han evaluado en ensayos clínicos en poli terapia, en pacientes refractarios al tratamiento con fármacos antiepilépticos conocidos, y en consecuencia, únicamente se encuentra aprobado su uso en poli terapia y no se permite administrarlo en mono terapia.

Pero sólo se sabe que estos medicamentos son más eficaces que el placebo cuando se asocian al tratamiento previo, y no se dispone de datos relevantes acerca de si su eficacia depende de los otros fármacos antiepilépticos a los que se asocia, o si

hubiese sido más eficaz introducir un nuevo medicamento en mono terapia que administrar la asociación en estudio.

A pesar de la importancia de disponer de información precisa sobre si una asociación concreta, o una pauta determinada, es mejor que otra, apenas se han realizado estudios que comparen asociaciones entre sí, o que diluciden si ante un caso de epilepsia refractaria es más beneficioso el cambio a otro medicamento en mono terapia o la adición de un nuevo fármaco antiepiléptico al anterior, o si es aún mejor la introducción de una nueva asociación de alta eficacia que no incluya al fármaco o fármacos iniciales que no resultaron beneficiosos

1.2 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Cuál es el porcentaje de pacientes resistentes a la mono terapia en la muestra seleccionada y sus características clínicas?
- ¿Cuál es la relación de mejoría de los asociación de nuevos antiepilépticos frente a los tradicionales?
- ¿Existen efectos indeseables y factores de riesgo de complicaciones de los pacientes resistentes a la mono terapia?
- ¿Cuál es la combinación más efectiva y más frecuente para tratar la epilepsia?

1.3 JUSTIFICACIÓN

Al analizar la información existente sobre los beneficios de los antiepilépticos en poli terapia, las pruebas que podrían guiar su uso no son sólidas, los datos disponibles, manejados y analizados por expertos, deberían permitir una aproximación prudente y razonada para tomar decisiones en esta área de la terapéutica, por esta razón es conveniente realizar este estudio, puesto que servirá evidenciar el uso de FAE en poli terapia.

En el Hospital Regional 2 IESS “Dr. Teodoro Maldonado Cabo”, recibe aproximadamente 500 pacientes epilépticos al año, quienes serán los beneficiarios directos del estudio.

Los resultados de la investigación permitirán, basados en evidencia científica, establecer los criterios de manejo farmacológico adecuado de estos pacientes para la disminución de crisis epilépticas y que pacientes realmente podrán ser considerados como crisis de difícil control o refractarias después del seguimiento.

Este estudio permite actualizar la información teórica luego de un seguimiento retro y prospectivo de los pacientes sobre el uso de un nuevo FAE; asociándolo al fármaco que actualmente está tomando, lo que se justifica su elaboración

Junto a lo expuesto, se agrega la información de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes epilépticos, lo que servirá de punto de apoyo a nuevas investigaciones en esta población.

CAPÍTULO II

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad del tratamiento con la asociación de dos fármacos antiepilépticos (levetiracetam – lamotrigina) en pacientes con poca respuesta a la monoterapia en el Hospital regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" 2011 – 2012

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las características clínicas de los pacientes con crisis epilépticas resistentes a la monoterapia.
2. Relacionar el estado de mejoría al asociar nuevos fármacos antiepilépticos frente a los tradicionales.
3. Determinar la incidencia de complicaciones e Identificar los principales efectos indeseables al introducir el nuevo fármaco
4. Valorar la combinación más efectiva y más frecuente de Fármacos antiepilépticos administrada a los pacientes estudiados.

2.3 HIPÓTESIS

La administración de la adición de dos fármacos antiepilépticos en pacientes con poca respuesta a la mono terapia disminuye considerablemente el número de crisis epilépticas y por consiguiente su mejoría clínica.

2.4 VARIABLES Y LISTADO

2.4.1 VARIABLE INDEPENDIENTE

- Administración de la adición de dos fármacos antiepilépticos.

2.4.2 VARIABLE DEPENDIENTE

- Número de crisis epilépticas al mes
- Mejoría clínica

2.4.3 VARIABLES INTERVINIENTES

- Edad
- Sexo
- Tiempo de inicio de la crisis
- Tiempo de tratamiento
- Frecuencia del tratamiento
- Hábitos tóxicos
- Fármaco utilizado

2.4.4 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Dimensiones	Indicadores	Técnica
VARIABLES INDEPENDIENTES				
Administración de la adición de dos fármacos antiepilépticos.	Uso simultaneo de dos Fármacos antiepilépticos que no mejoran al recibir mono terapia tradicional	Tipo de FAE	Tratamiento tradicional - AVC - EPAMIN - CBZ Nuevo tratamiento - LVC - LMT	Hoja de recolección de datos – tipo de fármacos utilizados y asociación de nuevos fármacos
VARIABLES DEPENDIENTES				
Número de Crisis epilépticas y mejoría clínica	Episodios de crisis epilépticas que el pacientes sufre al mes	Duración de la crisis Frecuencia mensual	- Sin crisis - 1 – 2 - 3 – 4 - Más de 4	Hoja de recolección de datos – evaluación de las crisis anteriores y posteriores al uso de la asociación de los nuevos fármacos
VARIABLES INTERVINIENTES				
Edad	Tiempo cronológico de vida	>= 13 años <=70 años	<= 20 -21- 30 - 31 -40 - 41 – 50 - 51 – 60 - Más de 60	Hoja de recolección de datos
Sexo	Sexo biológico de pertenencia	Masculino Femenino	Masculino Femenino	Hoja de recolección de datos
Inicio de la crisis	Tiempo cronológico de vida en que empezó la crisis	Años	<= 20 -21- 30 - 31 -40 - 41 – 50 - 51 – 60 - Más de 60	Hoja de recolección de datos

CAPÍTULO III

2. MARCO TEÓRICO

ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Los estudios que permitan la interacción entre fármacos antiepilépticos en pacientes con poca respuesta a la mono terapia son escasos, especialmente por el tipo de planteamiento que se ha especificado.

Herranz J (2009) en una revisión teórica indica: que aunque resulta conveniente iniciar el tratamiento antiepiléptico con mono terapia, su puede considerar un 30% de pacientes que no van a responder a este tratamiento por lo que en ellos suele recurrirse a la asociación de dos o más fármacos antiepilépticos. Por otra parte, También existen tipos de epilepsias que son muy resistentes al tratamiento farmacológico en las que con mucha frecuencia es necesario recurrir a la poli terapia. (Herranz, 2009)

La adecuada aplicación de los conocimientos de la farmacología clínica al seleccionar las asociaciones de FAE que puedan ser de beneficio para los pacientes, debe aumentar la eficacia sin incrementar la toxicidad, por lo que se deben evitar aquéllas que puedan ser perjudiciales. Este tipo de tratamiento tiene como finalidad aunar mecanismos de acción complementarios, los que deben actuar en determinado tipo de crisis y evitar la toxicidad aditiva y los efectos no deseados. (Herranz, 2009)

En la *Guía para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia* se indica: **que alrededor del 60 y el 70 % de los pacientes que presentan crisis epilépticas en países desarrollados logran la remisión en el largo plazo debido al tipo de tratamiento que utilicen.** (Politerapia con fármacos antiepilépticos, 2009)

Como lo indicó Herranz, un porcentaje alto de estos pacientes permanecen libres de crisis con el primer o segundo fármaco usado en mono terapia y se aconseja el

uso de poli terapia solo en el caso de que ésta fracasara, donde es viable utilizar las asociaciones de fármacos antiepilépticos, agregando un nuevo fármaco al que actualmente se le administra al paciente.

En esta guía se resume que esta práctica que ha sido usada ampliamente en las dos últimas décadas se basa principalmente en la creencia de que aumentan los efectos secundarios al utilizar más de un fármaco.

Deckers en 2001, al realizar un estudio multicéntrico reciente, aleatorizado y doble ciego, donde fueron incluidos 130 pacientes con diagnóstico de crisis parciales o generalizadas tónico-clónicas que no habían sido tratados previamente, donde se compararon la mono terapia con carbamazepina con la poli terapia con carbamazepina y ácido valproico, centrado primariamente en la tolerabilidad, no se pudieron encontrar diferencias significativas ni en los efectos secundarios neurológicos o sistémicos ni en la eficacia. (Deckers, 2001)

Las ventajas del tratamiento antiepiléptico con un solo fármaco radican en el cumplimiento terapéutico, el cual incide en un menor coste y logra disminuir la teratogénesis y las interacciones farmacológicas, debido a esto los expertos coinciden en que se debe iniciar siempre el tratamiento antiepiléptico en un régimen de mono terapia. (Brodie, 2002; 58)

Herraz (2008) en los protocolos actualizados de la Asociación española de Pediatría presentó indicaciones para aplicar terapia antiepiléptica asociando dos fármacos cuando el primer fármaco antiepiléptico es ineficaz o produce efectos adversos intolerables,

Según sus indicaciones, al aplicar poli terapia, si el segundo antiepiléptico es eficaz, debe ser reducida progresivamente la dosis del primero hasta su anulación.

Cuando fracasan dos o tres fármacos en mono terapia, se asocian dos antiepilépticos, ajustando las dosis de ambos en función de las interacciones que puedan producirse. (Herraz, 2008)

Herraz indica que las normas básicas de la poli terapia razonada son las siguientes:

- no administrar más de 2 fármacos simultáneamente; asociar antiepilépticos con diferentes mecanismos de acción,
- asociar fármacos con espectros de acción complementarios, evitar la asociación de fármacos con interacciones farmacocinéticas,
- evitar asociación de antiepilépticos con interacciones farmacodinámicas negativas,
- asociar fármacos antiepilépticos con interacciones farmacodinámicas positivas, y controlar las interacciones mediante la determinación de los niveles plasmáticos de ambos fármacos,

Uno de los estudios más extensos sobre la asociación de fármacos de primera generación y segunda, ha sido la de Armijos, en colaboración con Herraz (2007) en el cual se identificaron algunas asociaciones beneficiosas. (Armijos, 2007)

Ácido valproico + lamotrigina

Armijos realizó una amplia revisión bibliográfica de la cual se pudieron extraer las siguientes conclusiones:

Mayor eficacia de la asociación de VPA + lamotrigina (LTG) respecto a la monoterapia en

- el tratamiento de las ausencias,
- de las mioclonías y
- de las crisis parciales.

Epilepsia idiopática generalizada con ausencias refractarias desaparición de las ausencias en el 64%

Se observó una mayor respuesta a LTG y VPA que la asociación con CBZ, PHT, al retirar el VPA empeoraron las crisis, lo que hubiera podido atribuirse a la desaparición de la acción inhibidora del VPA, que redujo el nivel de LTG.

En pacientes con epilepsia parcial, y con generalizada, resistentes a CBZ, PHT y VPA, y resistentes a dosis máximas de LTG en monoterapia, se asoció VPA y desaparecieron las crisis en el 21% de los pacientes, con un aumento en el período sin crisis de 2,1 a 6,2 meses.

La LTG inhibe los canales de sodio y el VPA tiene múltiples mecanismos. Los dos tienen amplio espectro y diferentes perfiles de toxicidad.

El VPA aumenta tres veces los niveles de LTG, pero, además, parece que hay una interacción farmacodinámica, ya que en algunos de los estudios comentados, la eficacia aumenta a pesar de que la dosis de LTG se ajustó para tener niveles similares o inferiores a los de la monoterapia.

El VPA y la LTG se consideran fármacos de elección para el tratamiento de las ausencias y de las crisis parciales, y su asociación se ha recomendado para el tratamiento de las ausencias y de otros tipos de crisis

El principal problema de esta asociación es la mayor frecuencia de exantemas por LTG que parece observarse cuando se utiliza en pacientes tratados con VPA, y el temblor incapacitante de manos descrito en algunos pacientes. También se ha sugerido que puede haber un riesgo mayor de efectos teratógenos.

Carbamacepina/oxcarbacepina/fenitoína+gabapentina/levetiracetam/pregabalin

La CBZ, la OXC y la PHT son inhibidores de canales de sodio, mientras que la GBP, el LEV y la PGB actúan por otros mecanismos. Además, sus perfiles de toxicidad son diferentes.

Su asociación con GBP, LEV o PGB podría ser útil en el tratamiento de las crisis parciales resistentes a la monoterapia por dos motivos: tienen mecanismos de acción diferentes y no tienen interacciones farmacocinéticas, ya que la GBP, la PGB y el LEV se eliminan principalmente por el riñón y no son inducibles. Teóricamente podrían ser asociaciones más adecuadas que la asociación de CBZ + VPA, pero por el momento no hay datos clínicos que sustenten esta hipótesis.

A continuación se revisan diferentes conceptos relacionados a la epilepsia:

2.1 EPILEPSIA - GENERALIDADES

La Epilepsia es una enfermedad crónica y recurrente producida por descargas eléctricas que se originan en el cerebro.

La definición de Fleni, indica que **“Se considera crisis epiléptica a cada uno de los eventos de descargas hipersincrónicas cuyas manifestaciones pueden ser motoras, sensitivas, sensoriales, autonómicas, y/o psíquicas. Se puede presentar dentro de un síndrome epiléptico o ser la manifestación de una anomalía cerebral.”** (FLENI, 2007)

Con respecto a las manifestaciones de la Epilepsia, estas son múltiples y dependen que área del cerebro se encuentre afectada, por lo que se han ideado diferentes clasificaciones según que el compromiso sea focal (frontal, temporal, parietal, occipital) o generalizado. En el caso de la Epilepsia Focal se debe tener en cuenta la alteración o no de la conciencia y su posible generalización, así como el tiempo de la crisis y su recuperación. (SEMMEST, 2007)

2.2 ETIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

Es importante conocer la etiología de las crisis para cada grupo de edad. La mayoría de las epilepsias idiopáticas comienzan antes de los 20 años. En la lactancia predominan la hipoxia perinatal, los trastornos genéticos y las malformaciones como entidades causales, en la infancia. (MALDONADO, 2010)

En la adolescencia las epilepsias idiopáticas, infecciones y traumatismos, en los adultos las secundarias a traumatismo craneoencefálico, alcohol y tumores cerebrales, siguiendo un patrón causal parecido a medida que aumenta la edad, aumentando la frecuencia de crisis secundarias a una cicatriz isquémica cerebral de forma paralela a la edad del paciente.

2.3 FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

Las crisis epilépticas son el fenómeno clínico resultante de una hiperexcitabilidad neuronal anormal. Una crisis epiléptica es un disturbio intermitente y estereotipado de la conciencia, comportamiento, emoción, función motora, percepción o sensación, derivado de una súbita, ocasional y excesiva descarga neuronal. (PERENO, 2010)

La epilepsia es la condición que se establece cuando estas crisis son recurrentes a lo largo del tiempo. En la actividad epiléptica existe una descarga anormal e hipersincronica de una población neuronal. Estas descargas eléctricas se producirían por un desbalance en los mecanismos excitatorios e inhibitorios cerebrales. Este hecho podría estar asociado a una disminución de los mecanismos inhibitorios centrales o a un aumento en la actividad ex citatoria.

2.4 CLASIFICACIÓN DE LA EPILEPSIA

En el 2001 la ILAE planteó los cinco ejes, para la clasificación de la epilepsia (BUSTOS, 2009)

Ejes:

- 1: semiología de las crisis.
- 2: clasificación de las crisis.
- 3: síndrome.
- 4: etiología.
- 5: psicosocial.

En 2009, en Budapest, se hizo una revisión del listado de síndromes divididos en dos grupos: los que son de origen genético (poligénico), dentro de los cuales se plantean como un subgrupo las canalopatías, y aquéllos con pobre componente genético, y se estableció la diferencia entre síndromes epilépticos y las epilepsias (ILAE, 2009)

Llama la atención la ausencia del reconocimiento de las epilepsias reflejas, como una condición de riesgo genético que confiere características diferentes de evolución y respuesta a los tratamientos.

2.4.1 PROPUESTA DE LA LIGA CENTRAL CONTRA LA EPILEPSIA (LICCE)

Desde hace varios años, en la LICCE de Bogotá se ha trabajado en el diseño de una herramienta que, con base en las clasificaciones de la ILAE, sirviera para hacer el enfoque diagnóstico del paciente de una manera rápida, sencilla y lo más exacta posible.

La propuesta se basa en la convicción de que la epilepsia, más que una enfermedad, es una condición con origen genético o epigenético, y de acuerdo con la gravedad se hace el diagnóstico para poder definir su tratamiento y establecer el pronóstico.

2.5 TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

2.5.1 TRATAMIENTO MÉDICO

El primer tratamiento médico eficaz en el control de la epilepsia se basaba en la utilización de depresores no específicos del SNC. Sir Charles Locock introduce los bromuros en la mitad del siglo XIX y el fenobarbital fue adaptado en 1912 después de las observaciones de Hauptmann. Actualmente han surgido una serie de nuevos antiepilépticos que intentan incrementar la eficacia del tratamiento y reducir los efectos secundarios.

Son tres los mecanismos principales de actuación de los fármacos anticomociales, sin embargo tal vez cada fármaco actúa a varios niveles:

Aumento de la inhibición sináptica mediada por el GABA. En presencia del GABA, el receptor GABA_A, se abre y se produce un flujo de iones cloro que aumentan la polarización de la membrana. Existen fármacos que disminuyen el

metabolismo del GABA (ácido valproico, vigabatrina) y otros actúan sobre el receptor GABA_A (barbitúricos, benzodiacepinas, felbamato, topiramato).

Inhibición de los canales de iones sodio (hidantoínas, carbamazepina, ácido valproico, lamotrigine, felbamato, topiramato, zonisamide) y del calcio (pentobarbital). Algunos también actúan sobre los receptores del glutamato.

Reducción o inhibición del flujo de calcio a través de los canales de calcio tipo T (principal mecanismo de los fármacos que controlan las crisis de ausencia): ácido valproico, etoxusimida, trimethadiona, zonisamida.

Los aspectos farmacológicos más relevantes de la primera y segunda generaciones de DAE se mencionan a continuación, se presentan los nombres genéricos de cada una de ellas, así como su abreviatura y un ejemplo de nombre comercial.

2.5.1.1 FENOBARBITAL (FB)

La acción antiepiléptica de los barbitúricos y específicamente del FB fue descubierta en 1912 por Hauptman, al observar que los pacientes epilépticos bajo tratamiento con FB como hipnótico presentaban menos crisis convulsivas, por esta razón su utilización terapéutica se amplió con rapidez y fue el antiepiléptico principal hasta que se descubrió la difenilhidantoína (DFH).

El mecanismo de acción exacto del FB se desconoce. Su capacidad en concentraciones terapéuticas para reducir los efectos excitadores del glutamato y aumentar los efectos inhibidores del GABA pueden ser importantes para su actividad anticonvulsivante, ya que suprime las descargas repetitivas de alta frecuencia en las neuronas en cultivo mediante una acción en la conductancia del Na⁺, pero sólo con altas concentraciones.

También con altas concentraciones bloquea algunas de las corrientes de Ca²⁺ (tipos N y L). El FB se fija a un sitio regulador alostérico en el receptor GABA-benzodiacepina, y potencia la corriente regulada por los receptores de GABA mediante la prolongación de la abertura de los canales del Cl.

El FB también bloquea las respuestas excitatorias inducidas por el glutamato, principalmente las mediadas por la activación del receptor AMPA.

La absorción del FB por vía oral (VO) es completa aunque lenta. El 40% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas y los niveles máximos del FB en el plasma se alcanzan de 8 a 12 h después de la administración oral. Hasta un 25% de la dosis es eliminada sin alterarse por vía renal.

La vida media plasmática es de aproximadamente 100 h en los adultos, algo más prolongada en los neonatos y más corta y variable en los niños, por lo que se requieren semanas para alcanzar el estado estable. La concentración plasmática que se recomienda para el control de la epilepsia es de 10 a 35 mg/mL y 15 mg/mL es el mínimo para la profilaxis contra las convulsiones febriles.

El FB es un agente efectivo contra las crisis tónico-clónicas generalizadas y parciales. Dado que es posible la existencia de toxicidad significativa que se manifiesta en la conducta a pesar de la ausencia de signos evidentes de acción tóxica, debe evitarse mantener a los enfermos, especialmente a los niños, con dosis excesivas de FB. La administración simultánea de ácido valproico puede elevar hasta un 40% los niveles plasmáticos del FB.

El efecto indeseable más frecuente del FB es la sedación y se presenta en alguna medida en todos los enfermos luego de iniciado el tratamiento, pero durante la medicación crónica se desarrolla tolerancia. Cuando la dosificación es excesiva se produce nistagmo, ataxia y vértigo. En ocasiones el FB produce irritabilidad e hiperactividad en los niños y agitación y confusión en los ancianos.

En un porcentaje bajo de enfermos se observa exantema escarlatiforme o morbiliforme junto con otras manifestaciones de alergia al compuesto. La hipoprotrombinemia con hemorragia se ha presentado en recién nacidos cuyas madres habían recibido FB durante el embarazo. Durante la terapia crónica de la epilepsia con FB se producen anemia megaloblástica que responde al folato y osteomalacia que responde a altas dosis de vitamina D.

2.5.1.2 FENITOÍNA (FNT) (HIDANTOÍNA) O DIFENILHIDANTOÍNA (DFH)

Es el fármaco primario para todos los tipos de epilepsia excepto para las crisis de ausencia.

La FNT fue sintetizada en 1908 por Biltz y se estudió en relación con su capacidad como hipnótico. En 1938 se introdujo para el tratamiento de la epilepsia cuando se descubrió su actividad anticonvulsionante.

La FNT ejerce actividad antiepiléptica sin causar depresión general del SNC. Por lo general se observa buena correlación entre la concentración plasmática total del fármaco y el efecto clínico. Es capaz de limitar el desarrollo de la actividad máxima de las crisis y de reducir la propagación de éstas desde el foco activo.

El control de las crisis generalmente se obtiene con concentraciones superiores a 10 mg/mL. Concentraciones plasmáticas por arriba de 20 mg/mL, producen nistagmo, ataxia o signos de excitación y en niveles letales (40 mg/mL) causa rigidez de decerebración. La vida media varía de 12 a 36 h, con un promedio de 24 h para la mayoría de los individuos que se encuentran dentro del intervalo terapéutico bajo a medio.

Con relación al mecanismo de acción, se sabe que la FNT ejerce un efecto estabilizador sobre las membranas excitables de diversas células, incluyendo neuronas y miocitos cardiacos. Puede reducir los flujos de reposo de Na⁺ así como las corrientes de este ion que fluyen durante los potenciales de acción o la despolarización inducida químicamente. Estos últimos efectos probablemente se deban a la inhibición de los canales de Na⁺ voltaje dependientes.

La inhibición de las corrientes de Na⁺ inducida por la FNT depende del voltaje y la frecuencia y en esto es similar a la acción de los anestésicos locales. Cuando las concentraciones terapéuticas superan las 10 mM, la FNT afecta otros aspectos de la excitabilidad de la membrana como son: el retardo de la activación de las corrientes de K⁺ hacia el exterior durante los potenciales de acción de los nervios,

lo que hace que el período refractario sea mayor. Inhibe la entrada de Ca^{2+} y la potenciación postetánica entre otros.

Las características farmacocinéticas de la FNT están afectadas por su limitada solubilidad en agua, incluso en el intestino, sin embargo es bien absorbida cuando se administra por VO. Cuando se inyecta intramuscularmente (IM), la FNT se precipita en el sitio de inyección y su absorción es lenta e irregular.

Alrededor del 80-90% del contenido plasmático se une a las proteínas, especialmente a la albúmina. Ciertas drogas como los salicilatos, fenilbutazonas, valproato y tolbutamida inhiben competitivamente la unión con las proteínas plasmáticas y la administración concurrente de cloranfenicol, anticoagulantes, disulfiram, isoniazida, cimetidina o ciertas sulfonamidas pueden incrementar la concentración de FNT en el plasma, reduciendo su metabolismo.

La carbamazepina estimula el metabolismo de la FNT y causa disminución en la concentración de esta última. La FNT incrementa la depuración de teofilina y sus propias concentraciones también son reducidas cuando se administran ambos agentes en forma conjunta. La interacción entre FNT y FB es variable. El etanol puede incrementar la biotransformación de la FNT por inducción del sistema enzimático microsomal hepático. La FNT estimula el metabolismo de los corticosteroides y puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos orales.

Los efectos tóxicos de la FNT dependen de la vía de administración, la duración de la exposición y la dosis. Cuando se administra por vía intravenosa (IV) con una velocidad excesiva para el tratamiento de emergencia del estado epiléptico, los signos tóxicos más notables son arritmias cardíacas con hipotensión o sin ella y depresión del SNC. Estas complicaciones se reducen mediante la administración lenta de soluciones diluidas del fármaco.

La administración IV de FNT no debe exceder los 50 mg/min para adultos y debe ser bien diluida en solución fisiológica para reducir la irritación venosa local que se debe a la alcalinidad de las soluciones del fármaco. La sobredosis oral aguda causa principalmente signos atribuibles al cerebelo y sistema vestibular; las dosis

altas causan atrofia cerebelar pronunciada. Los efectos indeseables incluyen: vértigo, ataxia, cefalea, diplopía y nistagmo pero no sedación.

El hirsutismo es un efecto molesto en mujeres jóvenes, así como la hiperplasia gingival. La acción tóxica asociada con la medicación crónica también incluye efectos cerebelosos-vestibulares relacionados con la dosis además de otros efectos sobre el SNC como son confusión, alteraciones en la conducta, mayor frecuencia de crisis, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica.

Se ha observado aumento en la incidencia de malformaciones fetales (principalmente paladar hendido) en niños nacidos de madres epilépticas bajo tratamiento con DFH.

La eliminación de la FNT depende de la dosis y es por vía renal, está relacionada con las características físicas del paciente y la edad, ya que en niños se elimina más rápido y por consiguiente la vida media es más corta.

2.5.1.3 BENZODIAZEPINAS (BZD)

Las BZD se desarrollaron en los años treinta, pero su uso clínico comenzó en la década de los 60 con la introducción del clordiazepóxido, seguido con rapidez por el diazepam (valium) y el nitrazepam.

En el tratamiento de la epilepsia, seis benzodiazepinas desempeñan funciones importantes. El diazepam aplicado IV tiene un papel bien definido en el manejo del estado epiléptico tónico-clónico generalizado. El lorazepam (ativan), según algunos estudios, cuando se administra IV es más eficaz y tiene una acción más prolongada que el diazepam en el tratamiento del estado epiléptico.

El clonazepam (rivotril) es un fármaco de acción prolongada con eficacia contra las crisis de ausencia. Es una de las DAE más potentes. También es eficaz en algunos casos de convulsiones mioclónicas, y se ha propuesto utilizarlo en los espasmos infantiles. La dosis máxima tolerada debe oscilar entre 0.1 a 0.2 mg/kg, pero pueden ser necesarias muchas semanas de incremento gradual de la dosis

diaria para lograr estas dosis en algunos pacientes. Las concentraciones sanguíneas terapéuticas suelen ser menores de 0.1 mg/mL.

El clorazepato dipotásico (tranxene) es útil como coadyuvante para el tratamiento de las convulsiones parciales complejas en los adultos. El nitrazepam se utilizó especialmente para los espasmos infantiles y las convulsiones mioclónicas. El clobazam (frisium) se usa ampliamente en diversos tipos de convulsiones. Tiene una vida media de 18 h y es eficaz a dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día.

Se considera que las acciones anticonvulsivantes de estos agentes, así como otros efectos que producen en dosis no sedantes, se deben en gran parte a la capacidad que tienen de estimular el aumento en la conductancia del Cl⁻ inducido por el GABA. Otros mecanismos por los cuales las BZD reducen la excitabilidad neuronal son: el aumento en las conductancias de K⁺ dependientes de Ca²⁺ y la acumulación de adenosina.

En general las BZD son bien absorbidas, se distribuyen ampliamente, se metabolizan en alto grado con muchos metabolitos activos y las concentraciones plasmáticas usualmente llegan al máximo entre 1 y 4 h. El diazepam y el lorazepam se distribuyen de manera rápida y extensa en todos los tejidos, con volúmenes de distribución de entre 1 y 3 L/kg.

El inicio de la acción también es muy rápido; sin embargo la depuración corporal total del fármaco precursor y los metabolitos es lenta, lo que corresponde a vidas medias de 20 a 40 h. Puede producirse depresión cardiovascular y respiratoria después de la administración IV de BZD, especialmente si se han administrado otros anticonvulsivos o depresores centrales previamente.

Las concentraciones plasmáticas terapéuticas del clonazepam varían entre 5 y 70 ng/mL. Para el estado epiléptico, el diazepam se administra IV con una velocidad no mayor de 5 mg/min. La dosis usual para adultos es de 5 a 10 mg, según sea necesario y puede repetirse con intervalos de 10 a 15 min, hasta una dosis máxima de 30 mg. Si es necesario, este régimen puede repetirse luego de 2 a 4 h, pero no deben administrarse más de 100 mg en un periodo de 24 h.

También se puede utilizar una infusión de 20 mg de diazepam durante 10 minutos o hasta que cese la crisis. El principal efecto secundario de estos compuestos es la sedación. La somnolencia y letargia tienden a desaparecer con la administración continuada. La incoordinación muscular y la ataxia son menos frecuentes. Otros efectos secundarios son: hipotonía, disartria y mareos.

Las alteraciones en la conducta como son agresión, hiperactividad, irritabilidad y dificultad en la concentración pueden ser problemáticas especialmente en los niños, así como el aumento en las secreciones salival y bronquial.

También se han registrado tanto anorexia como hiperfagia. A veces las crisis se exacerbaban y puede precipitarse el estado epiléptico si el agente se suspende bruscamente. El clonazepam es útil en la terapia de las crisis de ausencia y en las crisis mioclónicas en niños. Sin embargo, luego de 1 a 6 meses de administración usualmente se desarrolla tolerancia a sus efectos antiepilépticos. El clorazepato es efectivo junto con otros fármacos para el tratamiento de las crisis parciales.

2.5.1.4 CARBAMAZEPINA (CBZ)

Es un fármaco cuya estructura química está relacionada con los antidepresivos tricíclicos como la imipramina. Fue sintetizada en 1957. Clínicamente se utilizó para tratar la epilepsia a partir de 1959 en Europa. Blom demostró su eficacia para la neuralgia del trigémino en el año de 1962.

En 1963 el fármaco fue considerado como antiepiléptico en Suiza. Un año después Charlin demostró la eficacia del fármaco para el tratamiento de varios tipos de dolor (tabético, posherpético, etc). En los Estados Unidos la droga fue registrada para el uso de la neuralgia del trigémino en 1968 y para la epilepsia hasta 1974. En Canadá estos registros sucedieron en 1969 y 1973 respectivamente.

La CBZ tiene un perfil similar al de la DFH.

Es considerado como uno de los primeros fármacos usados para el tratamiento de la epilepsia en Europa y Estados Unidos. Es útil en el tratamiento de la epilepsia

parcial simple y compleja, así como en la secundariamente generalizada (crisis tónico-clónicas generalizadas) y en los síndromes epilépticos, pero no parece ser benéfica en el tratamiento de la epilepsia de tipo ausencia. Además puede producir respuestas terapéuticas en enfermos con trastorno bipolar (maniaco-depresivos).

La CBZ y la DFH prácticamente tienen acciones idénticas sobre los canales de Na^+ . Se piensa que ambas producen una inhibición diferencial de descargas de alta frecuencia en los focos epilépticos y alrededor de ellos con una interrupción mínima del tránsito neuronal normal.

Las características farmacocinéticas están influidas por su limitada solubilidad en agua y por la capacidad de muchas DAE, incluyendo la propia CBZ, de incrementar su conversión en un metabolito activo por las enzimas oxidativas hepáticas. La CBZ es bien absorbida.

Las concentraciones máximas suelen lograrse entre 6 y 8 h después de su administración. La vida media plasmática es de 30 h cuando se da una sola dosis, y alrededor de 15 h cuando se administra repetidamente. Menos del 3% del fármaco se recupera en la orina como compuesto original o epóxido. No existe una relación simple entre la dosis de CBZ y las concentraciones plasmáticas del fármaco. Las concentraciones terapéuticas oscilan entre 6 y 12 mg/mL.

Cuando los niveles en plasma superan los 9 mg/mL, los efectos secundarios atribuibles al SNC son frecuentes. El FB, la DFH y el valproato pueden aumentar el metabolismo de la CBZ. La CBZ puede estimular la biotransformación de la DFH, de anticonceptivos, warfarina y corticosteroides, así como la conversión de primidona a FB, por lo que se recomienda no combinar la administración de la CBZ con otras drogas, principalmente las antiepilépticas.

La administración de CBZ también puede disminuir las concentraciones de valproato administrado en forma concurrente. La CBZ reduce la concentración plasmática y el efecto terapéutico del haloperidol. El metabolismo de la CBZ puede ser inhibido por el propoxifeno y la eritromicina. La CBZ posee efectos

antidiuréticos que a veces están asociados con concentraciones reducidas de hormona antidiurética.

2.1.5.5 ÁCIDO VALPROICO O VALPROATO DE SODIO (VPA)

Fue sintetizado por Burton desde 1882 y hasta 1962 no se le conocía algún efecto terapéutico. Las propiedades antiepilépticas de este agente fueron descubiertas accidentalmente cuando se empleaba como vehículo de otros compuestos que eran estudiados en busca de actividad antiepiléptica.

En 1964, Carraz efectuó los primeros estudios clínicos con VPA y este compuesto se introdujo comercialmente primero en Francia en 1967 y en los Estados Unidos su empleo se autorizó en 1978. Desde entonces ha sido útil en el tratamiento de la epilepsia primaria generalizada, sobre todo en aquélla de tipo ausencia.

Las hipótesis actuales acerca del mecanismo de acción del VPA se han centrado en las posibles interacciones con canales de Na⁺ sensibles a voltaje. Sin embargo, diversos estudios han demostrado concentraciones elevadas de GABA en el encéfalo después de la administración de VPA, aunque permanece incierto el mecanismo de este incremento. Se ha descrito un efecto del VPA que facilita la acción de la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), la enzima responsable de la síntesis del GABA.

Recientemente se describió que un efecto inhibitorio en el transportador GAT-1 del GABA puede contribuir a la acción anticonvulsiva del VPA. En concentraciones muy altas, el VPA inhibe la GABA transaminasa en el encéfalo, lo que incrementa las concentraciones de GABA por el bloqueo de la conversión de GABA a semialdehído succínico.

El VPA reduce el contenido de aspartato en el encéfalo de los roedores, pero se desconoce la importancia de este efecto con respecto a su acción anticonvulsiva. En concentraciones altas, se ha demostrado que el VPA aumenta la conductancia del K⁺ en la membrana. Más aún, las concentraciones bajas de VPA tienden a hiperpolarizar los potenciales de membrana.

Estos datos han llevado a especular que el VPA puede ejercer su acción mediante un efecto directo sobre los canales de K⁺ de la membrana. Por todo lo anterior, se piensa que el amplio espectro de acción del VPA se deba a más de un mecanismo molecular. Y aún no se explica su acción contra los ataques de ausencia.

El VPA es el mejor fármaco para controlar ciertos tipos de convulsiones mioclónicas.

Es eficaz en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, en especial para aquellas que son principalmente generalizadas, y en las crisis de ausencia.

El VPA es absorbido rápida y completamente cuando se administra VO. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan luego de 1 a 4 h, aunque puede tardar varias horas si el agente se administra en tabletas con capa entérica o es ingerido con los alimentos.

El VPA es biotransformado y algunos de sus metabolitos son los que se excretan por orina o heces. Las dosis de 25 a 30 mg/kg/día pueden ser adecuadas en algunos pacientes, pero otros pueden requerir 60 mg/kg o incluso más. La vida media es de 9 a 18 h pero es más corta en sujetos que toman otros agentes antiepilépticos. Las concentraciones plasmáticas terapéuticas son de alrededor de 30 a 100 mg/mL.

Sin embargo, la correlación entre esta concentración y la eficacia no siempre es buena. Las concentraciones plasmáticas de FB se elevan hasta un 40% cuando se administra VPA en forma simultánea. El VPA inhibe el metabolismo de la DFH, el FB y la CBZ, lo que origina mayores concentraciones de equilibrio de estos fármacos.

La administración de VPA con clonazepam se ha asociado para los casos de estado epiléptico de ausencia. La inhibición del metabolismo del FB puede ocasionar que las concentraciones del barbitúrico aumenten precipitadamente, lo que genera estupor o coma.

Los efectos secundarios más comunes del VPA son síntomas gastrointestinales transitorios como anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal y agruras. Los efectos sobre el SNC incluyen sedación, ataxia y temblor, estos síntomas se producen con poca frecuencia y usualmente responden a la disminución de la dosis. En pocas ocasiones se han observado erupciones, alopecia y estimulación del apetito.

Tiene varios efectos sobre la función hepática, por lo que se recomienda la vigilancia cuidadosa mediante las pruebas enzimáticas correspondientes. Otras DAE administradas en forma concurrente pueden incrementar la formación de intermediarios tóxicos del metabolismo del VPA y ejercer efectos hepatotóxicos independientes. Este tipo de interacción también puede ocurrir con otros agentes potencialmente hepatotóxicos, como los salicilatos.

La hepatitis fulminante no siempre se encuentra precedida por pruebas anormales de la función hepática, lo cual hace difícil su detección temprana. También se han asociado frecuentemente pancreatitis aguda e hiperamonemia con la utilización del VPA. Otra respuesta idiosincrásica observada es la trombocitopenia. El efecto teratogénico del VPA se hace evidente con el incremento en la incidencia de espina bífida, y también se ha informado una mayor frecuencia de anomalías cardiovasculares, orofaciales y de los dedos.

2.1.5.6 LEVETIRACETAM (PERLA, 2007)

El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico derivado de la pirrolidona, de los considerados como nuevos y con características únicas que le imprimen diferencias sustanciales con respecto al resto de fármacos de su grupo. Es eficaz en una amplia gama de crisis epilépticas y con un mecanismo de acción principal diferente de los demás.

Aunque el mecanismo de acción de levetiracetam no es todavía totalmente conocido, sí parece ser diferente respecto al de los otros antiepilépticos existentes.

Estudios in vitro, han demostrado la unión de levetiracetam con alta afinidad a la proteína 2A de la vesícula presináptica (SV2A), proteína que parece estar involucrada en la fusión de las vesículas y la exocitosis de neurotransmisores. Otros mecanismos son la inhibición de la modulación negativa del GABA asociada a Zn^{2+} , las corrientes de Ca^{2+} de tipo N dependientes de voltaje y la liberación de GABA.

El levetiracetam se absorbe rápidamente y casi por completo (95%) por vía oral; alcanza la concentración máxima en plasma entre las 0,6 y 1,3 horas desde su administración y presenta cinética lineal con cualquier dosis.

Se une muy débilmente a las proteínas plasmáticas (< 10%) y apenas se metaboliza, se elimina el 93% de la dosis administrada por el riñón a las 24 horas de la toma, el 66% sin modificar y el 27% en forma de metabolitos inactivos.

El levetiracetam que se metaboliza no lo hace en el hígado a través del citocromo P450, sino mediante hidrólisis enzimática en otros tejidos. La vida media de eliminación del fármaco oscila entre seis y ocho horas, lo que permite su administración en dos dosis diarias y alcanzar la concentración plasmática estable a las 48 de su administración.

La eficacia y tolerabilidad del levetiracetam, para su uso en terapia añadida en adultos y niños a partir de cuatro años con epilepsia de inicio parcial, se pusieron de manifiesto en varios ensayos con nivel de certeza I.

Posteriormente se han obtenido las indicaciones 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 adolescentes a partir de los 12 años con epilepsia mioclónica juvenil, y para las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes a partir de 12 años con epilepsia generalizada idiopática, todas ellas soportadas por estudios con nivel de certeza I.

La dosis terapéutica inicial en adultos y adolescentes es de 500 mg dos veces al día. Esta dosis se puede instaurar desde el primer día de tratamiento.

Dependiendo de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, la dosis diaria se puede incrementar hasta 1500 mg dos veces al día. La modificación de la dosis se puede realizar con aumentos o reducciones de 500 mg dos veces al día cada dos a cuatro semanas.

La dosis terapéutica inicial en niños y adolescentes entre 4 y 16 años, o con un peso inferior a 50 kg, es de 10 mg/kg dos veces al día. En función de la respuesta clínica y de la tolerabilidad, se puede aumentar la dosis hasta los 30 mg/kg dos veces al día. Los cambios de dosis no deberían exceder aumentos o reducciones de 10 mg/kg dos veces al día cada dos semanas.

El levetiracetam es un fármaco bien tolerado. Las reacciones adversas descritas con más frecuencia fueron somnolencia, astenia y mareos. En el análisis de los datos de seguridad agrupados, no había una relación clara dependiente de la dosis, pero la incidencia y gravedad de las reacciones adversas relacionadas con el sistema nervioso central disminuyeron con el tiempo.

2.1.5.7 LAMOTRIGINA (RAMARTNAM, 2008)

Como coadyuvante en tratamiento de epilepsia con crisis parciales o generalizadas en mayores de 16 años, incluyendo accesos tónico-clónicos y los asociados con el síndrome de Lennox-Gastaut.

Tratamiento de la epilepsia en niños y adultos, solo o asociado a otros anticonvulsivantes. Es efectivo en episodios de epilepsia parcial con o sin convulsión tónico-clónica generalizada secundaria y en convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias. Existen antecedentes de uso en pacientes pediátricos pero con epilepsia intratable sin otra alternativa de tratamiento debido a la alta frecuencia de reacciones adversas severas en este grupo de pacientes.

2.6 EPILEPSIA REFRACTARIA FARMACOLÓGICA

El término refractaria farmacológica implica conocer los síndromes epilépticos, los tipos de crisis epilépticas y necesariamente los fármacos apropiados para cada tipo de síndrome y de crisis. (Epilepsy Foundation. , 2010)

Diferentes guías de tratamiento farmacológico de la epilepsia sugieren usar en forma prudente los medicamentos para el tipo de epilepsia en cuestión, en rangos de dosificación seguros, con controles seriados de los niveles séricos, procurando utilizar dos o tres monoterapias y al menos una combinación adecuada de fármacos, por un tiempo prudencial para determinar en forma objetiva el efecto del medicamento. (KUAM, 2010; NOGUES, 2007)

Existen escalas o guías de aproximación que evalúan el tratamiento indicado dando incluso índices de intratabilidad. Una de esas escalas es la de Schmidt que se presenta a continuación

Tabla 1

Persistencia de la crisis	Índice de intratabilidad
Droga no de primera línea, sin importar su dosis	0
Droga de primera línea con subdosificación	1
Droga de primera línea con dosis adecuada	2
Droga de primera línea con rango sérico adecuado	3
Droga de primera línea con dosis máxima tolerable	4
2 o más drogas de primera línea a dosis máximas tolerables	5
2 o más drogas de primera línea a dosis máxima tolerable y droga de segunda línea	6

Fuente: AICARDI J. (1988) Clinical approach to the management of intractable epilepsy. *Devel Med Child Neurol*; 30: 429-440.

Si persisten las crisis, se considera que las primeras cuatro categorías (de 0 a 3) son epilepsias mal tratadas o insuficientemente tratadas. Las categorías 4 a 6 son índices de refractariedad verdadera. (ZEBER, 2010)

La persistencia de las crisis epilépticas obliga a descartar variables dependientes del paciente, del médico y del tratamiento. Entre las primeras están la poca adhesión al tratamiento indicado y el estilo de vida errático como en el caso de consumo de alcohol, el trasnocho, la suspensión de la medicación por otra razón, no controlar los factores precipitantes, etc. (MARTOS, Apoyo funcional vs disfuncional en una muestra de pacientes crónicos. Su incidencia sobre la salud y el cumplimiento terapéutico. , 2011)

Los factores dependientes del médico tratante pueden ser un diagnóstico errado al catalogar como epilepsia un fenómeno paroxístico no epiléptico; una clasificación no acertada de las crisis y del síndrome epiléptico; no reconocer una enfermedad epiléptica progresiva o la falla en detectar factores precipitantes de las crisis. En el aspecto terapéutico cabe mencionar una mala selección del medicamento, una dosis o dosificación insuficiente, una combinación inadecuada de fármacos o la presencia de interacciones farmacológicas. (POZO, 2007)

La farmacodinamia y la farmacocinética pueden cambiar en diferentes etapas del desarrollo físico. Es importante conocer las enfermedades intercurrentes que pueden interferir en la farmacocinética de las drogas. Existen incluso, en forma no despreciable, las crisis epilépticas inducidas por anticonvulsivantes. (MARTOS, Influencia de las relaciones interpersonales sobre la salud y la conducta de adherencia en una muestra de pacientes crónicos., 2008; KRAUSE, 2007)

MARCO LEGAL

Tomando como referencia la Constitución del Ecuador del año 2008 se establece un marco legal de referencia basado en los siguientes artículos:

Consideraciones de la salud y derecho de la atención

TÍTULO II DERECHOS: Capítulo Segundo - Derechos del buen vivir - Sección séptima - Salud

Art. 32.- La salud es un derecho que garantiza el Estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir. El Estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral de salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud se regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional.

TÍTULO VII: RÉGIMEN DEL BUEN VIVIR: Capítulo primero - Inclusión y equidad - Sección tercera - Seguridad social

Art. 369.- El seguro universal obligatorio cubrirá las contingencias de enfermedad, maternidad, paternidad, riesgos de trabajo, cesantía, desempleo, vejez, invalidez, discapacidad, muerte y aquellas que defina la ley. Las prestaciones de salud de las contingencias de enfermedad y maternidad se brindarán a través de la red pública integral de salud...

TÍTULO VII: RÉGIMEN DEL BUEN VIVIR: Capítulo primero - Inclusión y equidad

Art. 358.- El sistema nacional de salud tendrá por finalidad el desarrollo, protección y recuperación de las capacidades y potencialidades para una vida saludable e integral, tanto individual como colectiva, y reconocerá la diversidad social y cultural. El sistema se guiará por los principios generales del sistema nacional de inclusión y equidad social, y por los de bioética, suficiencia e interculturalidad, con enfoque de género y generacional.

Art. 360.- El sistema garantizará, a través de las instituciones que lo conforman, la promoción de la salud, prevención y atención integral, familiar y comunitaria, con base en la atención primaria de salud; articulará los diferentes niveles de atención; y promoverá la complementariedad con las medicinas ancestrales y alternativas...

Art. 363.- El Estado será responsable de:

1. Formular políticas públicas que garanticen la promoción, prevención, curación, rehabilitación y atención integral en salud y fomentar prácticas saludables en los ámbitos familiar, laboral y comunitario.
2. Universalizar la atención en salud, mejorar permanentemente la calidad y ampliar la cobertura.
3. Fortalecer los servicios estatales de salud, incorporar el talento humano y proporcionar la infraestructura física y el equipamiento a las instituciones públicas de salud.
4. Garantizar las prácticas de salud ancestral y alternativa mediante el reconocimiento, respeto y promoción del uso de sus conocimientos, medicinas e instrumentos.
5. Brindar cuidado especializado a los grupos de atención prioritaria establecidos en la Constitución.

6. Asegurar acciones y servicios de salud sexual y de salud reproductiva, y garantizar la salud integral y la vida de las mujeres, en especial durante el embarazo, parto y postparto.
7. Garantizar la disponibilidad y acceso a medicamentos de calidad, seguros y eficaces, regular su comercialización y promover la producción nacional y la utilización de medicamentos genéricos que respondan a las necesidades epidemiológicas de la población. En el acceso a medicamentos, los intereses de la salud pública prevalecerán sobre los económicos y comerciales.
8. Promover el desarrollo integral del personal de salud.

CAPÍTULO IV

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 MATERIALES

3.1.1 LUGAR DE LA INVESTIGACIÓN

Servicio de Neurología del Hospital Regional 2 IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” Guayaquil – Ecuador.

3.1.2 PERIODO DE LA INVESTIGACIÓN

Marzo 2011 a marzo de 2012.

3.1.3 RECURSOS UTILIZADOS

A) RECURSOS HUMANOS

- La Autora
- El tutor

B) RECURSOS FÍSICOS

- Computadora
- Impresora
- Hojas

3.1.4 UNIVERSO Y MUESTRA

3.1.4.1 UNIVERSO

El universo de la investigación estuvo compuesto por los pacientes tratados por epilepsia, en el periodo indicado, que fueron aproximadamente 500 personas.

3.1.4.2 MUESTRA

Se consideró para la muestra pacientes epilépticos que no han respondido a la monoterapia con criterios aceptablemente conocidos, al contemplar la siguiente fórmula y considerar los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

$$\frac{N}{e^2 N - 1 + 1}$$

Donde:

N = universo

e = margen de error (0,05 para un 95% de nivel de confianza)

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mayores de 10 años y menores de 70 años
- datos de las historias clínicas estén completos
- que deseen participar en el estudio y que no estén controlados totalmente, a pesar de recibir tratamiento con monoterapia
- que reciban o hayan recibido regularmente la medicación durante el tiempo del estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Menores de 10 años y mayores de 70 años
- Mujeres embarazadas
- Pacientes que presenten alguna enfermedad colateral que afecte los resultados del estudio.

Después de aplicar la fórmula se obtuvo una muestra de 223 pacientes equivalentes al 44% de la población, y luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, en especial el que indica tener los datos de las historias clínicas completas, quedaron 90 personas, que representan el 19%

3.2 MÉTODOS

3.2.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

- Descriptivo
- Correlacional

3.2.2 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

- Longitudinal
- Prospectivo

Se valoró el porcentaje de control durante el seguimiento añadiendo el nuevo medicamento, combinación más frecuente y la más y menos efectiva, aumento o no de efectos indeseables y de qué tipo, y factores de riesgo presentes en los que se controlaron parcial o totalmente al añadir el segundo medicamentos y cuáles no mejoraron. Relación de mejoría al añadir nuevos antiepilépticos vs. Tradicionales o clásicos.

Para levantar la información se utilizó el programa Microsoft Excel ® y para el análisis estadístico el programa estadístico IBM ® SPSS 21, se realizaron pruebas de ANOVA de dos factores y se consideró una significancia estadística valores de $p < 0.05$.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 RESULTADOS

Los datos presentados a continuación se han obtenido de las historias clínicas de los pacientes que fueron atendidos por crisis epilépticas en el Hospital Regional 2 IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” en el periodo de marzo 2011 a marzo de 2012, los cuales se han presentado en tablas y cuadros estadísticos para una mejor comprensión.

CUADRO No 1

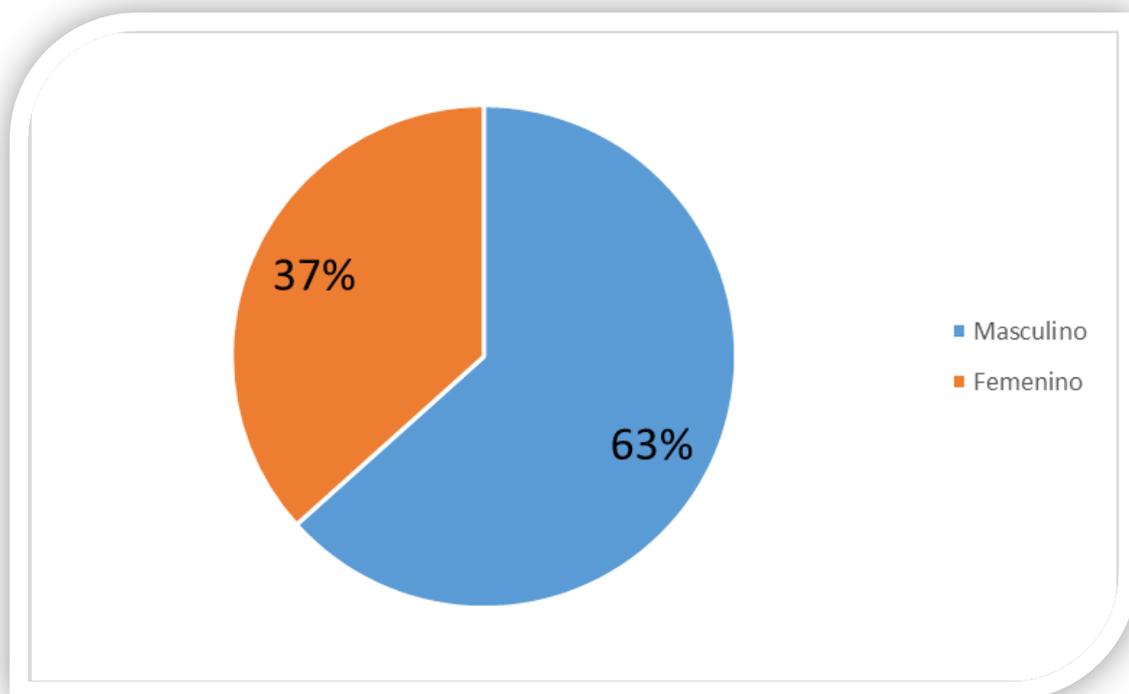
SEXO DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	57	63,3
Femenino	33	36,7
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 1

SEXO DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA



Análisis y discusión.- De los pacientes de la muestra el 63% fueron de sexo masculino frente a un 37% de sexo femenino

CUADRO No 2

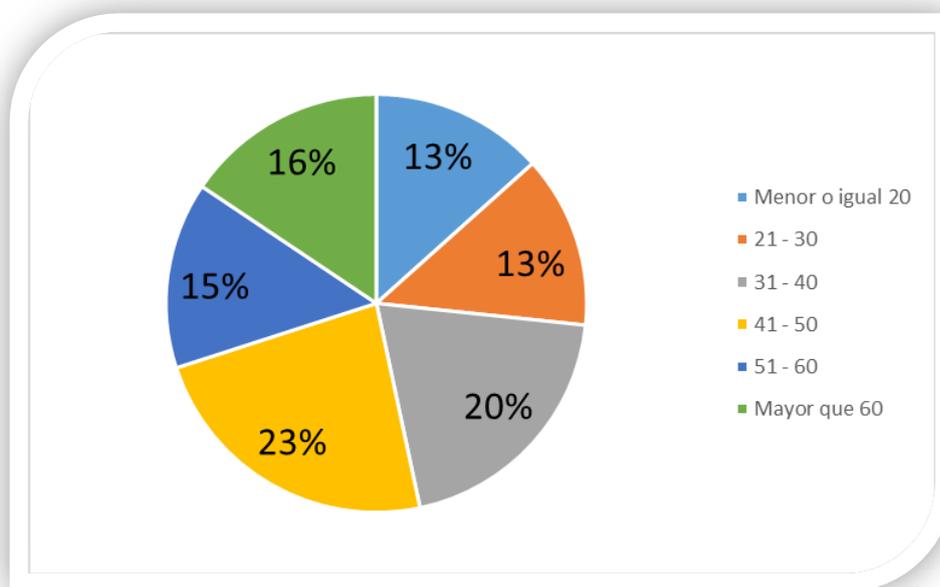
EDAD DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA

Edad (Años)	Frecuencia	Porcentaje
Menor o igual 20	12	13,3
21 – 30	12	13,3
31 – 40	18	20
41 – 50	21	23,3
51 – 60	13	14,4
Mayor que 60	14	15,6
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 2

EDAD DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA



Análisis y discusión.- La edad reflejó una mayor cantidad para pacientes entre 41 – 50 años, seguido por el grupo etario de 31 – 40 años (23% y 20% respectivamente). Se pudo observar un 16% en pacientes mayores de 60 años y el 15% para aquellos de 51 a 60 años.

CUADRO No 3

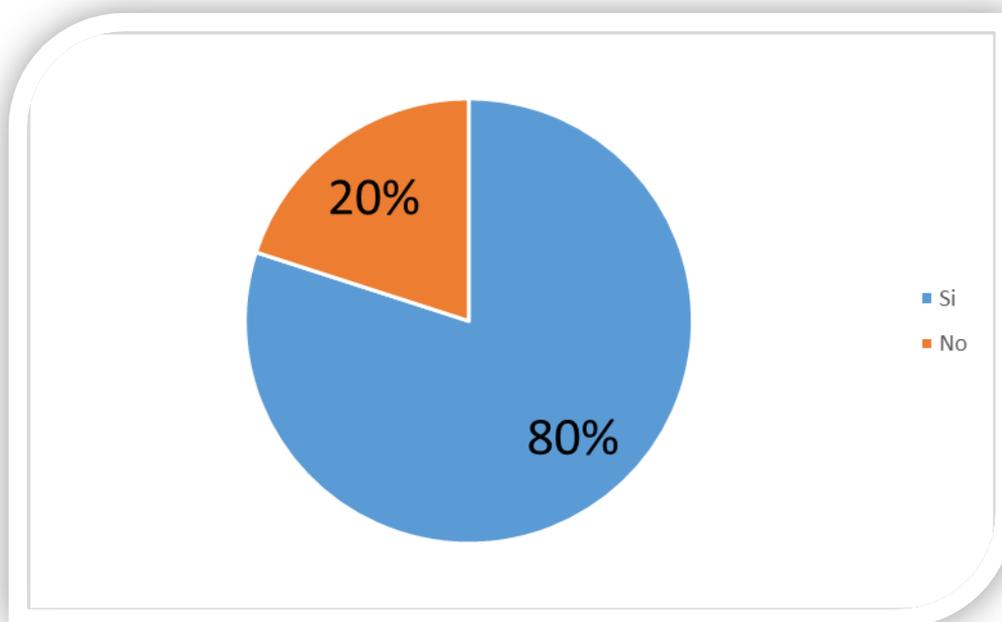
ANTECEDENTES PERSONALES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA

Antecedentes personales	Frecuencia	Porcentaje
Si	72	80
No	18	20
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 3

ANTECEDENTES PERSONALES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA



Análisis y discusión.- Del total de pacientes un 80% registró algún tipo de antecedente personal, relacionado con las crisis epilépticas que presentan tales personas

CUADRO No 4

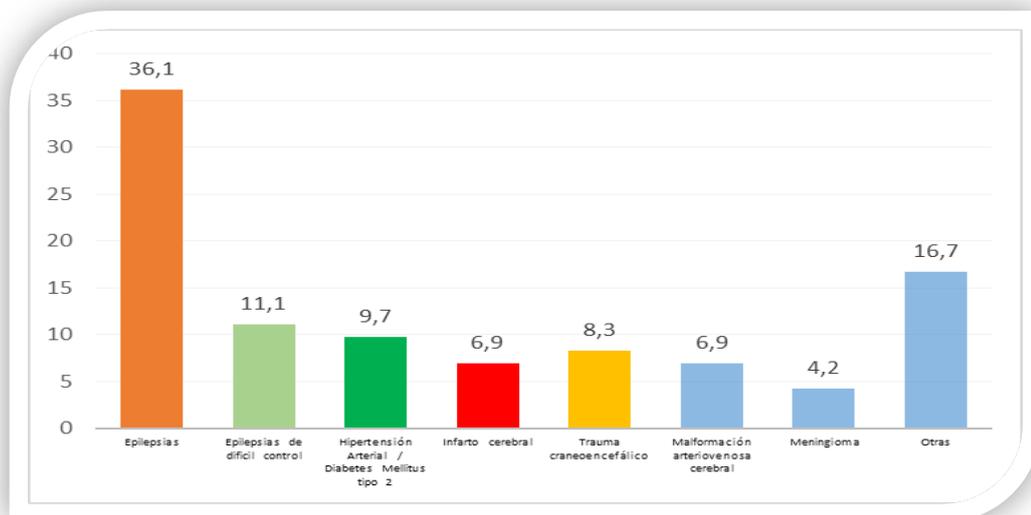
CLASIFICACIÓN DE LOS ANTECEDENTES PERSONALES DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA

Tipo de antecedentes personales	Frecuencia	Porcentaje
Epilepsias	26	36,1
Epilepsias de difícil control	8	11,1
Hipertensión Arterial / Diabetes Mellitus tipo 2	7	9,7
Infarto cerebral	5	6,9
Trauma craneoencefálico	6	8,3
Malformación arteriovenosa cerebral	5	6,9
Meningioma	3	4,2
Otras	12	16,7
Total	72	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 4

CLASIFICACIÓN DE LOS ANTECEDENTES PERSONALES DE LOS



PACIENTES DE LA MUESTRA

Análisis y discusión.- El principal antecedente personal es la epilepsia como tal (36,1%), mientras que el porcentaje de epilepsias de difícil control ocupa el

11,1%. La hipertensión arterial /diabetes mellitus representan el 9,7% y se observa trauma craneoencefálico en el 8,3% de los pacientes

CUADRO No 5

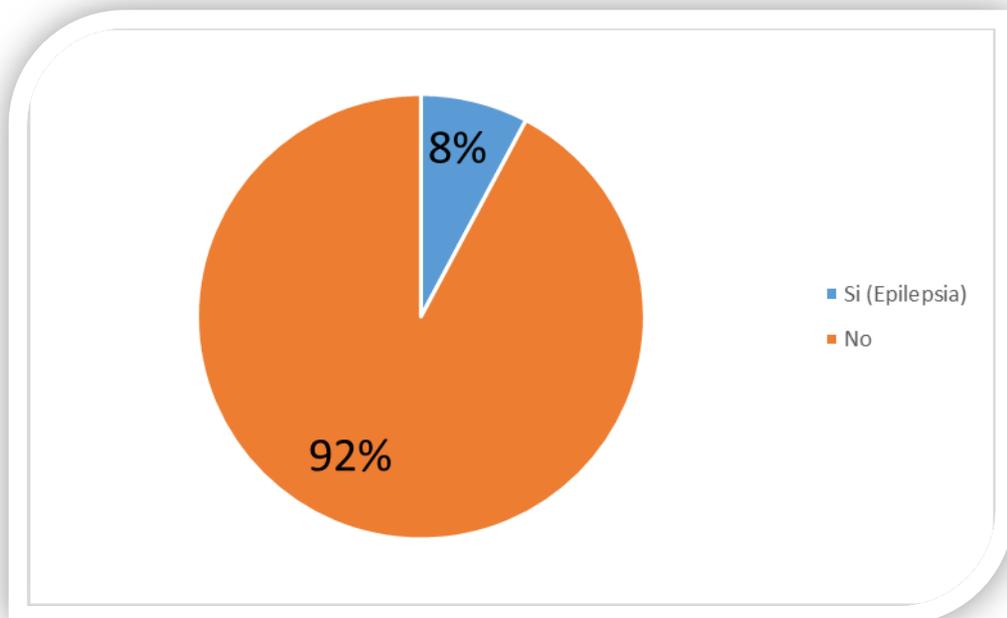
ANTECEDENTES FAMILIARES DE EPILEPSIA EN LOS PACIENTES DE LA MUESTRA

Antecedentes familiares de epilepsia	Frecuencia	Porcentaje
Si (Epilepsia)	7	7,8
No	83	92,2
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 5

ANTECEDENTES FAMILIARES DE EPILEPSIA EN LOS PACIENTES DE LA MUESTRA



Análisis y discusión.- Un 8% de los pacientes que fueron atendidos en el Hospital, indicaron antecedentes familiares de epilepsia

CUADRO No 6

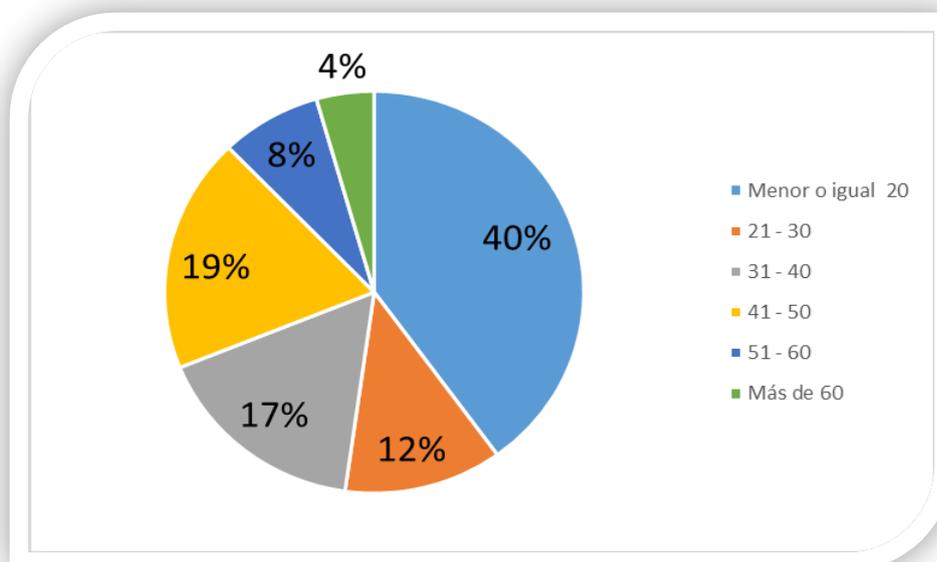
EDAD DE INICIO DE LAS CRISIS DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA

Edad de inicio de las crisis	Frecuencia	Porcentaje
Menor o igual 20	36	40
21 – 30	11	12,2
31 – 40	15	16,7
41 – 50	17	18,9
51 – 60	7	7,8
Más de 60	4	4,4
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 6

EDAD DE INICIO DE LAS CRISIS DE LOS PACIENTES DE LA MUESTRA



Análisis y discusión.- El 18,9% de los pacientes empezaron sus crisis entre los 41 – 50 años, y el 16,7% entre los 31 – 40; así como el 12,2% entre los 21 y los 30 años que son los valores más representativos.

CUADRO No 7

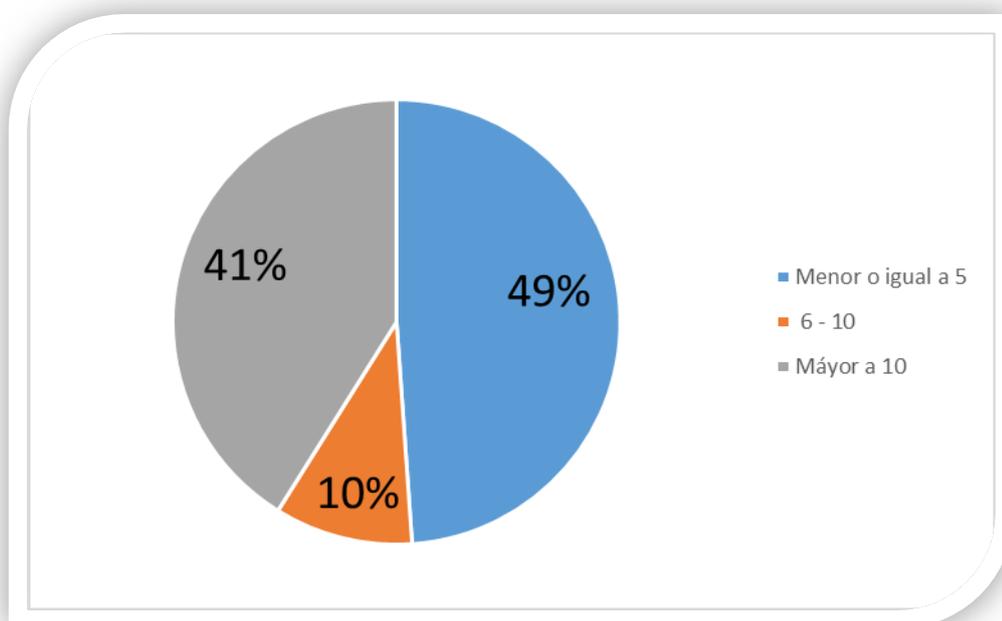
TIEMPO EN QUE HAN SUFRIDO CRISIS EPILÉPTICAS LOS PACIENTES DE LA MUESTRA

Tiempo que ha sufrido crisis	Frecuencia	Porcentaje
Menor o igual a 5	44	48,9
6 – 10	9	10,0
Mayor a 10	37	41,1
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 7

TIEMPO EN QUE HAN SUFRIDO CRISIS EPILÉPTICAS LOS PACIENTES DE LA MUESTRA



Análisis y discusión.- El 48,9% de los pacientes ha sufrido crisis por menos de 5 años, mientras que un 41,1% por más de 10 años, solo un 10% tuvo crisis en un periodo de 6 – 10 años.

CUADRO No 8

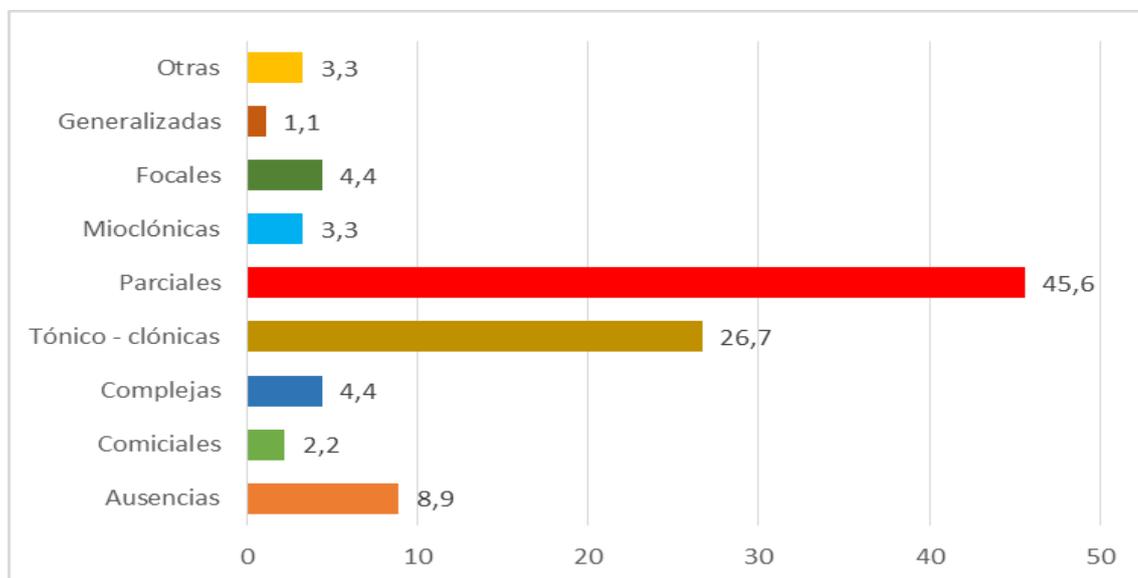
CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

Clasificación de las crisis	Frecuencia	Porcentaje
Ausencias	8	8,9
Comiciales	2	2,2
Complejas	4	4,4
Tónico – clónicas	24	26,7
Parciales	41	45,6
Mioclónicas	3	3,3
Focales	4	4,4
Generalizadas	1	1,1
Otras	3	3,3
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 8

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS



Análisis y discusión.- El 45,6% de las crisis fueron parciales, y el 26,7% tónico – clónicas, entre las que presentaron porcentajes más altos. Las crisis de ausencia estuvieron presentes en un 8,9%.

CUADRO No 9

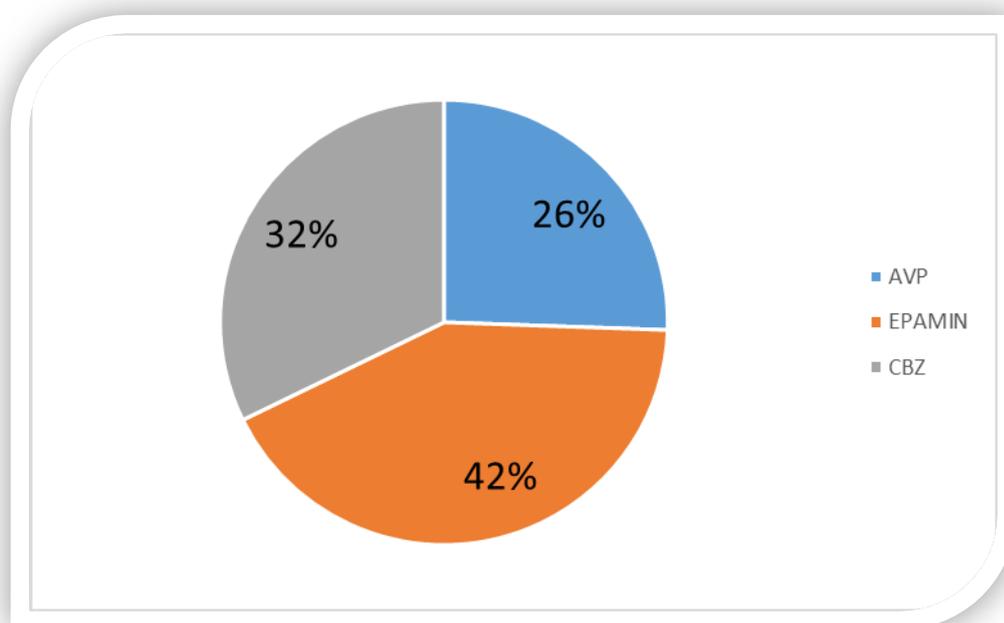
TRATAMIENTO INICIAL ADMINISTRADO A LOS PACIENTES DE LA MUESTRA

Tratamiento inicial	Frecuencia	Porcentaje
AVP	23	25,6
EPAMIN	38	42,2
CBZ	29	32,2
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 9

TRATAMIENTO INICIAL ADMINISTRADO A LOS PACIENTES DE LA MUESTRA



Análisis y discusión.- El fármaco más utilizado fue el EPAMIN con el 42,2%, seguido de la Carbamazepina 32,2% y en un menor porcentaje el ácido Valproico (25,6%) como tratamiento base para las crisis epilépticas.

CUADRO No 10

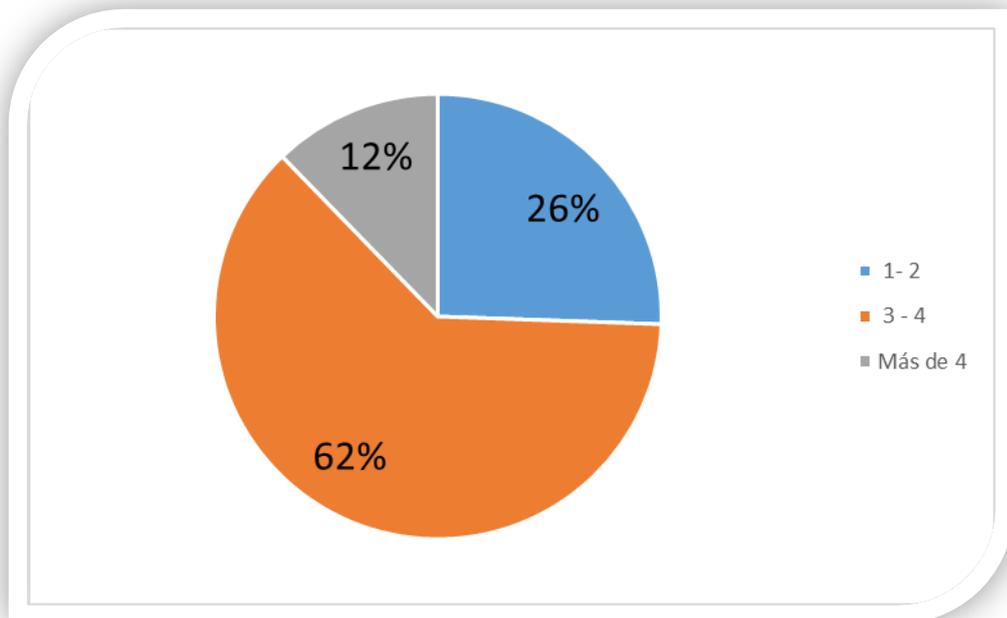
NÚMERO DE CRISIS MENSUALES CON EL TRATAMIENTO INICIAL

No de crisis con el tratamiento inicial	Frecuencia	Porcentaje
1- 2	23	25,6
3 – 4	56	62,2
Más de 4	11	12,2
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 10

NÚMERO DE CRISIS MENSUALES CON EL TRATAMIENTO INICIAL



Análisis y discusión.- El 62% de los pacientes presentó entre 3 y 4 crisis mensuales, y el 25% entre 1 y 2, solo el 12,2% superaron las 4 crisis al mes.

CUADRO No 11

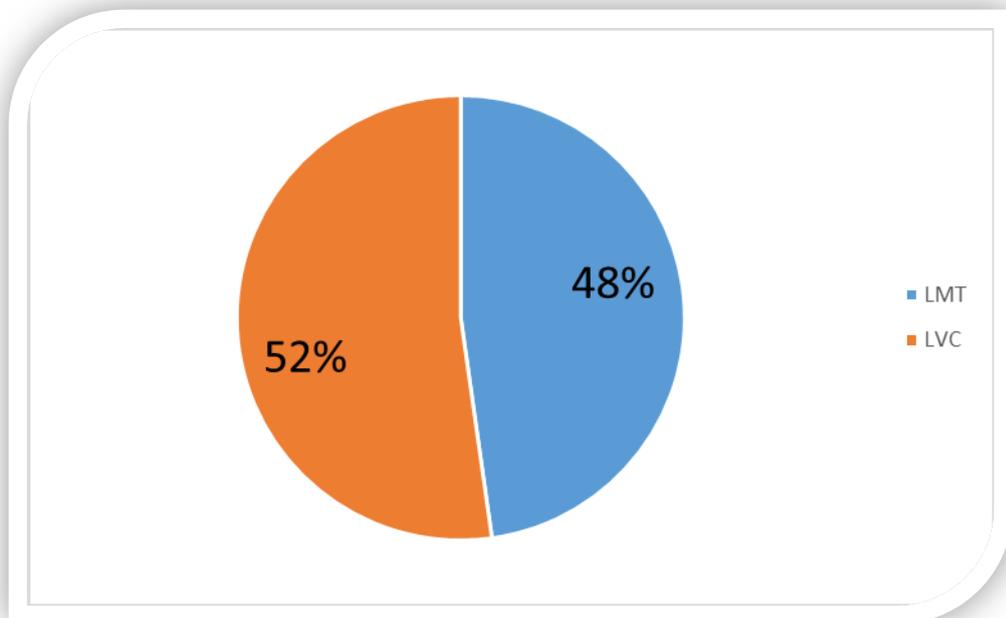
NUEVO TRATAMIENTO INTRODUCIDO PARA EL CONTROL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

Nuevo tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
LMT	43	47,8
LVC	47	52,2
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 11

NUEVO TRATAMIENTO INTRODUCIDO PARA EL CONTROL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS



Análisis y discusión.- Se introdujo casi por igual los dos fármacos, el 52,2% recibieron Levetiracetam y el 47,8% Lamotrigina.

CUADRO No 12

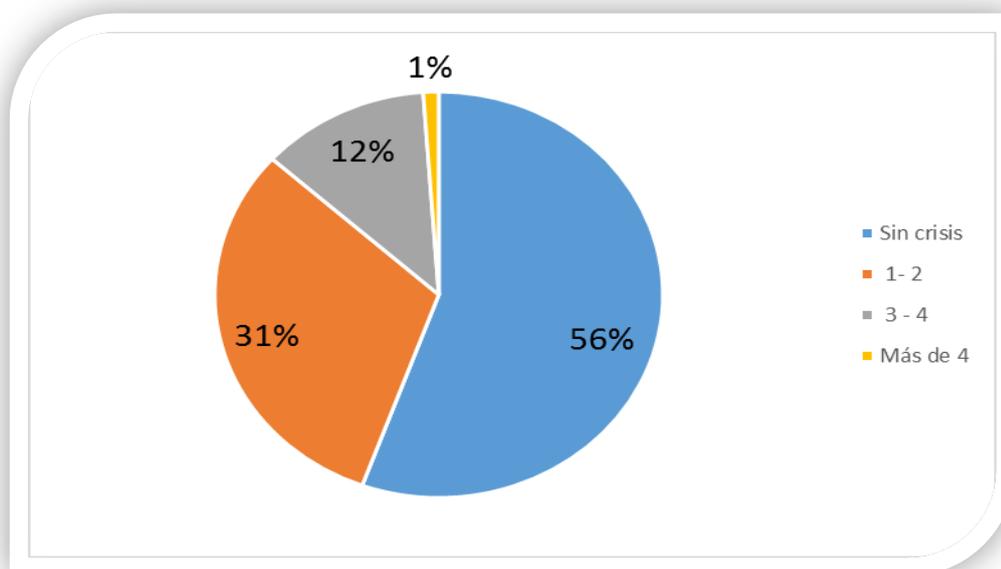
NÚMERO DE CRISIS MENSUALES A LOS DOS MESES DE INTRODUCIR EL NUEVO FÁRMACO

No de crisis después de introducir nuevo tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Sin crisis	50	55,6
1- 2	28	31,1
3 – 4	11	12,2
Más de 4	1	1,1
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 12

NÚMERO DE CRISIS MENSUALES A LOS DOS MESES DE INTRODUCIR EL NUEVO FÁRMACO



Análisis y discusión.- La introducción del nuevo fármaco produjo reacciones importantes en el tratamiento contra las crisis epilépticas, donde el 55,6% de los pacientes no presentó crisis durante el periodo, mientras que el 31,1% tuvieron entre 1 – 2 crisis y el 12,2% de 3 – 4 y solo el 1,1% más de 4 crisis al mes.

CUADRO No 13

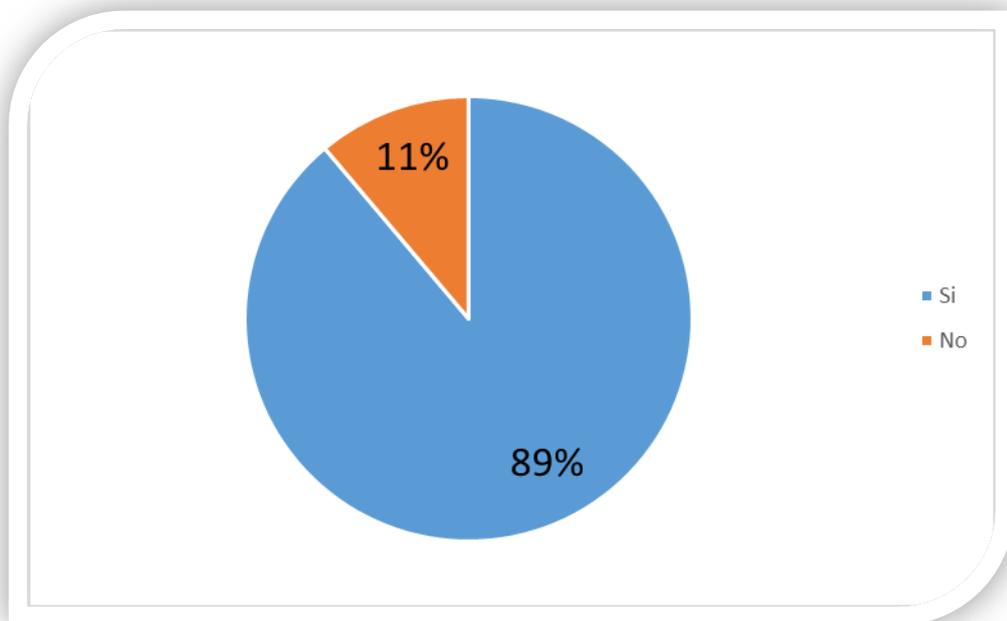
DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE CRISIS MENSUALES DE LOS PACIENTES

Disminución de crisis	Frecuencia	Porcentaje
Si	80	88,9
No	10	11,1
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 13

DISMINUCIÓN DEL NÚMERO DE CRISIS MENSUALES DE LOS PACIENTES



Análisis y discusión.- Se pudo observar que el 88,9% de los pacientes tuvieron reducción de del número de crisis que presentaron al mes, sólo el 11,1% de los pacientes no registro mejoría alguna

CUADRO No 14

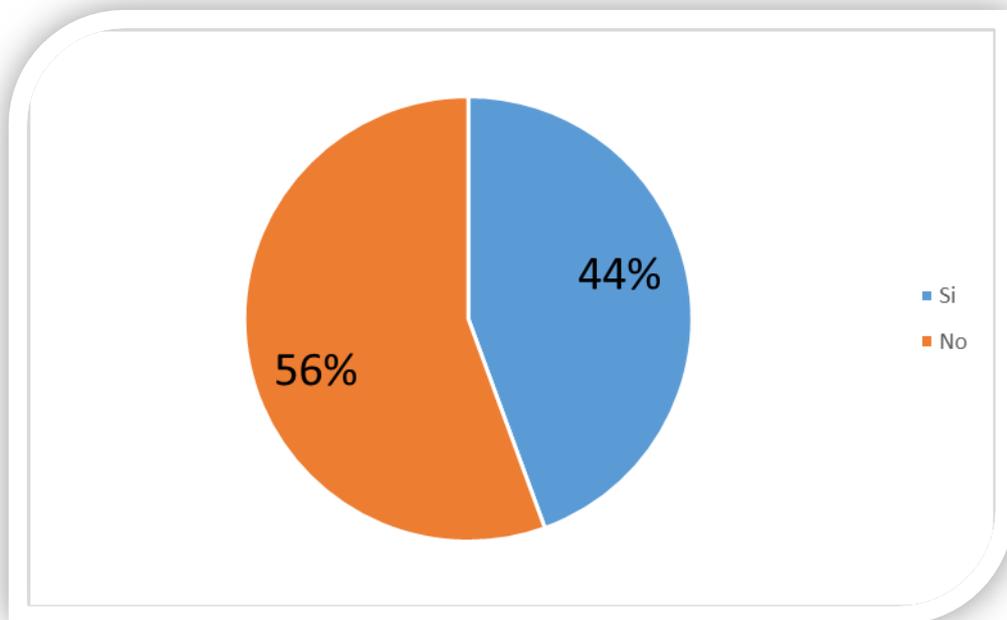
COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES AL RECIBIR EL NUEVO TRATAMIENTO

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
Si	40	44,4
No	50	55,6
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 14

COMPLICACIONES DE LOS PACIENTES AL RECIBIR EL NUEVO TRATAMIENTO



Análisis y discusión.- El 44,4% de los pacientes tuvo algún tipo de complicación al ser administrado el nuevo fármaco, mientras que el 55,6% no registró ningún tipo de cambio

CUADRO No 15

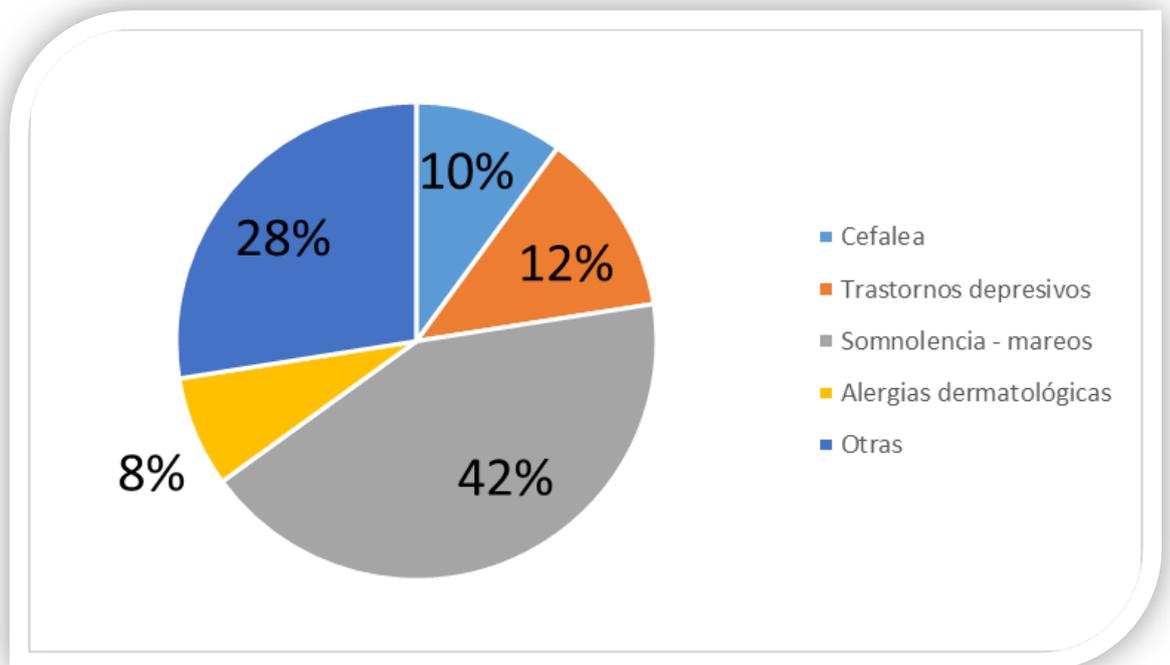
TIPOS DE COMPLICACIONES PRESENTADAS

Tipo de complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
Cefalea	4	10
Trastornos depresivos	5	12,5
Somnolencia – mareos	17	42,5
Alergias dermatológicas	3	7,5
Otras	11	27,5
Total	40	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 15

TIPOS DE COMPLICACIONES PRESENTADAS



Análisis y discusión.- La principal complicación que se presentó en los pacientes fue la somnolencia – mareos (42,5%); Los trastornos depresivos se han presentado en un 12,5% de los pacientes, y cefalea en el 10%

CUADRO No 16

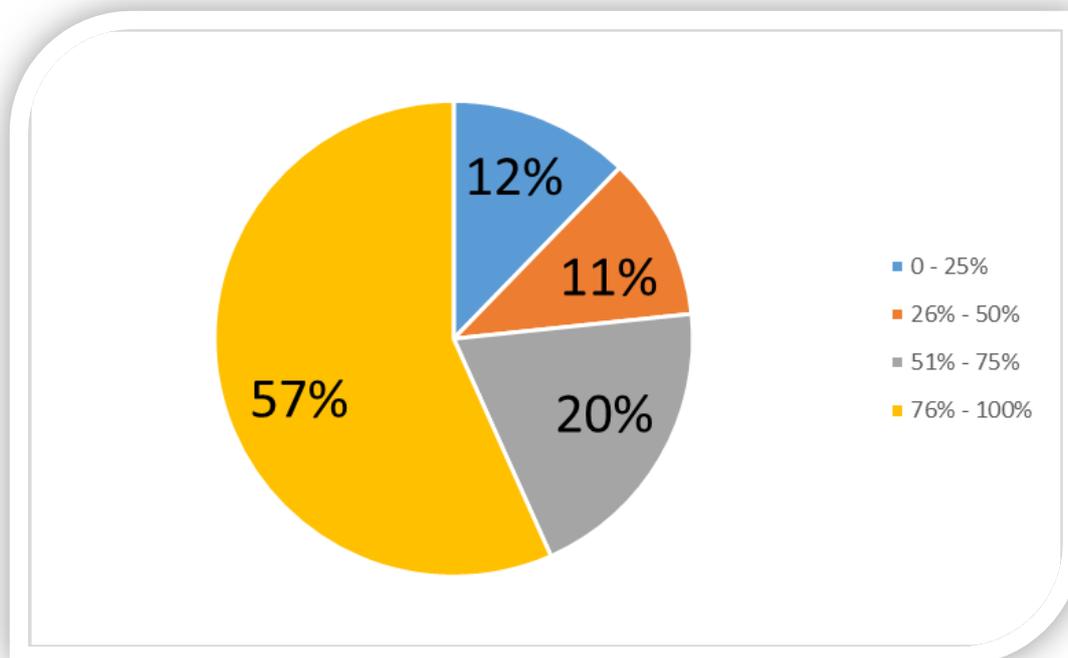
PORCENTAJE DE MEJORÍA DE LAS CRISIS CONVULSIVAS

Porcentaje de mejoría de crisis convulsivas	Frecuencia	Porcentaje
0 - 25%	11	12,2
26% - 50%	10	11,1
51% - 75%	18	20,0
76% - 100%	51	56,7
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 16

PORCENTAJE DE MEJORÍA DE LAS CRISIS CONVULSIVAS



Análisis y discusión.- El 57% de los pacientes tuvo un porcentaje de mejoría de la crisis epiléptica superior al 75%, mientras que un 12,2% estuvo por debajo de los 25%, mientras que un 20% estuvieron entre 50 – 75%

CUADRO No 17

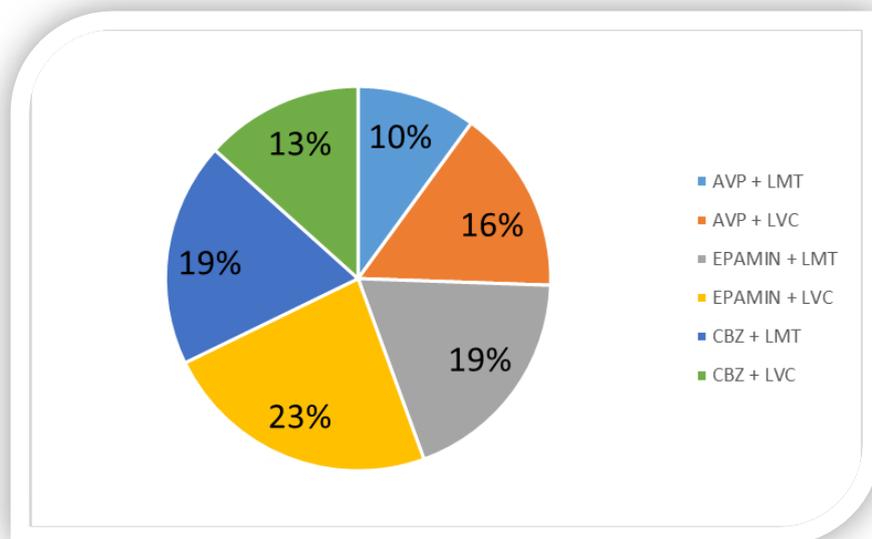
COMBINACIONES DE FÁRMACOS. TRATAMIENTO DE BASE Y NUEVO TRATAMIENTO

Combinación con el nuevo tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
AVP + LMT	9	10
AVP + LVC	14	15,6
EPAMIN + LMT	17	18,9
EPAMIN + LVC	21	23,3
CBZ + LMT	17	18,9
CBZ + LVC	12	13,3
Total	90	100

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 17

COMBINACIONES DE FÁRMACOS. TRATAMIENTO DE BASE Y NUEVO TRATAMIENTO



Análisis y discusión.- La combinación más frecuente fue EPAMIN + LVC en el 23,3%; y el 18,9% para EPAMIN + LMT e igual porcentaje para CBZ + LMT. El menor porcentaje se registró para AVP + LMT

CUADRO No 18

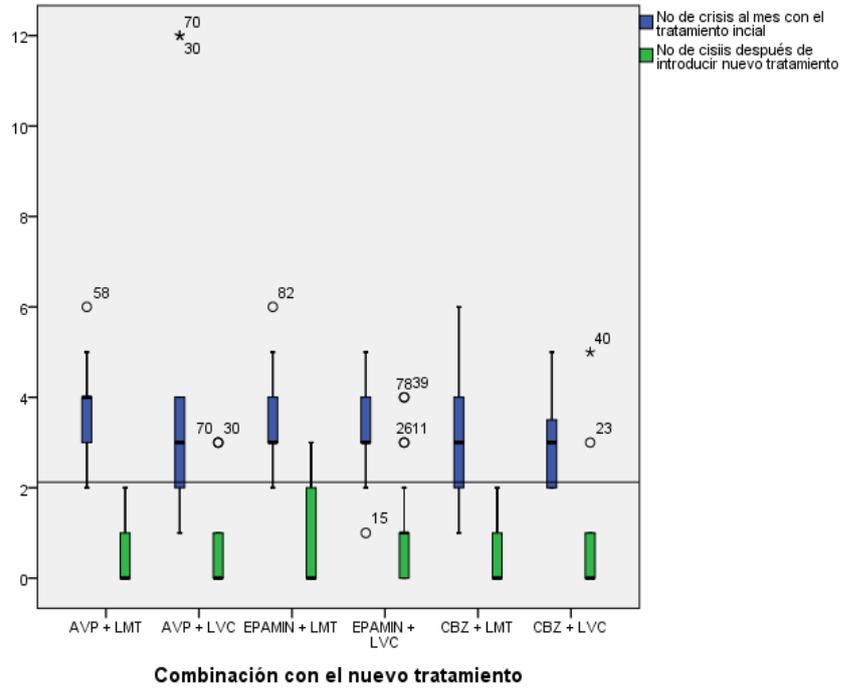
DISMINUCIÓN DE CRISIS SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS

Combinación de fármacos	Si		No		Total	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
AVP + LMT	9	100,0	0	0,0	9	100,0
AVP + LVC	13	92,9	1	7,1	14	100,0
EPAMIN + LMT	15	88,2	2	11,8	17	100,0
EPAMIN + LVC	17	81,0	4	19,0	21	100,0
CBZ + LMT	16	94,1	1	5,9	17	100,0
CBZ + LVC	10	83,3	2	16,7	12	100,0

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 18

DISMINUCIÓN DE CRISIS SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS



Análisis y discusión.- La combinación más efectiva resultó ser AVP + LMT en la disminución de las crisis (100%); CBZ + LMT registró un 94,1%, la y AVP + LMT el 92,9%; la combinación de EPAMIN + LVC tuvo el menor porcentaje (81,0%)

CUADRO No 19

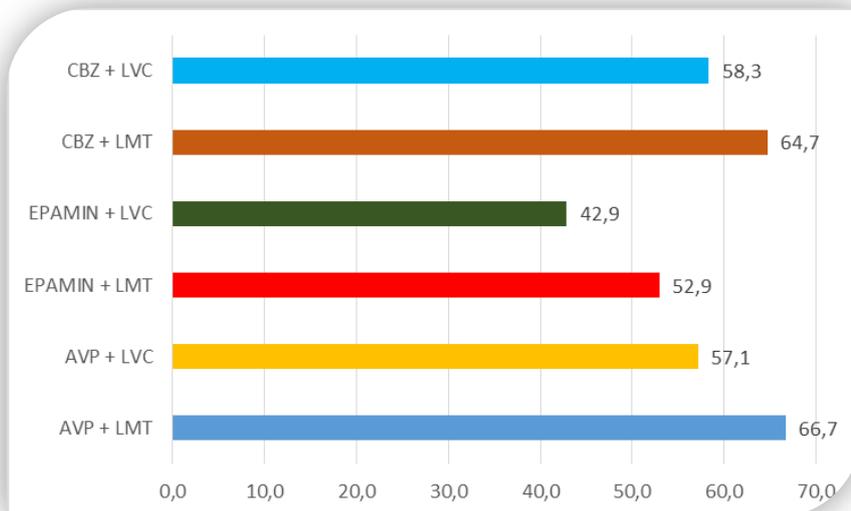
PACIENTES SIN CRISIS CONVULSIVAS SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS

Combinación con el nuevo tratamiento	Frecuencia	Porcentaje	Total
AVP + LMT	6	66,7	9
AVP + LVC	8	57,1	14
EPAMIN + LMT	9	52,9	17
EPAMIN + LVC	9	42,9	21
CBZ + LMT	11	64,7	17
CBZ + LVC	7	58,3	12

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 19

PACIENTES SIN CRISIS CONVULSIVAS SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS



Análisis y discusión.- El AVP + LMT presentó un porcentaje de 66,7% de disminución total de las crisis, seguido de la combinación de CBZ + LMT (64,7%), además CBZ + LVC tuvo resultados del 58,3% de pacientes sin crisis, la combinación menos exitosa fue EPAMIN + LVC.

CUADRO No 20

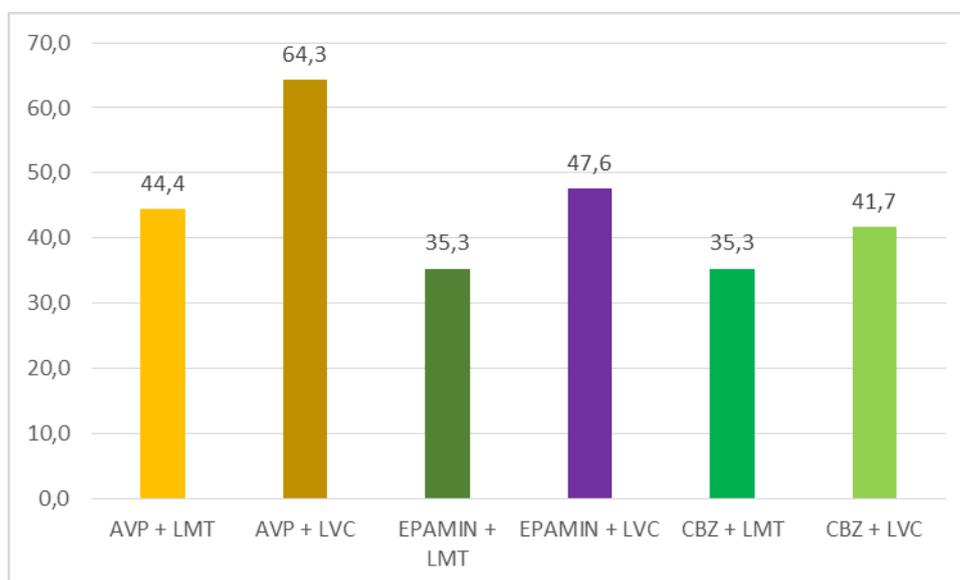
COMPLICACIONES SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS

Combinación con el nuevo tratamiento	Si		No		Total	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
AVP + LMT	4	44,4	5	55,6	9	100,0
AVP + LVC	9	64,3	5	35,7	14	100,0
EPAMIN + LMT	6	35,3	11	64,7	17	100,0
EPAMIN + LVC	10	47,6	11	52,4	21	100,0
CBZ + LMT	6	35,3	11	64,7	17	100,0
CBZ + LVC	5	41,7	7	58,3	12	100,0

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 20

COMPLICACIONES SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS



Análisis y discusión.- La combinación que registró menores complicaciones fue CBZ + LMT (35,3%) al igual que EPAMIN + LMT con igual porcentaje,

mientras que el valor más alto se registró para AVP + LVC (64,3%) y EPAMIN + LVC (47,6%)

CUADRO No 21

PORCENTAJE DE MEJORÍA SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS

Combinaciones	N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
AVP + LMT	9	88,0	19,1	6,4	73,3	102,7	50	100
AVP + LVC	14	82,2	27,9	7,5	66,0	98,3	0	100
EPAMIN + LMT	17	68,7	37,5	9,1	49,4	88,0	0	100
EPAMIN + LVC	21	66,6	38,6	8,4	49,0	84,2	0	100
CBZ + LMT	17	83,8	28,0	6,8	69,4	98,2	0	100
CBZ + LVC	12	74,3	38,5	11,1	49,8	98,8	0	100
Total	90	75,8	33,5	3,5	68,8	82,9	0	100

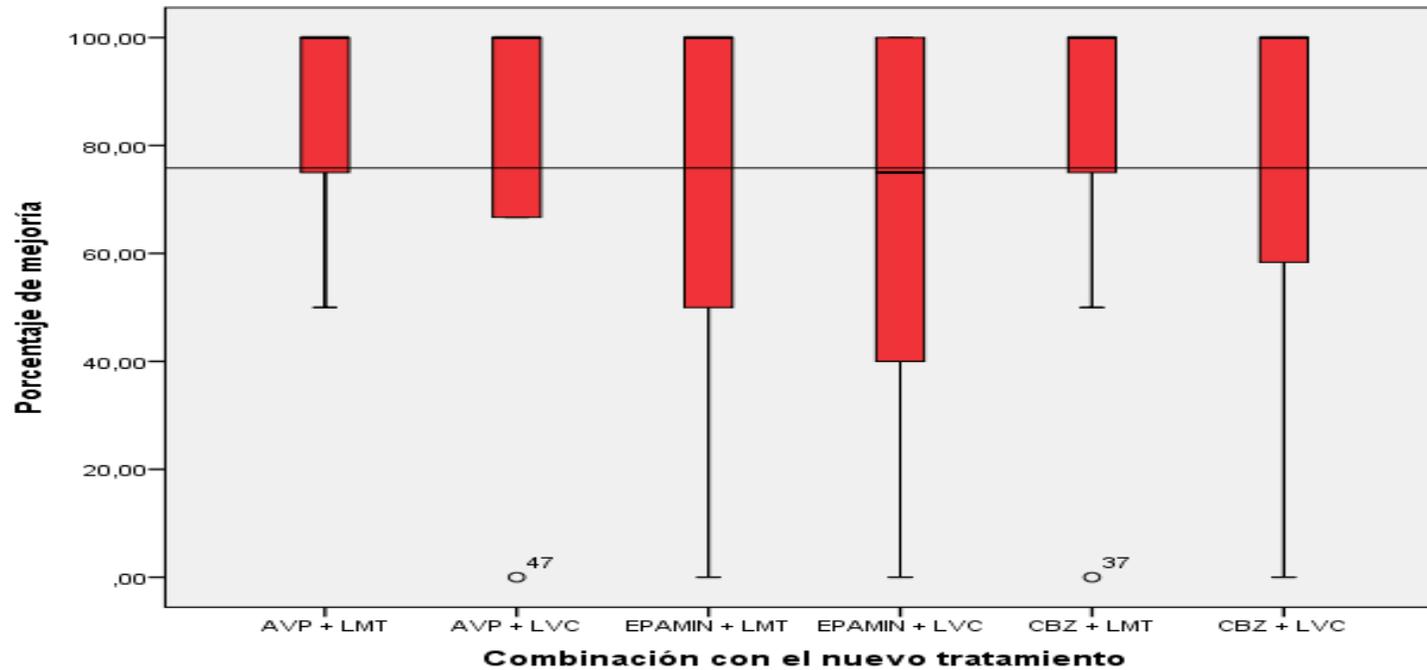
ANOVA de un factor

Porcentaje de mejoría	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Inter-grupos	5650,183	5	1130,037	1,007	0,419
Intra-grupos	94278,663	84	1122,365		
Total	99928,846	89			

Fuente: Departamento de estadísticas Hospital Regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo"

GRÁFICO No 20

COMPLICACIONES SEGÚN COMBINACIÓN DE FÁRMACOS



Análisis y discusión.- La combinación AVP + LMT presentó la media de porcentaje de mejoría más alto ($88,0 \pm 19,1\%$), seguida por CBZ +LMT ($83,8 \pm 28,0\%$), así como AVP + LVC ($82,2 \pm 27,9\%$), mientras que los valores más bajo se registraron para EPAMIN + LVC ($66,6 \pm 38,6\%$) y EPAMIN + LMT ($68,7 \pm 37,5\%$)

4.2 DISCUSIÓN

Como se lo ha expresado con anterioridad son escasos los estudios que determinen una eficacia comprobada de fármacos antiepilépticos que sean actuales, aun cuando varios autores indiquen la necesidad de la politerapia racional en pacientes con crisis convulsivas de difícil control, no se especifican cuáles serían los más eficaces y cuáles son sus principales efectos adversos.

Deckers en 2002 concluyó una revisión sobre politerapia de la siguiente manera: indicando que la monoterapia todavía es la mejor opción en pacientes con epilepsia de diagnóstico reciente. Sin embargo, queda establecer la superioridad de la monoterapia alternativa o de la politerapia ante el fracaso de la terapia inicial (Deckers, Place of Polytherapy in the Early Treatment of Epilepsy, 2002)

Según datos de Deckers la asociación de varios FAE sinérgicos permite usar en muchas ocasiones dosis más bajas de cada fármaco individual. La toxicidad derivada de los FAE depende del fármaco usado, de las características del paciente y posiblemente de la carga total de fármacos, más que del número total de FAE que participan (Deckers, Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind, 2001)

A esto en este estudio se comprobó la eficacia de combinaciones de fármacos antiepilépticos, donde los pacientes recibieron un tratamiento base con fármacos tradicionales, donde el más frecuente fue EPAMIN (42,2%) luego se utilizó CBZ (32,2%) y AVP (25,6%) luego de que estos paciente no tuvieran disminución de las crisis se utilizó un nuevo fármaco (52,2% LVC y 47,8% LMT) al esquema tradicional.

Datos presentados por Sánchez (2005) establecen que la respuesta positiva a una combinación racional de FAE después de un fracaso inicial con dos ensayos en monoterapia fallidos varía, desde un 3 hasta el 40% (Sánchez, 2005)

En este estudio se pudo observar una respuesta positiva en el 75,8%, muy superior a lo descrito por Sánchez.

En una revisión de Kwam ha sugerido que la LMT y la oxcarbazepina serían mejor toleradas en comparación con la CBZ y EPAMIN, respectivamente. Además, el AVC y la LMT actuarían sinérgicamente para el tratamiento de los pacientes con crisis parciales y generalizadas. Esta combinación resultó mejor en comparación con LMT y CBZ o EPAMIN. También se halló la utilidad de la combinación de LMT y topiramato para diferentes tipos de crisis. (Kwam, 2006)

Un estudio de Ramaratman en 2010 encontró que para las personas que padecen epilepsia parcial resistente a fármacos, el uso de la LMT en combinación con otros FAE puede reducir aún más las convulsiones. También hay un aumento de los efectos adversos como la inestabilidad (ataxia), los mareos, las náuseas y la visión doble (diplopía). (Ramaratnam, 2010)

Este estudio ha ratificado que la combinación más eficaz fue AVP + LMT con una media de porcentaje de mejoría de $88,0 \pm 19,1\%$, seguida por CBZ + LMT ($83,8 \pm 28,0\%$), así como AVP + LVP ($82,2 \pm 27,9\%$), mientras que los valores más bajo se registraron para EPAMIN + LVC ($66,6 \pm 38,6\%$) y EPAMIN + LMT ($68,7 \pm 37,5\%$), los que guardan relación con el estudio anterior.

Poolos, profesor de la Universidad de Washington indicó que una combinación de dos medicamentos, la lamotrigina y el valproato, es más eficaz en el tratamiento difícil de controlar de epilepsia que otros regímenes anti-epilépticos. En una investigación de 30 años los investigadores determinaron que un total de 32 combinaciones más utilizadas de los fármacos antiepilépticos, sólo la lamotrigina y el valproato de combinación tuvieron una eficacia superior, los investigadores estudiaron a los dos fármacos la generación de nuevos y viejos. (Poolos, 2011)

Con respecto a las complicaciones la combinación que registró menores complicaciones fue CBZ + LMT y EPAMIN + LMT (35,3%). Armijos indica que el principal problema de la Asociación de AVP y LMT es la mayor frecuencia de

exantemas por LTG que parece observarse cuando se utiliza en pacientes tratados con VPA, y el temblor incapacitante de manos descrito en algunos pacientes. También se ha sugerido que puede haber un riesgo mayor de efectos teratógenos. (ARMIJOS, 2007)

A pesar de que la combinación AVP + LMT pareciera ser la más eficaz la prueba de comparación de medias de porcentaje de mejoría de las crisis no ha mostrado diferencias significativas entre las combinaciones ($p=0,41$)

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

Al finalizar este trabajo y en base a los resultados se concluye que:

- Los pacientes que presentan crisis epilépticas resistentes a la monoterapia son en mayor porcentaje de sexo masculino, y en edades superiores a los 30 años, especialmente entre los 41 y 50 años, donde el 80% presentan antecedentes personales especialmente epilepsias/epilepsias de difícil control. Las principales crisis son las parciales.
- Al introducir el nuevo fármaco se observa que la mayoría de los pacientes presentaron disminución de las crisis y alrededor del 50% dejaron de tenerlas a los dos meses de tomar el nuevo fármaco.
- Alrededor de la mitad de los pacientes presentaron complicaciones al recibir el segundo tratamiento, siendo los efectos indeseables más frecuentes la somnolencia y los mareos, así como los trastornos depresivos
- La combinación de fármacos más eficaz fue el AVP + LMT, seguido de CBZ + LMT, por lo que la adición de ésta última tuvo un mayor porcentaje de mejoría de las crisis, sin embargo esta no resultó tan diferente a las demás.

5.2 RECOMENDACIONES

En base a las conclusiones se recomienda:

- Definir criterios que permitan identificar a los pacientes con crisis resistentes a la monoterapia y establecer patrones de seguimiento que mejoren sus condiciones de vida
- Realizar estudios controlados que permitan mejorar los hallazgos de esta investigación, especialmente en las dosis adecuadas para un mejor porcentaje de mejoría, lo cual permita determinar con exactitud las complicaciones por fármaco que se presenta.
- Socializar los resultados con el equipo de salud con el propósito de obtener mejores conclusiones y ayudar a definir las pautas de tratamiento eficaz.
- Proponer esquemas de tratamiento para pacientes resistentes a la monoterapia, los cuales estén basados en evidencia científica, especialmente con las combinaciones adecuadas para cada tipo de crisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. ARMIJOS, J. (2007). Politerapia racional en epilepsia. I. Conceptos y fundamentos. *Rev. Neurol.*, 45:95-109.
2. Armijos, J. (2007). Politerapia racional en epilepsia. III. Posibles asociaciones de antiepilépticos. *REV NEUROL* , 45: 236-44.
3. ASCONAPÉ, J. (2002). Tratamiento de la epilepsia. . En F. MICHELI, *Tratado de Neurología Clínica*. (págs. 830-63). Argentina: Médica Panamericana .
4. BEN-MENACHEM, E. (2002). Efficacy and tolerability of levetiracetam 3.000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* , 1276 - 83.
5. Brodie, M. (2002; 58). Staged approach to epilepsy management. . *Neurology* , S2-S8.
6. BROWNE, T. (2001). Primary Care Epilepsy. . *N Engl J Med* , 344(15):1145-51.
7. BUSTOS, J. (2009). Epilepsia: nueva clasificación (ILAE 2001). Estudio comparativo con ILAE 1981 y 1989. *Repertorio de Medicina y Cirugía.*, 18(2):106-112.
8. CUENCA, J. (2010). Características psicopatológicas en pacientes con epilepsia de un instituto nacional de salud de Lima. *Colegios de Psicólogos de Perú*, 67 - 80.
9. Deckers, C. (2001). Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind. *Epilepsia* , 42: 1387-1394.

10. Deckers, C. (2002). Place of Polytherapy in the Early Treatment of Epilepsy. *CNS Drugs* , 155 -163.
11. DÍAZ, R. (2002). Evolving Treatment Strategies for Epilepsy. . *JAMA* , 287(22): 2917-20.
12. *Epilepsy Foundation*. . (2010). Recuperado el 2012, de The importance of treatment compliance:
<http://www.epilepsyfoundation.org/about/treatment/medications/Compliance.cfm>.
13. EZPELETA, D. (Febrero de 2002). *Apuntes de neurología*. Recuperado el marzo de 2012, de Epilepsia: <http://infodoctor.org/neuro/cap4.htm>
14. FLENI. (Febreo de 2007). *Epilepsia*. Recuperado el marzo de 2012, de http://www.fleni.org.ar/files/folleteria_19_0.pdf
15. Herranz, J. (2009). Cómo asociar fármacos antiepilépticos. *REVISTA DEL GRUPO DE EPILEPSIA DE LA SEN*, 15 - 25.
16. Herraz, J. (2008). Tratamiento Antiepiléptico. Vigilancia y controles. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica*, 53 - 58.
17. ILAE. (2009). *Congreso Internacional de Epilepsia de la ILAE*. Budapest: ILAE.
18. KARCESKI, S. (2005). Treatment of epilepsy in adults:expert opinion, 2005. . *Epilepsy Behav* , S1-64.
19. KÖHLING, R. (2002). GABA Becomes Exciting. . *Science* , 298(5597): 1350-51.
20. KRAUSE, S. (2007). Non-compliance with treatment by epileptic patients at George Provincial Hospital. . *South African Family Practice*, 49: 14.

21. KUAM, P. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. . *Epilepsia* , 51: 1069-77.
22. Kwam, P. (2006). Utilidad de la Combinación de Drogas Antiepilépticas. *Drugs*, 1817-1829.
23. LANGFITT, J. (2002). Cost-Effectiveness of Epilepsy Therapy: How Should Treatment Effects Be Measured? . *Epilepsia* , 17-24.
24. LOPEZ, E. (2003). Algunos aspectos electrofisiológicos de la descarga epiléptica y su relación con las drogas antiepilépticas de tercera generación. . *Arch Neurocién (Mex)* , 8(4):205-214. .
25. MALDONADO, J. (2010). Estado epiléptico convulsivo: características clínico-epidemiológicas y factores de riesgo en Perú. *Neurología* . , 25(8):478—484.
26. MARSON, A. (2002). Carbamazepine versus Valproate Monotherapy for Epilepsy: A Meta-analysis. . *Epilepsia* , 43(5): 505-13.
27. MARTÍNEZ, I. (2012). Epilepsia farmacorresistente: uso de la nueva definición y factores de riesgo relacionados. Estudio en población mexicana de un centro de tercer nivel . *Rev Neurol* , 54 (3): 159-166.
28. MARTOS, M. (2008). Influencia de las relaciones interpersonales sobre la salud y la conducta de adherencia en una muestra de pacientes crónicos. *Boletín de Psicología* , 93: 59-77.
29. MARTOS, M. (2011). Apoyo funcional vs disfuncional en una muestra de pacientes crónicos. Su incidencia sobre la salud y el cumplimiento terapéutico. . *Anales de Psicología* , 27: 47-57.
30. MEDINA, C. (2004). *Epilepsia: aspectos clínicos y psicosociales*. . Bogotá: Médica Panamericana.

31. MINISTERIO DE SALUD DE ARGENTINA. (2006). Recuperado el marzo de 2012, de Actualización en epilepsia:
http://www.ms.gba.gov.ar/programas/seguropublico/documentacion/documentos/actualizacion_epilepsia.pdf
32. NOGUES, X. (2007). Instrumentos de medida de adherencia al tratamiento. . *An Med Interna*, 24: 138-41.
33. PERENO, G. (2010). Fisiopatología de la Epilepsia del Lóbulo Temporal: Revisión del Proceso de Muerte Neuronal a la Neuroplasticidad. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*, 2 (1): 46-57.
34. PERLA, D. (2007). *Levetiracetam. Trabajos de revisión*. Recuperado el 2012, de Sociedad de epileptología de Chile:
http://www.revistachilenadeepilepsia.cl/revistas/revista_a6_1_junio2005/a6_1_tr_levetiracetam.pdf
35. Politerapia con fármacos antiepilépticos. (2009). *Guía para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia*, 155 - 162.
36. Poolos, N. (2011). Lamotrigina y vaproato. *Neurology*.
37. PORTER, R. (2001). Katzung BG. . En B. KATZUNG, *Farmacología básica y clínica. 8a ed.* (págs. 451-76.). México: Manual Moderno.
38. POZO, C. (2007). Diseño de una intervención psicosocial dirigida al incremento de la adherencia al tratamiento en pacientes crónicos. En A. BLANCO, *Intervención psicosocial*. (págs. 75 - 101). Madrid: Pearson Prentice Hall.
39. Ramaratnam, S. (2010). Tratamiento complementario con lamotrigina para la epilepsia parcial resistente a fármacos. *Cochrane Plus*, 1.
40. RAMARTNAM, S. (2008). Tratamiento complementario con lamotrigina para la epilepsia parcial resistente a fármacos. *La Biblioteca Cochrane Plus*, (2)1-15.

41. RAPIN, I. (2006). *Language: normal and pathological development*. . Paris: John Libbey Eurotext.
42. RUFO, M. (2009). Utilización de carbamazepina y oxcarbazepina en pacientes pediátricos con epilepsia parcial en España. Estudio observacional. *Neurología* , 24(1):30-39.
43. Sánchez, J. (2005). Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: IV. Principios generales de politerapia antiepiléptica y estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria. *REV NEUROL* , 743-750.
44. SEMMEST, V. (2007). Epilepsy and employment: literature review. . *Epilepsy Behav.*, 10:354—62.
45. SÖDERPALM, B. (2002). Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. . *Eur J Pain* , 3-9.
46. STOKES, T. (2007). *Clinical guidelines and evidence review for the epilepsies: diagnosis and management in adults and children in primary and secondary care*. London: Royal College of General Practitioners. Recuperado el 2012, de <http://guidance.nice.org.uk/CG20/guidance/pdf/English/download.dsp>.
47. VAN NESS, P. (2002). Therapy for the Epilepsies. . *Arch Neurol* , 59: 732-35. .
48. ZEBER, J. (2010). Variation in antiepileptic drug adherence among older patients with new-onset epilepsy. . *Ann Pharmacother* , 44: 1896-904. .
49. ZULUAGA, J. (2002). *Neurodesarrollo*. Bogotá: Médica Panamericana.

BIBLIOGRAFÍA DE INTERNET

1. Epilepsy Foundation. . (2010). Recuperado el 2012, de The importance of treatment compliance:
<http://www.epilepsyfoundation.org/about/treatment/medications/Compliance.cfm>.
2. FLENI. (Febreo de 2007). Epilepsia. Recuperado el marzo de 2012, de http://www.fleni.org.ar/files/folleteria_19_0.pdf
3. MINISTERIO DE SALUD DE ARGENTINA. (2007). Recuperado el marzo de 2012, de Actualización en epilepsia:
http://www.ms.gba.gov.ar/programas/seguropublico/documentacion/documentos/actualizacion_epilepsia.pdf
4. PERLA, D. (2007). Levetiracetam. Trabajos de revisión. Recuperado el 2012, de Sociedad de epileptología de Chile:
http://www.revistachilenadeepilepsia.cl/revistas/revista_a6_1_junio2005/a6_1_tr_levetiracetam.pdf
5. STOKES, T. (2007). Clinical guidelines and evidence review for the epilepsies: diagnosis and management in adults and children in primary and secondary care. London: Royal College of General Practitioners. Recuperado el 2012, de
<http://guidance.nice.org.uk/CG20/guidance/pdf/English/download.dsp>.

ANEXOS

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL – FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS – POSTGRADO DE NEUROLOGÍA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON DOS FÁRMACOS
ANTIÉPILÉPTICOS EN PACIENTES CON POCA RESPUESTA A LA MONOTERAPIA.
SEGUIMIENTO DE UN AÑO. HOSPITAL REGIONAL 2 IESS "DR. TEODORO
MALDONADO CARBO" 2011 – 2012

Hoja de recolección de datos

DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE
H.C.:
Nombre:
Sexo: Masculino <input type="checkbox"/> Femenino <input type="checkbox"/>
Edad:
Procedencia: Urbano <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/>
ANTECEDENTES PERSONALES
Embarazo: Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/>
Parto: Anoxia <input type="checkbox"/> Hemorragia <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>
Trauma craneoencefálico (con pérdida conocimiento): Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Anomalías congénitas:
Infecciones cerebrales (meningitis, encefalitis...):
Retraso psicomotor:
Crisis febriles (indicar edad y clínica):
Accidentes cerebro vasculares (indicar tipo):
Enfermedades neurodegenerativas (indicar tipo):
Problemas psiquiátricos:
Problemas hepáticos (especificar):
Problemas renales (especificar):
Problemas cardiacos (especificar):
ANTECEDENTES FAMILIARES DE EPILEPSIA
Sí <input type="checkbox"/> Padre <input type="checkbox"/> Madre <input type="checkbox"/> Abuelos <input type="checkbox"/> Tíos <input type="checkbox"/>
CRISIS ACTUAL

Edad presentación primera crisis:
Predominio horario: Mañana <input type="checkbox"/> Tarde <input type="checkbox"/> Noche <input type="checkbox"/>
Factores inductores Sueño <input type="checkbox"/> alcohol <input type="checkbox"/> insomnio <input type="checkbox"/> hiperventilación <input type="checkbox"/> fatiga <input type="checkbox"/> fármacos <input type="checkbox"/> olvido medicamento <input type="checkbox"/> metabólicos <input type="checkbox"/>
Factores desencadenantes[E. Refleja]: visuales <input type="checkbox"/> auditivos <input type="checkbox"/> somato sensoriales <input type="checkbox"/> complejos <input type="checkbox"/>
Número de episodios/mes:
Fiebre: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Alteración del comportamiento agudo: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
I) DIAGNÓSTICO DEFINITIVO PROBABLE (ILAE 1981, 1989)
FOCAL <input type="checkbox"/> Simple <input type="checkbox"/> Compleja <input type="checkbox"/>
GENERALIZADA <input type="checkbox"/> T-C <input type="checkbox"/> clónica <input type="checkbox"/> tónica <input type="checkbox"/> atónica <input type="checkbox"/> mioclónica <input type="checkbox"/> ausencia <input type="checkbox"/>
SIN DETERMINAR: ESPECIALES (especificar) <input type="checkbox"/>
IDIOPÁTICAS <input type="checkbox"/>
CRIPTOGÉNICAS <input type="checkbox"/>
SINTOMÁTICAS <input type="checkbox"/>
DIAGNÓSTICO DEFINITIVO PROBABLE (ILAE 2001).
o EJE I (Fenomenología) [descripción]:
o EJE II (Tipo de crisis) [Localización cerebral y estímulos desencadenantes]:
o EJE III (Síndrome):
o EJE IV (Etiología):
o EJE V (Afectación AVD) [OMS ICIDH-2 adaptado]:
TRATAMIENTO
FACTORES DE LA VIDA COTIDIANA QUE PUEDAN INTERFERIR CON EL CONTROL DE CRISIS
Desviaciones y exageraciones (por exceso o defecto) de los patrones de sueño <input type="checkbox"/>
Alteraciones emocionales significativas <input type="checkbox"/>
Ingesta exagerada de alcohol <input type="checkbox"/>
Estímulos luminosos a los que exista especial sensibilidad <input type="checkbox"/>
Otros <input type="checkbox"/> (Especificar)
MEDICAMENTO ACTUAL:
TIEMPO QUE TOMA EL MEDICAMENTO
Número de crisis al inicio del tratamiento <input type="checkbox"/>
NUEVO MEDICAMENTO:

EVALUACIÓN A LOS 2 MESES
Número de crisis
Crisis diurnas
Crisis nocturnas
EVALUACIÓN A LOS 6 MESES
Número de crisis
Crisis diurnas
Crisis nocturnas
% de mejoría
EFECTOS COLATERALES
Alérgicos
Hematológicos
Gastrointestinales y hepatotoxicidad
Neuropsiquiátricos
Metabólicos y Endocrinólogos
Otros

Elaborado por: NMM

UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL – FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE GRADUADOS - POSTGRADO DE NEUROLOGÍA

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON DOS FÁRMACOS ANTIÉPILEPTICOS EN PACIENTES CON POCA RESPUESTA A LA MONOTERAPIA. SEGUIMIENTO DE UN AÑO. HOSPITAL REGIONAL 2 IESS "DR. TEODORO MALDONADO CARBO" 2011 – 2012

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Autora: Dra. Norma Mena

Telf. 084806892

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Regional 2 IESS “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”

Código del paciente:.....

Nombre del paciente:.....

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos

- Evaluar la efectividad del tratamiento con dos fármacos antiépilepticos en pacientes con poca respuesta a la monoterapia en el Hospital regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" 2011 – 2012
- Determinar la incidencia de pacientes epilépticos resistentes a la mono terapia.
- Indicar la combinación más efectiva y más frecuente de FAE administrada a los pacientes.
- Determinar los principales efectos indeseables y factores de riesgo de complicación de FAE
- Relacionar el estado de mejoría al añadir nuevos antiépilepticos frente a los tradicionales.

BENEFICIOS DEL ESTUDIO

Los resultados de la investigación permitirán, basados en evidencia científica, establecer los criterios de manejo farmacológico adecuado de estos pacientes para la disminución de crisis y que pacientes realmente podrán ser considerados como crisis de difícil control o refractarias después del seguimiento.

PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Se le pedirán datos correspondientes a su historia clínica

Se revisarán cada uno de los exámenes que se le realice

PUNTUALIZACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, - aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.
- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento.

Elaborado por NMM

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Firma del padre o tutor

Fecha

Testigo

Fecha

Firma de la autora

Fecha

Elaborado por NMM

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON DOS FÁRMACOS
 ANTIEPILÉPTICOS EN PACIENTES CON POCA RESPUESTA A LA MONOTERAPIA.
 SEGUIMIENTO DE UN AÑO. HOSPITAL REGIONAL 2 IESS "DR. TEODORO
 MALDONADO CARBO" 2011 – 2012

BASE DE DATOS

No.	Paciente	Historia Clínica	No.	Paciente	Historia Clínica	No.	Paciente	Historia Clínica
1	MV	7064	34	TC	185804	67	JL	343841
2	LV	7363	35	MS	202383	68	MB	344025
3	CD	11687	36	Ech	202706	69	AP	416325
4	LL	12617	37	SL	209780	70	PO	426788
5	EA	19374	38	SF	245602	71	AV	432995
6	TV	21458	39	FR	260853	72	NH	436477
7	SJ	25945	40	CP	278647	73	VS	443575
8	VR	32660	41	IN	281557	74	LL	443575
9	JB	41545	42	OM	289566	75	MV	475273
10	HN	41551	43	JC	318073	76	AT	477447
11	SM	42354	44	EA	322080	77	MM	477605
12	VG	46235	45	CL	323484	78	MC	477832
13	HC	54115	46	FG	323896	79	XM	477832
14	NT	55234	47	NC	326003	80	RG	482178
15	TV	89411	48	NC	326003	81	JS	485859
16	LG	98898	49	AB	326154	82	CL	507237
17	PZ	120288	50	CC	327804	83	WF	519669
18	JA	121509	51	LG	327997	84	LP	524310
19	LV	134740	52	ML	339549	85	DY	529649
20	CR	142740	53	RL	340593	86	EB	533306
21	JV	155461	54	HZ	340616	87	PL	534308
22	PA	156570	55	LR	340709	88	PL	534308
23	IC	162963	56	SA	340787	89	MG	534821
24	DG	164805	57	AV	341023	90	MG	538926
25	FA	166943	58	JV	343383	91	LL	540277
26	MS	167130	59	EM	343619	92	SM	540967
27	MS	167130	60	JR	343638	93	LG	541276
28	VS	168772	61	AB	343657	94	FC	542522
29	LD	174157	62	DC	343745	95	MV	543621
30	FA	178258	63	VG	343754	96	FS	544540
31	PT	179970	64	ID	343792	97	OY	545156
32	JG	181761	65	PV	343793	98	JP	545826
33	LQ	185355	66	EQ	343831	99	AF	548139
						100	AA	549030



Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes



SENESCYT
SECRETARÍA NACIONAL DE EDUCACIÓN SUPERIOR,
CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN

REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGIA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS

TÍTULO Y SUBTÍTULO:

AUTOR/ ES: Md. Norma Mena Muñoz

REVISORES: Dr. valarezo y Lcda Ketty Piedra

INSTITUCIÓN: Universidad de Guayaquil

FACULTAD: Ciencias Médicas

CARRERA: NEUROLOGIA

FECHA DE PUBLICACION: 12 DE JUNIO 2013

Nº DE PÁGS: 87

ÁREAS TEMÁTICAS: POSGRADO DE NEUROLOGIA

PALABRAS CLAVE: Epilepsia, Farmacología antiepiléptica, monoterapia, politerapia.

RESUMEN:

Objetivos.-El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la efectividad del tratamiento con dos Fármacos antiepilépticos en pacientes con poca respuesta a la monoterapia en el Hospital regional 2 IESS "Dr. Teodoro Maldonado Carbo" 2011 – 2012 para esto se determinó la incidencia, combinación más efectiva y más frecuente de FAE, así como los principales efectos indeseables y la relación del estado de mejoría al añadir nuevos fármacos antiepilépticos frente a los tradicionales. **Materiales y Métodos.**-Se realizó una investigación tipo descriptiva – correlacional, con un diseño no experimental, longitudinal – prospectivo con los pacientes del Servicio de Neurología del Hospital de 10 – 70 años. **Resultados.**-Se observó que el 73% de los pacientes presentó una mejoría en las crisis y la mejor combinación fue AVP + LMT (88,0±19,1%), seguida por CBZ +LMT (83,8±28,0%). El 44,4% de los pacientes tuvieron complicaciones, y el efecto indeseable más frecuente fue la somnolencia y los mareos. **Conclusión.**- Es evidente una mejor respuesta frente a las crisis convulsivas de difícil control al aumentar un nuevo fármaco al tratamiento tradicional.

Nº DE REGISTRO (en base de datos):

Nº DE CLASIFICACIÓN:

DIRECCIÓN URL (tesis en la web):

ADJUNTO PDF:

SI X

NO

CONTACTO CON
AUTOR/ES:

Teléfono: 6045014
0984806892

E-mail: normitamena@hotmail.com

CONTACTO EN LA
INSTITUCIÓN: SECRETARÍA DE
ESCUELA DE GRADUADOS

Nombre: SRTA. NADIA GUERRERO.

Teléfono: 042 - 288086

E-mail: egraduadosug@hotmail.com