



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS
“DR. IGNACIO CHÁVEZ”**

**HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA
“EVA SÁMANO DE LÓPEZ MATEOS”**

Eficacia al tratamiento farmacológico con lacosamida
en la epilepsia infantil refractaria en los pacientes del
Hospital Infantil de Morelia

TESIS

AUTOR

Dr. Ricardo Hidalgo Gutiérrez

PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO PEDIATRA

ASESORES

Dra. Edith Hernández Paniagua
Neuróloga Pediatra

Dr. José Luis Martínez Toledo
Maestro en Investigación y Salud Pública

Morelia Michoacán, Febrero de 2016

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Héctor López Palominos
Director del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

Dra. Lilibian Verónica Arroyo Cruz
Jefa de Enseñanza e Investigación del Hospital Infantil de Morelia
“Eva Sámano de López Mateos”

Dr. Jorge Ignacio Tapia Garibay
Coordinador académico de la especialidad de Pediatría médica de la
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Dra. Edith Hernández Paniagua
Neurologa Pediatra del Hospital Infantil de Morelia
Directora de Tesis

Dr. José Luis Martínez Toledo
Maestro en Investigación en Salud Pública
Coordinador de Investigación del Hospital Infantil de Morelia

Dr. Ricardo Hidalgo Gutiérrez
Residente de 3er grado de Pediatría del Hospital Infantil de Morelia

DEDICATORIA

A MIS PADRES

AGRADECIMIENTOS

A mi universidad, a mi hospital, a todos mis maestros que han sido parte de mi formación, a mis asesores de tesis y a mis pacientes que es a ellos a quienes debemos el honor de servir.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
MARCO TEÓRICO	9
DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	48
JUSTIFICACIÓN	49
HIPÓTESIS	51
OBJETIVOS.....	52
MATERIAL Y MÉTODOS.....	53
DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	54
SELECCIÓN DE FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	55
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	56
ASPECTOS ÉTICOS	57
ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	58
PLAN DE DIFUSIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS	59
RESULTADOS.....	60
DISCUSIÓN.....	72
CONCLUSIONES.....	74
RECOMENDACIONES	75
BIBLIOGRAFÍA	76
ANEXOS	82

ABREVIATURAS

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

FDA: Agencia de Alimentos y Medicamentos

ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia

EEG: Electroencefalografía

NMDA: N-metil-D-aspartato

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

OMS: Organización Mundial de Salud

IRM: Imagen por resonancia magnética

TC: Tomografía computada

EKG: Electrocardiograma

FAE: Fármaco antiepiléptico

GABA: Ácido gamma amino butírico

ERF: Epilepsia refractaria a fármacos

CE: crisis epilépticas

LCM: Lacosamida

CRMP2: Proteína 2 mediadora de la respuesta de colapsina

RESUMEN

TITULO: Eficacia al tratamiento farmacológico con lacosamida en la epilepsia infantil refractaria en los pacientes del Hospital Infantil de Morelia.

ANTECEDENTES: La lacosamida es un nuevo fármaco antiepiléptico aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) como tratamiento adyuvante de la epilepsia refractaria de inicio parcial en pacientes de 17 años de edad o más. Con mecanismo de acción novedoso ya que aumenta selectivamente la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje. Hay escasa información sobre su eficacia y tolerancia en la epilepsia refractaria en niños.

OBJETIVOS: Evaluar la eficacia de lacosamida para el control en la epilepsia infantil refractaria así como los efectos adversos relaciones con el tratamiento. **MATERIAL Y MÉTODOS:** Revisión retrospectiva de las historias clínicas y los expedientes de pacientes con epilepsia en tratamiento con lacosamida. Una respuesta al tratamiento se definió como la reducción de $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis en un lapso mínimo de 6 meses de tratamiento continuo.

RESULTADOS: se incluyeron 33 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La eficacia de la Lacosamida en nuestros pacientes se reportó que 8 pacientes estuvieron completamente libres de crisis por un periodo mínimo de 6 meses de tratamiento, 18 pacientes tuvieron disminución del numero de crisis en más de 50% de la frecuencia previa al tratamiento y 7 pacientes no tuvo adecuada respuesta ya que la disminución en la frecuencia de las crisis fue menor del 50%, por lo que el 79% de los pacientes tuvo una respuesta adecuada al tratamiento con una disminución de las crisis a 6 meses de tratamiento. Solo el 3% de los pacientes presentó efectos adversos mínimos relacionandos con el tratamiento que no impidieron seguir con el fármaco.

CONCLUSIONES: Los resultados de este estudio proporcionan evidencia preliminar de la eficacia de lacosamida en niños con epilepsia refractaria, ya que se cuenta con remisión de más del 50% de las crisis en el 79% de los pacientes con adecuada tolerancia y mínimos efectos adversos relacionados al tratamiento.

PALABRAS CLAVES: Epilepsia refractaria infantil, Lacosamida, eficacia al tratamiento, efectos adversos, estudio retrospectivo.

ABSTRACT

TITLE: Effective drug treatment with lacosamide in refractory childhood epilepsy in patients at Children's Hospital of Morelia.

BACKGROUND: Lacosamide is a new antiepileptic drug approved by the European Medicines Agency (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA) as adjunctive treatment of refractory partial onset epilepsy in patients 17 years of age or older. With novel mechanism of action and selectively enhances slow inactivation of voltage-dependent channels sodium. There is little information on their effectiveness and tolerance in refractory epilepsy in children. **OBJETIVE:** Evaluate the effectiveness of lacosamide for control in refractory childhood epilepsy and adverse effects relationships with treatment. **METHODS:** Retrospective review of medical records and records of patients with epilepsy in treatment with lacosamide. A response to treatment was defined as $\geq 50\%$ reduction in seizure frequency in a minimum period of 6 months of continuous treatment. **RESULTS:** 33 patients who complied the inclusion criteria were included. The efficacy of lacosamide in our patients was reported that 8 patients were completely seizure-free for at least 6 months of treatment, 18 patients had decreased number of crises in more than 50% of the previous frequency treatment and 7 patients they had no adequate response as the decrease in seizure frequency was less than 50%, so that 79% of patients had an adequate response to treatment with a decrease of crises to 6 months of treatment. Only 3% of patients had minimal side effects relacionandos treatment did not prevent the drug continue. **CONCLUSIONS:** The results of this study provide preliminary evidence of the efficacy of lacosamide in children with refractory epilepsy, as it has remission of more than 50% of seizures in 79% of patients with adequate tolerance and minimal adverse effects related treatment.

KEY WORDS: Refractory childhood epilepsy, lacosamide, effective treatment, adverse effects, retrospective review.

MARCO TEÓRICO

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo y se caracteriza por convulsiones recurrentes. Estas convulsiones son episodios breves de movimientos involuntarios que pueden afectar a una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a su totalidad (convulsiones generalizadas) y a veces se acompañan de pérdida de la consciencia y del control de los esfínteres.

Los episodios de convulsiones se deben a descargas eléctricas excesivas de grupos de células cerebrales. Las descargas pueden producirse en diferentes partes del cerebro. Las convulsiones pueden ir desde episodios muy breves de ausencia o de contracciones musculares hasta convulsiones prolongadas y graves. Su frecuencia también puede variar desde menos de una al año hasta varias al día¹.

I.- CLASIFICACIÓN Y DEFINICIONES EN EPILEPSIA

La historia de las clasificaciones se ha basado en gran medida en observaciones sagaces y opiniones de expertos. La primera clasificación se publicó en 1960 y se actualizó oficialmente por última vez en 1981 para las crisis (Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE, 1981)², y una clasificación para la epilepsia y síndromes epilépticos (Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia, 1985 revisada en 1989)^{3,4}, las clasificaciones de la ILAE se basan en conceptos que en su mayor parte son anteriores a las modernas tecnologías de neuroimagen y genómicas, y a los conceptos de biología molecular.

Aunque esta clasificación se ha utilizado ampliamente, algunos estudios epidemiológicos realizados para determinar la frecuencia de los diferentes tipos de crisis epilépticas mostraron que un gran porcentaje de pacientes no se podían ubicar adecuadamente en la Clasificación de 1989, especialmente cuando se trataba de niños en el primer año de vida (hasta un 27% de los casos no pudo ser clasificado)⁵.

Con el avance de las investigaciones en el área de la epileptología, nuevos diagnósticos sindromáticos se han descrito y las diferencias entre ellos

comenzaron a ocurrir. Varios autores han propuesto un cambio en la clasificación de las crisis y síndromes epilépticos. Sin embargo, no está claro cómo se debe realizar esta nueva clasificación, sobre todo cuando se considera que la mayoría de los pacientes con epilepsia son evaluados por neurólogos generales y no por epileptólogos, lo que dificulta la inclusión de los pacientes en síndromes muy específicos.

Por lo que a través del tiempo que ha durado este estudio, la ILAE ha publicado un Glosario de Terminología Descriptiva para la Semiología Ictal (2001)⁶, una nueva propuesta de Esquema Diagnóstico para las Crisis Epilépticas y Epilepsia (2001)⁷ y una propuesta de definición de los términos crisis epiléptica y epilepsia (2005)⁸. Estas mismas propuestas tanto de definiciones como las clasificaciones han sido revisadas con más detalle en el 2010 y 2013^{9,10}.

No obstante, las nuevas clasificaciones y definiciones han sido objeto de numerosas críticas y apenas han sido empleadas aún en los estudios epidemiológicos. Desde nuestro punto de vista, el principal problema es que las nuevas definiciones resultan poco operativas para ser utilizadas en este tipo de estudios. Haciéndose eco de estas preocupaciones, la ILAE continúa en debate trabajando en una nueva clasificación¹¹⁻¹⁴.

La epilepsia no es una entidad única, existe alguna variación en la definición de los términos de epilepsia y crisis epilépticas. Una definición precisa de ambos términos es importante para la correcta comunicación entre profesionales de la salud, legisladores, educadores y la seguridad social. Así que en la actualidad se utilizan las siguientes definiciones:

Crisis epiléptica: término que deriva del griego y significa ser poseído, como si una entidad externa invadiese al individuo, sorprendiéndolo. Por lo tanto, una crisis epiléptica es un evento transitorio, autolimitado, con inicio y fin determinados (excepto en la situación de estado de mal epiléptico), con signos y síntomas claros, pero con una amplia variabilidad de manifestaciones dependiendo del lugar de inicio de la crisis en el sistema nervioso central. Los síntomas clínicos pueden ser objetivos o subjetivos (esto previamente definido como psíquico). Los síntomas cognitivos pueden estar relacionados con la percepción, la atención, la emoción, la

memoria, la ejecución, la praxis o el lenguaje⁸. Una crisis epiléptica consta de dos o más fenómenos que se producen de forma secuencial o de forma simultánea, que resulta de una actividad neuronal hipersincronizada y generalmente autolimitada⁶.

Epilepsia: ocurrencia de al menos una crisis epiléptica asociada a una disfunción cerebral duradera que lleva a una mayor probabilidad de futuras crisis y alteraciones neurobiológicas, cognitivas y sociales⁸. Siendo ésta definición modificada por su mismo autor en el 2014, dando a conocer una definición clínica práctica¹⁵:

Enfermedad cerebral definida por cualquiera de las siguientes condiciones:

- 1.- Al menos dos crisis epilépticas no provocadas que ocurren en más de 24 horas de diferencia entre cada una.
- 2.- Una crisis epiléptica no provocada y la probabilidad a futuro de una crisis similar al riesgo de recurrencia general (al menos 60%) después de dos convulsiones no provocadas, que se producen en los próximos 10 años.
- 3.- Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Síndrome epiléptico: los signos y síntomas que pueden ser clínicos (como la historia, la edad de inicio, tipos de crisis y el modo de manifestación de estos, carácter progresivo o no, hallazgos neurológicos y neuropsicológicos), los resultados de los exámenes adicionales tales como EEG y estudios de neuroimagen, mecanismos fisiopatológicos y las bases genéticas definen un síndrome epiléptico. Se ha descrito cierto número de síndromes epilépticos y se ha elaborado una clasificación internacional de las epilepsias y síndromes epilépticos^{3,4}.

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS (1981)²

La Clasificación de las Crisis Epilépticas de 1981 considera dos grupos principales de crisis epilépticas: focales o parciales y generalizadas.

CRISIS EPILÉPTICAS FOCALES O PARCIALES

Son aquellas en las que los hallazgos clínicos y electroencefalográficos iniciales

sugieren la activación de un grupo de neuronas en una parte de un hemisferio cerebral. Se subdividen en crisis parciales simples (sin pérdida de consciencia), crisis parciales complejas (con pérdida parcial o completa de la consciencia) y crisis parciales simples o complejas que evolucionan a crisis secundariamente generalizadas. Así, para que la crisis puede ser clasificada como parcial, debe ser posible evaluar el estado de consciencia durante las manifestaciones clínicas. Este hecho complica la clasificación de las crisis epilépticas en pacientes con discapacidad cognitiva moderada o grave, así como en los niños y los recién nacidos, donde el nivel de consciencia no puede ser adecuadamente evaluado. Las crisis parciales simples y complejas se subdividen según su presentación, sobre la base de los síntomas clínicos iniciales. (Tabla 1)

Los hallazgos electroencefalográficos interictales e ictales se utilizan para comprobar el compromiso focal del cerebro, siendo restringido a un hemisferio o una región. Aunque esta clasificación admite afectación bilateral interictal, debe ser predominantemente asíncrona. El EEG ictal puede evolucionar hacia un compromiso difuso, aunque el inicio debe ser focal y contralateral a los datos semiológicos.

CRISIS EPILÉPTICAS GENERALIZADAS

Las crisis epilépticas generalizadas son aquellas en las que desde el inicio los hallazgos clínicos y electroencefalográficos sugieren la participación de los dos hemisferios cerebrales, es decir, los signos motores y patrones electroencefalográficos son bilaterales. Así como las crisis parciales, las crisis generalizadas también pueden subdividirse y clasificarse en convulsivas y no convulsivas (Tabla 2).

Las crisis no convulsivas son aquellas en las que no hay un fenómeno motor muy evidente, predominando la alteración de la consciencia, como ocurre en las crisis de ausencia y de ausencia atípica. Estas podrían estar asociadas o no con automatismos. Las crisis generalizadas convulsivas son aquellas en las que el síntoma motor es predominante, pudiendo haber o no alteración de la consciencia. El patrón electroencefalográfico ictal encontrado es bilateral, relativamente simétrico, sugiriendo un compromiso relativamente difuso del encéfalo.

CRISIS EPILÉPTICAS INDETERMINADAS

Aunque la clasificación descrita abarca la mayoría de las crisis epilépticas, algunos factores dificultan la inclusión de muchos pacientes en cualquiera de sus categorías, existiendo por lo tanto, la necesidad de crear un grupo de crisis indeterminadas².

En este grupo se incluyen todas las crisis que no pueden ser clasificadas correctamente por la presencia de datos inadecuados o incompletos. Hay varios factores que podrían contribuir a complicar la clasificación de las crisis, como la falta de disponibilidad de EEG para el diagnóstico de la epilepsia, o en los casos en que no existe una descripción detallada de las crisis por el paciente o por los testigos. Por otro lado, el EEG normal podría hacer que sea imposible determinar con precisión el tipo de crisis, no permitiendo diferenciar una crisis focal de una generalizada. Un ejemplo de esta dificultad sería la descripción de crisis en las que el paciente permanece con arresto del comportamiento y pérdida de consciencia durante un corto período de tiempo. Esta descripción podría corresponder a una crisis parcial compleja o una crisis de ausencia, es decir, a una epilepsia focal o generalizada, cuyas implicaciones clínicas y terapéuticas serían totalmente diferentes. La ausencia de elementos específicos en el EEG imposibilitaría la clasificación correcta del caso.

Otro factor limitante para el uso de esta clasificación sería la participación de ambos hemisferios cerebrales de forma muy rápida, dificultando la definición de un inicio focal. El uso cada vez más amplio del monitoreo videoelectroencefalográfico ha demostrado que crisis del lóbulo frontal pueden manifestarse como crisis tónicas rápidamente bilaterales, a menudo simétricas, con cambios electroencefalográficos también bilaterales y relativamente simétricos, las cuales desaparecen por completo después de la resección cortical, comprobando su inicio focal. Otros ejemplos son las crisis del lóbulo frontal que imitan a las crisis de ausencia, pero que también pueden ser abolidas por resecciones focales¹⁶.

ADENDUM

La clasificación de las crisis epilépticas de 1981 también propone algunas modificaciones para su uso en situaciones específicas, como los pacientes con

crisis poco frecuentes, crisis relacionadas con eventos precipitantes (como el alcohol y la privación de sueño) y crisis reflejas².

El estado de mal epiléptico se define como aquella condición en la cual las crisis persisten por un período de tiempo suficiente o se presentan de forma repetitiva, imposibilitando la recuperación de la consciencia. Tal estado se divide en focal y generalizado. La epilepsia parcial continua se refiere a un estado de mal epiléptico motor con compromiso bastante localizado².

CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS (1989)⁴

El propósito de la clasificación de los síndromes epilépticos fue de alguna forma suplementar la clasificación de las crisis y agrupar a los pacientes que tenían los mismos signos, síntomas, etiología, factores precipitantes, severidad, ritmo circadiano y pronóstico^{4,5}. Fue prevista la migración de los pacientes entre los síndromes, dependiendo de su evolución y los nuevos datos que surgían durante su investigación.

Así como las crisis epilépticas, los síndromes se dividieron en focales, generalizados e indeterminados, y en cuanto a la etiología en idiopáticos, criptogénicos, y sintomáticos (Tabla 3). Los síndromes epilépticos focales son aquellos en los que la semiología ictal y los resultados de los estudios complementarios indican un inicio localizado. En los síndromes generalizados, los signos y los síntomas sugieren un inicio difuso, mientras que en los síndromes indeterminados no hay datos para definirlos.

Esta clasificación contiene dos apéndices para situaciones especiales: las epilepsias sintomáticas generalizadas de etiologías específicas (malformaciones del sistema nervioso central, como en el síndrome de Aicardi y enfermedades metabólicas) y las crisis precipitadas por situaciones especiales (como la lectura, el pensamiento, la memoria, los estímulos táctiles y sonoros entre otros).

Mientras que nuevas propuestas se vienen realizando en la última década, las clasificaciones que aún son vigentes se describen en la Tabla 3, tanto en lo que respecta a las crisis epilépticas² como a los síndromes epilépticos^{3,4}.

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y LAS EPILEPSIAS (2001)⁷

En el 2001, se lanzó una propuesta para clasificar las crisis y síndromes

epilépticos, cuyo esquema diagnóstico se basó en cinco ejes organizados para definir el diagnóstico descriptivo de cada paciente. Los ejes se organizaron con una complejidad progresiva, pudiéndose completar sólo los ejes conocidos⁷.

Eje 1: contiene la descripción de la semiología ictal basada en el glosario de términos descriptivos, de acuerdo a la secuencia de las manifestaciones observadas durante la crisis, con grados variables de complejidad. Este glosario de términos descriptivos de la semiología ictal fue propuesto con la iniciativa de estandarizar la terminología que los profesionales de la salud utilizan para describir los signos y síntomas reportados en las consultas clínicas por los pacientes y familiares. En este glosario, se optó por consolidar el término focal, ya que no se utiliza la denominación de crisis parciales previamente utilizada en la clasificación de las crisis de 1981¹⁶.

Eje 2: abarca los tipos de crisis epilépticas. Se podía proporcionar la ubicación de la región epileptogénica sospechosa, descripción del evento precipitante en los casos de epilepsia refleja o en pacientes con estado de mal epiléptico. Se mantuvieron las definiciones de los tipos de crisis epilépticas tal como se utilizaron en la clasificación de 1981, con algunos cambios en la estructura general:

1.- Para las crisis generalizadas fueron distinguidas dos grupos de crisis clónicas (con y sin características tónicas asociadas) e incluidos los términos espasmos, mioclonías palpebrales y mioclono negativo (episodios cortos de atonía muscular).

2.- Para las crisis focales fueron sustituidos los términos crisis parciales complejas por crisis focales motoras con automatismo, divididas en típicas (más comunes en la epilepsia del lóbulo temporal) e hipercinéticas (más comunes en las epilepsias del lóbulo frontal). Fueron también incluidas las crisis con mioclonías negativas focales, crisis motoras inhibitorias y crisis gelásticas.

3.- También se agregaron en la clasificación, y no como un adendum, el estado de mal epiléptico focal o generalizado, y se especificaron los estímulos precipitantes para las crisis reflejas¹⁶.

Eje 3: se basa en una lista de síndromes epilépticos descritos, aunque se aceptó que algunos pacientes no pueden ser incluidos en ninguno de los síndromes reconocidos.

Eje 4: intenta especificar la etiología de la epilepsia, siempre que sea posible, teniendo en cuenta las enfermedades que normalmente se asocian con crisis o síndromes epilépticos.

Eje 5: tiene como objetivo definir el impacto de la epilepsia en la calidad de vida del paciente.

De este modo, la crisis pasaron a ser categorizadas por una lista de los diferentes tipos de crisis, siendo por tanto, una clasificación basada en las características clínicas de los eventos. Estas fueron divididas en tres grandes subgrupos: aisladas o autolimitadas, crisis repetitivas o estado de mal epiléptico y crisis reflejas (relacionadas a un factor precipitante) (Tabla 4)⁷. Las crisis focales serían aquellas en las que la semiología ictal inicial indicaba o era consistente con la activación de sólo una parte de un hemisferio cerebral, mientras que en las crisis generalizadas la semiología ictal sugería o era consistente con la participación de al menos parte de los dos hemisferios cerebrales. Los términos que describen la semiología ictal se dividieron en:

Motores: implican de alguna forma la musculatura y pueden ser positivos (un aumento de la contracción normal) o negativos (disminución de la función normal). Algunos ejemplos incluyen la contracción tónica, la postura distónica, marcha Jacksoniana, astática o atónica, automatismos, gelástica. Estos términos pueden ser modificados por otros (como automatismos oroalimentarios o manuales).

No motores: auras, síntomas sensoriales o cognitivos (comprometiendo la percepción, la atención, la emoción, la memoria y las funciones ejecutivas).

Eventos autonómicos: cardiovasculares, gastrointestinales, vasomotores o de la función termorregulatoria.

Modificadores somatotópicos: lateralizados, partes del cuerpo, axiales, relacionados a un miembro.

Modificadores o descriptores de las crisis: incidencia, regularidad, agrupamiento (cluster), factores precipitantes, dependencia de un determinado estado, catameniales.

Duración: autolimitada o estado de mal epiléptico.

Severidad: intensidad de las crisis.

Pródromo: síntoma o síntomas clínicos que anticipan el inicio de una enfermedad.

Fenómenos post-ictales: lateralizadores, no lateralizadores, compromiso de la cognición, amnesia anterógrada o retrógrada, psicosis.

Teniendo en cuenta los síndromes epilépticos, esta propuesta de 2001 trajo algunos cambios. Así por ejemplo, los síndromes criptogénicos pasaron a ser denominados síndromes probablemente sintomáticos. Se incluyeron en la clasificación síndromes como el de Ohtahara y el de Hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia, además de síndromes que aún estaban por definirse como el estado de mal mioclónico en encefalopatías no progresivas, la epilepsia focal migratoria precoz de la infancia, las epilepsias generalizadas con crisis febriles plus y la epilepsia focal familiar con focos variables. La epilepsia mioclónica severa pasó a ser denominada síndrome de Dravet, las epilepsias focales sintomáticas fueron divididas en límbicas y neocorticales, se crea el término epilepsia generalizada idiopática con fenotipos variables, que abarcaba las epilepsias generalizadas idiopáticas iniciadas en la adolescencia: la epilepsia de ausencia juvenil, la epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas. Otro cambio importante fue la división de las epilepsias occipitales de la infancia en precoz (tipo Panayiotopoulos) y tardía (tipo Gastaut). La epilepsia primaria a la lectura, previamente clasificada entre las epilepsias focales idiopáticas, pasó a figurar entre las epilepsias reflejas¹⁷ (Tabla 5).

Aunque esta clasificación ha significado un gran avance en las discusiones sobre la mejor forma de establecer la nomenclatura y la organización de las crisis y síndromes epilépticos, nuevos cambios surgieron y, en el 2010, una nueva propuesta fue publicada por la comisión de la ILAE.

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y LAS EPILEPSIAS (2010)

En el 2010, la comisión responsable para la clasificación y terminología de las crisis y síndromes epilépticos de la ILAE publicó una nueva revisión de los conceptos, terminología y abordaje de las epilepsias. Según la Comisión, la clasificación debe ser revisada constantemente para reflejar, con claridad, todos los avances de la investigación básica y clínica en la epilepsia, permitiendo así su incorporación a la práctica clínica⁹.

En esa revisión, el concepto de crisis generalizadas fue modificado por crisis que comienzan en algún lugar, pero con rápida propagación por redes neuronales distribuidas bilateralmente, con la posible participación de estructuras corticales y subcorticales, pero sin que necesariamente requiera la participación de toda la superficie cortical. En tal sentido pasó a ser admitido que las crisis generalizadas pueden tener manifestaciones asimétricas.

Las crisis focales fueron definidas como crisis que involucran inicialmente sólo un hemisferio cerebral de forma localizada o difusa en ese hemisferio, pudiendo iniciarse en las estructuras subcorticales. Cada tipo de crisis tiene un inicio ictal consistente con un patrón de propagación preferencial y puede o no implicar el hemisferio contralateral. El mismo paciente puede presentar crisis que se originan en lugares diferentes o que se involucren diferentes redes neuronales, pero cada tipo de crisis tendría un lugar consistente de inicio ictal.

En ese contexto, se realizaron las siguientes modificaciones, considerando la clasificación de las crisis de 1981:

1. Las crisis neonatales ya no son una entidad separada.
2. La subclasificación de las crisis de ausencia fue simplificada. Las crisis de ausencias mioclónicas y de mioclonías palpebrales pasaron a formar parte de la clasificación.
3. El término de espasmos epilépticos fue incluido, pero dada la dificultad de

determinar si los espasmos epilépticos son focales, generalizados, o ambas cosas, una nueva categoría fue creada (desconocido).

4. Las crisis focales fueron agrupadas bajo un mismo nombre, con la libre elección de la descripción de las características específicas de cada crisis, como describir si hubo alteración de la consciencia o fenómeno motor y su evolución.

5. El término mioclónico-astático fue sustituido por mioclónico-atónico.

Con esas modificaciones, las crisis descritas pasaron a ser como se relata en la Tabla 6 y las crisis focales están más detalladas en la Tabla 7.

Teniendo en cuenta la etiología de los síndromes epilépticos, los términos idiopático, criptogénico y sintomático fueron reemplazados por causa genética, causa estructural/metabólica y causa desconocida con las siguientes definiciones:

Causas genéticas: la epilepsia es resultado directo de un defecto genético conocido o presumido, en el cual las crisis son el principal síntoma, pudiendo existir modificaciones de la expresión de la enfermedad por factores ambientales.

Causas estructurales/metabólicas: los pacientes con lesiones estructurales adquiridas (por isquemia, trauma, infecciones, etc.) o causas genéticas, en donde un factor se interpone entre la causa genética y la epilepsia (Ej.: lesiones de la esclerosis tuberosa y de muchas malformaciones del desarrollo cortical).

Causas desconocidas: la causa de la epilepsia es todavía desconocida, pudiendo ser un defecto genético o una condición aún no reconocida.

En relación con los síndromes epilépticos, se mantuvo la estructura básica de la propuesta de 2001⁷, en la que los síndromes epilépticos se clasificaron de acuerdo a la edad, siendo abolida la clasificación de 1989, en la que se agruparon los síndromes epilépticos de acuerdo con la etiología (Tabla 8). Por lo tanto, en esta propuesta, el concepto de focal o generalizado no se aplica a los síndromes electroclínicos. El término síndrome pasó a ser reservado para un grupo de entidades clínicas reconocidas por un conjunto de características electroclínicas bien definidas (síndromes electro-clínicos). Pasó a ser definido el término constelación, el cual estaba determinado por la asociación de signos y síntomas

relacionados con una lesión cerebral específica. Como principal exponente de este subgrupo fue incluida la epilepsia mesial temporal asociada a la esclerosis del hipocampo.

La clasificación del 2010 ha sido revisada en pacientes pediátricos y puesta a prueba en estudios clínicos, siendo ésta útil¹⁸.

INFORME DE LA COMISIÓN DE LA ILAE SOBRE LA CLASIFICACIÓN Y TERMINOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS (2013)

Diversas críticas han surgido en la literatura en contra de esta nueva propuesta de clasificación, hay, aún, discusiones sobre la retirada del término idiopático de la clasificación, considerado no menos impreciso que el término genético. Aún se discute como separar el grupo de las epilepsias generalizadas idiopáticas de las otras epilepsias de causa genética. Por lo tanto, se han publicado revisiones de la nueva propuesta¹⁰. En el 2013, fue publicado un nuevo informe de la Comisión de la ILAE sobre la clasificación y terminología de las epilepsias¹⁴. En ese documento, algunos términos fueron revisados o más claramente definidos. Los principales puntos tratados fueron:

1.- La nomenclatura de las crisis focales se modificó en el 2010 con el fin de ser clara y transparente. Por lo tanto, el término crisis parciales complejas fue reemplazado por “crisis focales con alteración de la consciencia, la atención o la capacidad de respuesta.” Una alternativa abreviada a ese término fue el uso de crisis discognitivas, que puede ser utilizado de acuerdo a la preferencia de los médicos.

2.- En la propuesta de 2010, los síndromes epilépticos se dividieron en genéticos, estructurales/metabólicos y desconocidos. Ahora, una nueva subdivisión es propuesta: a) genética; b) estructural; c) metabólica; d) inmunológica; e) infecciosa; f) desconocida.

a) **Genética:** la epilepsia es resultado directo de un defecto genético conocido o presumido, siendo el principal síntoma de ese defecto. Las epilepsias antes conocidas como epilepsias generalizadas idiopáticas ahora serían denominadas

epilepsias generalizadas genéticas.

b) **Estructural:** epilepsias en las que una lesión estructural es visible en la neuroimagen y concordante con los hallazgos electroclínicos, sugiriendo una relación directa entre la lesión y la epilepsia. La causa de la lesión puede ser genética o adquirida. Como ejemplo, las polimicrogirias pueden estar relacionadas a mutaciones en el gen GPR56 o ser secundarias a un insulto isquémico o infección intrauterina.

c) **Metabólica:** defecto metabólico con síntomas sistémicos que también provocan el desarrollo de epilepsia. Generalmente, hay una causa genética de base, pudiéndose aplicar el término metabólico-genético.

d) **Inmunológica:** epilepsias en las que hay evidencia de un proceso autoinmune ocasionando inflamación en el sistema nervioso central. Como ejemplo podemos citar la encefalitis antirreceptor NMDA.

e) **Infecciosa:** se refiere a un paciente con epilepsia desencadenada por un proceso infeccioso como neurocisticercosis, toxoplasmosis, VIH. No serían consideradas las crisis desencadenadas por infecciones agudas como meningitis o encefalitis.

f) **Desconocida:** a pesar de la evolución del conocimiento, en un gran número de pacientes la causa de la epilepsia no puede ser determinada.

A pesar de las nuevas sugerencias a la propuesta de la ILAE de 2010, la evolución del conocimiento científico dará lugar a futuras modificaciones en la clasificación de las crisis y síndromes epilépticos, por lo que debemos tratar de identificar el tipo o tipos crisis, el síndrome epiléptico y la etiología de la epilepsia para cada paciente, permitiendo que así se le pueda ofrecer el mejor tratamiento a cada uno de ellos¹⁶.

Algunos de los cambios incluidos en la nueva clasificación puede tomar algún tiempo para ser incorporados en el uso diario. La sustitución de los términos ya establecidos en la práctica clínica, tales como crisis parciales complejas por crisis focales con alteración de la consciencia, la atención o la capacidad de respuesta, es el principal de ellos. Sin embargo, la agrupación de los subtipos de crisis

parciales en crisis focales y la inclusión en la clasificación de términos semiológicos ampliamente utilizados como espasmos y mioclonías negativas, van a optimizar su uso. La existencia de una clasificación de las crisis epilépticas es un elemento fundamental para el diagnóstico clínico y la normalización de la lengua utilizada en muchos centros de tratamiento de la epilepsia. Por lo tanto, esa clasificación se debe utilizar en todos los pacientes, independientemente de su edad y nivel de desarrollo cognitivo, siendo de fácil aplicación en todos los niveles de tratamiento de los pacientes con epilepsia, es decir, desde el sistema básico de atención de salud, en donde se realiza el diagnóstico inicial, como en los servicios especializados, tales como los centros de cirugía de la epilepsia. Sin embargo, aunque para el diagnóstico correcto de los tipos de crisis y síndrome epiléptico son todavía necesarios los hallazgos de los exámenes complementarios tales como el EEG y la neuroimagen, el glosario de términos está disponible para su uso en la primera visita del paciente, pudiendo servir de base para los niveles de atención primaria. Teniendo en cuenta la inclusión específica de los términos genético y metabólico, se observa que el nivel de sofisticación diagnóstica tiende a ser cada vez mayor, con la necesidad de realizar pruebas específicas, que probablemente no están disponibles en la mayoría de los centros en donde se atiende a los pacientes con epilepsia. Esto puede ser un factor clave en la limitación o dificultad de uso de la nueva clasificación, si se aprueba en la forma propuesta. Sin embargo, los epileptólogos deberían tratar de difundir el uso de la nueva clasificación, que, con el tiempo, puede mostrar su utilidad en la práctica clínica y la investigación médica¹⁶.

Debido a que actualmente no se cuenta con aprobación total de las nuevas propuestas de la Liga Internacional contra la epilepsia, la terminología y clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos que usaremos en nuestro trabajo será la de 1981 y 1989 respectivamente, siendo estas las utilizadas en la actualidad.

II.- EPIDEMIOLOGIA DE LA EPILEPSIA

La Organización Mundial de la Salud reconoce que en todo el mundo, unos 50 millones de personas padecen epilepsia, lo que convierte a esta enfermedad en la causa neurológica de defunción más común. Cerca del 80% de los pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos. La proporción estimada de la población general con epilepsia activa (es decir, ataques continuos o necesidad de tratamiento) en algún momento dado oscila entre 4 y 10 por 1000 personas. Sin embargo, algunos estudios realizados en países de ingresos bajos y medianos sugieren una proporción mucho mayor, entre 7 y 14 por 1000 personas. Según estimaciones, se diagnostican anualmente unos 2,4 millones de casos de epilepsia. En los países de altos ingresos, los nuevos casos registrados cada año entre la población general oscilan entre 30 y 50 por 100 000 personas. En los países de ingresos bajos y medianos esa cifra puede ser hasta dos veces más alta. Esto se debe probablemente al mayor riesgo de enfermedades endémicas tales como el paludismo o la neurocisticercosis; la mayor incidencia de traumatismos relacionados con accidentes de tránsito; traumatismos derivados del parto; y variaciones en la infraestructura médica, la disponibilidad de programas de salud preventiva y la atención accesible. Casi el 80% de las personas epilépticas viven en países de ingresos bajos y medianos¹.

La incidencia de la epilepsia en niños varía desde 41 hasta 187/100 000. Mayor incidencia se informó de los países subdesarrollados, en particular de las zonas rurales. La incidencia se informa constantemente para ser más alta en el primer año de vida y disminuye a finales de la primera década. La prevalencia de la epilepsia en los niños es siempre mayor que la incidencia y oscila desde 3,2 hasta 5,5/1000 en los países desarrollados y de 3,6 a 44/1000 en los países subdesarrollados. La prevalencia también parece más alto en las zonas rurales. La incidencia y prevalencia de tipos de crisis específicas y síndromes epilépticos es menos bien documentados. En los estudios basados en la población, hay una ligero, pero constante, predominio de convulsiones focales en comparación con crisis generalizadas. Sólo aproximadamente un tercio de los niños con epilepsia

puede ser asignado a un síndrome de epilepsia específica, tal como se define por el sistema más recientemente propuesto para la organización de los síndromes de epilepsia¹⁹.

Por lo menos el 15% de la población puede tener una crisis convulsiva durante su vida, sin embargo, también es cierto que las crisis convulsivas pueden ser provocadas por trastornos metabólicos, por hipertermia (crisis febriles) y además pueden presentarse crisis semejantes a las crisis epilépticas (crisis no epilépticas), pseudocrisis que están relacionadas a otras disfunciones neurológicas o psiquiátricas. Se ha considerado que de todos los padecimientos convulsivos, la epilepsia solo representará el 50% de todos esos pacientes que han tenido trastornos convulsivos. La cifra de prevalencia aceptada por la OMS de 7 enfermos por cada mil personas a nivel mundial, da como resultado un cálculo aproximado de 40 a 50 millones de pacientes con epilepsia en sus diferentes variedades. Sin embargo, esta cifra de 7/1000 es conservadora, ya que las cifras de prevalencia reportadas en países en desarrollo como lo es México son más elevadas. En nuestro país se han llevado a cabo diversos estudios epidemiológicos en zonas urbana, suburbanas y rurales que han dado como resultado un prevalencia de 15/1000, que mucho se aproxima a las cifras reportadas en estudios de prevalencia semejantes en diversos países de Latinoamérica²⁰.

El perfil epidemiológico de la salud mental en México, la epilepsia es la principal causa de morbilidad hospitalaria por trastornos mentales y enfermedades neuropsiquiátricas en el 2010 seguido de esquizofrenia, uso del alcohol, depresión y demencia; ocupando la primera causa el 16.9% respecto al total de egresos por trastornos mentales.

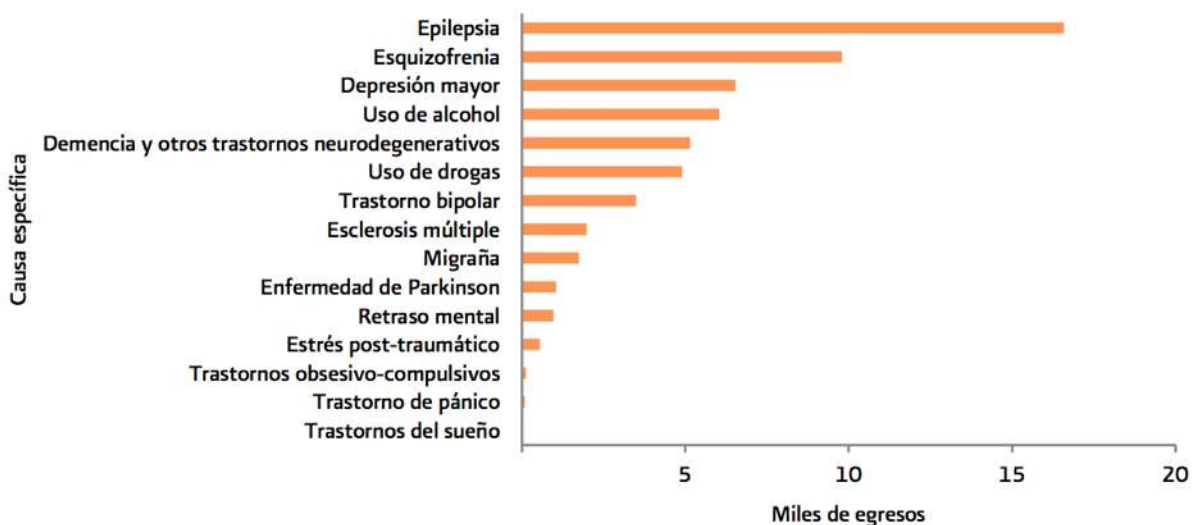
En cuanto a la mortalidad por enfermedad de Epilepsia según sexo, evidentemente son los hombres los que rebasan a las mujeres, teniendo en el año 2009 1.9 sobre 1.3 defunciones por cada 100 mil habitantes. El grupo de edad más afectado es el de 60 años y más, mostrando 3.3 muertes por cada 100 mil

habitantes en el 2009. Las cifras se observan en aumento para el 2010 a pesar de sus datos preliminares. Los grupos de edad con las tasas más bajas son los menores de 10 años y de 10 a 19 años²¹.

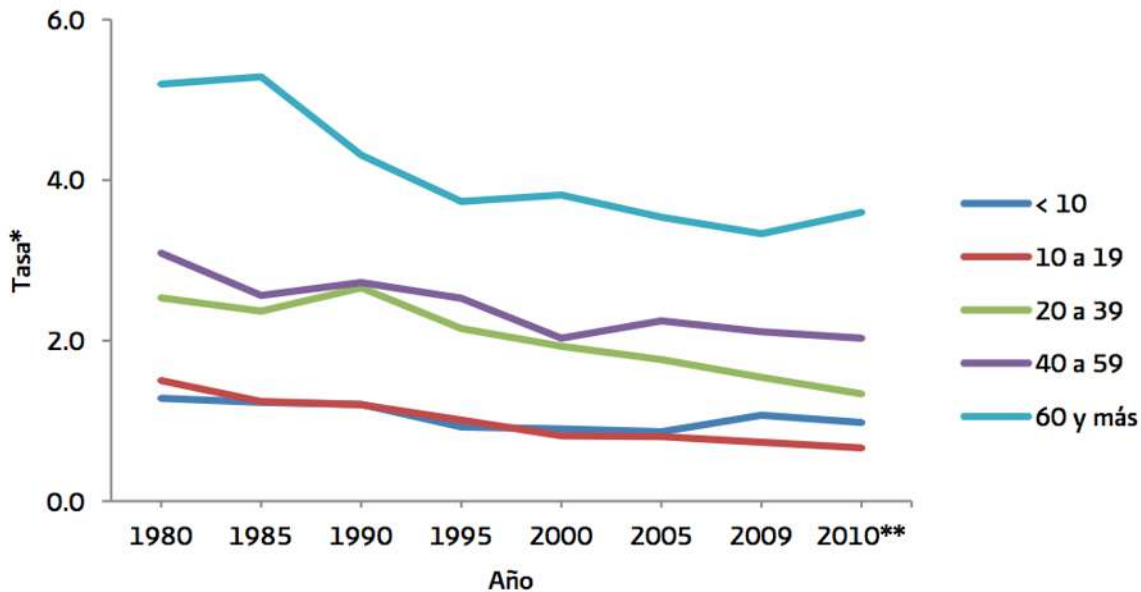
Tomado de 20



Morbilidad hospitalaria por Trastornos mentales y Enfermedades Neuropsiquiátricas según causa específica, México 2010



Mortalidad por Epilepsia según grupos de edad, México 1980-2010



*Tasa por 100 mil habitantes. ** Cifras preliminares.
Fuente: Dirección General de Información en Salud (DGIS.) Base de defunciones.

III.- ETIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

Las causas de la epilepsia en los niños son una multitud, sin embargo, al menos el 50% de la epilepsia infantil se desconoce la causa. En el pasado, se han hecho intentos para organizar causas en cuatro categorías: idiopáticas, sintomáticas y criptogénicas (Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia, 1989). Estas categorías son difíciles de defender como lo hemos visto con la múltiples propuestas en los cambios de clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos^{7,8,14}.

Idiopática en el mundo de la epilepsia no significa "causa desconocida", al igual que en todas las demás áreas de la medicina. Más bien, idiopática se aplica a un grupo de síndromes epilépticos en el que el paciente es otra cosa casi normal, el EEG interictal muestra un fondo normal y una focal específico o patrón de descarga repunte generalizado, las imágenes cerebrales son normales, y no se ha encontrado ninguna otra causa. Se han propuesto las epilepsias idiopáticas tener una causa genética. La evidencia de una etiología genética es bastante convincente para las epilepsias idiopáticas generalizadas especialmente a partir de los estudios de gemelos. La evidencia de una etiología genética para las epilepsias idiopáticas focales es muy mediocre. Las epilepsias sintomáticas se dice que tienen una causa identificable, preexistentes o subyacente antes de la aparición de la epilepsia. En los casos de las epilepsias criptogénicas, no había causa identificada, sino una "sospecha" de que podría haber una. No está claro si un niño que desarrolla epilepsia y tiene discapacidad intelectual preexistente, la epilepsia es sintomática o criptogénica. El número de casos en la categoría criptogénica es claramente relacionado con la sofisticación de imágenes cerebrales y los estudios genéticos. También está claro que una causa dada puede dar lugar a diferentes tipos de epilepsia. Por ejemplo, un niño con una hemiplejía congénita por un infarto cerebral prenatal podría desarrollar el síndrome de West con espasmos infantiles o convulsiones motoras focales, o ambos. La naturaleza insatisfactoria de esta clasificación ha hecho que sea muy difícil de hacer alguna declaración general sobre las causas de la epilepsia en los niños. Hasta la fecha, el único estudio de base poblacional para intentar esta clasificación

de la causa de la epilepsia infantil era de Rochester, MN (1980-2004) en la que se informó que "aproximadamente la mitad de los niños tienen una etiología desconocida por su epilepsia, y del resto, (22%) fueron genética y (28%) estructural / metabólica. En los países desarrollados, la gran mayoría de los casos no son actualmente prevenibles. Causas prevenibles son principalmente traumática, perinatal e infecciosas. Es probable que estas muchas causas específicas en cada una de estas categorías son más frecuentes en los países menos desarrollados con tasas más bajas de inmunización, menos estrategias prevención contra las lesiones en la cabeza, y la falta de acceso a la atención médica óptima¹⁹.

IV.- DIAGNÓSTICO DE LA EPILEPSIA

Como se mencionó existe una definición práctica para realizar el diagnóstico de epilepsia¹⁵. Esta definición es clínica para los cual solo se requiere realizar una adecuada historia clínica detallada de parte del niño, joven o adulto y de algún testigo de la crisis, de ser posible, a fin de determinar si pudo haber ocurrido una crisis epiléptica. El diagnóstico de la epilepsia debe realizarse por parte de un médico especialista con formación y conocimiento avanzado en epilepsia. La determinación clínica de ocurrencia de una crisis epiléptica se basará en la combinación de la descripción del ataque y los diferentes síntomas. El diagnóstico no podrá basarse en la presencia o ausencia de características individuales. Si el diagnóstico no se puede determinar de forma clara, se debe considerar la posibilidad de realizar exámenes adicionales.

ELECTROENCEFALOGRAMA

En los pacientes con sospecha de epilepsia, pero que presentan dificultades en el diagnóstico, debe existir la posibilidad de realizar exámenes especializados. Un EEG se realizará solamente para justificar un diagnóstico de epilepsia en niños y jóvenes. Si se considera necesario un EEG, este deberá realizarse después de la segunda crisis epiléptica pero en determinadas circunstancias valoradas por el especialista, se podrá considerar después de una primera crisis epiléptica. Se

puede usar un EEG para determinar el tipo de crisis y síndrome epiléptico en niños, jóvenes y adultos con sospecha de epilepsia. Esto les permite obtener el pronóstico correcto. En los pacientes que presentan una crisis inicial no provocada, la actividad epileptiforme inequívoca en el EEG podrá ser utilizada para valorar el riesgo de recurrencia convulsiva. El EEG no podrá utilizarse para descartar un diagnóstico de epilepsia en un paciente, cuya presentación clínica soporte el diagnóstico de un evento no epiléptico ni podrá utilizarse de forma aislada para diagnosticar la epilepsia²².

NEUROIMAGEN

Los estudios de neuroimagen deben utilizarse para identificar las anomalías estructurales que causan ciertas epilepsias. La imagen por resonancia magnética (IRM), debe ser el examen imagenológico de elección para pacientes con epilepsia. La IRM es de particular importancia para aquellos que:

1. Desarrollen la epilepsia antes de la edad de 2 años o en su edad adulta
2. Quienes tengan alguna sugerencia de aparición focal a través de su historial, examen o EEG, salvo que exista evidencia clara de epilepsia focal benigna
3. Cuyas crisis continúen pese a la medicación de primera línea.

Se utilizará una tomografía computarizada (TC) para identificar una patología macroscópica subyacente si no hay disponibilidad de IRM, si existe contraindicación y en niños o jóvenes que requieran anestesia general para la IRM se debe realizar TC. En una situación crítica se puede utilizar la TC para establecer si una crisis ha sido causada por una lesión o enfermedad neurológica aguda²².

OTROS EXÁMENES

Es prioritario saber si el evento convulsivo es de verdad una crisis epiléptica y si esta es secundaria a una afección tratable como son las crisis epilépticas sintomáticas, otros exámenes, que pueden ser de gran ayuda sobre todo en la primer crisis convulsiva son la química sanguínea y con determinación de electrolitos séricos, se realizarán a discreción del especialista a fin de descartar

otros diagnósticos y determinar la causa subyacente de la epilepsia. En niños y jóvenes, un EKG de 12 derivaciones se debe considerar en caso de diagnóstico incierto y considerar la remisión al cardiólogo²².

V.- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA EPILEPSIA

En este trabajo solo abarcaremos el tratamiento farmacológico, esto debido a que este el tratamiento que se puede aportar a nuestros pacientes, y mencionaremos solo generalidades de este tratamiento haciendo énfasis en la lacosamida ya que es el fármaco al cual está enfocado nuestro estudio.

Desde hace 2500 años se ha tratado de encontrar el FAE (Fármaco antiepiléptico) ideal, es decir aquel fármaco que sea eficaz (posibilidad de obtener libertad de crisis o al menos buena respuesta (disminución en un 50% en la frecuencia de crisis o de cada tipo de crisis), efectivo (óptima relación entre eficacia y tolerabilidad/seguridad, la tolerabilidad está relacionada con mínimos efectos colaterales y teratogenicidad), con un adecuado perfil farmacocinético (buena disponibilidad, relacionada con una adecuada absorción, sin unión a proteínas plasmáticas ni metabolismo hepático, lo cual disminuye la posibilidad de interacción farmacológica), de fácil administración (1 a 2 veces al día, de liberación prolongada) y más recientemente, con efecto antiepileptogénico. En base a estas características, al tipo de crisis (parciales o generalizadas), síndrome, edad, medicamentos concomitantes y a las características individuales de los pacientes es que se realiza la elección del FAE a utilizar²³.

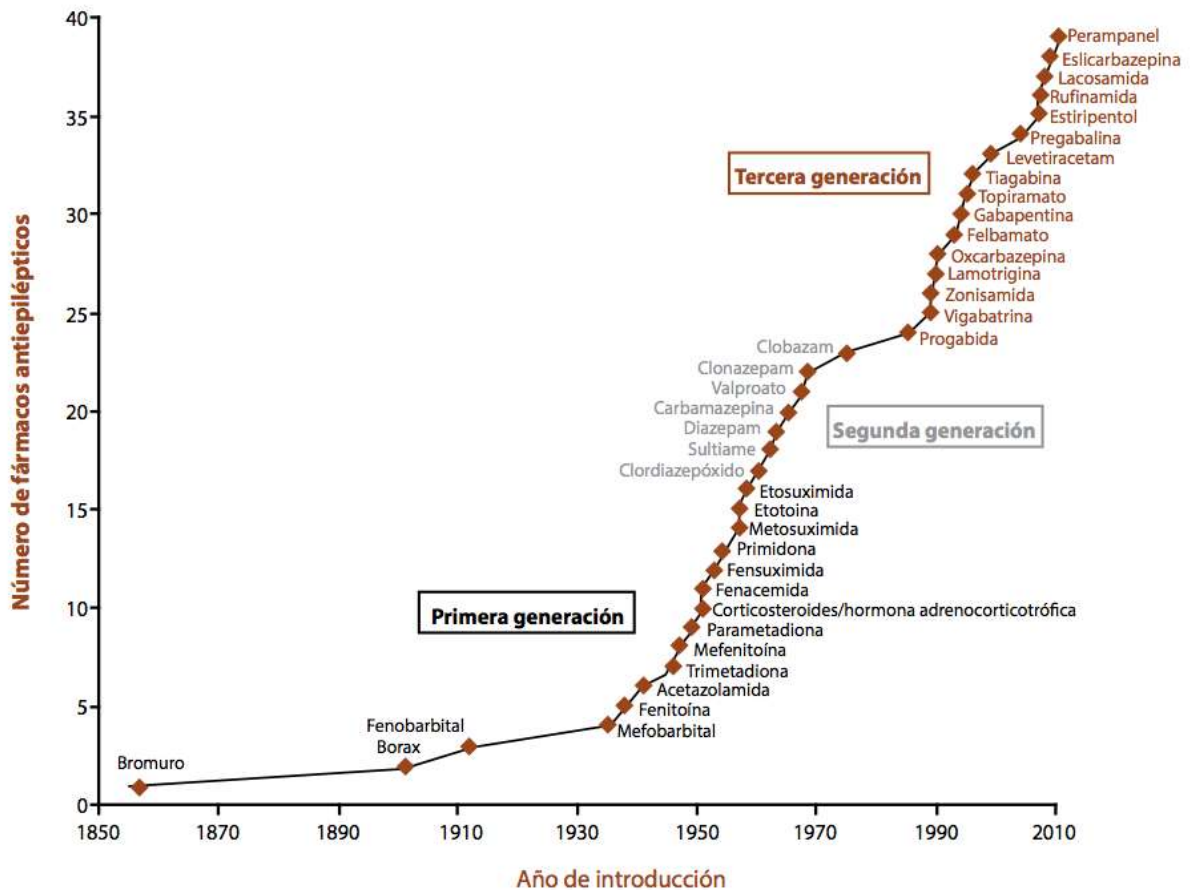
Por lo tanto el objetivo del tratamiento farmacológico de la epilepsia es el mejorar la calidad de vida del paciente mediante el control de crisis y provocando mínimos efectos adversos.

CLASIFICACIÓN

Históricamente, los fármacos antiepilépticos pueden ser clasificados en tres generaciones. La primera generación comprende aquellos comercializados entre 1857 y 1958 e incluye al bromuro de potasio, el fenobarbital y varias moléculas derivadas de la estructura de los barbitúricos, tales como la fenitoína, la primidona, la trimetadona y la etosuximida. La segunda generación incluye fármacos como la

carbamazepina, el valproato y los benzodiacepínicos, introducidos entre 1960 y 1975, químicamente diferentes a los barbitúricos. Justo después de 1980, pasaron a ser comercializados compuestos de tercera generación, constituidos por fármacos descubiertos por el “desarrollo racional”, como la progabida, la gabapentina, la vigabatrina y la tiagabina, así como por otros que fueron descubiertos de forma accidental, como la lamotrigina y el topiramato. Ahora somos testigos del desarrollo de FAE de cuarta generación²⁴.

Introducción de fármacos antiepilépticos en el mercado desde 1857 hasta 2012 (tomado de 24).



FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS EN NIÑOS

Cuando tenemos un diagnóstico definitivo del tipo de epilepsia y el síndrome epiléptico que presenta un paciente, es sencillo establecer el tratamiento ideal, como sucede en el caso en que la paciente cursa con Crisis de Ausencia y tiene como síndrome una Epilepsia de Ausencia de la niñez.

Existen principios generales para establecer el tipo de abordaje farmacológico para cada paciente, los más importantes se enlistan a continuación:

- 1.- El tratamiento farmacológico se elige por hallazgo clínico.
- 2.- Siempre recordar epileptogénesis (ej. para crisis parcial el principal desbalance se da a través del incremento en la excitación mediada por glutamato, mientras que en las crisis generalizadas como las ausencias el desbalance principal esta mediado por disminución de la inhibición mediada por GABA en circuitos tálamo-corticales).
- 3.- La monoterapia debe ser una constante.
- 4.- La dosis del medicamento iniciarla en forma paulatina o retirarla de la misma forma.
- 5.-Conocer y vigilar efectos adversos agudos y crónicos.
- 6.-Tomar en cuenta si el paciente es medicado con otro tipo de fármaco, para establecer posibilidades de interacciones farmacológicas, tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas.

Así mismo existen algunos principios generales para establecer la posibilidad de politerapia en un paciente. En términos globales, un 75% de los pacientes se podrán controlar con un solo medicamento, pero si es necesario agregar otro medicamento es importante recordar antes:

- 1.-Llegar a dosis máxima tolerable.
- 2.-Administrarlo a intervalos adecuados.
- 3.-Alcanzar niveles terapéuticos.
- 4.-Estar seguros del diagnóstico de Epilepsia y del diagnóstico diferencial.

La dosis recomendada de los FAE y sus intervalos son muy importantes a recordar y cuando administramos politerapia en un paciente es importante conocer

las interacciones farmacológicas²³.

VI.- PRONÓSTICO EN LA EPILEPSIA

Algunos pacientes con epilepsia no requieren un tratamiento antiepiléptico. La proporción de personas en esta situación no es un aspecto de la historia natural de la enfermedad, sino que depende de las prácticas médicas. Al menos un 10-14% de niños con epilepsia no requieren tratamiento antiepiléptico. En pacientes con epilepsia de inicio reciente, la probabilidad de recurrencia tras el inicio del tratamiento antiepiléptico en niños y adultos es del 26% y 57% a los 6 meses y 5 años además la probabilidad de alcanzar una remisión inicial de 2 años es del 33-60% a los 2 años, 78-96% a los 5 años y 90% a los 10 años, similar en niños y adultos.

Los mejores parámetros para estudiar el pronóstico a largo plazo de la epilepsia son la remisión terminal (sin recurrencias posteriores hasta el final del periodo de estudio) y la remisión sin tratamiento. A largo plazo, un 70% de los pacientes (niños y adultos) alcanzan remisiones prolongadas de la epilepsia y un 50-60% pueden abandonar la medicación antiepiléptica.

Los estudios disponibles muestran alguna influencia de la etiología en el pronóstico de la epilepsia. Esta asociación es clara en lo referente a las crisis epilépticas asociadas a déficits neurológicos presentes al nacimiento (principalmente retraso mental y parálisis cerebral), pero no lo es tanto cuando se consideran otras causas de crisis epilépticas sintomáticas remotas. En niños, las epilepsias sintomáticas remotas tienen un pronóstico mucho peor que las idiopáticas y criptogénicas además tanto en niños y adultos, la recurrencia de las crisis epilépticas en los primeros 6 meses de tratamiento implica un peor pronóstico²⁵.

El tratamiento de la epilepsia no es necesariamente un tratamiento de por vida, muchas personas pueden dejar de tomarlo, no obstante, la única forma de saber si un paciente continúa necesitando el tratamiento es intentar suspenderlo. En última instancia, debe ser el propio paciente, o sus padres en el caso de los niños, quienes tomen la decisión final, una vez informados por el neurólogo de los

riesgos de continuar o suspender el tratamiento. Se considera que se puede intentar suspender el tratamiento a partir del momento en que el paciente lleva al menos dos años sin ninguna crisis. El tratamiento antiepiléptico debe ser suspendido de modo progresivo, pero se desconoce cuál es la duración óptima del periodo de supresión. Son razonables periodos de entre 4 semanas y 6 meses.

Existe el riesgo de recidiva de las crisis epilépticas una vez retirado el tratamiento farmacológico, estudios con niños y adultos han encontrado que el riesgo de tener alguna crisis epiléptica tras la retirada de la medicación en pacientes libres de crisis durante al menos dos años es del 30-40%. En los estudios que han incluido únicamente niños el riesgo es del 20-30%. Para valorar adecuadamente estas cifras debe tenerse en cuenta que la continuación del tratamiento no garantiza que no puedan presentarse nuevas crisis, por ejemplo, en un gran estudio con niños y adultos, la probabilidad de tener crisis fue del 41% en los pacientes que suspendieron el tratamiento y del 22% en los que lo continuaron.

Se sabe que el riesgo de recurrencia es mayor si el paciente lleva menos de dos años sin crisis, pero no está claro si la prolongación del tratamiento, por ejemplo hasta que el paciente ha permanecido cuatro años sin crisis, disminuye el riesgo de que estas regresen. En cualquier caso, parece que la diferencia, si es que existe, es pequeña. En niños, los principales factores que pueden aumentar el riesgo de recurrencia son la asociación de retraso mental o parálisis cerebral y la presencia de alteraciones en la resonancia magnética cerebral. En niños con alguna de estas circunstancias el riesgo de recurrencia es del 42% en comparación con el 17-26% en aquellos sin ninguna de estas alteraciones²⁶.

Por otra parte, aproximadamente el 12% de los niños y el 16% de los adultos presentan epilepsias difíciles de controlar y continúan teniendo crisis frecuentes a pesar del tratamiento. Es lo que se conocía como epilepsia refractaria o resistente a fármacos. Sin embargo esta resistencia se supera con frecuencia con tratamiento quirúrgico o cambio de fármacos, por lo cual es preferible denominar epilepsia de difícil control que se comentará más adelante.

VII.- EPILEPSIA REFRACTARIA A FÁRMACOS

En torno a la cuarta parte de la población epiléptica (22.5%), tanto infantil como adulta, continúa padeciendo crisis epilépticas con variable severidad y frecuencia. Estos pacientes no controlados de sus crisis epilépticas tienen habitualmente una morbilidad elevada, una calidad de vida relacionada con la salud disminuida y una tasa de mortalidad aumentada, por lo que se ha suscitado un gran interés en su manejo apropiado y en los motivos de la falta de respuesta a fármacos antiepilépticos (FAE). De esta forma, el concepto de epilepsia intratable, incontrolable, de difícil control, resistente o refractaria a FAE (ERF), se ha ido consolidando de forma paulatina en la práctica clínica y en la literatura científica²⁷. Además, en los últimos años se ha generado una vía de investigación en la búsqueda de los factores etiopatogénicos, diagnósticos y terapéuticos, que permiten conocer y controlar mejor a los pacientes con ERF. Por lo tanto, es necesario conceptualizar la ERF como una entidad que debe ser diagnosticada precozmente, para considerar otras formas de tratamiento no farmacológico o establecer ajustes farmacológicos y normas de estilo de vida relevantes para la adaptación social y evitar en lo posible las consecuencias devastadoras de la persistencia de crisis epilépticas.

A lo largo de los años se han ido sucediendo distintas definiciones de ERF, en las que se incluían distintos factores, como la total seguridad del diagnóstico, el número de FAE que habían fallado en el control de las crisis epilépticas, la frecuencia de crisis epilépticas y otros aspectos relacionados con el tiempo. El único factor en el que coincidieron fue que el número de FAE que hubieran fracasado en el control de las crisis epilépticas fueran dos o tres. Esto estaba basado en estudios en los que se demostró que la remisión de crisis epilépticas con los sucesivos regímenes terapéuticos de FAE, se conseguía escasamente con más de dos o tres ensayos con FAE tanto en adultos como en niños ²⁸. Por lo tanto, además de la diversidad de definiciones, el hecho de no ser expuesta en muchas ocasiones los criterios de selección, ha propiciado que las conclusiones sean dispares en cuanto a epidemiología, diagnóstico, manejo y tratamiento de la ERF.

Era, pues, necesario aunar criterios y contar con una definición única y universal, en la que se reflejara de forma inequívoca el concepto de ERF. Por dicho motivo, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), ha formulado una definición bien estructurada y utilizable tanto en la clínica diaria como en investigación científica²⁹. La definición tiene dos niveles: en el primero se definen los conceptos básicos de respuesta y fallo al tratamiento con un FAE, los conceptos de FAE apropiado para el tipo de epilepsia del paciente y FAE tomado de forma adecuada, es decir, a la dosis y con intervalo de tomas propio del FAE, con la adherencia necesaria y con una correcta duración de exposición. En el caso de que un FAE sea retirado por efectos adversos, no haya sido tomado de forma adecuada o bien no se cuente con un seguimiento fiable, el resultado del ensayo con un FAE es indeterminado y no debe ser contabilizado como no eficaz. Se establece como evolución libre de CE, la ausencia total de CE, incluidas las auras, durante un tiempo mínimo superior a tres veces el tiempo entre CE más largo en el último año previo a la instauración del tratamiento, o bien un año tras el inicio del tratamiento, eligiendo el período más largo de los dos (es decir, se requiere un mínimo de un año libre de crisis). A título de ejemplo, si el intervalo mayor entre CE en el último año antes de iniciar un FAE, es de 3 meses, el tiempo que se debería estar sin CE debería ser de un año, para considerar que el FAE ha resultado eficaz en el control de las CE; por el contrario, si el intervalo fuera de 5 meses, el tiempo de espera libre de CE debería ser de 15 meses ²⁹.

En el segundo nivel de la definición de la ILAE, se establece en dos el número de FAE fallidos necesarios para definir una epilepsia como refractaria a FAE, habiéndose optado por esta cifra para evitar retrasos innecesarios en la evaluación precisa.

Se debe tener en cuenta que durante el curso de la epilepsia de un paciente, puede ir variando y pasar de ERF a sensible a FAE y viceversa, en función de su respuesta en un momento dado. Un aspecto importante de la definición de la ILAE es su aplicabilidad de forma individual, es decir, se compara al paciente consigo mismo, y no utiliza criterios colectivos. La aplicación de esta definición, puede ser usada tanto para justificar una evaluación completa en un centro de epilepsia,

como para una valoración de cirugía de epilepsia o para el diseño de ensayos aleatorizados con FAE u otros fines de investigación, estribando su importancia en favorecer la conexión entre clínicos e investigadores, puesto que se utiliza un criterio único, obtenido por consenso y avalado por la ILAE²⁹.

En resumen la epilepsia refractaria a fármacos es aquella en la que no se ha conseguido el estado libre de crisis, tras dos ensayos con FAE (en monoterapia o en combinación), apropiados al tipo de epilepsia, bien tolerados y tomados de forma adecuada.

Se define el estado libre de crisis como la ausencia de cualquier tipo de crisis, incluido auras, durante un período mínimo superior a tres veces el tiempo entre crisis más largo en el último año previo a la instauración del tratamiento con ese fármaco, o bien durante un tiempo de 12 meses desde que se instauró el tratamiento con ese fármaco, eligiendo el período más largo.

VIII.- LACOSAMIDA

Los nuevos antiepilépticos ofrecen en general menos efectos secundarios con respecto a los antiepilépticos tradicionales. Este es el caso de la lacosamida (LCM), el cual está aprobado en varios países del mundo (incluida aprobación de la FDA), para ser usado en pacientes con epilepsia de inicio focal. Aunque su mecanismo de acción es sobre canales de sodio, esta medicación lo hace sobre canales de sodio de inactivación lenta. Una de sus ventajas es la baja unión a proteínas, eliminación en su mayoría renal y pocos efectos secundarios, los cuales son dosis dependiente y más frecuentes cuando se combina con antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio. Una ventaja adicional es la presentación para uso intravenoso para pacientes que no pueden utilizar la vía oral.

La lacosamida, conocida como (R)-2-(acetilamino)-N-bencil-3-metoxipropanamida, forma parte de aminoácidos funcionales sintetizados como potenciales medicamentos antiepilépticos³⁰. Fue aprobado por primera vez para su uso clínico en 2008; la disponibilidad de múltiples formulaciones (tabletas orales, jarabe, y por vía intravenosa (IV) de infusión) se distingue entre los FAE y permite la flexibilidad de la administración. Tras su aprobación, Lacosamida ha sido comercializado por

UCB Pharma o sus asociados bajo la marca VIMPAT®^{31,32}.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los canales de sodio tienen inactivación rápida e inactivación lenta. La inactivación lenta es un mecanismo endógeno por medio del cual las neuronas reducen la hiperactividad ectópica, dejando la actividad normal intacta. La LCM, actúa en forma selectiva aumentando la acción inhibitoria de los canales de sodio voltaje dependiente de inactivación lenta. Un segundo mecanismo de acción es inhibiendo la proteína 2 mediadora de la respuesta de colapsina (CRMP2), por lo que posiblemente inhibe el crecimiento neuronal que puede ocurrir en epilepsia crónica^{30,31}. La lacosamida ha demostrado interactuar con CRMP-2, aunque no se sabe qué efecto la CRMP-2 tiene en el control de las convulsiones. Sin embargo, un estudio que examina el hipocampo de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial resistente a los FAE, se encuentran niveles reducidos de CRMP-2 expresada en comparación con los pacientes de control sin epilepsia.

La lacosamida se ha demostrado que interfiere con los efectos neurotróficos mediadas por CRMP-2, incluyendo el crecimiento axonal. Aunque el mecanismo exacto no se entiende completamente, este nuevo mecanismo de interacción con CRMP-2 puede ser beneficioso para pacientes con convulsiones refractarias³⁰.

FARMACOCINÉTICA

La lacosamida presenta una farmacocinética lineal, con elevada biodisponibilidad oral. Se absorbe rápida y totalmente, sin verse afectada por la ingesta de alimentos. Los picos de concentración máxima tienen lugar entre 1 y 4 horas tras la toma oral, con una vida media de alrededor de 13 horas, que permite la administración dos veces al día. Se ha demostrado bioequivalencia entre la formulación oral e intravenosa.

La lacosamida presenta una baja unión a proteínas ($\leq 15\%$) y el volumen de distribución es de aproximadamente 0,6L/kg, similar a la cantidad total de agua corporal. La farmacocinética de lacosamida oral e intravenosa es proporcional a la dosis (hasta 800 mg), con baja variabilidad intra e intersujeto. Los niveles estables de fármaco en plasma se alcanzan a los tres días de su administración cada 12

horas. La lacosamida se elimina por vía renal, de manera inalterada (> 40%) y como metabolito inactivo (< 30%). En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 mL/min) o enfermedad renal terminal, se recomienda una dosis máxima de 250 mg/día^{30,31,33}.

INTERACCIONES

La lacosamida tiene un bajo potencial de interacciones con otros fármacos. La baja unión a proteínas minimiza el potencial de desplazamiento de otros fármacos. Además, la nula o baja interacción con isoformas del CYP450 hace poco probable un efecto sobre otros fármacos. En los estudios de eficacia y seguridad, la lacosamida no alteró los niveles plasmáticos de otros FAE (carbamacepina, oxcarbacepina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenitoína, topiramato, ácido valproico y zonisamida), y estudios específicos con metformina, digoxina, omeprazol y anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel) no demostraron influencia relevante de la lacosamida sobre la farmacocinética de estos productos³³.

INDICACIONES

Aprobado en la Unión Europea el 3 de septiembre de 2008 y en los Estados Unidos de Norteamérica por la FDA el 29 de octubre de 2008, como medicación coadyuvante en pacientes mayores de 17 años con crisis de inicio focal³⁴.

La lacosamida está aprobada en pacientes que tengan crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria, habiendo demostrado ser eficaz en diferentes estudios³⁵⁻³⁸. En ensayos controlados de pacientes con epilepsia focal refractaria, se apreció reducción de crisis igual o superior al 50% en 30-40% de los pacientes^{39,40}. Aunque la indicación actual de la Lacosamida en la epilepsia refractaria es como medicación coadyuvante⁴¹, ya se cuenta con un estudio reciente donde se demostró seguridad y eficacia del tratamiento de Lacosamida en crisis de inicio parcial como monoterapia⁴². La lacosamida ha demostrado actividad anticonvulsivante, en un amplio rango de modelos de estudios, tanto para crisis parciales farmacorresistentes, crisis generalizadas tónico clónicas que pueden evolucionar a estado epiléptico⁴³. Esta mejoría en el control de crisis ha

sido reportada igualmente en niños, ya habiendo estudios que demuestran la eficacia de la lacosamida en el tratamiento para la epilepsia de difícil control⁴⁴⁻⁴⁸, e inclusive ya ha sido descrita su eficacia en estatus epiléptico en niños⁴⁹, aunque aun no ha sido aprobado su uso en niños.

DOSIS

La dosis recomendada en adultos es de 200 a 400 mg día, dividida en 2 tomas. Dosis de 600 mg no muestran mayor efectividad pero si más efectos secundarios. Se recomienda iniciar la titulación con 50 mg cada 12 horas durante 7 días y luego continuar con 100 mg cada 12 horas. En caso de requerirse dosis mayores, se hacen incrementos de 100 mg cada 2 semanas³⁰⁻³². Como se comentó, la medicación no ha sido aprobada en niños y no hay una dosis recomendada, sin embargo, según los diferentes reportes la dosis recomendada de inicio sería de 1-2 mg/kg/día, dividida en dos tomas, pero se llegaron a usar hasta dosis de 19.4mg/kg/día⁴⁴⁻⁴⁸.

EFFECTOS ADVERSOS

La lacosamida no produce alteraciones hematológicas, ni altera el peso, son pocos los efectos secundarios siendo lo más frecuente mareo, cefalea, nauseas, diplopía, inestabilidad en la marcha, vómito, siendo el mareo el más frecuente. El mayor porcentaje de efectos secundarios ocurren cuando se hacen titulaciones más rápidas a las recomendadas, con dosis terapéuticas altas (ejemplo: 600mg) y cuando se combina con antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio como carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, etc. Se han reportado alteraciones cardíacas tales como, prolongación de intervalo PR, fibrilación auricular, flutter auricular. La medicación tiene una incidencia baja de alteraciones psiquiátricas⁵⁰.

IX.- TABLAS

Tabla 1. Clasificación de las crisis epilépticas parciales según la Liga Internacional contra la Epilepsia ²	
TIPO DE CRISIS CLÍNICA	PATRÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICO
<p>Crisis parciales simples</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con signos motores • Con síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales • Con síntomas autonómicos • Con síntomas psíquicos • Con ilusiones • Con alucinaciones estructuradas 	<p>Descargas epileptiformes interictales focales contralaterales. EEG ictal iniciando con descargas contralaterales en el área cortical correspondiente a los síntomas clínicos.</p>
<p>Crisis parciales complejas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inicio parcial simple, seguido de pérdida de la consciencia • Con pérdida de la consciencia desde el inicio 	<p>Descargas epileptiformes interictales focales unilaterales o biltarales, generalmente asincrónicas. EEG ictal con descargas unilaterales o bilaterales, difusas o focales en las regiones temporales o frontales y temporales.</p>
<p>Crisis parciales con evolución a crisis secundariamente generalizadas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crisis parciales simples que evolucionan a crisis tónico-clónicas generalizadas • Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis tónico-clónicas generalizadas • Crisis parciales simples que evolucionan a parciales complejas y luego a crisis tónico-clónicas generalizadas 	<p>Descargas epileptiforme interictales focales unilaterales o bilaterales, generalmente asincrónicas. EEG ictal con descargas unilaterales o bilaterales, difusas o focales que se tornan rápidamente generalizadas.</p>

Tabla 2. Clasificación de las crisis epilépticas generalizadas según la Liga Internacional contra la Epilepsia²

TIPO DE CRISIS CLÍNICA	PATRÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICO
<p>Crisis de ausencia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Apenas con pérdida de consciencia • Con discretos componentes clónicos • Con componentes atónicos • Con componentes tónicos • Con automatismos • Con componentes autonómicos • Combinación de los anteriores 	<p>Actividad de base normal. Interictal: complejos generalizados de espícula-onda de 2 a 4 Hz. EEG ictal con complejos generalizados de espícula-onda de 2 a 4 Hz regulares y simétricos.</p>
<p>Crisis de ausencia atípica</p> <p>Cambios de tono más pronunciados; inicio y final menos abruptos</p>	<p>Actividad de base generalmente anormal y EEG interictal con complejos onda aguda-onda lenta irregulares, más lentos o más rápidos, bilaterales, más asimétricos. EEG ictal más heterogéneo, pudiendo incluir complejos de onda aguda-onda lenta irregulares, actividad rápida u otras actividades paroxísticas, bilaterales, más usualmente asimétricas.</p>
<p>Crisis mioclónicas</p>	<p>EEG interictal e ictal con complejos de poliespículas-onda, espícula-onda u onda aguda-onda lenta.</p>
<p>Crisis clónicas</p>	<p>EEG interictal con descargas de tipo espícula-onda o poliespículas-onda. EEG ictal con actividad rápida o rítmica (10 Hz o más) y ondas lentas. Ocasionalmente con complejos de espícula-onda.</p>
<p>Crisis tónicas</p>	<p>EEG interictal con descargas más o menos rítmicas de onda aguda-onda lenta, algunas veces asimétricas. EEG ictal con actividad rápida (9 a 10 Hz o más) y rítmica de bajo voltaje, que disminuye en frecuencia y aumenta en amplitud.</p>
<p>Crisis tónico-clónicas</p>	<p>EEG interictal con descargas de poliespículas-onda o espícula-onda. EEG ictal con actividad rápida (9 a 10 Hz), rítmica y de baja amplitud, que disminuye en frecuencia y aumenta en voltaje, interrumpida por ondas lentas en la fase clónica.</p>
<p>Crisis atónicas</p>	<p>EEG interictal con poliespículas y ondas lentas. EEG ictal con poliespículas y ondas lentas o actividad rápida de baja amplitud.</p>

Tabla 3. Clasificación de los síndromes epilépticos según la Liga Internacional contra la Epilepsia ^{4,16}

GRUPO DE SÍNDROMES	SÍNDROMES EPILÉPTICOS
<p>Focales o parciales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopáticas • Sintomáticas • Criptogénicas 	<p>Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos rolándicos Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales Epilepsia primaria de la lectura Otras</p> <p>Lóbulo frontal Lóbulo temporal Lóbulo parietal Lóbulo occipital Síndrome de Kojewnikow</p> <p>Epilepsias reflejas</p>
<p>Generalizados</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idiopáticos (relacionados con la edad) • Idiopáticos y/o sintomáticos • Sintomáticos 	<p>Convulsiones neonatales familiares benignas Convulsiones neonatales benignas Epilepsia mioclónica benigna de la infancia Epilepsia de ausencias infantiles (picnolepsia) Epilepsia de ausencias juveniles Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia sólo con crisis de gran mal al despertar Epilepsias provocadas por métodos específicos Otras</p> <p>Síndrome de West Síndrome de Lennox-Gastaut Epilepsia mioclónica-astática Epilepsia con crisis de ausencias mioclónicas</p> <p>Etiología específica Etiología inespecífica Encefalopatía mioclónica precoz Encefalopatía epiléptica de la infancia con brote-supresión Encefalopatía mioclónica precoz</p>
<p>Indeterminados (focales o generalizados)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Con crisis focales y generalizadas • Sin características focales o generalizadas bien definidas 	<p>Crisis neonatales Epilepsia mioclónica severa de la infancia Epilepsia con espícula-onda continua durante el sueño Afasia epiléptica adquirida (sx de Landau-Kleffner) Otras</p>
<p>Síndromes especiales</p> <ul style="list-style-type: none"> • Crisis relacionadas a ciertas circunstancias • Crisis o estado de mal epiléptico aislado, aparentemente no provocado • Epilepsia caracterizada por crisis con modos específicos de precipitación • Epilepsia parcial continua progresiva crónica de la infancia 	<p>Convulsión febril Otras (estrés, alcohol, privación de sueño, etc.)</p>

Tabla 4. Propuesta de clasificación de las crisis epilépticas (2001)⁷

CRISIS EPILÉPTICAS AUTOLIMITADAS

1. Crisis generalizadas

Tónico-clónicas: incluyendo las variaciones con inicio clónico o mioclónico

Clónicas:

Con características tónicas

Sin características tónicas

Crisis de ausencia típica

Crisis de ausencia atípica

Crisis de ausencia mioclónica

Crisis tónicas

Espasmos

Mioclonía palpebral

Con ausencia

Sin ausencia

Crisis reflejas en síndromes epilépticos generalizados

2. Crisis focales

Crisis focales sensitivas

Con síntomas sensoriales elementales (ej.: crisis del lóbulo parietal u occipital)

Con síntomas sensoriales experienciales (ej.: crisis de la unión temporo-parieto-occipital)

Crisis focales motoras

Con signos motores clónicos elementales

Con crisis motoras tónicas asimétricas (ej.: crisis del área motora suplementaria)

Con automatismos típicos (ej.: crisis mesiales del lóbulo temporal)

Con automatismos hipercinéticos

Con mioclonías negativas focales

Crisis motora inhibitoria

3. Crisis gelásticas

4. Crisis hemiclónicas

Crisis secundariamente generalizadas

5. Crisis reflejas en síndromes epilépticos focales

CRISIS EPILÉPTICAS CONTINUAS

Estado de mal epiléptico generalizado

Tónico-clónico

Clónico

Tónico

Ausencia

Mioclónico

Estado de mal epiléptico focal

Epilepsia parcial continua de Kojevnikov

Aura continua

Límbico (estado de mal psicomotor)

Hemiconvulsivo con hemiparesia

CRISIS REFLEJAS

Estímulos precipitantes para crisis reflejas

Estímulos visuales

Luz intermitente: especificar a que color si es posible

Patrones

Otros estímulos visuales

Pensamientos

Música

Alimentación

Praxia

Somatosensitivos

Propioceptivos

Lectura

Agua caliente

Susto (sobresalto)

Tabla 5. Propuesta de clasificación de los síndrome epilépticos y condiciones relacionadas⁷

<p>Epilepsia neonatal benigna familiar Encefalopatía mioclónica temprana Epilepsia neonatal familiar benigna Epilepsia neonatal benigna (no familiar) Epilepsia mioclónica benigna del lactante Síndrome de Ohtahara Epilepsia parcial migratoria precoz de la infancia* Síndrome de West Síndrome de Dravet Síndrome hemiconvulsión-hemiplejá-epilepsia (HHE) Estado de mal mioclónico en encefalopatías no progresivas* Epilepsia benigna de la infancia con espículas centrotemporales Epilepsia benigna de la infancia occipital temprana (tipo Panayiotopoulos) Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (tipo Gastaut) Epilepsia con ausencias mioclónicas Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas Síndrome de Lennox-Gastaut Síndrome de Landau-Kleffner (SLK) Epilepsia con espícula-onda continua durante el sueño lento Epilepsia de ausencia infantil Epilepsias mioclónicas progresivas Epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal Epilepsia temporal familiar Epilepsia generalizada con crisis febriles plus* Epilepsia focal familiar con focos variables*</p>
<p>Epilepsia generalizada idiopática con fenotipos variables Epilepsia de ausencia juvenil Epilepsia mioclónica juvenil Epilepsia sólo con crisis tónico-clónicas generalizadas</p>
<p>Epilepsias reflejas Epilepsia idiopática occipital fotosensible Otras epilepsias sensitivas visuales Epilepsia primaria de la lectura Crisis de sobresalto</p>
<p>Epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas) Epilepsias límbicas Epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocámpal Epilepsia mesial del lóbulo temporal por etiología específica Otros tipos definidos por la localización y la etiología Epilepsias neocorticales Síndrome de Rasmussen Otros tipos definidos por localización y etiología</p>
<p>Condiciones con crisis epilépticas que no implican el diagnóstico de epilepsia Crisis neonatales benignas Crisis febriles Crisis reflejas Crisis en la abstinencia de alcohol Crisis inducidas por medicamentos u otros químicos Crisis post-traumáticas inmediatas o precoces Crisis única o agrupadas (cluster) aisladas Crisis de baja recurrencia (oligoepilepsia)</p>

Síndromes en desarrollo*

Tabla 6. Tipos de crisis descritas en la clasificación de 2010⁹

Crisis generalizadas Tónico-clónicas (en cualquier combinación) Ausencias Típicas Atípicas Ausencias con características especiales Ausencias mioclónicas Mioclonías palpebrales Mioclónicas Mioclónicas atónicas Mioclónicas tónicas Clónicas Tónicas Atónicas
Crisis focales
Desconocido Espasmos epilépticos. Crisis que no pueden ser claramente diagnosticadas en una de las categorías anteriores deben ser consideradas no clasificadas hasta tanto no se cuente con suficiente información que permita su diagnóstico preciso. Sin embargo, ésta no es considerada una categoría de clasificación.

Tabla 7. Descriptores de crisis focales de acuerdo al comportamiento durante las crisis⁹

Sin compromiso de la consciencia Con componentes motores o autonómicos objetivos Esto corresponde al concepto de “crisis parciales simples” “Focal motora” y “autonómica” son términos que pueden ser utilizados de acuerdo a las manifestaciones clínicas Subjetivos cuando sólo se presentan fenómenos sensoriales o psíquicos. Esto corresponde al concepto de aura, término aceptado en el glosario de 2001
Con compromiso de la consciencia Esto corresponde al concepto de “crisis parcial compleja” “Discognitivo” es un término que se propone para esta condición
Evolución a una crisis convulsiva bilateral Involucrando componentes tónicos, clónicos o tónico-clónicos Esta expresión sustituyó el término “crisis secundariamente generalizada”

Tabla 8. Síndromes electroclínicos y otras epilepsias⁹
(Síndromes electroclínicos organizados por edad de inicio)

Período neonatal

Epilepsia familiar neonatal benigna
Encefalopatía mioclónica precoz
Síndrome de Ohtahara

Lactante

Epilepsia del lactante con crisis focales migratorias
Síndrome de West
Epilepsia mioclónica del lactante
Epilepsia benigna del lactante
Epilepsia familiar benigna del lactante
Síndrome de Dravet
Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos

Infancia

Crisis febriles plus (puede comenzar en el lactante)
Síndrome de Panayiotopoulos
Epilepsia mioclónica con crisis atónicas (antes astáticas)
Epilepsia benigna con paroxismos centrotemporales
Epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal
Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (tipo Gastaut)
Epilepsia con ausencias mioclónicas
Síndrome de Lennox-Gastaut
Encefalopatía epiléptica con espícula-onda continua durante el sueño lento
Síndrome de Landau-Kleffner
Epilepsia de ausencias infantil

Adolescencia – Adultez

Epilepsia de ausencias juvenil
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia sólo con crisis tónico-clónicas generalizadas
Epilepsias mioclónicas progresivas
Epilepsia autosómica dominante con características auditivas
Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal

Correlación menos específica con la edad

Epilepsia focal familiar con focos variables (desde la infancia hasta la edad adulta)
Epilepsias reflejas

Constelaciones

Epilepsia mesial de lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo
Síndrome de Rasmussen
Crisis gelásticas por hamartoma hipotalámico
Hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia
Epilepsias que no encajan en ninguna de esas categorías diagnósticas, pueden ser distinguidas inicialmente en base a la presencia o ausencia de una condición estructural o metabólica conocida (causa presumida) y, a continuación, basándose en el modo principal del inicio de la crisis (generalizada versus focal)

Epilepsias atribuidas y organizadas por causas estructurales-metabólicas

Malformaciones del desarrollo cortical (hemimegalencefalia, heterotopias, etc.)
Síndromes neurocutáneos (complejo esclerosis tuberosa, Sturge-Weber, etc.)
Tumor
Infección
Trauma
Angioma
Insultos perinatales
Enfermedad vascular cerebral
Etc.

Epilepsias de causa desconocida

(Condiciones con crisis epilépticas que no son tradicionalmente diagnosticadas como una forma de epilepsia por si misma)
Crisis neonatales benignas
Crisis febriles

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

El fármaco lacosamida, considerado un antiepiléptico de nueva generación además de su mecanismo de acción novedoso ha resultado eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria en tratamiento conjunto con otros anticomiciales en el manejo de la epilepsia en pacientes adultos y autorizada para este uso, además de que su uso se aconseja en crisis epilépticas parciales o estatus epiléptico, aun no se tiene experiencia en el uso de pacientes pediátricos, aunque ya se tienen reportes de su uso en pacientes con epilepsia refractaria, como en los pacientes que acuden al Hospital Infantil de Morelia; sin embargo no se tiene una medición objetiva de eficacia y efectos adversos relacionados en el tratamiento de estos pacientes, es por eso que en este estudio se trato de dar respuesta a las siguientes preguntas:

¿Es la lacosamida eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria en pacientes pediátricos del Hospital Infantil de Morelia?

¿Qué efectos adversos generó la lacosamida en los pacientes con epilepsia refractaria tratados con éste fármaco?

¿Cuál es la etiología más frecuente de epilepsia en los pacientes que se trataron con lacosamida en éste estudio?

JUSTIFICACIÓN

El pronóstico de la epilepsia incluye varios aspectos como la mortalidad, las complicaciones asociados y la probabilidad de remisión de las crisis epilépticas. En este trabajo nos centraremos en varios aspectos, la remisión de las crisis epilépticas que es el dato clínico más importante de mejoría.

El conocimiento de la probabilidad de remisión o persistencia de las crisis epilépticas facilita tanto el manejo clínico como la información proporcionada al paciente o a sus familiares acerca de la evolución y expectativas de futuro de la enfermedad.

Después del inicio del tratamiento farmacológico, la persistencia de las crisis epilépticas suele llevar a plantear modificaciones en el abordaje terapéutico. Como es ampliamente conocido, el cambio de un fármaco antiepiléptico por otro puede provocar tanto un recaída de las crisis como la aparición de efectos adversos que no se habían presentado previamente o bien la esperada remisión de las crisis.

Por lo tanto es de suma importancia conocer las probabilidades de éxito de los sucesivos regímenes terapéuticos una vez que ha fracasado el primero, ya que nos permitirá optimizar la utilización de los recursos terapéuticos disponibles. Por otra parte, esta cuestión tiene una clara relación con la definición de epilepsia refractaria.

Es conocido que el fracaso del primer antiepiléptico empleado disminuye la probabilidad de respuesta a los subsiguientes fármacos antiepilépticos.

La mayoría de los pacientes epilépticos responden bien a los fármacos antiepilépticos de primera generación. No obstante algunos pacientes no lo hacen adecuadamente y se presenta epilepsia refractaria o intratable. Catalogar una epilepsia como refractaria supone un gran impacto sobre la vida del paciente y su familia e implica importantes costes para el sistema sanitario derivados de la multiplicidad de exploraciones complementarias, tratamientos e ingresos hospitalarios.

Una reciente alternativa al tratamiento de la epilepsia es el medicamento lacosamida, del cual se tienen reportes de efectividad en la población adulta, no siendo este de primera elección pero si en el manejo conjunto con otros antiepilépticos; la información de su efectividad en la población pediátrica es mínima, pero no siendo contraindicado hasta el momento su uso en los pacientes pediátricos con epilepsia, por lo cual este estudio pretende hacer una aportación a la comunidad médica sobre el uso de lacosamida en la epilepsia infantil refractaria.

HIPÓTESIS

El fármaco antiepiléptico Lacosamida es eficaz y presenta reacciones adversas leves por lo que es confiable su uso para el control de las crisis epilépticas de pacientes con epilepsia refractaria del Hospital Infantil de Morelia.

OBJETIVOS

GENERALES

- Evaluar la eficacia de Lacosamida para el control en la epilepsia infantil refractaria.

ESPECÍFICOS

- Determinar la utilidad de la Lacosamida en el control de los niños con epilepsia atendidos en el Hospital Infantil de Morelia durante el periodo 2013-2015.
- Identificar efectos adversos de la Lacosamida en niños estudiados.
- Estimar la incidencia de niños que requirieron Lacosamida por grupo de edad, sexo, etiología de la epilepsia y tipo de crisis epilépticas.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Observacional, analítico y retrospectivo

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos los pacientes pediátricos tratados para epilepsia con Lacosamida, en el servicio de consulta externa de Neurología Pediátrica.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN

Se obtuvo información de los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con epilepsia del Hospital Infantil de Morelia y que eran tratados con Lacosamida durante el periodo de marzo 2013 – diciembre 2015

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes que padezcan de epilepsia independientemente de la etiología y que sean tratados en el servicio de consulta externa de Neurología Pediátrica con Lacosamida.
- Pacientes que tengan por lo menos seis meses de tratamiento con Lacosamida.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes no localizados

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes que tuvieron que dejar el tratamiento.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	CLASIFICACIÓN	MEDICIÓN
Eficacia de lacosamida	Nivel de niños con epilepsia controlados	Cualitativa Ordinal	Libre de crisis Reducción de 50-99% Reducción de <50%
Edad	Tiempo de vida a partir del nacimiento	Cualitativa Ordinal	Edad en años
Sexo	Distinción de género	Cualitativa Nominal	Masculino Femenino
Etiología de la epilepsia	Clasificación de la enfermedad de acuerdo a criterio etiológico	Cualitativa Nominal	Idiopática Sintomática Criptogénica
Tipo crisis epilépticas	Clasificación de las crisis epilépticas de acuerdo a su tipo	Cualitativa Nominal	Generalizadas -Tónicas -Clónicas -Tónico-clónicas -Mioclónicas -Ausencias -Atónicas Parciales -Simples -Complejas -Secundariamente generalizadas Desconocidas
Efectos adversos	Manifestaciones atribuidas a la administración del medicamento	Cualitativa Nominal	Mareo Cefalea Nauseas Diplopia Inestabilidad de la marcha Vómito
Edad de inicio de la epilepsia	Edad a la cual presentó la primera crisis epiléptica	Cualitativa Ordinal	Edad en años
Edad de inicio con Lacosamida	Edad a la cual se inicia manejo con Lacosamida	Cualitativa Ordinal	Edad en años
Antiepilépticos usados	Que medicamentos toma antiepilépticos ha tomado previamente a lacosamida	Cualitativa Nominal	Valproato de Magnesio Carbamazepina Topiramato Vigabatrina ETC
Combinación de antiepilépticos usados	Cuántos medicamentos antiepilépticos toma en conjunto con lacosamida	Cuantitativa Ordinal	Cantidad

SELECCIÓN DE FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

La recolección de datos se realizó de los expedientes clínicos de los pacientes que reciben atención en la consulta externa de neurología pediátrica.

La captura de los datos se realizó de acuerdo a el cuadro que se encuentra en el anexo 1.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se analizaron los datos por medio de estadística descriptiva, así mismo se elaboraron cuadros y gráficas con las variables estudiadas.

- La información registrada en el formato de captación de datos se procesó en el programa Numbers Apple Inc. Versión 3.5.3
- El contenido de este trabajo de investigación se ordenó y escribió en el programa Microsoft® Word 2011 para Mac Versión 14.0
- Se realizó estadística descriptiva para análisis de frecuencia en números absolutos y porcentajes.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevó acabo de acuerdo a la Declaración de Helsinki, con aprobación del Comité de Ética del Hospital Infantil de Morelia y el reglamento de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”, de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo como trabajo de investigación para el programa académico de titulación por tesis.

Se consideró como un estudio sin riesgo, según el Artículo 17, Incisos I, II y III y el Artículo 65 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Ley General de Salud).

Durante todo el estudio la información se manejó en forma confidencial y no se mencionaron nombre ni datos de los pacientes en forma individual en la presentación de los resultados tanto en congresos como en publicaciones.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

PROGRAMA DE ACTIVIDADES

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD/MES	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Diseño del protocolo										
Revisión bibliográfica										
Recolección de datos										
Análisis de datos										
Presentación de resultados										
Examen de Tesis										

RECURSOS HUMANOS

Dr. Ricardo Hidalgo Gutiérrez (Residente de Pediatría)

ASESORES

Dra. Edith Hernández Paniagua (Neuróloga Pediatra)

Dr. José Luis Martínez Toledo (Maestro en Investigación y Salud Pública)

RECURSOS MATERIALES

Equipo de cómputo con acceso a internet

Impresora multifuncional

Lápiz

Bolígrafo

Marcatextos

Goma

Papel bond

PRESUPUESTO

Los gastos para la realización de la tesis corrieron a cargo del autor del proyecto.

PLAN DE DIFUSIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados finales de este estudio se presentaron en las XXXIV Jornadas Médicas de Residentes y Ex-residentes del Hospital Infantil de Morelia el día 27 de enero de 2016.

Tesis para obtener el título profesional de Médico Pediatra.

RESULTADOS

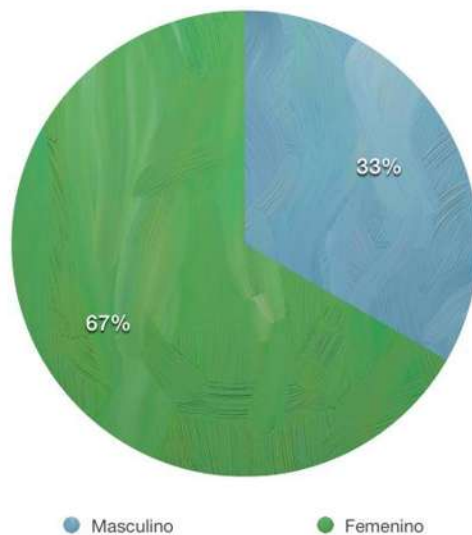
Se estudiaron un total de 36 pacientes entre edades de 3 y 18 años de edad, que contaban con el diagnóstico de epilepsia y que se encontraban en seguimiento en la consulta externa de neurología pediátrica de Hospital Infantil de Morelia con tratamiento de lacosamida, de los cuales 3 pacientes se excluyeron del estudio debido a que no llevaban un periodo mínimo de tratamiento de 6 meses, por lo cual solo se incluyeron 33 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

Con respecto al sexo 11 pacientes son masculinos y 22 del sexo femenino, correspondiendo al 33% y 67% respectivamente, con lo cual se observó predominio del sexo femenino con una relación de 2:1 respecto al masculino como se muestra en la tabla y figura 1.

Tabla 1 Distribución de los casos de epilepsia tratados con lacosamida por sexo

SEXO	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
Masculino	11	33%
Femenino	22	67%
Total	33	100%

Figura 1. Distribución de los casos de epilepsia tratados con Lacosamida por sexo



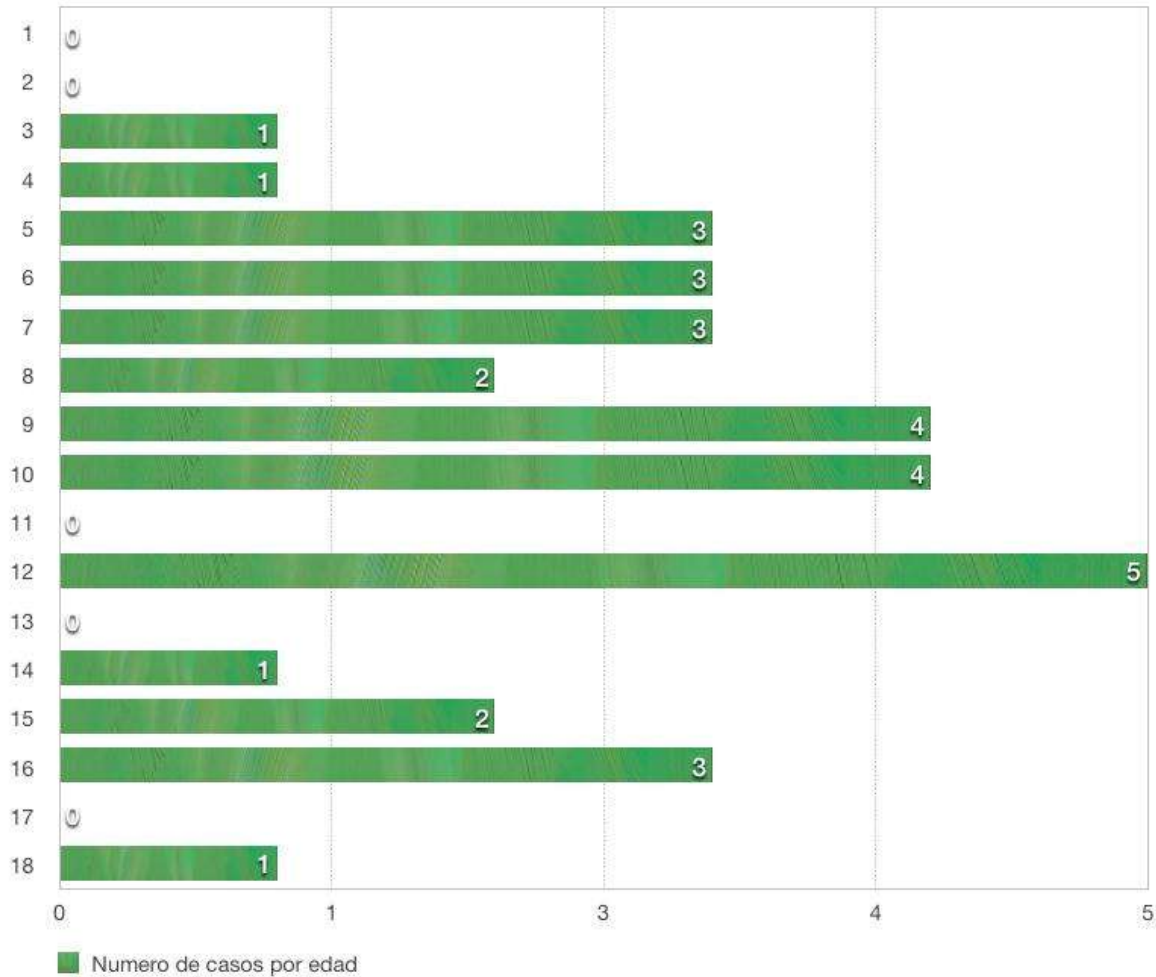
De acuerdo a la edad de nuestros pacientes el promedio es de 9.7 años. Teniendo una edad mínima de 3 años y máxima de 18 años, siendo los pacientes con edad escolar nuestro grupo etario que predomina como se observa en la tabla y figura 2.

Tabla 2 Distribución de los casos de epilepsia tratados con lacosamida por edad

EDAD EN AÑOS	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
1	0	0%
2	0	0%
3	1	3%
4	1	3%
5	3	9%
6	3	9%
7	3	9%
8	2	6%
9	4	12%
10	4	12%
11	0	0%
12	5	15%
13	0	0%
14	1	3%
15	2	6%
16	3	9%
17	0	0%
18	1	3%
Total	33	100%

Edad Promedio	9.7
---------------	-----

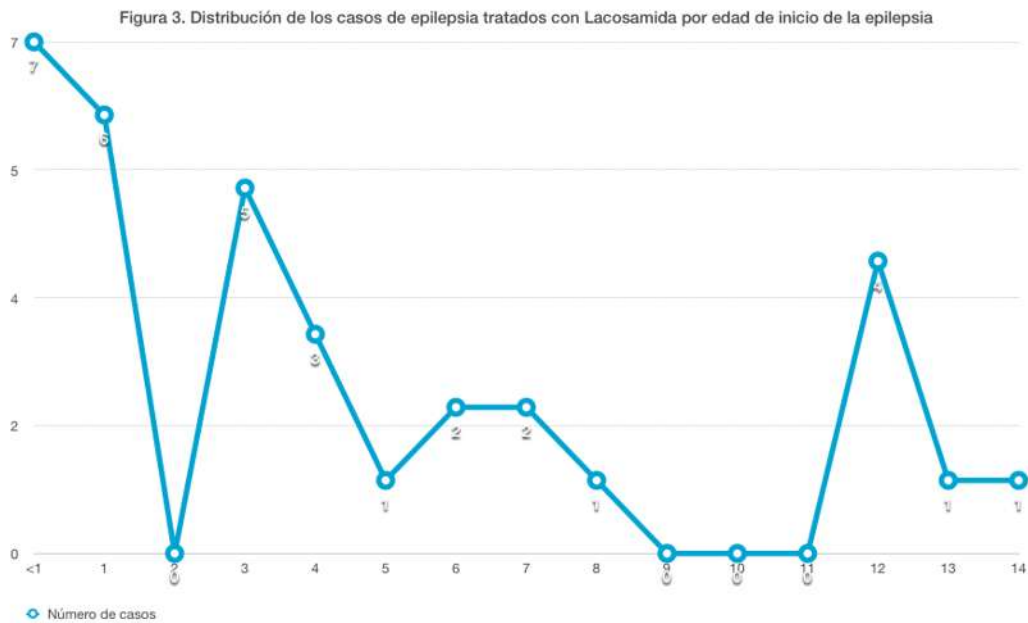
Figura 2. Distribución de los casos de epilepsia tratados con Lacosamida por edad



La distribución de los casos por edad de inicio de la epilepsia demuestra que más del 50% de los pacientes inició con las crisis antes de los 5 años de edad, con una edad promedio de 4.4 años de edad, como se expresa en la tabla y figura 3.

Tabla 3. Distribución de los casos de epilepsia tratados con lacosamida por edad de inicio de la Epilepsia

EDAD EN AÑOS	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
<1	7	21%
1	6	18%
2	0	0%
3	5	15%
4	3	9%
5	1	3%
6	2	6%
7	2	6%
8	1	3%
9	0	0%
10	0	0%
11	0	0%
12	4	12%
13	1	3%
14	1	3%
Total	33	100%
Edad Promedio	4	

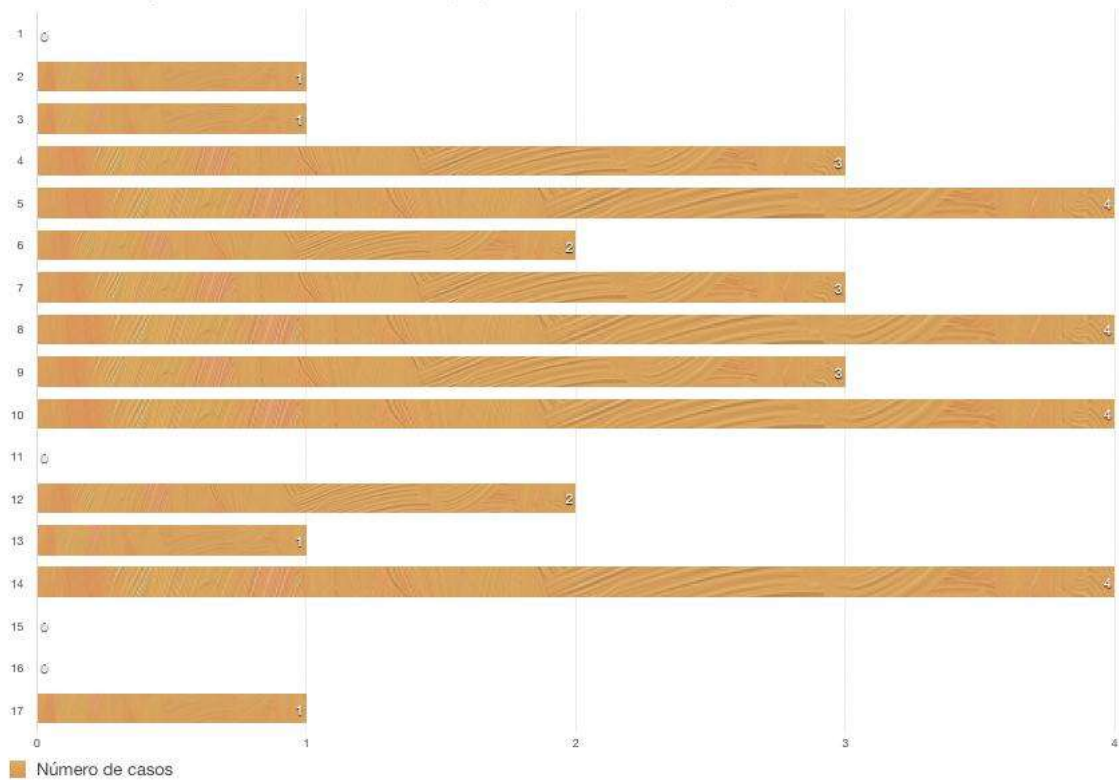


La edad de inicio de lacosamida se encuentra expresada en la tabla y figura 4, teniendo un promedio de edad de inicio de éste fármaco de 8.4 años de edad, 4 años después del inicio de la epilepsia.

Tabla 4. Distribución de los casos de epilepsia tratados con lacosamida por edad de inicio de lacosamida

EDAD EN AÑOS	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
1	0	0%
2	1	3%
3	1	3%
4	3	9%
5	4	12%
6	2	8%
7	3	8%
8	4	12%
9	3	9%
10	4	12%
11	0	0%
12	2	6%
13	1	3%
14	4	12%
15	0	0%
16	0	0%
17	1	3%
Total	33	100%
Edad Promedio	8	

Figura 4. Distribución de los casos de epilepsia tratados con Lacosamida por edad de inicio de la Lacosamida

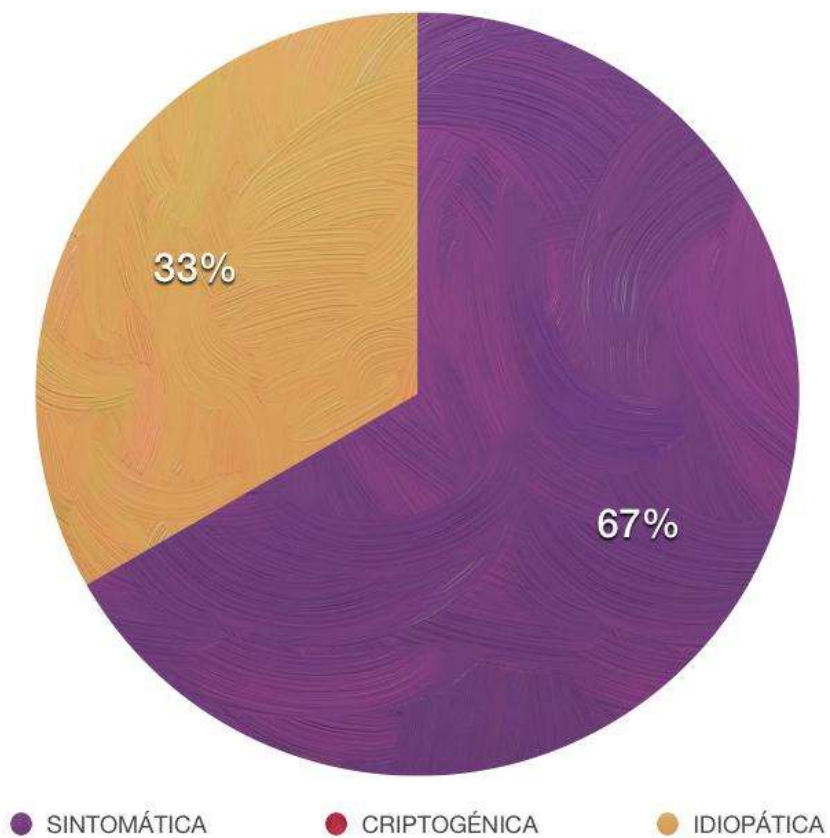


De acuerdo a la etiología de la epilepsia en nuestros pacientes 22 casos se catalogaron como epilepsia sintomática y 11 casos de causa idiopática, no teniendo casos de etiología criptogénica, siendo la epilepsia sintomática la principal causa de epilepsia en nuestros pacientes como se demuestra en la tabla y figura 5.

Tabla 5. Distribución de los casos de epilepsia tratados con lacosamida de acuerdo a su clasificación etiológica

ETIOLOGÍA	Número de casos	PORCENTAJE
SINTOMÁTICA	22	67%
IDIOPÁTICA	11	33%
CRIPTOGÉNICA	0	0%
Total	33	100%

Figura 5. Distribución de los casos de epilepsia tratados con Lacosamida de acuerdo a su clasificación etiológica



En cuanto el tipo de tipo de crisis que mostraban nuestros pacientes predominan las generalizadas con 17 pacientes, de los cuales 10 pacientes tienen crisis tónicas, 4 clónicas y 3 tónico-clónicas; 15 pacientes presentaron crisis parciales de estos 13 fueron crisis parciales complejas y 2 pacientes parciales secundariamente generalizadas, y solo un paciente se catalogó que tenía crisis epilépticas no clasificables, por lo que el tipo más frecuente de crisis en nuestros pacientes son las crisis parciales complejas con un 39% como se muestra en la tabla 6 y figuras 6.1 y 6.2.

Tabla 6. Distribución de los casos de epilepsia tratados con lacosamida de acuerdo a su clasificación por tipo de crisis

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS		
TIPO DE CRISIS	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
GENERALIZADAS	17	52%
- TÓNICO-CLÓNICAS	3	9%
- TÓNICAS	10	30%
- CLÓNICAS	4	12%
- MIOCLÓNICAS	0	0%
- AUSENCIAS	0	0%
- ATÓNICAS	0	0%
PARCIALES	15	45%
- SIMPLES	0	0%
- COMPLEJAS	13	39%
- SECUNDARIAMENTE GENERALIZADAS	2	6%
NO CLASIFICABLES	1	3%
TOTAL	33	100%

Figura 6.1 Distribución de los casos de epilepsia tratados con Lacosamida de acuerdo a su clasificación de la crisis

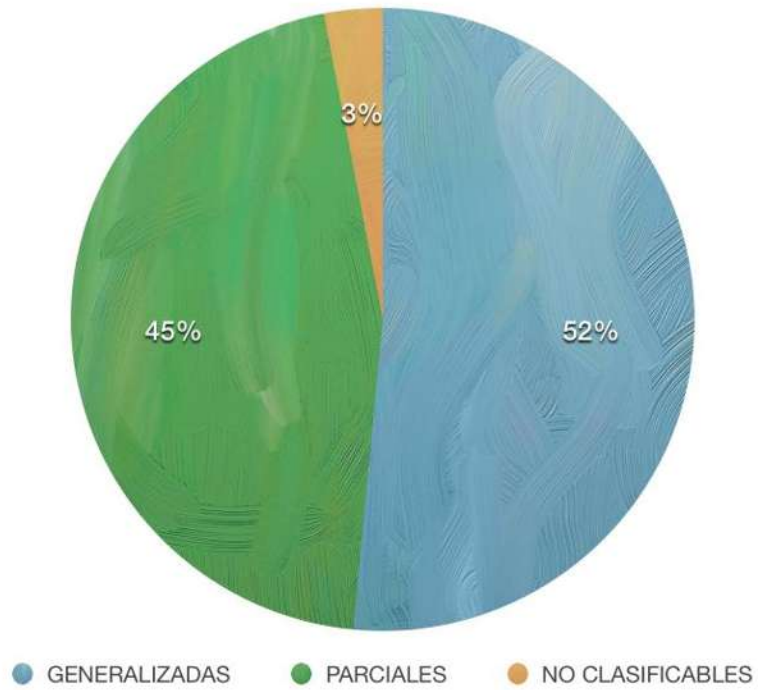
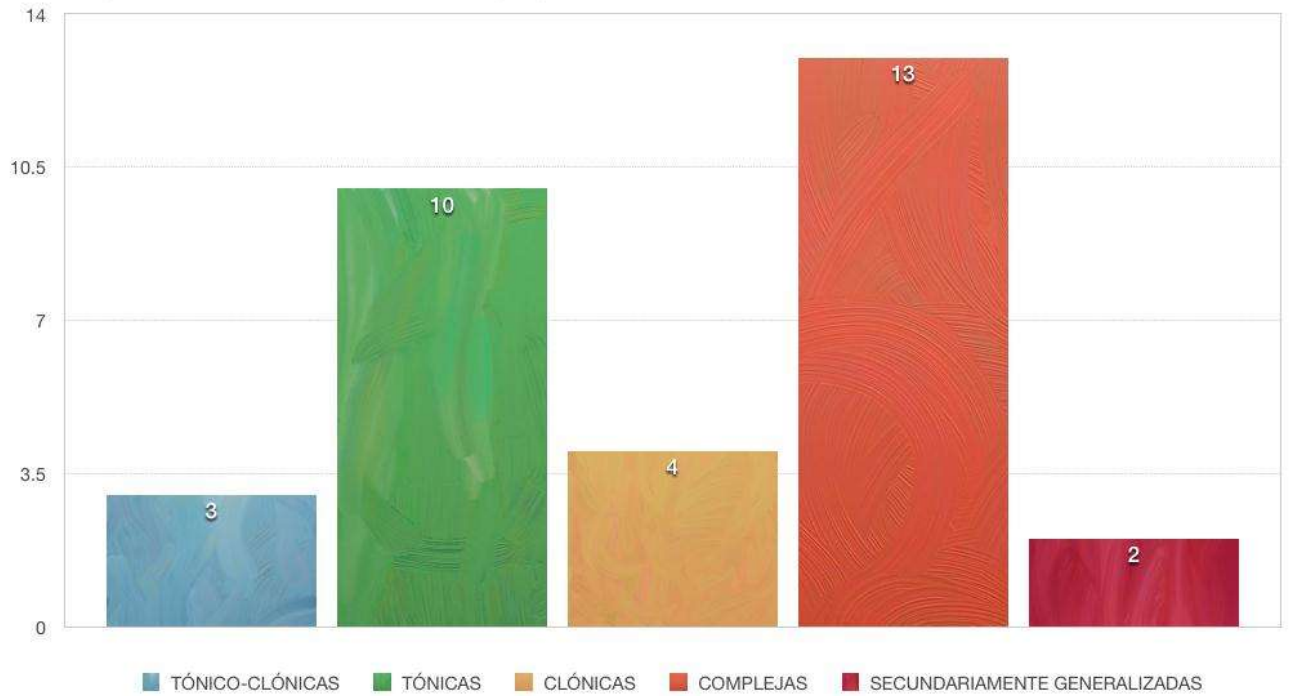


Figura 6.2 Distribución de los casos de epilepsia tratados con Lacosamida de acuerdo a su clasificación de la crisis



De acuerdo al uso de uno o más fármacos antiepilépticos para tratar a nuestros pacientes, se tiene que 6 pacientes se encuentran con monoterapia con lacosamida, y 27 pacientes se encuentra en terapia combinada con lacosamida y por lo menos otro fármaco antiepiléptico más como se muestra en la figura 7.1; de estos casos la combinación más frecuentemente usada es Valproato y Lacosamida con 10 pacientes, seguido de Vigabatrina y Lacosamida con 7 pacientes, se tiene reporte de que 4 pacientes requieren más de dos fármacos antiepilépticos como manejo en su tratamiento. En la tabla 7 y figura 7.2 se muestran las combinaciones de fármacos antiepilépticos usados en nuestros pacientes. En cuanto al uso como monoterapia de 4 pacientes tuvieron remisión de las crisis en más del 50% de su frecuencia previa y 2 pacientes no tuvieron mejoría.

Tabla 7. Distribución de los casos de epilepsia tratados con lacosamida en monoterapia y terapia combinada

ESQUEMA	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
MONOTERAPIA	6	18%
TERAPIA COMBINADA	27	82%
Valproato/Lacosamida	10	30%
Vigabatrina/Lacosamida	7	21%
Carbamazepina/Lacosamida	1	3%
Oxcarbazepina/Lacosamida	1	3%
Lamotrigina/Lacosamida	1	3%
Levetiracetam/Lacosamida	2	6%
Topiramato/Lacosamida	1	3%
Valproato/Levetiracetam/Lacosamida	1	3%
Oxcarbazepina/Levetiracetam/Clobazam/Lacosamida	1	3%
Topiramato/Levetiracetam/Clobazam/Lacosamida	1	3%
Valproato/Oxcarbazepina/Levetiracetam/Lacosamida	1	3%
TOTAL	33	100%

Tabla 7.1 Distribución de los casos de epilepsia tratados con Lacosamida en monoterapia y terapia combinada

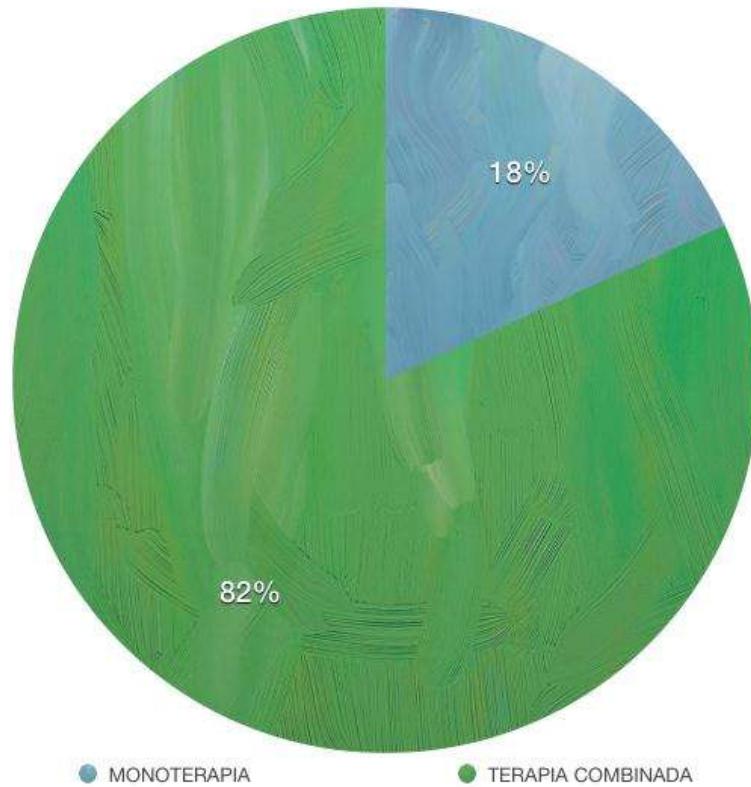
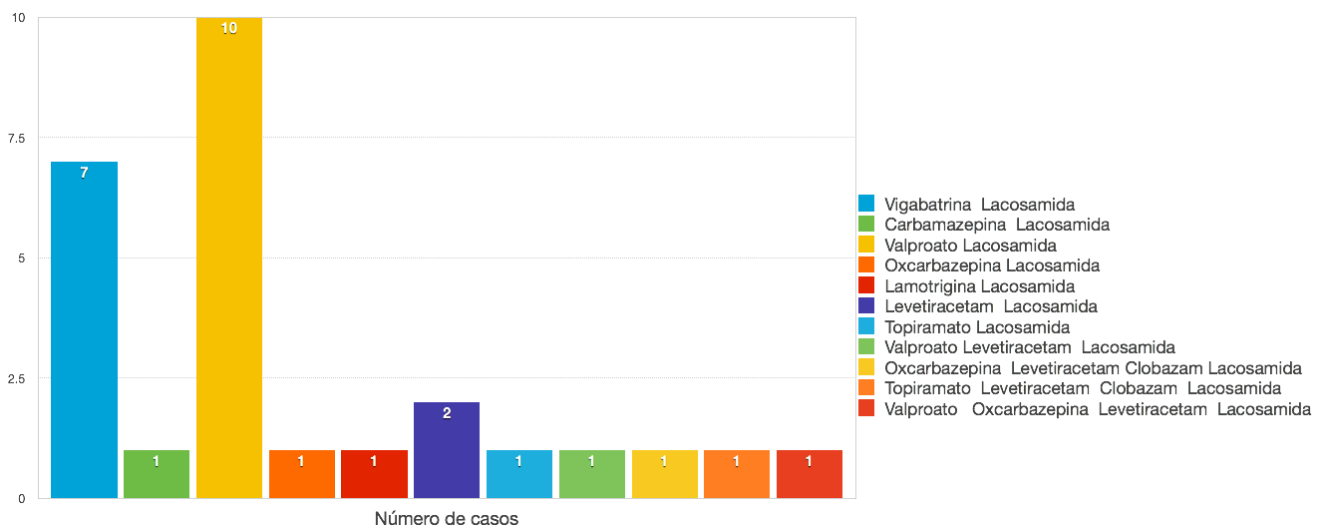


Tabla 7.2 Distribución de los casos de epilepsia tratados con Lacosamida en terapia combinada

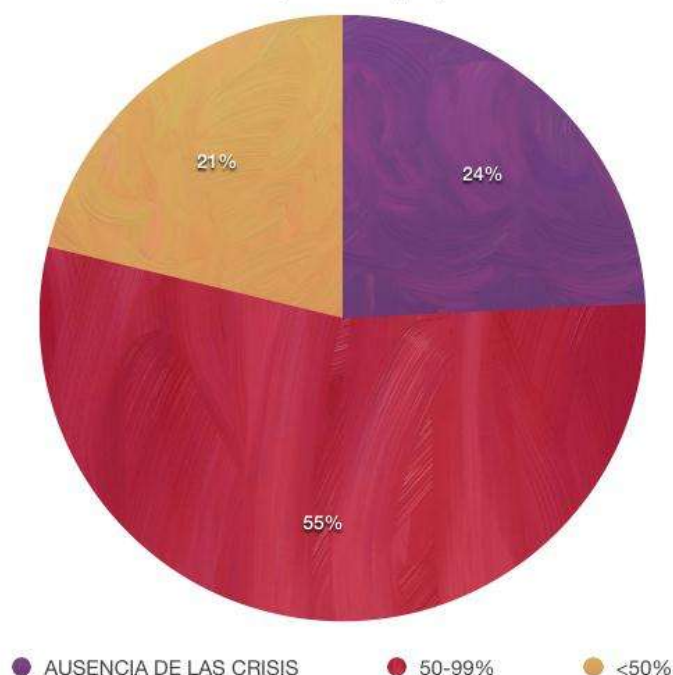


La eficacia de la lacosamida en nuestros pacientes se reportó que 8 pacientes estuvieron completamente libres de crisis por un periodo mínimo de 6 meses de tratamiento, 18 pacientes tuvieron disminución del numero de crisis en más de 50% de la frecuencia previa al tratamiento y 7 pacientes no tuvo adecuada respuesta ya que la disminución en la frecuencia de las crisis fue menor del 50%, como se muestra en la tabla y figura 8.

Tabla 8. Eficacia de lacosamida en disminución de las crisis en pacientes epilépticos

REDUCCIÓN DE LAS CRISIS	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAJE
AUSENCIA DE LAS CRISIS	8	24%
50-99%	18	55%
<50%	7	21%
Total	33	100%

Figura 8. Eficacia de Lacosamida en disminución de las crisis en pacientes epilépticos



Los efectos adversos fueron mínimos, solo reportándose ansiedad en un paciente (3%), estando 32 pacientes (97%) libre de efectos adversos por la toma de lacosamida.

DISCUSIÓN

En este estudio se demuestra que la lacosamida tiene un buen nivel de eficacia para el control de la crisis ya que en el 79% de los casos la respuesta fue buena dado que sin crisis en los primeros 6 meses se mantuvo la cuarta parte de los pacientes (24%) y el 55% de los niños tratados disminuyó más de la mitad del número de crisis, la falta de respuesta se dio en el 21%. Esta eficacia comparada con la literatura es muy coincidente con el estudio de Casas-Fernández(46) en el cual se reporta 62.3% de buena respuesta dentro de los cuales 13.8% de los pacientes tuvo remisión completa de las crisis y 37.7% sin respuesta, y nuestro estudio tiene mejor eficacia al reportado por Gulati(48) ya que dicho estudio registra un 50% de pacientes sin respuesta a la lacosamida solamente un 26.7% con respuesta completa y el 23.3% con respuesta parcial, y el de Yorns Jr(47) con respuesta al tratamiento en el 42% de sus pacientes y de su muestra solo el 15% con remisión completa de las crisis, teniendo un 58% sin respuesta al tratamiento. Aunque nuestro estudio es retrospectivo suponemos que probablemente estas diferencias se deben a que el Hospital Infantil de Morelia cuenta con un servicio de Neurología Pediátrica desde hace más de 30 años y ya ha incorporado en clínica de epilepsia a los niños no derecho habientes de Michoacán y estados vecinos con buen apego al tratamiento ya que además los efectos adversos fueron mínimos y se presentaron solo en el 3%, porcentaje inferior a los efectos adversos reportados en los estudios de Casas-Fernández y Gulati que reportaron 17.5% y 30% de efectos adversos respectivamente.

Se evidencia el predominio del sexo femenino en cuanto al masculino con una relación de 2:1, es notable en cuanto el inicio de la epilepsia en promedio a los 4.4 años de edad y el inicio de la lacosamida de 8.4 años de edad, demostrando que se tiene que pasar 4 años de otros tratamientos con mala respuesta hasta la posterior terapia conjunta con lacosamida o monoterapia y presentar mejoría en la remisión de las crisis. Como principal causa de epilepsia, la etiología sintomática es el causante del 67% de los casos de epilepsia en nuestros pacientes como lo reportó también la bibliografía(46-48). Además en este estudio se demuestra que

la respuesta en la disminución de las crisis es tanto para crisis epilépticas parciales como en crisis generalizadas, y en pacientes con epilepsia de difícil control, esto debido a que un 82% de los pacientes requiere un mínimo de 2 fármacos antiepilépticos para el control de la crisis o inclusive 4 fármacos. Y a pesar de que la recomendación del inicio de lacosamida sea en terapia conjunta(34), se demuestra que también tuvo eficacia en el 66% de los pacientes con monoterapia.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio proporcionan evidencia preliminar de la eficacia de lacosamida en niños con epilepsia refractaria, ya que se cuenta con remisión de más del 50% de las crisis en el 79% de los pacientes.

Los resultados de este estudio demuestran una adecuada tolerancia y mínimos efectos adversos relacionados al tratamiento con lacosamida.

La principal causa de epilepsia tiene una etiología sintomática.

El tratamiento de la epilepsia en forma de monoterapia con lacosamida también es eficaz.

RECOMENDACIONES

Es necesario realizar una mayor evaluación en un ensayo aleatorizado y controlado para validar la eficacia en esta población además de valorar efectos adversos asociados a la terapéutica así como la dosis terapéutica ponderal adecuada para llegar al control de las crisis epilépticas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- World Health Organization. Epilepsy. Nota descriptiva no. 999, Mayo 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
- 2.- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
- 3.- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1985;26(3):268-78.
- 4.- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1989;30(4):389-99.
- 5.- Sarisjulis N, Gamboni B, Plouin P, et al. Diagnosing idiopathic/cryptogenic epilepsy syndromes in infancy. *Arch Dis Child*. 2000;82(3):226-30.
- 6.- Blume-Chair WT, Lüders HO, Mizrahi E, et al. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*. 2001;42(9):1212-8.
- 7.- Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.
- 8.-Fisher RS, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472.

9.- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85.

10.- Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. *Continuum*. (Minneapolis, Minn) 2013;19(3 Epilepsy):571-97.

11.- Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: A clinician's critical view and contribution. *Epilepsia* 2011; 52: 2155-60.

12.- Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia* 2012; 53: 399-404.

13.- Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52: 1052-7.

14.- Scheffer IE, Berkovic SF, Capovilla G, et al. The organization of the epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. Disponible en: <http://www.ilae.org/Visitors/Centre/Documents/OrganizationEpilepsy.pdf>.

15.- Fisher RS, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-482.

16.- Terra VC, Sakamoto AC. Clasificación de las crisis epilépticas para la programación terapéutica. En: Targas YE, Contreras-Caicedo G, Ríos-Pohl L, editores. Tratamiento farmacológico de las epilepsias. São Paulo : Leitura Médica Ltda., 2014. p. 19-34.

- 17.- Engel J Jr. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*. 2006;47:1558-68.
- 18.- Teik-Beng Khoo. Classification of Childhood Epilepsies in a Tertiary Pediatric Neurology Clinic Using a Customized Classification Scheme From the International League Against Epilepsy 2010 Report. *J Child Neurol*. 2013; 28: 56-59.
- 19.- Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015 17 (2): 117-123.
- 20.- Rubio DF. Epidemiología de la epilepsia. En: Rubio DF, Reséndiz AJ, Alonso VM Senies MH, editores. *Epilepsia Programa Prioritario de Epilepsia Sector Salud*, México: S/Editorial; 2011. p. 23-26.
- 21.- SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de la Salud Mental en México. México, D.F.:Inner Traditions en Español Rochester, Vermont; 2012.
- 22.- Ministerio de Salud y Protección social, Organización Panamericana de la Salud. Guía de práctica clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Colombia; 2014
- 23.- Senties MH, Reséndiz AJ, Estañol VB. Tratamiento farmacológico de la epilepsia. En: Rubio DF, Reséndiz AJ, Alonso VM Senies MH, editores. *Epilepsia Programa Prioritario de Epilepsia Sector Salud*, México: S/Editorial; 2011. p. 129-268.
- 24.- Löscher W, Schmidt D. Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*. 2011;52(4): 657-78.
- 25.- Montalvo VA, Ramos LJ. Pronóstico de la epilepsia. Mortalidad. SUDEP. En: Sánchez AJC, Ruiz GJ, Roldán AS, Serrano CP, editores. *Guía Andaluza de*

epilepsia 2015. 3ra ed. Barcelona, España: Viguera Editores; 2015. p. 365-377.

26.- Ramos LJ, Ruiz GJ. Cese del tratamiento farmacológico crónico. Cese de FAE en pacientes tras cirugía En: Sánchez AJC, Ruiz GJ, Roldán AS, Serrano CP, editores. Guía Andaluza de epilepsia 2015. 3ra ed. Barcelona, España: Viguera Editores; 2015. p. 379-387.

27.- Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. N Engl J Med 2011; 365(10): 919-26.

28.- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342 (5): 314-9.

29.- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia. 2010; 51(6): 1069-77.

30.- Harris JA, Murphy JA. Lacosamide and Epilepsy. CNS Neurosci Ther. 2011; 17(6): 678-82.

31.- Doty P, Hebert D, Mathy FX, Byrnes W, Zackheim J, Simontacchi K. Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures. Ann N Y Acad Sci. 2013 Jul;1291: 56-68

32.- UCB. Vimpat ® (lacosamide) tablets and injection [U.S. prescribing information]. Smyrna, GA: UCB; 2008.

33.- Gil-Nagel A, Marín H. Lacosamida: una nueva generación en el tratamiento de la epilepsia. Rev Neurol. 2011; 52(3): 159-162.

34.- Ansconapé JJ. Epilepsy: new drug targets and neurostimulation. Neurol Clin.

2013; 31(3): 785-98.

35.- Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, et al. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia*. 2007; 48(7): 1308-17.

36.- Chung S, Ben-Menachem E, Sperling MR, et al. Examining the clinical utility of lacosamide. Pooled analyses of three phase II/III clinical trials. *CNS Drugs*. 2010; 24(12):1041-54.

37.- Chung S, Sperling MR, Biton V, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A randomized controlled trial. *Epilepsia*. 2010; 51(6): 958-967.

38.- Rosenfeld W, Fountain NB, Kaubrys G, et al. Safety and efficacy of adjunctive lacosamide among patients with partial-onset seizures in a long-term open-label extension trial of up to 8 years. *Epilepsy Behav*. 2014; 41: 164-170.

39.- Buck ML, Goodkin HP. Lacosamide for the treatment of seizures in children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2012;17(3):211-9.

40.- Husain A, Chung S, Faught E, Isojarvi, J, McShea C, Doty P. Long-term safety and efficacy in patients with uncontrolled partial-onset seizures treated with adjunctive lacosamide: Results from a phase III open-label extension trial. *Epilepsia*. 2012; 53(3): 521-528.

41.- Ben-Menachem E. Medical management of refractory epilepsy - Practical treatment with novel antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2014; 55(Suppl.1): 3-8.

42.- Lattanzi S, Cagnetti C, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Lacosamide monotherapy for partial onset seizures. *Seizure*. 2015; 27: 71-74.

- 43.- Capovilla G, Beccaria F, Beghi E, Minicucci F, Sartori S, Vecchi M. Treatment of convulsive status epilepticus in childhood: recommendations of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54(Suppl.7): 23-34.
- 44.- Guilhoto LM, Loddenkemper T, Gooty VD, et al. Experience with lacosamide in a series of children with drug resistance focal epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2011;44(6): 414-9.
- 45.- Rastogi RG, Ng Y. Lacosamide in refractory mixed pediatric epilepsy: a prospective add-on study. *J Child Neurol*. 2012; 27(4): 492-5.
- 46.- Casas FC, Martínez BA, Rufo CM, et al. Efficacy and tolerability of lacosamide in the concomitant treatment of 130 patients under 16 years of age with refractory epilepsy. *Drugs R D*. 2012; 12(4): 187-97.
- 47.- Yorns Jr WR, Khurana DS, Carvalho KS, et al. Efficacy of lacosamide as adjunctive therapy in children with refractory epilepsy. *J Child Neurol*. 2014; 29(1): 23-7.
- 48.- Gulati P, Cannell P, Ghia T, et al. Lacosamide as adjunctive therapy in treatment-resistant epilepsy in childhood. *J Paediatr Child Health*. 2015; 51: 794-797.
- 49.- Shiloh-Malawsky Y, Fan Z, Greenwood R, Tennison M. Successful treatment of childhood prolonged refractory status epilepticus with lacosamide. *Seizure*. 2011; 20: 586-588.
- 50.- Zaccara G, Perucca P, Loiacono G, Giovannelli F, Verroti A. The adverse event profile of lacosamide: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2013; 54(1): 66-74

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS												
EXPEDIENTE	EDAD	SEXO	ETIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA	TIPO DE CRISIS EPILEPTICAS	EDAD DE INICIO DE LA EPILEPSIA	EDAD DE INICIO DE LACOSAMIDA	ANTIÉPILÉPTICOS USADOS	TRATAMIENTO ACTUAL	REDUCCIÓN DE LAS CRISIS			EFECTOS ADVERSOS
									<50%	50-99%	100%	