



ESTUDIO DESCRIPTIVO DE PACIENTES CON EPILEPSIA. POLICLÍNICA DE REFERENCIA. HOSPITAL DE CLÍNICAS Dr. MANUEL QUINTELA.

CICLO DE METODOLOGÍA CIENTÍFICA II-2017, GRUPO 57.

INVESTIGADORES:

Sofía Godoy
Carolina Guerrero
Sebastián Montero
Daniel Montes de Oca
Marcelo Pampillón
Natalia Sánchez †

TUTOR: Dr. Federico Preve Cocco

(Asistente grado 2 de Clínica Neurológica del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela)

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Resumen de contenidos.....	3
Objetivos de la investigación.....	10
Metodología.....	10
Resultados.....	11
Discusión.....	17
Conclusiones.....	19
Bibliografía.....	19
Anexos.....	20

RESUMEN DE CONTENIDOS

El presente estudio pretende describir los fármacos antiepilépticos utilizados más comúnmente en la práctica clínica, control de crisis epilépticas así como sus efectos adversos.

Métodos: Estudio observacional-descriptivo transversal. La población de estudio son pacientes mayores de 18 años, atendidos en setiembre de 2017 en el Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quíntela. Se describieron efectos adversos y frecuencia de crisis epilépticas. Para las variables cualitativas se utilizaron porcentajes y para las variables cuantitativas como medida de tendencia central se utilizó la mediana. Para la comparación de grupos se utilizó la Prueba U de Man Whitney.

Resultados: Se analizaron 24 casos, lo que no permite concluir diferencias significativas. El 62.5% de la población estudiada estaba siendo tratada con fármacos clásicos, el 12.5% con fármacos de nueva generación y el 25% con un plan mixto. Se observó que la aparición de efectos adversos fue más frecuente en fármacos clásicos (16.7%) en comparación con los planes nuevos o mixtos (4.2%).

Conclusiones: El presente trabajo, que no permite por tamaño muestral, sacar conclusiones estadísticamente significativas, es el primero en describir tipo de fármacos, control de crisis y frecuencia de efectos adversos en la población uruguaya. Un nuevo estudio con mayor tamaño muestral es necesario.

PALABRAS CLAVE

Epilepsia, efectos adversos, fármacos clásicos, fármacos nueva generación.

MARCO TEORICO

“La Epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que afecta a 50 millones de personas en todo el mundo. Se estima que en los países desarrollados afecta entre 4 a 10 por 1000 habitantes, mientras que en los países subdesarrollados esta frecuencia oscila entre 7 y 14 por 1000 habitantes”(1). “Los datos registrados en Uruguay muestran una prevalencia del 10 por 1000, según un estudio realizado en villa del cerro en el año 2012 “(2). Existen varias drogas antiepilépticas utilizadas tradicionalmente como: Carbamazepina, Difenilhidantoína y Valproato. La introducción de nuevas drogas a la práctica clínica diaria como: Lamotrigina, Topiramato y levetiracetam, y la falta de datos en una población local sobre su utilización,

eficacia y efectos adversos, motivan nuestro interés en la descripción sobre estas variables y el impacto causado en una población de pacientes que concurren a la policlínica de referencia del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quíntela.

La epilepsia es un desorden cerebral caracterizado por la mantenida predisposición a generar crisis epilépticas que producen consecuencias a nivel neurobiológico, psicológico, social y cognitivo. (3)

Las condiciones para definir a un individuo como epiléptico son las siguientes:

- Por lo menos dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) separadas por más de 24 horas. (3)

- Una crisis no provocada (o refleja) y que la probabilidad de que ocurran más crisis sea similar al riesgo general de recurrencia luego de dos crisis no provocadas (por lo menos 60%), ocurriendo en los siguientes 10 años.(3)

- Síndrome epiléptico ya diagnosticado. (3)

Las crisis “no provocadas” se definen como aquellas que no ocurren en el contexto de una injuria cerebral aguda. (3)

La epilepsia se considera resuelta en individuos que hayan tenido un síndrome epiléptico dependiente de la edad pero que ahora estén fuera de ese rango etario, o que se han mantenido sin crisis durante los últimos 10 años y sin tratamiento farmacológico durante los últimos 5 años. (3)

Las crisis epilépticas consisten en eventos neurológicos breves, bruscos, transitorios y estereotipados debidos a una descarga en un núcleo neuronal, o foco epiléptico, cuya actividad bioeléctrica es paroxística, sincrónica, excesiva y fuera de control.

Esta hiperactividad neuronal es muy variable en duración, puede estar circunscrita al foco o propagarse y extenderse a áreas vecinas, o a áreas distantes no contiguas del foco inicial. Existen dos mecanismos para su producción, excitabilidad neuronal aumentada y sincronización. Ambas son secundarias a un desequilibrio de influencias excitatorias e inhibitorias, que se pueden dar por incremento en la actividad excitatoria o depresión de la inhibidora.

Clásicamente se clasificaban según el tipo de crisis que provocan en focales o generalizadas. Las focales, a su vez se dividían en simples y complejas. Dentro de las simples, podemos encontrar síntomas motores, sensitivos, sensoriales, autonómicos o psíquicos. En las complejas, pueden ser de inicio focal simple, seguido de trastorno de conciencia con o sin automatismos, o con trastorno inicial de conciencia, con o sin automatismos. En las crisis generalizadas, podemos encontrar crisis de ausencia, tónico-clónico generalizadas, mioclónicas, clónicas y

atónicas. Otra clasificación era en base a su etiología, en idiopática, criptogenica y sintomatica (4)

Estas clasificaciones basadas en el tipo de crisis y la etiología, actualmente fueron modificadas y agrupadas en lo que es considerada la nueva clasificación en: Genéticas, Estructurales/Metabólicas y de causa desconocida (5)

- Genéticas: la epilepsia es consecuencia de un defecto genético demostrado, siendo la crisis epiléptica el núcleo sintomático de la afección.
- Estructurales/Metabólicas: en la misma quedan incluidas las anteriormente llamadas “secundarias” a diferentes lesiones estructurales o enfermedades metabólicas.
- De causa desconocida: en las cuales no ha podido ser demostrada su causa.

Esta nueva clasificación también realiza cambios en la terminología anteriormente utilizada y las agrupa en:

Autolimitada: es cuando hay una tendencia a resolverse espontáneamente con el tiempo.

Farmacosensible: cuando es altamente probable que con el uso farmacológico se controle.

Crisis focales: es la semiología utilizada para el tipo de crisis, la anteriormente llamada parciales simples o complejas (focales con alteración de conciencia), en la cual se describe a las características subjetivas, motoras, autonómicas y discognitivas.(5)

Que evolucionan a crisis motoras tónico - clónicas bilaterales: las anteriormente llamadas secundariamente generalizadas.

Existen múltiples factores desencadenantes de las crisis epilépticas: privación del sueño, abandono o cambios en la medicación antiepiléptica, infecciones, fiebre, menstruación, vómitos, diarrea, estrés emocional o físico.

El estado de mal epiléptico, es un cuadro clínico caracterizado por una crisis epiléptica prolongada, por más de 10 minutos, o la repetición de la misma sin recuperación de conciencia en los intervalos, lo cual genera una condición epiléptica permanente. (3)

Elección del plan terapéutico.

En un principio se comienza a dosis bajas, para ver la tolerabilidad a la droga empleada y luego se procede a aumentar de forma progresiva hasta alcanzar la dosis terapéutica.

Los fármacos antiepilépticos se clasifican de la siguiente manera:

Clásicos de primera generación: fenitoína (difenilhidantoína), fenobarbital, primidona y etosuximida.

Clásicos de segunda generación: carbamazepina, valproato y benzodiazepinas.

Antiepilépticos nuevos: gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, felbamato, y vigabatrina.

Otros antiepilépticos: acetazolamida, ACTH y corticoides, fosfenitoína, topiramato, remacemida, tiagabina, oxcarbazepina, estiripentol, etobarbo y zonisamida. (7)

A los efectos de nuestra investigación, seleccionamos tres fármacos clásicos y tres nuevos cuyas generalidades se describen a continuación.

Carbamazepina.

Entre sus usos se encuentran el antiepiléptico, el analgésico y el antimaníaco.

Es eficaz tanto para crisis tónico-clónicas generalizadas como para parciales, pero puede empeorar crisis de ausencias, mioclonías y convulsiones febriles.

Actúa inhibiendo la entrada de sodio, siendo más eficaz para las descargas que se inician en el sistema límbico que para aquellas en la corteza.

Tiene su mayor efecto sobre las neuronas normales que transmiten la descarga paroxística, con poca influencia sobre la transmisión fisiológica, lo que permite la normalidad de las funciones cognitivas y no produce efecto sedante. Tiene absorción oral incompleta. Es conveniente la utilización de preparados de liberación sostenida para evitar las variaciones séricas del fármaco. Se une en gran porcentaje a la albúmina. La concentración cerebral es similar a la plasmática, con menor concentración a nivel de cordón umbilical y leche materna, y aún menor concentración en el LCR y saliva donde alcanza el 20-30% de su concentración plasmática.

Más del 95% se elimina por metabolización hepática. Su semivida de eliminación pasa de 30 horas tras la primera dosis a 15 horas tras 2 semanas de tratamiento.

Su metabolito, el 10,11-epoxicarbamazepina, que tiene similares efectos terapéuticos y tóxicos puede llegar a una concentración sérica del 80% de la concentración de carbamazepina cuando se asocia a otros antiepilépticos como fenitoína.

Las reacciones adversas más frecuentes son: vértigo, ataxia, adinamia, diplopía, náuseas y vómitos, secreción inadecuada de ADH y la consecuente hiponatremia.

En cuanto a las interacciones, reduce los niveles séricos de otros antiepilépticos, a saber: felbamato, lamotrigina, tiagabina, topiramato y valproato. En tanto el fenobarbital, la fenitoína y la primidona aumentan los niveles séricos de su metabolito antes mencionado, aumentando así el riesgo de toxicidad. (7)

Difenilhidantoína

Su efecto antiepiléptico es similar al de la Carbamazepina y más limitado al del Valproato. Es más eficaz en la crisis tónico clónico generalizadas y en las parciales, pero no para las ausencias, mioclonías y en las convulsiones febriles. Es más eficaz previniendo la diseminación del foco epiléptico que suprimiendo su descarga, ya que no tiene gran efecto sobre el umbral de estimulación, pero sí tiene gran capacidad para disminuir la duración de las posdescargas.

La absorción por vía oral es completa pero lenta en más del 95 % de los casos. Luego de una dosis, la concentración plasmática máxima se logra entre las 3 y 12 horas. Su vida media es de 10 a 60 horas y depende de la dosis. Tiene metabolismo hepático y cinética saturable.

Se une a la albúmina en un 90%.

Como efectos adversos se destacan: alteraciones hematológicas, hiperplasia gingival, ataxia, incoordinación motora, náuseas, vómitos y epigastralgia.

En cuanto a las interacciones reduce la concentración sérica de carbamazepina, valproato, etosuximida, lamotrigina y topiramato. Aumenta los niveles séricos de fenobarbital.

A su vez ciertos fármacos aumentan los niveles séricos de difenilhidantoína, a saber, felboato y topiramato, mientras que otros como la digabatrina los reducen.

En cuanto a la interacción con otros fármacos y sustancias, el ácido fólico y el alcohol consumido de forma crónica reducen los niveles de difenilhidantoína, mientras que amiodarona, cimetidina, fluconazol, isoniazida, omeprazol y alcohol consumido de manera aguda los aumentan.

Además, difenilhidantoína aumenta el metabolismo de ACO, ciclosporinas, corticoides y anticoagulantes orales, reduciendo su eficacia.

Es de amplia utilización en crisis epilépticas en adultos, pero hay una tendencia a su reemplazo por otros antiepilépticos mejor tolerados.(7)

Valproato

Se usa como antiepiléptico, analgésico y antimaníaco al igual que la carbamazepina.

Es eficaz en crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales y crisis de ausencia, y es el fármaco clásico más eficaz frente a mioclonias.

Tiene un efecto GABAérgico a través del aumento de síntesis del GABA y disminución de su degradación, consiguiendo niveles cerebrales de GABA en zonas como la sustancia negra que evita la generalización de las crisis.

Tiene absorción oral rápida y completa, los comprimidos con cubierta entérica tardan 2 horas más en absorberse y hasta 8 horas si se administran con alimentos. Al igual que en el caso de la carbamazepina, los preparados de liberación sostenida pueden paliar las fluctuaciones de concentración sérica, lo cual evita efectos secundarios.

Se une a la albúmina en gran porcentaje, pero esta unión es saturable, generando una cinética dosis-dependiente decreciente. Su concentración plasmática es mayor que en el cerebro, la leche materna y el LCR, siendo más alta en el cordón umbilical.

Se elimina rápidamente a través del metabolismo hepático. Algunos de sus metabolitos han sido relacionados con efectos hepatotóxicos y teratogénos.

Su eliminación no aumenta con hemodiálisis.

Como efectos adversos más frecuentes: náuseas, vómitos, dispepsia, anorexia, diarrea, estreñimiento, aumento de peso, alopecia, temblor, agitación, sedación.

En cuanto a las interacciones, aumenta los niveles de lamotrigina, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital.

Puede aumentar el efecto depresor de ciertas drogas como alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos.

Como ventaja frente a otros antiepilépticos no tiene efectos sobre la función de otros fármacos como los anticonceptivos orales y los corticoides.(7)

Lamotrigina:

Es un derivado de los antimetabolitos del ácido fólico con escasa actividad antifolica, es una feniltriazina de relativo amplio espectro. Eficaz frente a convulsiones tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales, ausencias típicas y atípicas, mioclonías y crisis atónicas. Se usa principalmente en adultos con epilepsias parciales resistentes, en el síndrome de Lennox Gastaut y en epilepsias generalizadas idiopáticas resistentes a otros tratamientos. Actúa a dos niveles por un lado inhibe los canales sodio y de este modo las descargas de alta frecuencia, y por otro lado inhibe los canales calcio responsables de la liberación de neurotransmisores excitatorios. Tiene buena absorción vía oral, y un 55% se une a proteínas. Se elimina por glucuronidación hepática y no tiene efecto sobre el metabolismo de otros antiepilépticos. Aunque si hay que tener en cuenta que sus niveles séricos si pueden verse afectados por otros fármacos tales como: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y primidona que disminuyen su concentración a la mitad. Por otro lado, fármacos como el valproato puede aumentar a más del doble su concentración. De este modo su semivida de eliminación en monoterapia es de unas 24hs. Disminuye a unas 15 hs cuando se da en conjunto con fenitoína y puede aumentar hasta 60 hs al darse con valproato. Su eficacia y toxicidad es directamente proporcional a la dosis, siendo la dosis óptima aquella entre 2-4 mg/l en suero, pudiendo llegar a 10 mg/l en casos resistentes. Dentro de las reacciones adversas más frecuentes se encuentran: diplopía, ataxia, cefalea, cansancio y somnolencia. Tiene una mayor tolerancia en monoterapia que en politerapia. Otro de los efectos más notorios es el exantema que se evita iniciando gradualmente la terapia. Dentro de los efectos menos frecuentes podemos encontrar dermatitis exfoliativa y síndrome de steven-jhonson, siendo más frecuentes estos efectos en niños. También se han descrito algunos casos de insuficiencia hepática. (7)

Topiramato

Es diferente a los otros antiepilépticos en su estructura y se desconoce su mecanismo de acción certero, se cree que actúa a nivel de los canales sodio inhibiendo los. Útil en crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis parciales y Síndrome de Lennox Gastaut. Tiene una buena absorción vía oral, con un volumen de distribución de 0,7 mg/l en suero, uniéndose a proteínas un 17%, se elimina principalmente en forma de fármaco inalterado por vía renal en un 60%, mientras que el 40% restante es metabolizado. Su semivida de eliminación varía entre 20-30 hs. Dentro de los efectos adversos (dosis dependientes) del mismo se encuentran: diarrea, cansancio, vértigo, ataxia y parestesias.

Sus niveles séricos pueden verse alterados al igual que en la lamotrigina por carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y valproato.(7)

Levetiracetam

Derivado de la pirrolidona. Levetiracetam inhibe el disparo de convulsiones sin afectar la excitabilidad neuronal normal, lo que sugiere que puede prevenir selectivamente la hiper sincronización epileptiforme de la ráfaga de disparo y la propagación de la actividad convulsiva. Levetiracetam se opone a la actividad de los moduladores negativos de las corrientes del GABA-glicina y parcialmente inhibe las corrientes de calcio tipo N en las células neuronales. Se cree tiene actividad en la proteína SV2A lo que contribuiría a su efecto antiepiléptico.

Buena absorción vía oral, se une en un 10% a proteínas plasmáticas. Su principal vía metabólica es la hidrólisis enzimática del grupo acetamida (que no depende de ninguna isoenzima del citocromo P450), cuyo producto es el ácido carboxílico (24% del total ingerido). Su principal metabolito es inactivo (66% del total de la dosis) y se elimina por vía renal. Su semivida en adultos es de unas 7 +/- 1 hs, y no se ve afectada por dosis o administración reiterada.

Al igual que los anteriores dos fármacos mencionados su administración no altera la concentración de otros antiepilépticos como carbamazepina, valproato, topiramato y lamotrigina; sin embargo, estos sí pueden alterar su concentración, aumentando su aclaramiento en un 22% cuando es administrado junto con fármacos que actúan como inductores enzimáticos (ej. carbamazepina).

Su principal uso es en mayores de 16 años en monoterapia para el tratamiento de crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria. También en las crisis mioclónicas de mayores de 12 años con epilepsia mioclónica juvenil, así como también en crisis tónico-clónicas generalizadas primarias.

Algunos de los efectos adversos informados incluyen alteraciones del comportamiento de tipo no psicótico, tales como: agresión, agitación, ira, ansiedad, apatía, despersonalización, depresión, labilidad emocional, hostilidad, hipercinesias, irritabilidad, nerviosismo, neurosis y trastornos de la personalidad.

Un 0.3% de los pacientes adultos pueden en la primera semana de administración sufrir un cuadro psicótico, que se resuelve tras 1-2 semanas de discontinuar el uso del fármaco.

Sin embargo, el efecto adverso más frecuentemente reportado es la somnolencia. Algunos de los presentes en la sobredosis son estado de conciencia deprimido, depresión respiratoria y coma.(7)

OBJETIVO

Objetivo General:

Describir cuál es la prevalencia de los planes de tratamiento nuevos, convencionales y mixtos en una muestra de pacientes de la policlínica de epilepsia del Hospital de Clínicas.

Objetivos Específicos:

- Describir efectos adversos para los planes nuevos, convencionales y mixtos
- Determinar cuál es la frecuencia de crisis epilépticas para cada plan utilizado.

METODOLOGÍA

El presente estudio es de tipo transversal. Se recabaron datos durante el mes de setiembre de 2017 a un grupo de pacientes que concurren a la policlínica de epilepsia del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quíntela. Los criterios de inclusión utilizados fueron: pacientes con diagnóstico de epilepsias en mayores de 18 años. Criterios de exclusión: pacientes que no cumplen con los controles o con el tratamiento dispuesto por el grupo de médicos que integra la policlínica de epilepsia.

Variables

Se registraron variables demográficas como sexo y edad. Las características clínicas utilizadas fueron tipo de síndrome epiléptico y etiopatogenia de la epilepsia. Se definieron como DAE convencionales a los fármacos: Carbamazepina, Difenilhidantoína y Valproato en sus diferentes fórmulas farmacológicas. Los DAE nuevos son: Lamotrigina, Topiramato y Levetiracetam. DAE mixto es la combinación de un DAE convencional con un DAE nuevo. Los efectos adversos, los cuáles definimos como "cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas" se enumeran en la tabla x. Pueden ocurrir en forma dosis -

dependiente o en forma idiosincrática. Se evaluó además para determinar la eficacia del plan utilizado la frecuencia de crisis epiléptica durante los últimos 6 meses.

Análisis

Para las variables cualitativas se utilizarán porcentajes, para las variables cuantitativas medidas de tendencia central (media, moda y mediana), y de dispersión (rango, desvío estándar). Para las variables cualitativas se utilizará el χ^2 o el test exacto de Fisher y para las variables cuantitativas se utilizará test de comparación de medias paramétrico o no paramétrico según previa verificación de las condiciones de aplicación de dichos test. El nivel de significación será en todos los casos: $\alpha=0,05$.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la Facultad de Medicina y las autoridades responsables de la policlínica de epilepsia del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela.

RESULTADOS

El número total de casos es de 24 ($n=24$), todos ellos tratados en el Hospital de Clínicas Dr.Manuel Quintela en el periodo setiembre de 2017.

Sexo

El 33,3% son del sexo masculino y un 66,7% son del sexo femenino.

Edad

Mediana de 25,5 años. Percentil 25: 21 años y Percentil 75: 37 años (mínimo 18 años y máximo 54 años). Fig.. Histograma. Distribución de la edad.

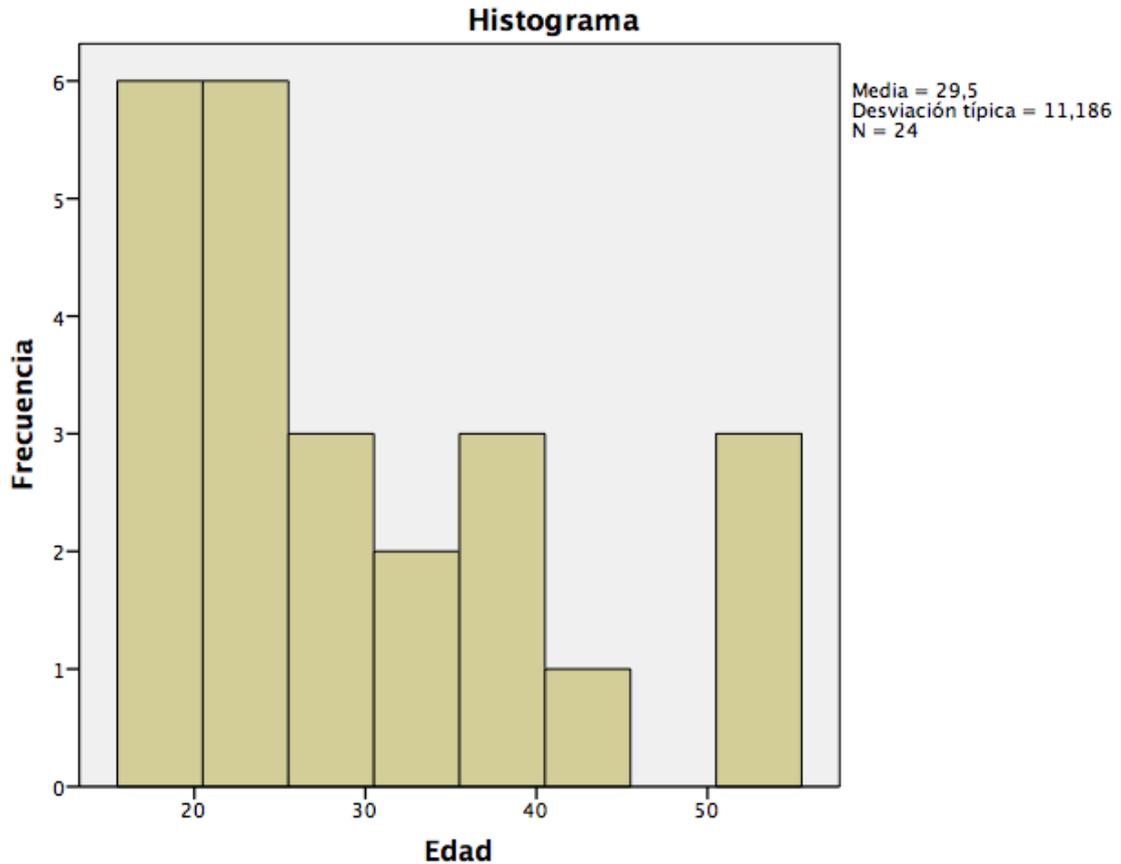


Fig.. Histograma. Distribución de la edad.

El tipo de síndrome epiléptico más frecuente fue el Síndrome epiléptico focal criptogénico (29.2%) , seguido del síndrome epiléptico focal idiopático (25.0%). En iguales proporciones se hallaron en la población síndrome epiléptico focal secundario y generalizado de tipo criptogénico e idiopático (12.5%). Siendo el que en menor frecuencia se presentó en el presente estudio el síndrome epiléptico generalizado secundario (6.3%).

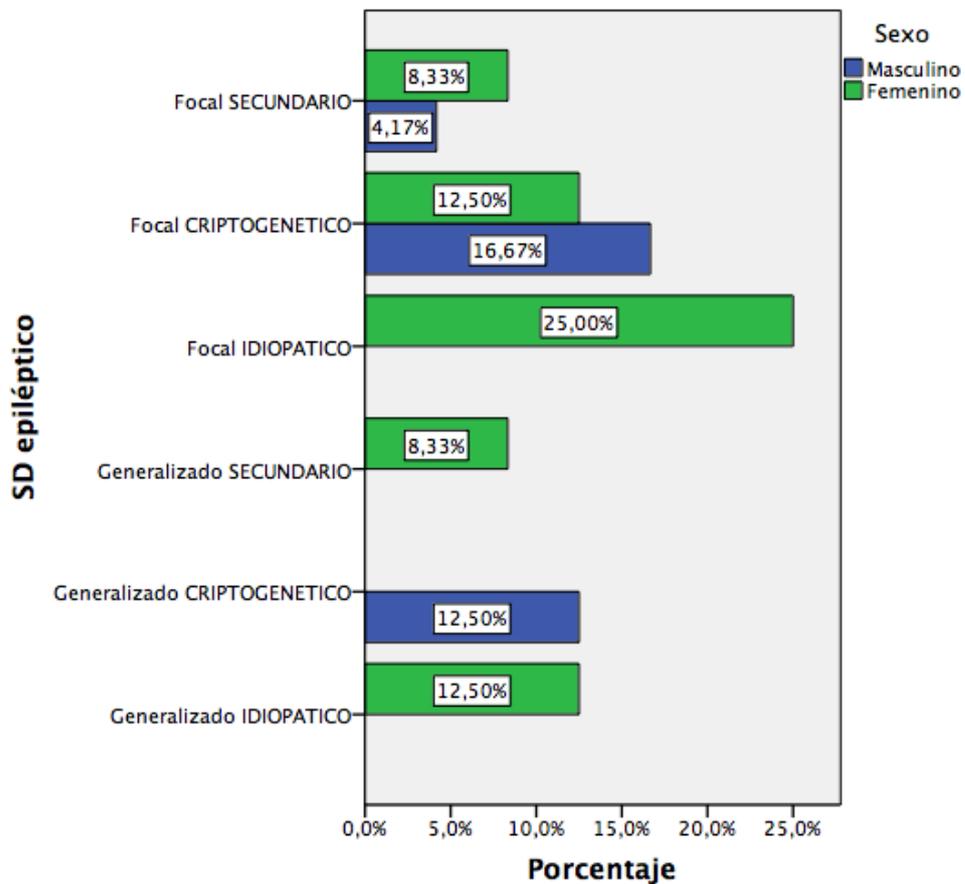


Fig. Gráfico de barras. Distribución porcentual del SD epiléptico.

Se observaron tipo de medicamento utilizado para el tratamiento de la epilepsia. El 62.0% de la población estudiada estaba siendo tratada con fármacos clásicos, el 12,5% con fármacos de nueva generación y el 25% con un plan mixto, es decir un fármaco de nueva generación combinada con un fármaco clásico.

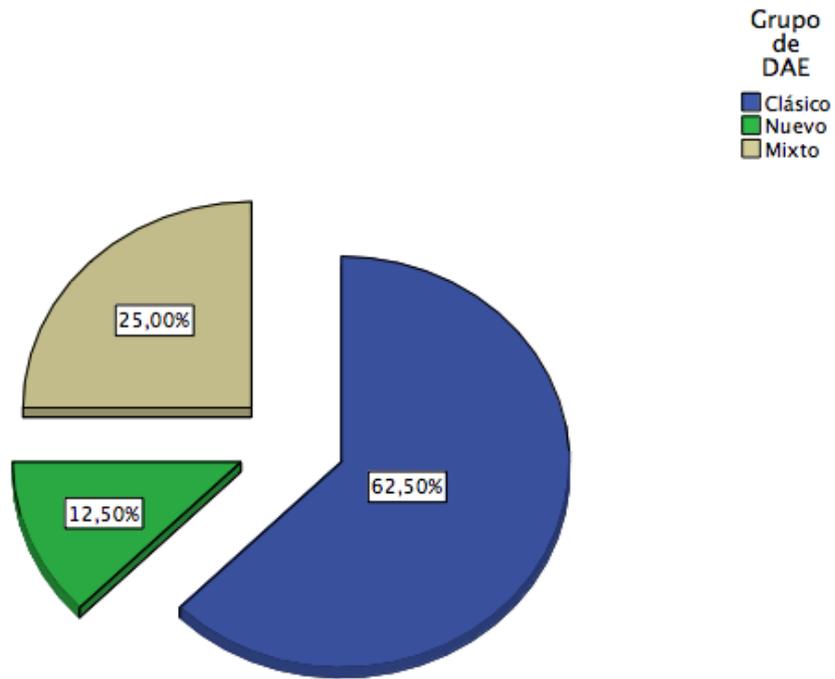


Fig .Distribución del grupo de DAE utilizado.

De las drogas clásicas la más utilizada fue la carbamazepina (29.2%), tanto en solitario como en combinación con fármacos de nueva generación. Siguiéndole en proporción el valproato (12.5%). De las drogas de nueva generación las más ampliamente utilizadas fueron lamotrigina seguida de levetiracetam, tanto solas como en combinación también.

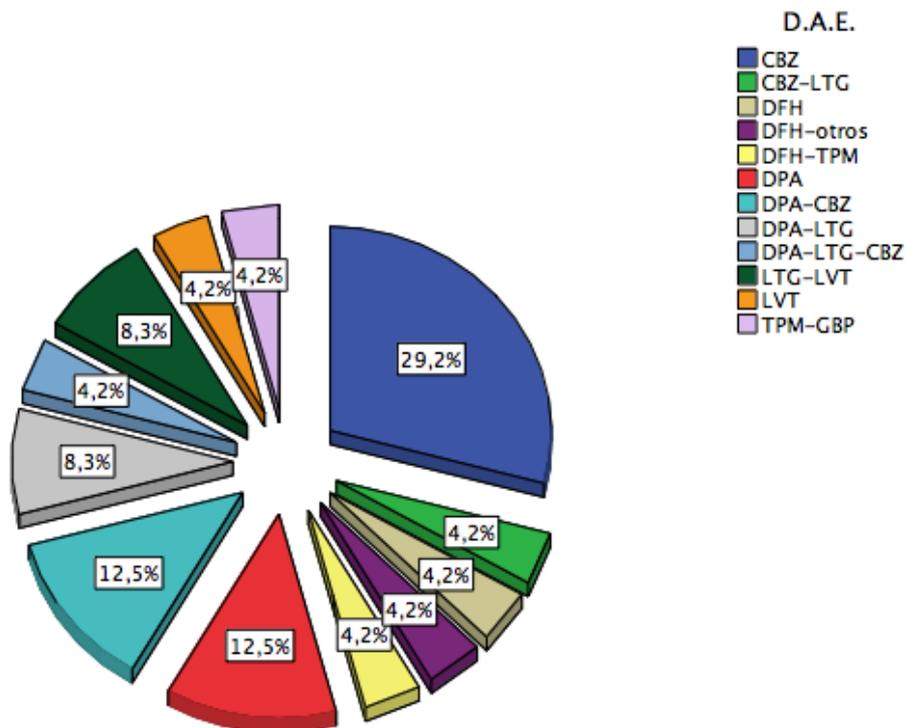


Fig .Distribución de los fármacos más usados.

La proporción de pacientes que tuvieron efectos adversos fue de 25.1% y que no tuvieron efectos adversos corresponde a 74,9% (45.8% para los clásicos, 8.3% para los nuevos y 20.8% para los mixtos). Los efectos adversos más frecuentes se presentaron en fármacos clásicos (16.7%) en comparación con los planes nuevos o mixtos (4.2% cada uno). Diferencias estadísticamente no significativas por la cantidad de pacientes analizados en el estudio.

Porcentaje de efectos adversos según plan de DAE

GRUPO DE DAE	Efectos adversos	
	NO	SI
Clásico	45,8 %	16,7 %
Nuevo	8,3 %	4,2 %
Mixto	20,8 %	4,2 %

Los efectos adversos encontrados con más frecuencia fueron somnolencia, diplopía y “otros”. Siendo más frecuente en mixtos la aparición de “otros”. Dentro de este ítem se encuentran: nefrolitiasis, temblores, aumento de peso, hiperplasia gingival y disminución de la agudeza visual.

Porcentaje de efectos adversos observados	
Inestabilidad	25 %
Diplopía	4,2 %
Nistagmus	0 %
Ataxia	0 %
Somnolencia	12,5 %
Rash cutáneo	0 %
Aplasia medular	0 %
Hiperamonemia	0 %
SD Steven Johnson	0 %
Alteraciones hepáticas	0 %
Otros	16,7 %

Porcentaje de efectos adversos según plan de DAE	Efectos adversos más comunes			
	Inestabilidad	Somnolencia	Diplopía	Otros
GRUPO DE DAE				
Clásico	62,5 %	12,5 %	4,2	8,3
Nuevo	12,5 %	0 %	0 %	4,2
Mixto	25 %	0 %	0 %	4,2

Se observó que la reiteración de crisis en el periodo establecido se daba con más frecuencia cuando se trataba al paciente con fármaco clásicas (37.5%), en comparación con los que

utilizaban un plan nuevo o mixto (8.3%). Diferencias estadísticamente no significativas por la cantidad de pacientes analizados en el estudio.

GRUPO DE DAE	Crisis epiléptica dentro de los 6 meses	
	NO	SI
Clásico	25 %	37,5 %
Nuevo	4,2 %	8,3 %
Mixto	16,7 %	8,3 %

DISCUSION

En 1970 en el mercado sólo había disponibles 6 DAE, sin incluir las benzodiacepinas, para tratamiento (fenobarbital, etosuximida, primidona, carbamazepina y valproato). Sin embargo, desde 1990 este número se incrementó exponencialmente (6). Dato que pudimos confirmar incluso antes de empezar a trabajar al consultar bibliografía. Se pudo comprobar que en la práctica actualmente se utiliza un número mayor de drogas para tratamiento tanto en monoterapia como en combinación. A pesar de esto se pudo observar que la mayor proporción de drogas utilizadas corresponde al grupo de las clásicas con 62%, y dentro de esta familia de fármacos el más ampliamente utilizado fue la carbamazepina, seguido de difenilhidantoína y por último valproato.

La carbamazepina y el valproato se utilizaron tanto en monoterapia como en combinación. Mientras que la difenilhidantoína se prefirió para el uso combinado en terapias mixtas.

La carbamazepina utilizada en monoterapia correspondió a un 29.2% del total, mientras que el valproato a un 12.5%, sin embargo, la utilización de las difenilhidantoína en combinación con otros fármacos le supera a este último ampliamente con un 16.8% del total.

De las combinaciones presentes las más frecuentes incluyen un fármaco clásico con uno de nueva generación, siendo los escogidos para esto la lamotrigina y el levetiracetam cuando el clásico correspondía a carbamazepina o valproato, dato que se corresponde con las recomendaciones para tratamiento de epilepsia de adultos en Bélgica, en donde se plantea que la combinación recomendada con grado de evidencia A es Carbamazepina-levetiracetam. Algo distinto a lo que ocurriría si la droga clásica de elección era la difenilhidantoína, para la cual se optó por combinarla mayoritariamente con topiramato u otras drogas. Esto probablemente responde al tipo de efectos adversos intrínsecos a cada droga, dado que de poseer ambas el

mismo efecto adverso crean una sinergia venciendo el límite de tolerabilidad y por lo tanto apareciendo estos en el paciente (6)

Con respecto a la terapia con fármacos de nueva generación esto se correspondió con un 12% del total, esto debido justamente a que son nuevos y a que se han ido incluyendo a la práctica médica a medida que va apareciendo nueva evidencia con respecto a ellos.(6)(8)

Siguiendo con el análisis es de destacar que en la mayoría de los casos estudiados no se presentaban efectos adversos, sobre todo en aquellos pacientes que se tratan con fármacos de nueva generación, sin embargo aquellos tratados con terapia clásica presentaron una mayor incidencia de efectos adversos (16.7 %), dato que contrasta con la evidencia actual en donde hay una mayor proporción de efectos adversos en terapias combinadas/mixtas (6). Otro dato a destacar es que tanto en fármacos nuevos como en terapia mixta la incidencia de efectos adversos fue la misma 4.2%.

De los efectos adversos los presentados con más frecuencia corresponden a somnolencia y diplopía en fármacos clásicos. Mientras que en los fármacos de nueva generación y las terapias mixtas los efectos adversos que aparecían con mas frecuencia correspondían a la categoría 'otros', siendo estos de presentación muy dispar entre sí, no reconociéndose algún patrón específico entre ellos, esto es probable se deba a el tamaño de la población. También puede influir en la aparición de efectos de adversos la farmacocinética , las características intrínsecas del paciente tales como edad, genética, presencia de enfermedades concomitantes (enfermedades hepáticas y renales), el uso de medicación concomitante (ej. otras drogas antiepilépticas) y dosis de los mismos. Por otro lado y en contraste, no hay diferencia en cuanto a la edad de aparición de efectos adversos, lo que puede deberse a las características de la muestra. Otra de las debilidades presentes en este estudio es la falta de análisis de interacción con otras otras drogas que el paciente pudiera recibir de forma simultánea para el tratamiento de otras comorbilidades, sobre todo para valorar la somnolencia que fue uno de los efectos adversos presentes. Este efecto es común a otras drogas o puede corresponder a la cofarmacología.

En cuanto al tipo de epilepsia y la elección de droga para el tratamiento, se observó que la epilepsia focal criptogenética y focal idiopática, fueron las mayoritariamente encontradas en los pacientes de esta muestra. Los planes de tratamiento de primera línea utilizados mayoritariamente, en estos dos tipos de epilepsia corresponde a carbamazepina y/o levetiracetam (6), siendo en nuestro medio utilizada mayoritariamente la carbamazepina en monoterapia y en menor proporción combinada con levetiracetam. Hay que tener en cuenta que el porcentaje de carbamazepina en monoterapia no corresponde en su totalidad solo a estos dos tipos de epilepsias. También puede utilizarse en el tratamiento de epilepsia generalizada (excepto epilepsia con ausencias y mioclónica), presentes también en nuestra muestra aunque en menor proporción (43.8% del total).

Con respecto a la distribución de la edad y ocurrencia de crisis dentro de los últimos 6 meses, se observó una edad mayor en el grupo que reiteró crisis (mediana de 31 años), sin embargo esta diferencia no es significativa (Prueba U de Man Whitney $p=0.93$).

Se observó así mismo una variación en la ocurrencia de crisis en relación al tipo de plan farmacológico utilizado. El plan con fármacos clásicos presentó una mayor incidencia de crisis epilépticas, presentándose en un 37.5 % del total de pacientes analizados, en contraste con el 8.3% de incidencia en los planes nuevos y mixtos. Si bien es posible inferir que como se menciona en la literatura, con nuevas DAE o combinación mejora el control de crisis, el tamaño de la muestra no nos permite concluir afirmativamente.

CONCLUSIONES

La población analizada es muy pequeña para arribar a conclusiones estadísticamente significativas. Si bien observamos mayor frecuencia de efectos adversos con planes terapéuticos con fármacos antiepilépticos clásicos comparado con los nuevos, y peor control de crisis respectivamente; estudios con mayor tamaño muestral y validez estadística son necesarios.

Bibliografía

1. OMS. OMS | Epilepsia. WHO [Internet]. 2017 [cited 2017 Oct 14]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
2. EPILEPSIAS_manual 1er Nivel [Internet]. [cited 2017 Oct 14]. Available from: <https://www.scribd.com/document/111902695/EPILEPSIAS-manual-1er-Nivel>
3. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;
4. Farmacológico De Las T, Apoyo E. Elza Márcia Targas Yacubian Guilca Contreras-Caicedo Loreto Ríos-Pohl.
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;
6. Boon P, Engelborghs S, Hauman H, Jansen A, Lagae L, Legros B, et al. Recommendations for the treatment of epilepsy in adult patients in general practice in Belgium: an update. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2012 Jun [cited 2017 Oct 15];112(2):119–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22544726>

7. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología humana [Internet]. Masson; 1997 [cited 2017 Oct 15]. Available from: <https://es.slideshare.net/JuanJivimas/farmacologia-humana-flores>
8. Guerreiro CAM. Guidelines for drug treatment of epilepsy: a critical review. Arq Neuropsiquiatr [Internet]. 2008 Sep [cited 2017 Oct 15];66(3a):591–9. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2008000400036&lng=en&tlng=en

ANEXOS

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS N°protocolo: 57 FICHA PATRONÍMICA

Nombre:
Edad:
Sexo:
Escolaridad:
Lateralidad:
Procedencia:
Ocupación:
Edad de diagnóstico:

Síndrome Epiléptico (marcar con una X el tipo de síndrome)

	Idiopático	Criptogénico	Secundario
Generalizado			
Focal			

ETIOPATOGENIA (marcar con una x las presentes)

Traumática	
Vascular	
Displasia	
Tumoral	
Infecciosa	
Congenita	
Otras	

ANTECEDENTES FAMILIARES

Familiares de primer grado con epilepsia (S/N)
Cuales?

ANTECEDENTES PERSONALES:

OBSTETRICOS:
N de gestas:
Vía de finalización del embarazo:
Pretérmino:
Infecciones:
Malformaciones vasculares:

CONSUMO DE SUSTANCIAS

Tabaco
Alcohol
Otros

PARACLINICA

RNM/ TAC
EEG

CRISIS

Frecuencia mensual: _____
Parcial
Generalizada
Secundariamente Generalizada

FÁRMACOS

<u>ANTIPILEPTICOS</u>	<u>DOSIS DIARIA</u>
Carbamazepina	
Difenilhidantoina	
Valproato	
Lamotrigina	
Topiramato	
Levetiracetam	
Otros	

EFECTOS ADVERSOS

EFECTOS ADVERSOS	SI	NO
Inestabilidad		
Diplopia		
Nistagmos		
Ataxia		
Somnolencia		
Rash cutaneo		
Aplasia Medular		
Hiperamonemia		
Sd. St-Jo		
Alteraciones hepaticas		
Otras		

INFORMACIÓN A LOS TRABAJADORES SUJETOS DE INVESTIGACIÓN FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

El presente estudio “Estudio descriptivo sobre tratamiento farmacológico en pacientes con epilepsia de la policlínica de epilepsia del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela en el periodo julio-setiembre de 2017.” en Montevideo-Uruguay, está a cargo del Dr. Federico Preve Cocco integrante de la policlínica neurológica del Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, junto a los investigadores Godoy Sofía, Guerrero Carolina, Montero Sebastián, Montes de Oca Daniel, Pampillón Marcelo y Sánchez Natalia, estudiantes de la carrera Dr. en Medicina cursando 6to año.

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica frecuente en nuestro medio, que determina la aparición de crisis convulsivas. Sus síntomas más frecuentes corresponden a: cambios en el comportamiento o estado de conciencia, babeo o espuma en la boca, movimiento de ojos, gruñir y resoplar, pérdida de control de esfínteres, cambio en el estado de ánimo, espasmos musculares y pérdida breve del conocimiento seguido de un período de confusión.

Los objetivos de esta investigación son conocer cuales fármacos se utilizan más frecuentemente en el tratamiento de la epilepsia en los pacientes del hospital de clínicas. Por otro lado también se busca conocer qué efectos adversos asociados al uso de estos fármacos son los que aparecen con más frecuencia. Para ello Ud. deberá permitirnos tener acceso a su historia clínica, de la cual tomaremos algunos datos referentes a su enfermedad, tales como sus datos patronímicos, la etiología de su enfermedad, el tipo de estudio. Su nombre no aparecerá en ningún documento o base de datos a utilizar. Los datos obtenidos serán exclusivamente usados y analizados para los fines presentes en esta investigación. Los resultados de la investigación podrán ser publicados en artículos científicos garantizando su anonimato.

Es importante que sepa que su participación es totalmente voluntaria, por lo que no está obligado bajo ningún concepto a participar de esta investigación si así ud. lo

desea. Si accediera a participar del presente estudio, puede dejar de participar en el mismo en cualquier momento, sin perjuicio alguno para su persona, ni su atención en esta clínica se verá afectada.

Su participación en esta investigación no conlleva ningún riesgo. Pero si en algún momento durante el mismo tiene alguna pregunta, puede dirigirse al encargado del mismo para aclarar sus dudas, las que se tratarán en privado. Asimismo si luego de recibir los resultados del estudio (recibirá un correo electrónico informando de los mismos) le quedan dudas, puede dirigirse al Instituto de Neurología y comunicarse con el encargado del estudio, por el siguiente medio: 24871515 interno 2342 o neurologia@hc.edu.uy.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado. Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante.

Nombre del Participante.....

Firma del Participante _____

Fecha.....

Firma del médico responsable.....

Aclaración del médico.....