

Caracterización de los factores de riesgo de pacientes con epilepsia de difícil control en un hospital de cuarto nivel en Bogotá- Colombia

Characterization of the risk factors for patients suffering from difficult-to-control epilepsy in a fourth level hospital in Bogota-Colombia

Víctor Manuel Rozo Hernández (1), Álvaro Izquierdo (2)

RESUMEN

OBJETIVO: Caracterizar los antecedentes de riesgo de un grupo de pacientes que cumplen con los criterios para epilepsia de difícil control en la Fundación Hospital de la Misericordia (Bogotá-Colombia).

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio: serie de casos (210 pacientes) con criterios de epilepsia de difícil control. Análisis estadístico: programa SPSS, versión 10.0

RESULTADOS: Las patologías que llevan a la epilepsia de difícil control son: parto prematuro, sufrimiento fetal, hipoglicemia neonatal y meningitis. Son niños con retraso del desarrollo psicomotor y antecedentes familiares de epilepsia.

DISCUSIÓN: Se deben proponer programas para niños de alto riesgo neurológico por patologías propias del nacimiento prematuro o complicaciones pre- peri- y postparto desde las unidades de cuidado intensivo neonatal.

CONCLUSIONES: Los bebés prematuros son los más afectados por la epilepsia de difícil control, este estudio no permite identificar factores relacionados con desarrollo de epilepsia de difícil control, pero plantea hipótesis para futuros estudios.

PALABRAS CLAVE: Epilepsia de difícil control; Factores de riesgo de Epilepsia en Niños; Epilepsia (DECS).

SUMMARY

OBJECTIVE: To give a characterization of the antecedent risks of a group of patients meeting the criteria for difficult-to-control epilepsy in Fundación Hospital de la Misericordia (Bogotá-Colombia).

MATERIALS AND METHODS: Study: series of cases (210 patients) with approaches of refractory epilepsy. Statistical analysis: SPSS, version10.0

RESULTS: The pathologies that give way to difficult-to-control epilepsy are: premature childbirth, fetal suffering, hypoglycemia in newborn and meningitis. The patients are children with a delay of the psychomotor development and family antecedents of epilepsy.

DISCUSSION: It is necessary to advance programs for children with high risk for neurological pathologies characteristic of preterm infants or complications before and after delivery from the units of care intensive newborn.

CONCLUSIONS: Premature babies are the most affected by difficult-to-control epilepsy, this study does not yet identify factors related with the development of refractory epilepsy, but it outlines hypothesis for future studies.

KEY WORDS. Refractory epilepsy; Risk factors for childhood epilepsy: Epilepsy (MeSH).

(1) Universidad Nacional de Colombia, Neuropediatra, Universidad Nacional de Colombia, Neuropediatra Hospital Universitario Fundación Santafé de Bogotá y Organización Colsanitas Internacional.

(2) Universidad del Rosario, Neuropediatra Universidad Militar Nueva Granada, Profesor titular de Neuropediatría Universidad Nacional de Colombia, Jefe de Departamento Pediatría Universidad Nacional de Colombia, Neuropediatra Fundación Hospital Universitario de La Misericordia y Organización Colsanitas Internacional.

INTRODUCCION

Se estima que la epilepsia afecta aproximadamente a 40 millones de personas alrededor del mundo, teniendo estos pacientes una tasa de muerte mayor que la población general (1). 10,5 millones de niños menores de 15 años tienen la enfermedad, lo cual representa el 25% de la población con esta condición (2). Existe una gran variación entre los resultados obtenidos en diversos estudios epidemiológicos sobre la epilepsia debido a múltiples factores; no obstante, la diferencia principal tiene que ver con la metodología de los estudios (3). La incidencia en países desarrollados varía entre 40/100.000 y 50/100.000 personas-año. En los países en vía de desarrollo se han reportado tasas mayores a 100/100.000 personas-año. La prevalencia se estima entre rangos de 1.5/1000 a 57/1000 habitantes (3). En estados Unidos, dos millones de personas tienen epilepsia, lo que muestra una prevalencia igual a la de diabetes mellitus tipo 1, mucho menor que en Latinoamérica en donde los estudios proporcionan tasas de prevalencia entre 17 y 22 por 1000 habitantes (4,5).

Una caracterización típica de la epilepsia considera que se presenta médicamente como epilepsia refractaria cuando no hay una mejoría aceptable con esquemas convencionales de farmacoterapia y medidas generales en un plazo razonable desde el momento en que se llegó a un diagnóstico preciso (6). Una definición más completa debe incluir otro aspecto igualmente importante al control de las crisis como es el mejoramiento en la calidad de vida.

A pesar de los avances tecnológicos para 2/3 de los pacientes que padecen de epilepsia, su etiología es desconocida (7). Los factores de riesgo para epilepsia son condiciones asociadas que incrementan la frecuencia para epilepsia y son diferentes cuando hablamos de niños (8,9).

Entre los factores de riesgo que podemos citar están las secuelas de accidente cerebro-vascular prenatal, perinatal o postnatal (isquémico o hemorrágico); secuelas de infecciones como meningoencefalitis bacteriana, viral, parasitaria, tuberculosa, o infecciones prenatales del TORCHS (sífilis, toxoplasmosis, citomegalovirus, herpes, varicela, rubeola, otros) (10,11).

Otras epilepsias son consecuencia de errores innatos del metabolismo: aminoacidopatías como los trastornos del ciclo de la urea, hiperglicinemia no cetósica, fenilcetonuria, tirosinemia; acidemias orgánicas; enfermedades mitocondriales, y muchas otras más. Algunas epilepsias son muy específicas por deficiencia de un cofactor o un elemento necesario en la neurona (deficiencia de piridoxina, ácido fólico, creatina, carnitina, otros) (12).

También las epilepsias en niños pueden ser el resultado de enfermedades neurodegenerativas de la sustancia gris o

blanca (lipofuscinosis, sialodosis, enfermedad de Tay-Sach, Nieman-Pick; enfermedad de cuerpos de Lafora, leucodistrofias, y muchas otras entidades más) (13).

Otro grupo de epilepsias son el resultado de enfermedades de canales de sodio (Síndrome de Dravet), y anomalías cromosómicas: etiologías autoinmunes (encefalitis límbica, antireceptos NMDA) y síndromes paraneoplásicos.

Un porcentaje que oscila entre el 2-5% es remediable quirúrgicamente, y está compuesto de manifestaciones secundarias a condiciones muy específicas como malformaciones cerebrales focales (trastornos de la migración. Heterotopias), síndrome de Sturge-Weber, tumores de bajo grado de malignidad (gliomas grado I, tumores disembrionarios, hamartomas, otros), y menos frecuentemente en niños la esclerosis mesial temporal (12).

Las epilepsias de etiología genética o primaria corresponden a un porcentaje entre el 5% y el 32% del total de las epilepsias. La evidencia de esto es el resultado de décadas de estudio de genética en humanos, agregación familiar, estudios en gemelos y clonación posicional que demuestran el papel de la genética en la epilepsia; con la demostración de genes de susceptibilidad para desarrollar epilepsia. Veinte genes hasta el día de hoy se han relacionado como factores de riesgo para epilepsia idiopática o primaria y la lista continúa creciendo (14).

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio: pacientes con criterios para epilepsia médicamente refractaria, definida como la que cumple con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Paciente con crisis epilépticas no controladas, en quien se han utilizado dos o más medicamentos a dosis máximas tolerables, con una certeza diagnóstica, adecuada indicación farmacológica para el tipo de crisis y una buena adherencia al tratamiento .
- Persistencia de las crisis por más de 6 meses.
- Edad entre los 0 días de vida y los 18 años.
- Pacientes hospitalizados en la Fundación, haber ingresado por el servicio de urgencias, durante el período mencionado
- Tener historia clínica completa, y haber sido valorados por el servicio de Neuropediatría
- Reacción adversa seria al medicamento y/o no tolerancia al medicamento

Criterios de exclusión:

- Pacientes sin diagnóstico confirmado de epilepsia (Pseudocrisis, ALTE, síncope; Trastornos paroxísticos no epilépticos)
- No adecuada adherencia al tratamiento (No administración de medicamentos por EPS, no administración por la familia y no adecuado seguimiento médico previo)
- No adecuada indicación del medicamento para el tipo de crisis
- No adecuadas dosis de medicamentos, intervalos y/o niveles

Procedimientos y técnicas

Identificar a los pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria que cumplan criterios de inclusión, de acuerdo con la base de datos de los pacientes del servicio de Neuropediatría de La Fundación Hospital de la Misericordia.

Se registraron los datos obtenidos en una base de datos con el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

RESULTADOS

Generalidades demográficas

Se revisaron 300 historias clínicas de las cuales 210 cumplieron con los criterios de refractariedad propuestos. De los 210 pacientes, el 61,4% correspondió al género masculino: 129 niños (Tabla 1).

Factores de riesgo

Prenatales: el número de gestaciones se encontró en un rango entre 1 y 7; siendo lo más frecuente primera gestación en 82 casos (39%). No había historia de abortos previos en 195 casos (92,9%). Otros antecedentes de importancia son: títulos positivos para toxoplasma en 26 gestantes (12,3%); amenaza de parto pretérmino en 20 pacientes (15,3%) (Tabla 2).

Intraparto: los nacimientos fueron más por cesárea en 108 niños (51,4%) frente a 102 por parto (48,6%), con factores de riesgo positivos en 108 casos (51,4%) y siendo el más frecuente el sufrimiento fetal agudo con el 29%. Este factor estuvo seguido por los siguientes: trabajo de parto prolongado con el 13% y la desproporción céfalo-pélvica en el 10% (Tabla 3).

Neonatales: fueron positivos en 71 niños (33,8%): la hipoglicemia se presentó en el 46,8% de los casos, hospitalización superior a una semana en el 12,8% y en tercer lugar la hipoxia en el 10,1% de los casos (Tabla 4).

Tabla 1. Estadísticos.

Edad en meses		
N	Válidos	210
	Perdidos	0
Media		60.43
Error tip.de la media		3.74
Mediana		46.76 ^a
Moda		12
Desv. Tip		54.20
Varianza		2937.72
Asimetría		1.094
Error tip. de asimetría		168
Curtosis		1.183
Error tip. de curtosis		334
Rango		288
Mínimo		0
Máximo		288
Suma		12691
Perentiles	25	12.86 ^b
	50	46.76
	75	98.67

^a Calculado a partir de los datos agrupados

^b Los percentiles se calcularán a partir de los datos agrupados.

Tabla 2. Frecuencia de antecedentes prenatales.

Antecedentes prenatales	%
Títulos altos de toxoplasma	21
Amenaza de parto pretérmino	20
Hipertensión Inducida por el Embarazo	14,1
Amenaza de aborto	12,2
Hiperémesis	5,3
Retardo del crecimiento intrauterino	5,3
Infección de Vías urinarias Recurrente	4,4
Tensión emocional	4,4
Hidrocefalia in útero	3,5
Oligohidramnios	1,8
Sífilis	1,7
Diabetes gestacional	0,9
Abrupcio placentario	0,9
Trauma cerrado	0,9
Exposición a humo de cigarrillo	0,9
Exantemas	0,9
Hematoma retroplacentario	0,9
Gemelar	0,9

Tabla 3. Factores de riesgo intra-parto positivos.

Factores de riesgo intra-parto positivos	%
Sufrimiento fetal agudo	29
Trabajo de parto prolongado	13
Desproporción céfalo pélvica	10
Preclamsia	8,7
Parto pretérmino	7,2
Podálico	7,2
Ruptura precoz de membranas	5,8
Ruptura Uterina	1,4
Circular al cuello	1,4
Placenta previa	1,4

Tabla 4. Factores de riesgo neonatales.

Factores de riesgo neonatales	%
Hipoglicemia	46,8
Hospitalización mayor de 7 días	12,8
Hipoxia	10,1
Síndrome de dificultad respiratoria del RN	5,4
ALAM	5,4
ALAC	3,4
IOT	2,7
Ictericia	2,7
Succión débil	2
Hemorragia Intraventricular	1,3
IOT prolongada (mayor de 7 días)	1,3
llanto débil	1,3
Crisis neonatales	1,3
Mielomeningocele	0,7
Retardo del Crecimiento Intrauterino	0,7
Paro respiratorio	0,7
Sepsis temprana	0,7
ICC	0,7

Antecedentes médicos: se resaltan los no neurológicos en 28 niños (13,3%), en los que se encuentran infecciones respiratorias, síndromes bronco-obstructivos y otros. Dentro de los neurológicos se suman 44 niños (21%) y la ausencia de antecedentes en 138 niños con el 65,7%. El más frecuente fue la hidrocefalia con 20,3%, seguido por meningitis en 13,6%.

Antecedentes quirúrgicos: negativos en 162 niños (71,1%), cirugía neurológica en 27 niños (12,9%) y no neurológica en 21 pacientes (10%).

De los pacientes con antecedentes neuroquirúrgicos: 12 niños (44,5%) tenían una derivación ventrículo-peritoneal, 11 niños habían sido llevados a una cirugía de epilepsia previa extra institucional (41%) y seguidos de resección de tumores en 2 niños (7,4%).

Desarrollo psicomotor

En 99 pacientes (47,1%) había retardo del desarrollo psicomotor, mientras que en 73 niños (34,8%) este era normal. El 18,1 % restante se distribuye entre retraso motor (dispraxias), regresión del neurodesarrollo, déficits específicos del neurodesarrollo y trastornos del espectro autista (Figura 1).

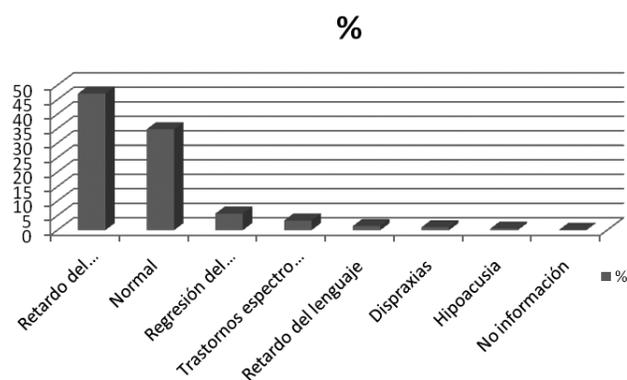


Figura 1. Desarrollo psicomotor.

Antecedentes familiares

Se investigó en primero y segundo grado de consanguinidad, arrojando los siguientes resultados: positivo para epilepsia en 55 pacientes (26,2%); para retardo mental en 13 niños (6,2%) y en 22 pacientes (10,5%) se registraron otros antecedentes neurológicos como enfermedad de Parkinson, accidente cerebro vascular y otros. Se registró historia familiar de enfermedad psiquiátrica en 4 niños (1,9%) y en 33 niños (15,7%) se registraron antecedentes familiares no neurológicos como hipertensión, diabetes y otros.

Otros antecedentes

En 10 pacientes se registró trauma craneoencefálico importante, por otra parte, se registró algún antecedente positivo de exposición a tóxicos durante el embarazo o después de nacido en 7 pacientes (3).

DISCUSIÓN

Los niños con epilepsia de difícil control que consultaron la Fundación Hospital de la Misericordia mostraron en los antecedentes prenatales que las madres primigestantes y jóvenes tenían títulos altos de toxoplasma. Este resultado puede deberse al aumento del tamizaje a nivel nacional por las políticas estatales de control prenatal, por lo que no debería entenderse que esto significa que esta sea la etiología de la epilepsia. Por el contrario, parecería estar más relacionada con una alta prevalencia de la infección en nuestro medio. Las patologías que llevaron a parto prematuro (amenaza de parto pretérmino, hipertensión inducida por el embarazo, infecciones, retardo del crecimiento intrauterino) fueron las causas más importantes de niños con epilepsia de difícil control.

Como factor de riesgo intraparto, el sufrimiento fetal agudo (estado fetal insatisfactorio) fue el indicador más importante de epilepsia de difícil control y se destacó más que otras etiologías que se relacionan con el sufrimiento fetal. Entre estas se encuentran: trabajo de parto prolongado, desproporción céfalo-pélvica, preeclampsia, parto pretérmino, parto en presentación podálica, ruptura prematura de membranas, circular de cordón y placenta previa.

Entre los factores de riesgo neonatal casi la mitad de las veces la hipoglicemia fue un antecedente positivo en niños con epilepsia de difícil control, seguida de otras patologías como: hospitalización mayor de 7 días, hipoxia, síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, aspiración de líquido amniótico meconiado, aspiración de líquido amniótico claro, intubación orotraqueal, ictericia, succión débil, hemorragia intraventricular, intubación prolongada, crisis neonatales, sepsis temprana que como grupo se podría relacionar con encefalopatía hipóxico isquémica.

Los factores de riesgo postnatales resultaron ser menos frecuentes en comparación con los anteriores. Los antecedentes neurológicos más relevantes fueron hidrocefalia y meningitis.

La hidrocefalia fue el antecedente neurológico y neuroquirúrgico postnatal más importante. Su origen era consecuencia de hemorragia intraventricular, hidrocefalia in útero o meningitis neonatal. El análisis muestra que estas etiologías fueron comunes en prematuros.

Patologías como meningitis, hipoxia posnatal, tumores,

crisis febriles, esclerosis tuberosa, PESSA y HIV-SIDA se comportaron como generadores de epilepsia tal como se les ha documentado en la literatura (1,3).

Se hace necesario instaurar programas para niños de alto riesgo neurológico por patologías propias de la prematuridad o complicaciones pre-peri y postparto desde las unidades de cuidado intensivo neonatal que busquen la confirmación de este hallazgo. Se deben fortalecer los programas de control prenatal para evitar en la medida de lo posible el parto pretérmino y para permitir un adecuado diagnóstico y control de las madres hipertensas.

El desarrollo psicomotor estuvo comprometido en 2/3 partes de los niños, sumado a una des-escolarización por falta de control de las crisis en el grupo de edad escolar. Esto hace importante proponer estudios futuros de evaluación y calidad de vida especialmente adaptado a estos niños.

Fue significativo encontrar en los antecedentes familiares que 1/4 de la serie tenía antecedente de familiares con epilepsia. La mayoría de nuestras epilepsias de difícil manejo fueron secundarias a lesión cerebral; por ello es muy importante en el futuro analizar por qué existe tan alta frecuencia familiar de epilepsia.

CONCLUSIONES

- Los antecedentes más frecuentes en niños con epilepsia de difícil control son: parto pretérmino, sufrimiento fetal, hipoglicemia, hidrocefalia con derivación ventrículo-peritoneal, retardo del desarrollo psicomotor y antecedente familiar de epilepsia.
- Los niños fruto de parto prematuro fueron los más afectados para epilepsia de difícil control, y resulta necesario proponer programas de intervención y seguimiento médico para confirmar esta situación.
- Este estudio no permite identificar los factores relacionados con el desarrollo de epilepsia refractaria, pero plantea hipótesis para futuros estudios en los que se determine si estas variables que se observaron con mayor frecuencia dentro de nuestra serie pudieran relacionarse con epilepsia de difícil control.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. MEDINA C, USCATEGUI A. Epidemiología- dimensión del problema. En: Medina Malo. Epilepsia. Aspectos clínicos y psicosociales, 1ed. 2004: 39-44.
2. RENZO G. Epilepsy in children. Lancet, 2006;367: 499-52.
3. TEJEIRO-MARTINEZ J; BARCENILLA-RODRIGUEZ B. Epidemiología de la epilepsia. Rev Neurol Clin 2000; 1:229-45.

4. Commission on Tropical Diseases of the International League Against Epilepsy. Epilepsy in the Tropics: I. Epidemiology, Socioeconomic Risk Factors, and Etiology. *Epilepsia*, 1996; 37:1121-1127.
5. BROWNE T; HOLMES G. Epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 344:1145-115.
6. VELEZ A. Epilepsia de difícil control. En: URIBE M. *Guía Neurológica 2*. ACN, Bogotá: Exilibris Ed. S.A.; 2000: 123-135.
7. SANDER JW. The Epidemiology of Epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003;16: 165-70.
8. HAUSER WA. Seizure disorders: The Change with age. *Epilepsia* 1992; 33(suppl. 4): S6-14.
9. COWAN LD. The epidemiology of the epilepsies in children. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8:171-81.
10. BERGAMSCO B, BENNA P, FERRERO B, GAVINELLI R. Neonatal hypoxia and epileptic risk. *Epilepsia* 1984; 25:131-6.
11. NICOLOSI A, HAUSER WA, BEHI E, KURLAND LT. Epidemiology of central nervous system infections in Olmsted County Minnesota 1950-1981. *J infect Dis* 1986; 154:399-408.
12. RHO, J.M, STAFSTORM C.E. "Neurophysiology of Epilepsy", en *Pediatric Neurology:Principles and Practice*, Ed: Swaiman; Aswal,Ferriero, Mosby, 2005.
13. STEINFELD,R.,STEINKE, H.B.,ISBRANDT, D. ET AL."Mutations in classical late infantile neuronal ceroid lipofuscionosis disrupt transport of tripeptidyl-peptidase I to Lysosomes", en *Human Molecular Genetic*; 2004, 13, pp.2.483-2.491.
14. WINAWER M.R. Phenotype definition in epilepsy. Review. *Epilepsy & Behavior* 2006; 8:462-476.