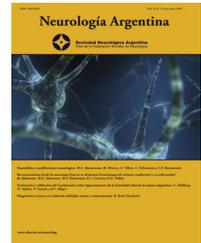




Sociedad Neurológica Argentina
Filial de la Federación Mundial
de Neurología

Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



Artículo original

Factores predictores del control de crisis en epilepsias generalizadas genéticas en una cohorte colombiana, un propósito más allá de las variables clínicas

Paola Sánchez Zapata^{a,*}, René Andrade Machado^b y Mónica María Massaro^c

^a Especialización en Epidemiología, Universidad CES, Medellín, Colombia

^b Epileptólogo, Grupo de epilepsia, Instituto Neurológico de Colombia, Medellín, Colombia

^c Jefe de División de Investigación e Innovación, Universidad CES, Medellín, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 20 de diciembre de 2017

Aceptado el 4 de junio de 2018

On-line el 24 de agosto de 2018

Palabras clave:

Epilepsia generalizada

Adultos

Factores socioeconómicos

Factores de riesgo

Convulsiones

Estudios epidemiológicos

R E S U M E N

Objetivo: Identificar los factores predictores del control de crisis en pacientes con epilepsias generalizadas genéticas.

Pacientes y métodos: Estudio de casos y controles anidado a una cohorte de pacientes mayores de 14 años con diagnóstico de epilepsia generalizada genética, con 12 meses de seguimiento en un programa de epilepsia, donde se excluyó a los pacientes con diagnóstico de encefalopatía epiléptica. Se evaluaron las características sociodemográficas y clínicas, y la encuesta para valoración de condicionantes de recaída; se realizó análisis bivariado y multivariado mediante regresión logística binaria.

Resultados: Entre noviembre del 2014 y diciembre del 2016 se evaluaron 250 registros clínicos de pacientes que cumplieron los criterios de selección. Los factores predictores de control de crisis epilépticas fueron: las comorbilidades médicas (OR: 7,33, IC 95%: 2,89-18,57, $p < 0,001$), el plan de salud (OR: 3,61, IC 95%: 1,40-9,26, $p 0,008$), actitudes personales (OR: 3,82, IC 95%: 2,08-7,00, $p < 0,001$) y el número de crisis al ingreso al programa de epilepsia (OR: 0,95, IC 95%: 0,92-0,98, $p 0,007$); no se encontró asociación con los antecedentes psiquiátricos, familiares o de consumo de sustancias psicoactivas.

Conclusión: Se demuestra que el 30% del control de crisis de esta cohorte de pacientes se puede explicar por los factores encontrados, por lo que si se impacta en ellos, y se realiza una intervención integral, se incide de forma directa en el control de crisis y, por ende, en el pronóstico a largo plazo.

© 2018 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paola.sanchez.zapata@gmail.com (P. Sánchez Zapata).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2018.06.002>

1853-0028/© 2018 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Predictors of crisis management in genetic generalized epilepsies in a Colombian cohort, a purpose beyond clinical variables

A B S T R A C T

Keywords:

Epilepsy generalized
Adult
Socioeconomic factors
Risk factors
Seizures
Epidemiologic studies

Objective: Identify factors predictors with crisis management in patients with generalized genetic epilepsies.

Patients and methods: Case-control study with a cohort of patients greater than 14 years old diagnosed with generalized genetic epilepsy, and 12-month follow-up, excluded patients with a diagnosis of epileptic encephalopathy. Sociodemographic, clinical characteristics and survey characteristics were evaluated for the evaluation of relapse factors; bivariate and multivariate analyzes were performed using binary logistic regression.

Results: Between November 2014 and December 2016, 250 patients who met the selection criteria were evaluated. The factors predictors with epileptic seizure control were: rmedical comorbidities (OR: 7.33, 95% CI: 2.89-18.57, $P < .001$), health plan assurance (OR: 3.61, 95% CI: 1.40- 9.26, $P .008$), individual attitudes (OR: 3.82, 95% CI: 2.08-7.00, $P < .001$) and the number of seizures on admission to the epilepsy program (OR: 0.95, 95% CI 0.92-0.98, $P .007$); There was no association with a psychiatric, family or psychoactive substance use history.

Conclusion: It is demonstrated that 30% of the crisis control of this cohort of patients can be explained by the factors found, so that if they are impacted and a comprehensive intervention is performed, there is a direct impact on crisis control and thus in the long-term forecast.

© 2018 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las epilepsias generalizadas genéticas (EGG) son síndromes epilépticos con características clínicas y electroencefalográficas específicas, que previamente fueron conocidas como epilepsias idiopáticas generalizadas y que fueron reclasificadas en el 2017 por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)¹⁻³; son en su mayoría de aparición en la adolescencia y de las que se presentan en dicha etapa se describen 3 subsíndromes considerados farmacorrespondedores o auto-limitados: la epilepsia de ausencias juvenil, la epilepsia mioclónica juvenil y la epilepsia con convulsiones tónico-clónicas generalizadas, los que, a su vez, son los síndromes mejor definidos en la literatura. Estos comparten características, como etiología genética, respuesta adecuada al tratamiento anticonvulsivante, examen neurológico y estudios de neuroimagen normales⁴. Algunos autores consideran que los subsíndromes son simplemente diferentes representaciones de una misma patología⁵, pero otros consideran que son un clúster heterogéneo de entidades separas⁶. Asumiendo un tratamiento apropiado, la tasa de remisión general oscila entre el 60 y el 90%, lo que permite lograr de forma adecuada estados libres de crisis⁷. Además de esto, son uno de los tipos más comunes de epilepsia y representan prevalencias que se reportan desde el 15% hasta el 40% de todas las formas de epilepsia que se presentan hasta los 40 años de edad⁷⁻⁹.

Cuando se logra el control de las crisis epilépticas, se permite al paciente incorporarse en las actividades de la vida diaria de forma adecuada, evitando traumatismos, accidentes o la posible interferencia de las crisis en las actividades laborales y sociales^{9,10}. La experiencia clínica ha generado

conciencia acerca de las características particulares de las EGG, que aunque históricamente se han considerado como síndromes benignos, cuando se las compara con otros tipos de epilepsia hay evidencia de que su pronóstico social a largo plazo es más pobre que el esperado⁹.

En el presente trabajo se buscó identificar los factores predictores del control de crisis de 3 subsíndromes de pacientes con EGG de un centro de referencia de la ciudad de Medellín, Colombia, lo cual permitirá impactar en el control de una patología que por definición tiene una adecuada respuesta a los fármacos anticonvulsivantes.

Pacientes y métodos

Estudio de casos y controles anidado a una cohorte, con recolección retrospectiva de la información, donde se examinó un archivo de 762 registros de pacientes con diagnóstico de EGG, de los cuales 250 cumplieron los criterios de selección. Todos atendidos en el periodo comprendido entre diciembre del 2014 y noviembre del 2016, y tratados como mínimo durante un año por neurólogos subespecialistas en epilepsia del Instituto Neurológico de Colombia (INDEC), centro especializado en entidades neuroquirúrgicas, con especial tradición en el manejo de la epilepsia, y que cuenta con subespecialistas en el área y una unidad para cirugía de epilepsia. El diagnóstico de EGG se dio a partir de los criterios diagnósticos que regían en el momento de la evaluación clínica de los pacientes (ILAE 1989). Los criterios de inclusión fueron: 1) diagnóstico clínico y electroencefalográfico de EGG; 2) edad mayor de 14 años; 3) ausencia de lesión neurológica por historia clínica y neuroimagen; 4) seguimiento por al menos 12 meses, y 5) valoración

de condicionantes para recaída del programa de epilepsia INDEC, mientras que los criterios de exclusión fueron la historia de embarazo durante los 12 meses de seguimiento o el diagnóstico de encefalopatía epiléptica.

Se estandarizó la definición de caso (paciente sin control de sus crisis epilépticas) y control (paciente controlado de sus crisis epilépticas), siguiendo las directrices dadas por la ILAE; así caso se define como el paciente que presenta crisis una vez se ha iniciado el tratamiento, sin cumplir un periodo de por lo menos 3 veces el periodo intercrisis promedio de dicho paciente, y control como el paciente que tiene un periodo en el cual no ha presentado crisis una vez se ha iniciado el tratamiento y dicho periodo es de por lo menos 3 veces el periodo intercrisis promedio de dicho paciente.

Los datos fueron recolectados, de forma retrospectiva, a partir de 2 fuentes de información secundaria del programa de epilepsia: la historia clínica estandarizada para epilepsia y la encuesta de valoración de condicionantes para recaída propia de dicho programa. Todas las variables, excepto la definición de caso y de control, se tomaron a partir de las definiciones estandarizadas por el grupo de epilepsia tal cual se encontraban consignadas en los registros clínicos. Los pacientes fueron evaluados por epileptólogos, quienes son los encargados de otorgar el diagnóstico, y en ningún momento los investigadores revaluaron los diagnósticos consignados en la historia clínica de cada uno de los pacientes. Se tomaron datos como sexo, edad, escolaridad, estrato socioeconómico, diagnóstico sindromático de EGG, número de crisis por mes al ingreso del programa, edad de inicio de las crisis, presencia de factores precipitantes, antecedentes psiquiátricos, antecedente de consumo de sustancias psicoactivas, antecedentes familiares de epilepsia, antecedentes de traumatismo craneoencefálico y la adherencia al tratamiento.

La encuesta para la valoración de condicionantes para recaída se realizó durante el ingreso del paciente en el proceso de atención clínico y no se realizaron valoraciones posteriores durante el seguimiento; está compuesta por preguntas de respuesta dicotómica y evalúa los siguientes aspectos, que fueron definidos como riesgos para no lograr el control de crisis dentro del programa de epilepsia: 1) educativo: dado por el analfabetismo, la discapacidad auditiva o del lenguaje, o el bajo nivel cultural; 2) económico: paciente desempleado o con bajos recursos económicos; 3) ausencia de soporte familiar o de cuidador: paciente que viene solo pero requiere acompañante, el acompañante no tiene información confiable, o no tiene cuidador; 4) presencia de comorbilidades médicas: patologías médicas asociadas, como cardiovasculares, respiratorias, metabólicas o musculoesqueléticas; 5) relacionado con el plan de salud o póliza para acceso a los servicios de salud: está presente cuando la entidad de salud no autoriza los procedimientos del programa, el paciente no tiene vinculación con el sistema de salud o la entidad no autoriza la consulta de seguimiento; 6) limitaciones en la accesibilidad a los medicamentos, dado por las dificultades en las que la entidad de salud autoriza los medicamentos, autoriza los medicamentos pero de forma no oportuna, o autoriza medicamentos diferentes a los formulados; 7) contexto domiciliario: vivienda en una zona alejada o en una zona con alteración del orden público, y 8) actitudes personales: se considera presente cuando el paciente no es adherente al tratamiento por decisión propia, no sigue estilos

de vida saludables, no diligencia el calendario de crisis o se sospecha consumo de fármacos psicoactivos o licor.

Se realizó un análisis, teniendo en cuenta las características de las variables y usando para el procesamiento de la información el software SPSS versión 21.0 (IBM SPSS Statistics, International Business Machines Corporation). Para las variables cuantitativas se tuvieron en cuenta las medidas de tendencia central y de dispersión correspondientes de acuerdo con su distribución mediante el estadístico de Kolmogorov-Smirnov. Mientras que para las variables cualitativas la descripción se realizó en frecuencias absolutas y relativas. En el análisis bivariado se realizó la comparación de proporciones para las variables cualitativas a través de la prueba de la chi al cuadrado de independencia de Pearson, y se calcularon *odds ratios* (OR) crudas con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). Para las variables cuantitativas, la diferencia de medianas a través de la prueba U de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo un valor de alfa de 0,05.

El análisis multivariado se efectuó mediante una regresión logística binaria paso a paso hacia adelante, para la selección de las variables candidatas de ingreso al modelo se tuvo en cuenta el criterio de Hosmer y Lemeshow ($p < 0,25$). Los resultados se presentaron mediante OR ajustadas con IC del 95% y su valor *p*.

La recolección y el análisis de los datos fueron aprobados por el comité de ética del INDEC y la Universidad CES, y se consideró de acuerdo con las disposiciones legales colombianas, por las cuales se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, y dadas en la resolución 8430 de 1993 como un estudio sin riesgo.

Resultados

De la cohorte inicial de pacientes, 762 en total, 250 pacientes cumplieron con los criterios de selección, 155 pacientes (62%) se clasificaron como controles, mientras que 95 pacientes (38%) como casos, con una relación de aproximadamente 1:1 (1,63); 512 fueron excluidos debido a diversas razones (369 no tenían diligenciada la encuesta para la valoración de condicionantes de recaída, 63 pacientes tenían el diagnóstico de una encefalopatía epiléptica, 2 pacientes se encontraban en embarazo durante el seguimiento y 78 pacientes no cumplían con el seguimiento mínimo de 12 meses). El 60% de la cohorte inicial de pacientes fueron mujeres, la mayoría presentaba diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil, con un 58%, seguida por epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas, con el 32,8%, y el resto fueron epilepsias con menor representación (el 0,4% epilepsia de ausencias infantil y el 8,8% epilepsia de ausencias juvenil) (tabla 1).

Se describen las características sociodemográficas y clínicas según su clasificación en casos y controles (tabla 2). La edad fue similar en ambos grupos, siendo el 50% de los pacientes de 27 años y menores. La epilepsia mioclónica juvenil fue el diagnóstico más frecuente, tanto en los casos como en los controles. De estas variables, se encontró asociación estadísticamente significativa con el antecedente de consumo de sustancias psicoactivas (OR: 2,31, IC 95%: 1,2-4,4, $p < 0,004$);

Tabla 1 – Características sociodemográficas y clínicas de la cohorte de pacientes con EGG (n = 250)

Características sociodemográficas y clínicas		N = 250	%
Sexo	Femenino	150	60,0
	Masculino	100	40,0
Edad (Me-RIC)	26	21-38	
Escolaridad	Analfabeta	4	1,6
	Primaria completa	28	11,2
	Primaria incompleta	20	8,0
	Secundaria completa	92	36,8
	Secundaria incompleta	70	28,0
	Universitarios	36	14,4
Estrato	1	52	20,8
	2	125	50,0
	3	55	22,0
	4	10	4,0
	5	7	2,8
	6	1	0,4
Diagnóstico	Epilepsia con crisis tónico-clónicas al despertar	18	7,2
	Epilepsia de ausencias infantil	1	0,4
	Epilepsia de ausencias juvenil	22	8,8
	Epilepsia mioclónica juvenil	145	58,0
	Otras epilepsias generalizadas idiopáticas	64	25,6
Años de inicio (Me-RIC)		13	11-16
Número de crisis (Me- RIC)		1	0,17-8
Factores precipitantes		62	24,8
Antecedentes psiquiátricos		25	10,0
Antecedentes de consumo SPA		62	24,8
Antecedentes familiares		119	47,6
Antecedentes de TEC		62	24,8
Adherencia		238	95,2

Frecuencia absoluta.
Me: mediana; RIC: rango intercuartil; SPA: sustancias psicoactivas; TEC: traumatismo craneoencefálico.

las demás características no mostraron asociación estadísticamente significativa (tabla 2).

Se analizó la encuesta para valoración de condicionantes de recaída desarrollada en el centro de epilepsia, la cual refleja que los casos tienen presencia de mayores condicionantes, es decir, mayores riesgos de recaída, comparados con los controles, con diferencias estadísticamente significativas para el control de crisis epilépticas en los condicionantes relacionados con presencia de comorbilidades médicas (OR: 3,28, IC 95%: 1,3-7,7, p 0,005), relacionadas con el plan de salud o póliza para acceso a los servicios de salud (OR: 7,55, IC 95%: 3,1-18,2, p < 0,001), limitaciones en la accesibilidad a los medicamentos (OR: 2,28, IC 95%: 1,2-4,2, p 0,008) y actitudes personales (OR: 3,75, IC 95%: 2,1-6,6, p < 0,001). En las demás características no se observaron diferencias estadísticamente significativas (tabla 3).

Las variables predictoras para un desenlace desfavorable en el control de crisis en el análisis multivariado fueron: riesgos relacionados con el plan de salud o póliza para acceso a los servicios de salud (OR: 3,61, IC 95%: 1,40-9,26, p 0,008), presencia de comorbilidades médicas (OR: 7,33, IC 95%: 2,89-18,57, p < 0,001), actitudes personales (OR: 3,82, IC 95%: 2,08-7,0, p < 0,001) y número de crisis por mes al ingreso (OR: 0,95, IC 95%: 0,92-0,98, p 0,007) (tabla 4). El modelo evaluado mediante el análisis de regresión logística podría explicar el 30% del control de crisis epilépticas en esta cohorte de pacientes.

Discusión

Las EGG son síndromes que clásicamente se han definido como de adecuada respuesta a los fármacos anticonvulsivantes y muchos son los estudios que lo confirman^{3,4,8,11,12}. Se ha planteado que existen algunos factores que no han sido tomados en cuenta cuando se piensa en el control de crisis, y estos factores puede que no estén relacionados con el tratamiento anticonvulsivante, pero influyen directamente en el control. Se conoce por la literatura que, asumiendo un tratamiento apropiado, la tasa de remisión general está reportada entre un 60 y un 90%, y que existen tasas de remisión individual por síndromes, así para la epilepsia de ausencias juvenil se tienen tasas del 65-90%, para la epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas del 65-85% y del 64-88% para epilepsia mioclónica juvenil^{3,4,13,14}. De la cohorte estudiada, el 62% de los pacientes cumplían los criterios para considerarse en control de crisis, lo que evidencia similitudes con respecto a las tasas de remisión reportadas en la literatura.

Se ha explorado la asociación de variables socioeconómicas y clínicas con el pronóstico a largo plazo de los pacientes con EGG, pero pocos estudios han tenido en cuenta varios síndromes de manera simultánea, y muchos de ellos se han limitado a la epilepsia mioclónica juvenil. Se buscó evaluar 3 síndromes de EGG, respondedores a fármacos anticonvulsivantes y

Tabla 2 – Características sociodemográficas y clínicas y su asociación respecto al control de crisis (n = 250)

Características sociodemográficas y clínicas		Control de crisis				p	OR (IC 95%) ^a
		Casos n = 95		Controles n = 155			
Sexo	Femenino	56	37,3	94	62,7	0,790	0,93 (0,55-1,56)
Edad (Me-RIC)		27	21-42	26	20-37	0,346	–
Escolaridad	Analfabeta	1	25	3	75	0,425	0,52 (0,04-5,54)
	Primaria completa	9	32,1	19	67,9	0,425	0,74 (0,26-2,10)
	Primaria incompleta	8	40	12	60	0,425	1,04 (0,34-3,2)
	Secundaria completa	42	45,7	50	54,3	0,425	1,32 (0,60-2,89)
	Secundaria incompleta	21	30	49	70	0,425	0,67 (0,28-1,56)
	Universitarios	14	38,9	22	61,1	0,425	1
Estrato	Estrato 1	15	28,8	37	71,2	0,325	0,40 (0,22-0,73)
	Estrato 2	51	40,8	74	59,2	0,325	0,68 (0,48-0,98)
	Estrato 3	25	45,5	30	54,5	0,325	0,83 (0,49-1,41)
	Estrato 4	2	20	8	80	0,325	0,25 (0,05-1,17)
	Estrato 5	2	28,6	5	71,4	0,325	0,40 (0,07-2,06)
	Estrato 6	0	0	1	100	0,325	1
Diagnóstico	Epilepsia con crisis tónico-clónicas al despertar	10	55,6	8	44,4	0,197	1,25 (0,49-3,16)
	Epilepsia de ausencias infantil	1	100	0	0	0,197	1
	Epilepsia de ausencias juvenil	6	27,3	16	72,7	0,197	0,37 (0,14-0,95)
	Epilepsia mioclónica juvenil	51	35,2	94	64,8	0,197	0,54 (0,38-0,76)
	Otras epilepsias generalizadas idiopáticas	27	42,2	37	57,8	0,197	0,72 (0,44-1,19)
Edad de inicio de la epilepsia	14	11-16	13	11-15	0,519 ^b	–	
Número de crisis por mes al ingreso	1	0,17- 4	2	0,08-12	0,210 ^b	–	
Factores precipitantes	22	35,5	40	64,5	0,638	0,86 (0,47-1,57)	
Antecedentes	Psiquiátricos	12	48	13	52	0,278	1,57 (0,68-3,6)
	Consumo de sustancias psicoactivas	33	53,2	29	46,8	0,004	2,3 (1,3-4,14)
	Familiares de epilepsia	45	37,8	74	62,2	0,954	0,98 (0,59-1,6)
	Trauma craneoencefálico	25	40,3	37	59,7	0,664	1,13 (0,63-2,04)
	Adherencia	91	38,2	147	61,8	0,733	1,2 (0,36-4,22)

Frecuencia absoluta (porcentaje).
 IC: intervalo de confianza; Me: mediana; OR: odds ratio; RIC: rango intercuartil.
^a Chi al cuadrado de independencia de Pearson.
^b U de Mann-Whitney.

descritos como autolimitados en la población mayor de 14 años de un centro de referencia para epilepsia, para así identificar los posibles factores predictores del control de crisis; se encontró que los factores que predicen un desenlace desfavorable en el control de crisis, a pesar del tratamiento anticonvulsivante, son la presencia de los condicionantes de recaída o riesgos definidos como dificultades con el plan de salud o la póliza para acceso a los servicios de salud, la presencia de comorbilidades médicas, las actitudes personales y, adicional a ello, el número de crisis por mes al ingreso del programa de epilepsia.

En el presente estudio se encontró que los pacientes en los cuales existía el condicionante asociado al plan de salud o la

póliza para acceso a los servicios de salud tienen 2 veces más probabilidad de no lograr el control de crisis con respecto a los pacientes que no tienen este condicionante (OR: 3,61, IC 95%: 1,40-9,26, p 0,008). Este riesgo, que fue definido por el centro de epilepsia como las dificultades para que la entidad aseguradora garantice las consultas de control por especialista, por la falta de afiliación o por la dificultad en la autorización para el seguimiento por el mismo médico tratante, evidencia, como se ha mostrado en algunas publicaciones^{15,16}, las dificultades de los pacientes propias del sistema de salud en Colombia; con estos resultados, se recalca la asociación que presenta el nivel de aseguramiento en salud de los pacientes con el desenlace clínico, y se enfatiza en la importancia del control

Tabla 3 – Características de la encuesta de valoración de condicionantes de recaída y su asociación con el control de crisis (n = 250)

Condicionantes para recaída, n (%)	Control de crisis				p	OR (IC 95%) ^a
	Casos n = 95		Controles n = 155			
Educativo	5	38,5	8	61,5	0,970	0,98 (0,31-3,08)
Económico	5	41,7	7	58,3	0,789	1,17 (0,36-3,8)
Ausencia familiar	4	57,1	3	42,9	0,290	2,2 (0,48-10,17)
Comorbilidades	16	64	9	36	0,005	3,28 (1,38-7,7)
Plan de salud	25	78,1	7	21,9	<0,001	7,55 (3,11-18,29)
Accesibilidad a los medicamentos	28	53,8	24	46,2	0,008	2,28 (1,22-4,23)
Contexto domiciliario	3	27,3	8	72,7	0,453	0,59 (0,15-2,3)
Actitudes personales	45	60	30	40	<0,001	3,75 (2,12-6,6)

Frecuencia absoluta (porcentaje).

^a Chi al cuadrado de independencia de Pearson.**Tabla 4 – Factores asociados al control de crisis en pacientes con EGG**

Factores	Valor p	OR	IC 95%
Riesgo plan de salud	0,008	3,61	1,40-9,26
Riesgo comorbilidades	<0,001	7,33	2,89-18,57
Riesgo actitudes personales	<0,001	3,82	2,08-7,00
Número de crisis por mes al ingreso	0,007	0,953	0,92-0,98

IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

que se debe tener en este aspecto. A pesar de estudios que demuestran la coste-efectividad del seguimiento en centros especializados en epilepsia, con cifras en donde los pacientes sin crisis aumentan significativamente durante el tiempo que reciben tratamiento en el centro especializado, del 10,1 al 26,4%¹⁷, a muchos de los pacientes se les niega la posibilidad de ser remitidos a centros especializados, o si están en ellos no se les garantiza el seguimiento adecuado. Esto da a conocer la importancia de los hallazgos encontrados en el manejo de una enfermedad como esta en Colombia. Además de lo anterior, el país es uno de los pocos de Latinoamérica en tener una ley que protege a los pacientes con epilepsia (Ley 1414 del 2010)¹⁸, a pesar de lo cual aún se siguen vulnerando muchos de sus derechos, sobre todo en el acceso adecuado a los medicamentos anticonvulsivantes, el acceso adecuado a los controles por un especialista y la adecuada afiliación a las entidades de salud¹⁸.

De los aspectos como las comorbilidades médicas y las actitudes personales existen más datos reportados en la literatura^{13,14,19-21}. Las comorbilidades médicas se han descrito generalmente en los pacientes con epilepsia de forma global, aunque algunos estudios han relacionado enfermedades médicas específicas, sobre todo con las epilepsias de etiología genética. Se dice que aproximadamente el 50% de los adultos con epilepsia activa tienen al menos un trastorno médico comórbido^{22,23}, mostrando que la carga de comorbilidad en las personas con epilepsia es alta. En este estudio se halló que los pacientes con presencia de comorbilidades, tales como cardiovasculares, respiratorias, metabólicas o musculoesqueléticas, tienen 6 veces más probabilidad de no lograr el control de sus crisis con respecto a los que no presentan dicho condicionante (OR: 7,82, IC 95%: 2,89-18,57, $p < 0,001$), lo que evidencia su implicación en el control y, por

ende, en el pronóstico de estos pacientes, además de su mecanismo claro de asociación. Resultados similares se observaron en otros estudios, donde la presencia de comorbilidades médicas aumentó el riesgo de farmacoresistencia¹⁷. Esta variable se tomó a partir del autorreporte de los pacientes; sin embargo, es una variable a explorar más a fondo y abre una puerta para indicar la importancia de indagar aún más este aspecto, en muchas ocasiones olvidado.

En los últimos años se han publicado múltiples artículos que reportan que las actitudes personales en los pacientes con EGG se asocian al control de crisis a largo plazo^{14,21,24,25}, específicamente la más estudiada ha sido la epilepsia mioclónica juvenil, en donde se encuentran los datos más significativos. Se han confirmado muchas de las hipótesis acerca de la existencia de un rasgo de personalidad característico en estos pacientes. El presente estudio encontró que la probabilidad de no lograr el control de crisis en los pacientes con el condicionante por actitudes personales es 2 veces mayor con respecto a los pacientes que no tienen dicho riesgo (OR: 3,82, IC 95%: 2,08-7, $p < 0,001$); este riesgo se definió en la encuesta como el paciente que no fue adherente al medicamento por actitud propia, que no siguió estilos de vida saludables o en el que se sospechó consumo de sustancias psicoactivas y licor; ellos tienen mayor probabilidad de no lograr el control de sus crisis con respecto a los que no presentan este riesgo. Estos resultados son similares a los referenciados por la literatura, donde se ha planteado que los pacientes con este tipo de epilepsias y rasgos de personalidad específicos constituyen un subgrupo de la condición más severo y que se podría asociar a farmacoresistencia o a pobre control de crisis^{10,24,25}. Janz y Christian, los pioneros en estos estudios, afirman la importancia de

tratar los rasgos de personalidad y comportamiento, pues esto podría tener un impacto directo en el efecto del tratamiento²⁵.

En contraste a lo reportado por la literatura, se encuentra que una frecuencia de crisis por mes más alta se asocia a probabilidad más alta de lograr el control de crisis. Estudios han discriminado entre las semiologías de las crisis para considerar asociación al control de las mismas, mostrando que el menor número de crisis tónico-clónicas se asocia significativamente al control de estos pacientes^{4,26,27}, incluso reportes indican que las crisis de ausencia por sí solas tienen más probabilidades de tener una remisión de crisis con respecto a aquellos pacientes que presentan crisis de ausencia y convulsiones tónico-clónicas generalizadas (78% vs. 35%, respectivamente)²⁸. En el estudio no se tuvo en cuenta la semiología de las crisis, por lo que podría ser un limitante claro para la interpretación de este factor y por la definición usada para definir control de crisis, el presente hallazgo debe ser tomado con cautela en la clínica.

Aunque en el presente estudio no se encontró asociación entre los antecedentes psiquiátricos y el control de crisis, al igual que los rasgos de personalidad, estos han sido ampliamente estudiados en estos pacientes. Mostrando que los pacientes con enfermedades psiquiátricas tienden a tener peor control de crisis^{13,20}; posiblemente este resultado sea producto de la forma en la que se recolectaron los datos y la posible exclusión de muchos pacientes que no tenían diligenciada la encuesta para la valoración de condicionantes para recaída de crisis. Otro de los factores en los que no se encontró asociación en el presente estudio, pero para el cual sí se ha encontrado asociación en estudios previos, fue el apoyo familiar, evaluado por el condicionante de ausencia de grupo familiar o cuidador, donde algunos autores informan de que el poco apoyo familiar se relaciona con el pobre control de las crisis²⁵, que al igual que en los antecedentes psiquiátricos podría ser explicado por un posible sesgo de información debido al instrumento usado para la recolección de los datos.

La edad de inicio de las crisis ha sido un factor que ha presentado resultados contradictorios en la literatura. Un estudio en el que se evaluó la historia natural y los predictores de remisión espontánea en las epilepsias idiopáticas generalizadas encontró que una edad menor de 5 años para el inicio de la epilepsia se asociaba significativamente a un desenlace desfavorable, lo contrario a lo encontrado en nuestro estudio, donde la edad de inicio no mostró diferencias significativas entre los pacientes que logran el control de las crisis y quienes no lo hacen⁷.

Esta investigación tiene las limitaciones propias de un estudio observacional retrospectivo. Al tratarse de un estudio con fuente secundaria, de la cohorte de pacientes inicial muchos no fueron incluidos en el análisis por no tener la información completa y necesaria para ingresar, o no tener el seguimiento suficiente dentro del programa de epilepsia (12 meses), definido como criterio de inclusión por los investigadores como el tiempo estimado mínimo para evaluar el control de crisis epilépticas de forma retrospectiva; adicional a ello, las variables fueron estandarizadas previamente en el centro de epilepsia y no por los investigadores, por lo que en algunas de ellas no se puede garantizar la homogeneidad de las respuestas, especialmente el uso de la encuesta para la definición de los condicionantes de recaída, en la que el instrumento generaba

respuestas mediante datos de ingreso del paciente al programa de epilepsia, y solo se obtuvieron los datos generados de aquella información. Pese a las limitaciones descritas, valdría la pena mencionar que la definición de control de crisis fue validada de forma individual para cada uno de los pacientes, lo que disminuye un posible sesgo propio del diseño del estudio.

Se debe mencionar que en futuras investigaciones se deberían incluir algunos factores que han sido demostrados como de mal pronóstico a largo plazo, como lo son pacientes con historia de crisis febriles, antecedente de estado epiléptico, presencia de más de 3 tipos de semiologías diferentes en las crisis y criterios de farmacoresistencia^{7,9}. Vale la pena mencionar que los datos fueron tomados de un centro de referencia en el país para el manejo de la epilepsia y que sigue guías de manejo internacionales para la atención de estos pacientes, lo que hace que los datos registrados en la práctica clínica tengan un buen sustento.

Los hallazgos encontrados en el presente estudio son importantes en la nueva visión que se debe generar sobre estos 3 subsíndromes de EGG y el cambio que implica dejar de pensar que son enfermedades benignas, mostrando cómo estos pacientes podrían fácilmente no lograr el control de la crisis a pesar del manejo farmacológico y que los riesgos que llevan a ello en ocasiones son ignorados. Se puede evidenciar que el modelo de análisis usado demuestra que el 30% del control de crisis en esta cohorte de pacientes se explica por factores como los condicionantes o los riesgos relacionados con el plan de salud o la póliza para el acceso a los servicios de salud, la presencia de actitudes personales de riesgo y la presencia de comorbilidades médicas. Esto demuestra como en países como Colombia y en centros de atención de epilepsia como este no se debe limitar el control de las crisis al manejo farmacológico, sino que se deben controlar factores que si bien son de carácter clínico, como las comorbilidades médicas neurológicas y las posibles actitudes personales características asociadas a trastornos de personalidad de estos síndromes epilépticos, existen aspectos que no son de carácter clínico, como el acceso de los pacientes al servicio de salud y el seguimiento por especialistas, pues dicho aspecto puede impactar de forma directa en el control de las crisis y, por ende, en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes, que en su mayoría es población joven productiva para la sociedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo de las personas de las áreas de sistemas de información e investigación y docencia del INDEC, y al grupo interdisciplinario del Programa de epilepsia, quienes cada día trabajan por una mejor calidad de vida de los pacientes y sus familias.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;55:475-82.
2. Asadi-Pooya AA, Emami M, Sperling MR. A clinical study of syndromes of idiopathic (genetic) generalized epilepsy. *J Neurol Sci*. 2013;324(1-2):113-7.
3. Fisher RS, Cross JH, d'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531-42.
4. Vorderwülbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Janz D, et al. Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia*. 2017;58:1244-50.
5. Martínez-Juárez IE, Alonso ME, Medina MT, Durón RM, Bailey JN, López-Ruiz M, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: Family studies and long-term follow-up. *Brain J Neurol*. 2006;129 Pt 5:1269-80.
6. Reutens DC, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: Are the syndromes clinically distinct? *Neurology*. 1995;45:1469-76.
7. von Podewils F, Lapp S, Wang ZI, Hartmann U, Herzer R, Kessler C, et al. Natural course and predictors of spontaneous seizure remission in idiopathic generalized epilepsy: 7-27 years of follow-up. *Epilepsy Res*. 2014;108:1221-7.
8. Rossiñol A, Molina I, Rossiñol T, Garcia-Mas A. Calidad de vida y percepción de salud general de personas con epilepsia en función de las crisis, la afectación neurocognitiva, la electroencefalografía, su respuesta al tratamiento y los efectos secundarios. *Rev Neurol*. 2013;57:17-24.
9. Szaflarski JP, Lindsell CJ, Zakaria T, Banks C, Privitera MD. Seizure control in patients with idiopathic generalized epilepsies: EEG determinants of medication response. *Epilepsy Behav*. 2010;17:525-30.
10. Burneo JG. Epilepsia un problema de salud pública internacional. *Rev Neuropsiquiatr*. 2013;(3-4):198-209.
11. Arroyo S. Evaluación de la epilepsia farmacorresistente. *Rev Neurol*. 2000;30:881-6.
12. Refractory epilepsy [Internet] [consultado 11 Abril 2018]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/bdigital.ces.edu.co:2048/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482010000100005&lang=pt.
13. Höfler J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinka E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy —a long-term observational study. *Epilepsy Res*. 2014;108:1817-24.
14. Schmitz B, Yacubian EM, Feucht M, Hermann B, Trimble M. Neuropsychology and behavior in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2013;28:S72-3.
15. Guerrero R, Gallego AI, Becerril-Montekio V, Vásquez J. Sistema de salud de Colombia. *Salud Pública Méx*. 2011;53 suppl. 2:144-55.
16. Calderón CAA, Botero JC, Bolaños JO, Martínez RR. Sistema de salud en Colombia: 20 años de logros y problemas. *Ciênc Saúde Coletiva* [online]. 2011;16:2817-28.
17. Szaflarski JP, Rackley AY, Lindsell CJ, Szaflarski M, Yates SL. Seizure control in patients with epilepsy: The physician vs. medication factors. *BMC Health Serv Res*. 2008;8:264.
18. Congreso de la república de Colombia. Ley 1414 por la cual se establecen medidas especiales de protección para las personas que padecen epilepsia, se dictan los principios y lineamientos para su atención integral (Diario Oficial 47890 de noviembre 11 de 2010).
19. Trinka E, Kienpointner G, Unterberger I, Luef G, Bauer G, Doering LB, et al. Psychiatric comorbidity in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47:2086-91.
20. Moschetta S, Valente KD. Impulsivity and seizure frequency, but not cognitive deficits, impact social adjustment in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54:866-70.
21. Holtkamp M, Senf P, Kirschbaum A, Janz D. Psychosocial long-term outcome in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:1732-8.
22. Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. PubMed NCBI [Internet] [consultado 11 Abril 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/bd/gical.ces.edu.co:2443/pubmed/?term=Comorbidities+of+epilepsy%3A+current+concepts+and+future+perspectives>.
23. Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*. 2012;53:1282-93.
24. Jayalakshmi S, Padmaja G, Vooturi S, Bogaraju A, Surath M. Impact of family support on psychiatric disorders and seizure control in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2014;37:7-10.
25. De Araujo Filho GM, Yacubian EMT. Juvenile myoclonic epilepsy: Psychiatric comorbidity impact on outcome. *Epilepsy & Behavior*. 2013;28 suppl 1:S74-80.
26. Pavlović M, Jović N, Pekmezović T. Antiepileptic drugs withdrawal in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2011;20:520-5.
27. Jović NJ, Kosać A, Babić MD. Terminal remission is possible in some patients with juvenile myoclonic epilepsy without therapy. *Med Pregl*. 2014;67(11-12):372-8.
28. Nickels K. Seizure and psychosocial outcomes of childhood and juvenile onset generalized epilepsies: Wolf in sheep's clothing, or well-dressed wolf? *Epilepsy Curr*. 2015;15:114-7.