



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

TEMA DE TRABAJO DE TITULACIÓN

**Impacto de comorbilidades en el curso clínico de la Epilepsia
Idiopática: Un estudio multicéntrico**

AUTOR

Daniel Andrés Aguirre Fernández

**Trabajo de Seminario de Graduación
previo a la Obtención del Título de:
MÉDICO**

CO-AUTOR

Luis E. Aguirre, MD

TUTOR

Dr. Francisco Obando

Guayaquil, Ecuador

2014

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por haberme dado la vida, haberme guiado, moldeado y convertido en la persona que soy hoy.

A mi hermana, por apoyarme en todo aspecto de mi vida.

A mi hermano, por ser mi modelo a seguir, y por sus incontables noches de desvelo en su afán de ayudarme con la realización de este trabajo.

A la Dra. Rocío Santibáñez Vásquez, por guiarme en mi vida estudiantil y profesional, y orientarme a la neurología.

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIALES Y MÉTODOS	4
RESULTADOS	8
DISCUSIÓN	10
CONCLUSIÓN	13
BIBLIOGRAFÍA	14
ANEXOS	16

RESUMEN

Antecedentes: La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos que se presenta con mayor frecuencia a lo largo del mundo.^{1,3} Representa, en el 2013, el 0.5% de la carga mundial de enfermedad, de la cual 80% corresponde a países en vías de desarrollo.^{3,11} Los pacientes epilépticos tienen una tasa de mortalidad mayor que sus homólogos sanos, así como un alto riesgo de sufrir comorbilidades que pueden complicar el manejo de la enfermedad y disminuir la expectativa de vida.^{5,19}

Objetivos: Analizar el rol de las comorbilidades y su impacto en el fracaso terapéutico y curso clínico de la epilepsia idiopática. Sentar las bases para diseñar una escala pronóstica que pudiera ser implementada en los servicios de Neurología.

Materiales y Métodos: El presente es un estudio analítico, retrospectivo, y multicéntrico que comprende un periodo de 5 años, realizado con datos obtenidos del American British Cowdray (ABC) Medical Center (México) y del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo (Ecuador).

Resultados: La ausencia de correlación evidenciable entre comorbilidades y fracaso terapéutico ($\chi^2=0.116$; $P=0,7331$; $C=0.026$) fue inferida. Se observó que el impacto de la presencia de comorbilidades sobre el fracaso terapéutico es ínfimo, siendo imposible rechazar que dicha contribución sea producto del azar ($\chi^2= 0.248$, $p= 0.6186$ /coeficiente de regresión logística= -0.1560 , $SE= 0.31369$, $p= 0.6189$ / OR para ausencia de comorbilidad= 0.855 , 0.95 CI ($0.4626 - 1.5822$)).

Conclusión: Asumiendo que un curso clínico negativo es consecuencia directa de la farmacoresistencia, se entiende que si las variables analizadas en el estudio influyen en el fracaso terapéutico también influyen en su curso clínico. Este estudio demostró que las comorbilidades no tienen ningún impacto significativo en el curso clínico de la epilepsia idiopática.

Palabras clave: Epilepsia, comorbilidades, farmacoresistencia, resistencia farmacológica, pronóstico

ABSTRACT

Background: Epilepsy constitutes one of the most common neurologic disorders worldwide.^{1,3} As of 2013 it represents 0.5% of the global burden of disease, 80% of which corresponds to developing countries.^{3,11} It is widely known that patients with epileptic disorders present higher morbidity and mortality rates compared to their healthy counterparts. The coexistence of associated comorbidities may complicate the management of the disease and therefore result in lower life expectancy.^{5,19}

Objectives: To analyze the role and impact of comorbidities in patients with epilepsy of idiopathic etiology in regards to treatment failure and clinical outcome. To lay the foundations for a prognostic scale to be incorporated in the Neurology Departments.

Methods: The following represents a retrospective analytical multi-centric study comprising a period of 5 years and performed by personally collecting and processing data from the American British Cowdray Medical Center in Mexico and the “Dr. Teodoro Maldonado Carbo” Hospital in Ecuador.

Results: The absence of correlation between comorbidities and treatment failure was inferred ($\chi^2 = 0.116$; $P = 0.7331$; $C = 0.026$). The impact of comorbidities in treatment failure was negligible and it couldn't be rejected that its contribution to the outcome was due to chance alone ($\chi^2 = 0.248$, $p = 0.6186$ /logistic regression coefficient = -0.1560 , $SE = 0.31369$, $p = 0.6189$ / OR for “absence of comorbidities” OR = 0.855 , CI 0.95 ($0.4626 - 1.5822$)).

Conclusion: If one assumes that a negative outcome follows directly and exclusively as a result of drug-resistance, it seems logical to infer that if the variables being analyzed exert an influence in treatment failure they will also have an impact in the clinical course of the disease. Based on these statistical models the authors arrived to the conclusion that the presence of associated comorbidities in patients with a diagnosis of epilepsy of idiopathic etiology has no significant impact whatsoever on its clinical outcome.

Key Words: Epilepsy, comorbidities, drug-resistant epilepsy, clinical outcome.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos que se presenta con mayor frecuencia a lo largo del mundo.^{1,3} Representa, en el 2013, el 0.5% de la carga mundial de enfermedad, de la cual 80% corresponde a países en vías de desarrollo, como lo es Ecuador.^{3,11} Los índices de incidencia, prevalencia y mortalidad de la epilepsia no son uniformes a nivel mundial, lo que indica una clara etiología multifactorial. La prevalencia en América Latina y el Caribe es de 17.8% por 1000 habitantes, sin diferencias significativas en grupos etarios ni sexo.³ Se estima que aproximadamente 1 de cada 26 personas en el mundo desarrollarán epilepsia en algún punto de sus vidas.¹³ En el presente año, 2014, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) la redefinió como la presencia de dos o más crisis no provocadas (o reflejas) con un intervalo de separación de mínimo 24 horas entre ellas o la presencia de una sola crisis la cual conlleve un riesgo de mínimo 60% de generar otra crisis dentro de los siguientes 10 años,⁷ complementando la definición del 2005 que además hace hincapié en las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que ella acarrea,^{1,10} siendo las últimas de especial interés en los últimos años por parte de los investigadores.¹³⁻¹⁹

Es ampliamente conocido que los pacientes epilépticos tienen una tasa de mortalidad mayor que sus homólogos sanos, así como un alto riesgo de sufrir comorbilidades que pueden complicar el manejo de la enfermedad y disminuir la expectativa de vida.^{5,19} El siguiente estudio analiza el rol de las comorbilidades en el fracaso terapéutico y curso clínico de la epilepsia, basándose en el último consenso de la ILAE sobre la definición de epilepsia farmacorresistente del año 2010.² La identificación de las comorbilidades en pacientes con diagnóstico de epilepsia idiopática y su posible repercusión en el pronóstico clínico y fracaso terapéutico, en caso se demostrare, permitiría sentar las bases para diseñar una escala pronóstica que pudiera ser incorporada a los servicios de Neurología.

MATERIALES Y MÉTODOS

El siguiente es un estudio multicéntrico retrospectivo en un grupo de pacientes del American British Cowdray (ABC) Medical Center en la ciudad de México-México y servicio de Neurología del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil-Ecuador, en el que se analizó la presencia de comorbilidades en pacientes con epilepsia idiopática y el verdadero impacto de estas variables en la eficacia terapéutica y pronóstico clínico de la enfermedad. El tiempo comprendido del estudio fue de 5 años, desde Enero del 2008 hasta Diciembre del 2013.

Se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de epilepsia en el periodo determinado indiferentemente de su cumplimiento con criterios de inclusión. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de epilepsia idiopática mayores de 18 años de edad, cuyo diagnóstico haya sido realizado mínimo 3 meses antes del inicio del estudio y que hayan tenido seguimiento de la enfermedad por mínimo 12 meses. Se excluyeron pacientes diagnosticados con epilepsia secundaria y/o síndromes epilépticos de la infancia.^{6,8,9}

Como variables se incluyó edad, sexo, comorbilidades (presencia, número y tipo), polifarmacia (fármacos consumidos para manejo de comorbilidades no relacionadas con la epilepsia), politerapia (administración de dos o más fármacos consumidos, solos o en combinación, para el manejo de la epilepsia independientemente de cuándo fueron administrados), libertad de crisis inmediatamente antes del cuadro actual (ausencia de crisis por un periodo de tiempo 3 veces mayor al último intervalo libre de crisis durante el último año o ausencia de crisis por un periodo de 12 meses, cualquiera sea más largo),² y farmacorresistencia (falla en controlar crisis epilépticas luego de la administración de 2 fármacos apropiados).^{2,4,19-21}

La variable fracaso terapéutico depende de la valoración conjunta de otras dos variables categóricas: libertad de crisis y politerapia. Cabe recalcar que se excluye del concepto de politerapia al cambio de fármaco por motivos ajenos a la eficacia, entiéndase por ello reacciones adversas, alergias, o falta de disponibilidad del fármaco.

Los términos “farmacorresistencia” y “fracaso terapéutico” fueron considerados equivalentes, dado que la existencia de farmacorresistencia a los anticomisiales inmediatamente resulta en fracaso terapéutico. La presencia de libertad de crisis (siguiendo el criterio antes mencionado) excluye por lógica la posibilidad de fracaso terapéutico, si bien la presencia de crisis no resulta inmediatamente en fracaso. Se definió entonces como fracaso terapéutico a la presencia de politerapia sin estar exento de crisis y como “no fracaso terapéutico” a la ausencia de politerapia independientemente de libertad de crisis.

Para la recolección de datos se recurrió al departamento de archivo clínico del American British Cowdray Medical Center sucursal Observatorio, el cual, luego de obtener los permisos pertinentes, confirió por correo electrónico un listado con 163 pacientes dentro del periodo anteriormente señalado. Se procedió al análisis de los mismos por medio del Software médico On-Base. De la misma manera se recurrió al departamento de informática del Hospital “Dr. Teodoro Maldonado Carbo”, el cual posteriormente a su aprobación por parte del departamento de docencia entregó vía correo electrónico 7567 registros de pacientes, de las cuales se seleccionaron aleatoriamente 134 casos hasta de esta manera cumplir con el mínimo de pacientes necesarios de acuerdo al cálculo del tamaño muestral global (mínimo 168), luego de lo cual fueron revisadas por medio del Software médico AS400. Se excluyeron del estudio aquellas historias clínicas incompletas que no cumplieron con el análisis de las variables anteriormente mencionadas.

Datos de interés general con respecto a las características de la población se pueden apreciar en la **TABLA 1**. Para fines comparativos se procedió a separar la muestra en dos grupos: pacientes tomados de México y pacientes tomados de Ecuador, si bien ambos cohortes fueron asociados al momento de procesar los datos por estadística inferencial por falta de una población crítica necesaria en cada subgrupo. De un análisis de tamaño muestral se determinó que para reportar hallazgos de una población de 296 pacientes con una significancia estadística P menor o igual a 0.05 y con un intervalo de confianza de 0.95, el número mínimo de pacientes a incluir era de 168.

COHORTE MEXICO 80		
Media Edad		40,04 (36,6 - 44,2) 18-84
Fracaso Terapeutico		SI 33 41,2% NO 47
Polifarmacia		SI 24 NO 56
Comorbilidades	Psiquiatricos	15 18,7%
	Cardiovasculares	14 17,5%
	Endocrinos/ Metabolicos	10 12,5%
COHORTE ECUADOR 88		
Media Edad		60,04 (57,6 - 62,5) 36-85
Fracaso Terapeutico		SI 40 45,5% NO 48
Polifarmacia		SI 22 NO 66
Comorbilidades	Cardiovasculares	26 29,5%
	Endocrinos	23 26,1%
	Psiquiatricos	11 12,5%

Tabla 1: Características generales de la población estudiada.

Las variables incluidas dentro del análisis fueron definidas, por su naturaleza, como categóricas dicotómicas a las que se asignó valores dentro de una distribución binaria. Para poder entablar comparaciones entre ellas y poder hacer cálculos en modelos de regresión se las identificó como variables indicadoras.

Para determinar la existencia de asociación entre la variable de interés (comorbilidades) y fracaso terapéutico se utilizó la prueba de chi cuadrado. Se consideraron como variables categóricas: polifarmacia, politerapia, libertad de crisis y presencia de comorbilidades.

Para valorar la magnitud de asociación entre las variables categóricas (comorbilidades y fracaso terapéutico) y ejemplificar de manera gráfica el comportamiento entre sus distribuciones se utilizó la correlación de Spearman.

Para valorar la magnitud del impacto de la variable “comorbilidades” en el fracaso terapéutico se procedió a practicar un modelo de regresión logística. Dicha magnitud fue estimada a partir de la diferencia obtenida en el resultado observado en el modelo entre el outcome ajustado para comorbilidades y el outcome no ajustado. Dicha diferencia constituyó un

valor chi-cuadrado cuya significancia fue reportada con un valor P. Estos hallazgos fueron graficados mediante una curva de ROC

Se definió como outcome de interés a la variable dependiente “fracaso terapéutico”. Se excluyeron del modelo de regresión logística aquellas variables que por definición influyen en el outcome de interés, siendo estas “libertad de crisis” y “politerapia”. Siguiendo este modelo se procedió a hacer un ajuste categórico para la variable “fracaso terapéutico” en base a comorbilidades y polifarmacia.

Se calculó la bondad de ajuste (goodness of fit) de los modelos de regresión mediante una prueba de Hosmer y Lemeshow para indicar la exactitud en la determinación de los cálculos por parte del sistema

Para el análisis post-hoc de los datos se realizaron pruebas de chi-cuadrado para reportar la magnitud de asociación por subcategoría entre comorbilidades y fracaso terapéutico. Así mismo se recurrió a una prueba de correlación parcial ajustando para comorbilidades, para de esta manera determinar la posible existencia de asociación entre la polifarmacia y el fracaso terapéutico. Luego se procedió a realizar una correlación de Spearman para ejemplificar gráficamente la tendencia de las distribuciones. Finalmente se recurrió a otro modelo logística para determinar así el impacto de esta variable en el outcome de interés.

Los análisis estadísticos fueron efectuados mediante uso de MedCalc Statistical Software version 14.10.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014) e IBM SPSS versión 22.

RESULTADOS

La población de pacientes incluidos en el análisis fue de 168 (88 pacientes en Ecuador y 80 en México), las cuales fueron integradas para alcanzar el valor crítico necesario mencionado anteriormente. El esquema de procedimiento para la selección y exclusión de pacientes se muestra en la **FIGURA 1**.

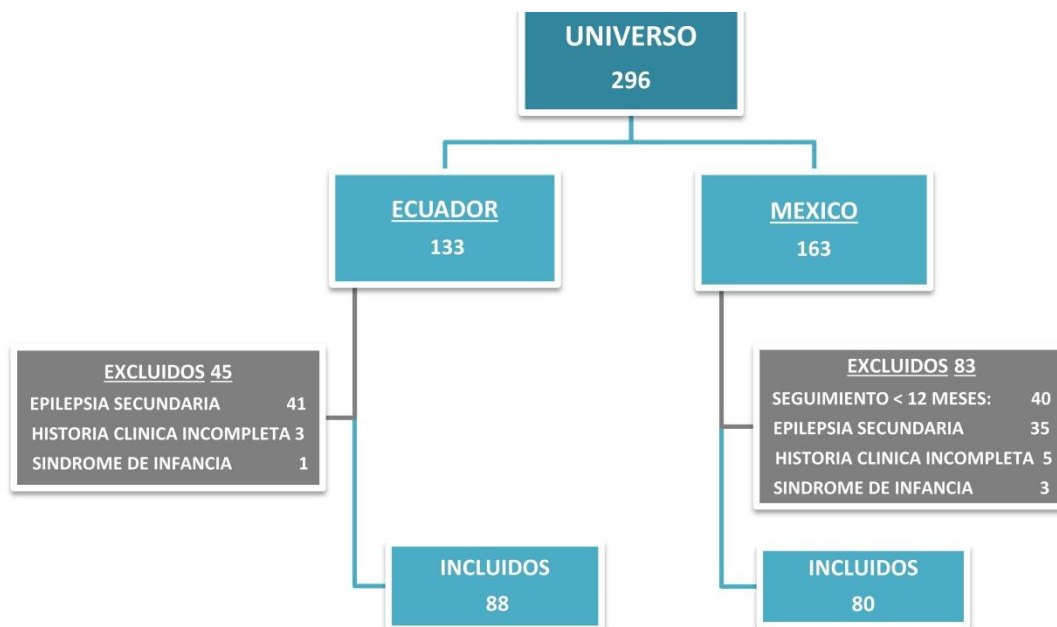


Figura 1: Esquema de procedimiento utilizado para inclusión y exclusión de pacientes.

La media de edad para la población del estudio, tras normalización de la muestra, fue de 47.2 años, con un .95CI (44.5 años – 50.2 años) y un rango de edad que fluctúa entre 18 años a 85 años. De una muestra de 168 casos de interés se reportó una tasa de fracaso terapéutico en el 43.5% (n= 73): 41% en México versus 45% en Ecuador. Las comorbilidades más frecuentemente reportadas en la población en orden de frecuencia y de mayor a menor fueron: Trastornos psiquiátricos, trastornos cardiovasculares, y trastornos endócrinos y metabólicos. Para la población ecuatoriana se reportaron por frecuencia y de mayor a menor: Trastornos cardiovasculares, trastornos endócrinos, y trastornos psiquiátricos. La **TABLA 2** (*Anexos*) muestra por categorías la frecuencia según tipo de trastorno de toda la población del estudio.

De la prueba de χ^2 se halló falta de asociación entre la presencia de comorbilidades y fracaso terapéutico ($\chi^2=0.116$; $P= 0,7331$; $C=0.026$) (Anexos: **FIGURA 2**).

Por medio de la correlación de Spearman se corroboró la ausencia de asociación, mostrándose una curva muy discretamente monotónica con tendencia positiva ($r_s=0.0348$ 95%CI (-0.114 - 0189), $n=168$, $p=0.6213$) (Anexos: **FIGURA 3**).

Para determinar la influencia real de las comorbilidades sobre el outcome de interés se recurrió a un modelo de regresión logística que permitiera valorar la diferencia en las observaciones al ajustar para comorbilidades reflejada en un valor χ^2 asociado a un valor p de interpretación, traducirla a un impacto. Del modelo ajustado para comorbilidad se obtuvieron los siguientes resultados: $\chi^2= 0.248$, $p= 0.6186$ / coeficiente de regresión logística= -0.1560, $SE= 0.31369$, $p= 0.6189$ / OR para ausencia de comorbilidad OR= 0.855, 0.95CI (0.4626 – 1.5822). Bondad de ajuste Hosmer & Lemeshow= 1.00. La curva ROC (Anexos: **FIGURA 4**) muestra la relación entre el fracaso terapéutico observado y el fracaso terapéutico ajustado para comorbilidad.

En cuanto al análisis post-hoc, la medida de asociación entre comorbilidades y fracaso terapéutico fue reportada con χ^2 y coeficiente de contingencia, (Anexos: **TABLA 3**). De la prueba de correlación parcial entre polifarmacia y comorbilidades se obtuvo: (coeficiente de correlación $r= -0.057$; $p= 0,4619$) vs ($r= -0.029$; $p= 0,8647$; $c=0.013$) para el modelo no ajustado (Anexos: **FIGURA 5**). De la correlación de Spearman se obtuvo una curva discretamente monotónica con tendencia negativa ($r_s= -0.0266$ 95%CI (-0.177 – 0.125), $n=168$, $p= 0.732$) (Anexos: **FIGURA 6**). Del modelo de regresión logística ajustado para polifarmacia se obtuvieron las siguientes observaciones: $\chi^2= 0.119$, $p= 0.7298$ / coeficiente de regresión logística= -0.12087, $SE= 0.35056$, $p= 0.7302$ / OR para impacto de la polifarmacia OR= 0.8861, .95CI (0.446 – 1.762). Bondad de ajuste Hosmer & Lemeshow= 1.00. La curva ROC (Anexos: **FIGURA 7**) esquematiza la relación entre fracaso terapéutico observado y fracaso terapéutico ajustado para polifarmacia.

DISCUSIÓN

El presente estudio constituye una idea original que surgió del interés de los investigadores por determinar el impacto de la presencia de comorbilidades en el curso clínico de la epilepsia idiopática, con el objeto de sentar las bases para el desarrollo de una probable escala pronóstica de aplicabilidad general tomando como referencia las variables consideradas. Estuvo muy presente la importancia de la necesidad de realizar estudios direccionados hacia la relación de la epilepsia y sus comorbilidades para mejorar la vigilancia y prevención de la misma.^{5,14}

Para determinar la existencia y magnitud de asociación entre la presencia de comorbilidades y el fracaso terapéutico se realizaron tres pruebas distintas: chi-cuadrado, correlación de Spearman y finalmente un modelo de regresión logística binaria. La prueba de χ^2 compara en este caso dos distribuciones binarias partiendo de la hipótesis nula de que las variables siendo comparadas no muestran asociación. Debido a que el resultado de esta prueba fue ínfimo ($\chi^2=0.116$) se demostró así la falta de asociación entre la presencia de comorbilidades y fracaso terapéutico. Se utilizó la correlación de Spearman como herramienta para demostrar la fuerza de asociación entre estas variables, más no una relación causal entre ellas. De los resultados obtenidos de Spearman y χ^2 se infiere entonces la ausencia de correlación evidenciable entre comorbilidades y fracaso terapéutico, dado que el coeficiente de correlación reportado es ínfimo y no se podría descartar que sea producto del azar ($OR= 0.855, 0.95CI (0.4626 - 1.5822)$). Finalmente mediante el modelo de regresión logística se determinó el impacto real de estas variables en el outcome de interés. De esto se abstraer que aquellos individuos con comorbilidades tienen 1.2 veces más probabilidades de desarrollar farmacorresistencia que aquellos que no presentan comorbilidades. No obstante se obtuvo que la veracidad de este último hallazgo es debatible y por ello no tiene utilidad práctica. De este modelo se determinó entonces que el impacto de la presencia de comorbilidades en el fracaso terapéutico es ínfimo y no puede ser rechazado que dicha contribución sea producto del azar.

Una vez concluido el estudio los investigadores procedieron a efectuar un análisis post-hoc de la información con el objetivo de buscar otras características de interés entre las variables analizadas y que no fueron definidas previamente en el protocolo de la investigación. En este análisis se determinaron dos situaciones: El grado de asociación relativa entre subcategorías de comorbilidades y el fracaso terapéutico, y el impacto de la polifarmacia en el outcome de interés. Al determinar el grado de asociación se abstrae por lógica que ninguna comorbilidad en particular influye en la farmacorresistencia debido a falta de una asociación significativa, pero ejemplifica de manera interesante la relativa intensidad de asociación por subcategorías respecto a la variable dependiente. Resulta de interés señalar que, y tomando como referencia al menor coeficiente de contingencia reportado de este análisis (“trastornos dermatológicos”) que para aquellas comorbilidades metabólicas, genitourinarias y psiquiátricas se observan asociaciones 15, 14 y 13 veces mayores con fracaso terapéutico respectivamente. En cuanto a la determinación del impacto de polifarmacia sobre fracaso terapéutico se realizaron tres pruebas: Correlación parcial, correlación de Spearman, y un modelo de regresión logística. Se utilizó la prueba de correlación parcial ajustada para comorbilidades debido a la inferencia lógica de la fuerte asociación entre ambas variables. De esto se infirió que no existe asociación entre polifarmacia y farmacorresistencia. De la misma manera se procedió a determinar la magnitud y tendencia de esta asociación mediante una correlación de Spearman, corroborándose la ausencia de relación evidente. Del modelo de regresión logística se determinó que aquellos individuos consumiendo múltiples fármacos por causas ajenas a la epilepsia tienen 1.1 veces menos probabilidades de desarrollar farmacorresistencia que aquellos que no, sin embargo la veracidad del hallazgo es debatible y por ello no tiene utilidad práctica ($OR=0.8861$, $.95CI (0.446 - 1.762)$). Así mismo se determinó que el impacto de la polifarmacia en el fracaso terapéutico es mínimo, sin poder concluir que la magnitud de dicho hallazgo sea por otra causa diferente del azar.

Cabe mencionar que los resultados obtenidos de ambos modelos de regresión ajustados para polifarmacia y para la presencia de comorbilidades

respectivamente son similares. Esto viene de la inferencia lógica de que el consumo de múltiples fármacos ajenos al tratamiento de la epilepsia se relaciona directamente con la presencia de trastornos comórbidos.

En lo referente a las dificultades experimentadas durante el estudio cabe mencionar un problema en la importación de fenitoína en el Ecuador durante el año 2014 que resultó, en algunos casos, en la interrupción de su administración. En ciertos casos el fármaco fue sustituido por otro, en otros su presentación fue cambiada. Este inconveniente fue considerado y se tomaron medidas al respecto: el cambio de medicación ajena a la eficacia no fue considerado como justificativo por tener el potencial de sesgar de manera crítica las observaciones. Originalmente se pensó en realizar un estudio multicéntrico que permita valorar los resultados del mismo en 2 cohortes de pacientes. De haberse comparado los resultados y de haber sido estos equivalentes tras corroboración por una prueba de chi cuadrado, hubiese sido posible extrapolar estos resultados a la población general en América Latina (tomando en consideración que si los hallazgos son reproducibles en 2 centros diferentes con poblaciones de características distintas, las inferencias son extrapolables a la población general). Para ello se necesitaba una muestra de mínimo 116 casos en México y 99 casos en Ecuador para poder reportar hallazgos con un CI de 95% y un nivel de confianza $P < 0.05$. La población de pacientes en México fue de 80 (deficiencia de 36 casos, equivalente a un nivel de confianza $< 80\%$ con $P < 0.05$) y la población de Ecuador fue de 88 (déficit de 11, nivel de confianza menor a 90% con $P < 0.05$). Se tuvo que amalgamar ambas poblaciones para poder reportar los hallazgos con una significancia P de 0.05.

Hubiese sido interesante hacer un ajuste de los datos también según consumo de alcohol. Es necesario valorar de manera conjunta la coexistencia de hábitos como posibles factores influyentes en el outcome ya que no pueden ser descartados como variable predictora o que hayan influido en la magnitud de las observaciones. No obstante cabe mencionar que múltiples de los nuevos fármacos anticonvulsivantes no son metabolizados por el citocromo P450 y la posibilidad de interacción con alcohol y otros fármacos es mínima.^{12,20}

CONCLUSIÓN

Si asumimos que para la valoración del curso clínico de la epilepsia, y solo de ella (sin considerar el curso clínico del paciente en general que puede ser influenciado por otras condiciones asociadas) se deben considerar la presencia y ausencia de un grupo de factores independientes y actuando en conjunto; y que un curso negativo es consecuencia directa y de manera exclusiva de la farmacorresistencia (concepto que asocia por definición la libertad de crisis y la politerapia), es posible inferir por lógica que si las variables analizadas en el estudio influyen en el fracaso terapéutico también influyen en su curso clínico ya sea de manera positiva o negativa. Se concluye por lo tanto que las comorbilidades no tienen ningún impacto significativo en el curso clínico de la epilepsia, si bien resulta obvio que las comorbilidades tienen un impacto en el curso clínico del paciente en general.

Este estudio sienta las bases para el desarrollo futuro de una escala pronóstica que considere las conclusiones aquí discutidas respecto a relevancia de comorbilidades y demás variables en el curso clínico de la epilepsia. La utilidad de dicha escala se pondría en práctica probablemente en una cohorte de pacientes a nivel local y su utilidad valorada mediante un modelo de supervivencia log-rank básico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abou-Khalil B, Gallagher M, Macdonald R. *Epilepsies* 2012; 67:1583-1633.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51(6):1069-1077.
3. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia y plan de acción sobre epilepsia 2011; 1-22.
4. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; (*):1-13.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report 2013; 43:849-865.
6. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011; 52(6):1052-1057.
7. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4):475-482.
8. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia* 2011; 52(6):1058-1062.
9. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4):676-685.
10. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4):470-2.
11. Birbeck G. Epilepsy Care in Developing Countries: Part II of II. *Epilepsy Currents* 2010; 10(5): 105–110.
12. Johannessen SI, Johannessen-Landmark C. Antiepileptic Drug Interactions – Principles and Clinical Implications. *Current Neuropharmacology* 2010; 8:254-267.
13. England MJ, Liverman C, Schultz A et al. Epilepsy across the spectrum: Promoting health and understanding A summary of the Institute of Medicine report. *Epilepsy & Behavior* 2012; 25: 266–276.
14. Hsiu-Ju C, Chien-Chang L, Chaur- Jong H. et al. Psychiatric Disorders after Epilepsy Diagnosis: Population-Based Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* 2013; 8(4):1-7.
15. Wencui G., Jianzhong W, Wenzhi W. et al. The stigma of people with epilepsy is demonstrated at the internalized, interpersonal and institutional level in a specific socio-cultural context: findings from an ethnographic study in rural China. *Epilepsy Behav.* 2012; 25(2): 282–288.

16. Ashwin M, Rakesh P, Pricilla R. et al. Determinants of quality of life among people with epilepsy attending a secondary care rural hospital in south India. *J Neurosci Rural Pract.* 2013; 1:S62–S66.
17. Viteva E. Impact of social factors on the quality of life of patients with refractory epilepsy. *Acta Neurol Taiwan* 2013; 22(2):51–8.
18. Galdós P. Estudio de calidad de vida y factores pronósticos de los pacientes con epilepsia refractaria del Hospital Miguel Grau de EsSalud, Lima – Perú. *Acta Med Per* 2010; 27(4):244-249.
19. Ventola CL. Epilepsy management: newer agents, unmet needs, and future treatment strategies. *P&T* 2014; 39(11):776-92.
20. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ* 2014; 348:g254
21. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois B, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49(7):1239-1276.

ANEXOS

FRECUENCIAS POR TIPO DE COMORBILIDAD		
POBLACION N = 168		
	N	FRECUENCIA
ALERGIA	2	1,19%
CANCER	2	1,19%
CARDIOVASCULAR	40	23,81%
DERMATOLOGICOS	1	0,60%
ENDOCRINO	33	19,64%
GASTROINTESTINAL	5	2,98%
HEMATOLOGICOS	2	1,19%
INFECCIOSOS	2	1,19%
METABOLICOS	13	7,74%
NEUMOLOGICOS	2	1,19%
NEUROLOGICOS	8	4,76%
OFTALMOLOGICOS	2	1,19%
PSIQUIATRICOS	26	15,48%
GENITOURINARIOS	4	2,38%

Tabla 2: Frecuencia de comorbilidades por tipo de trastorno.

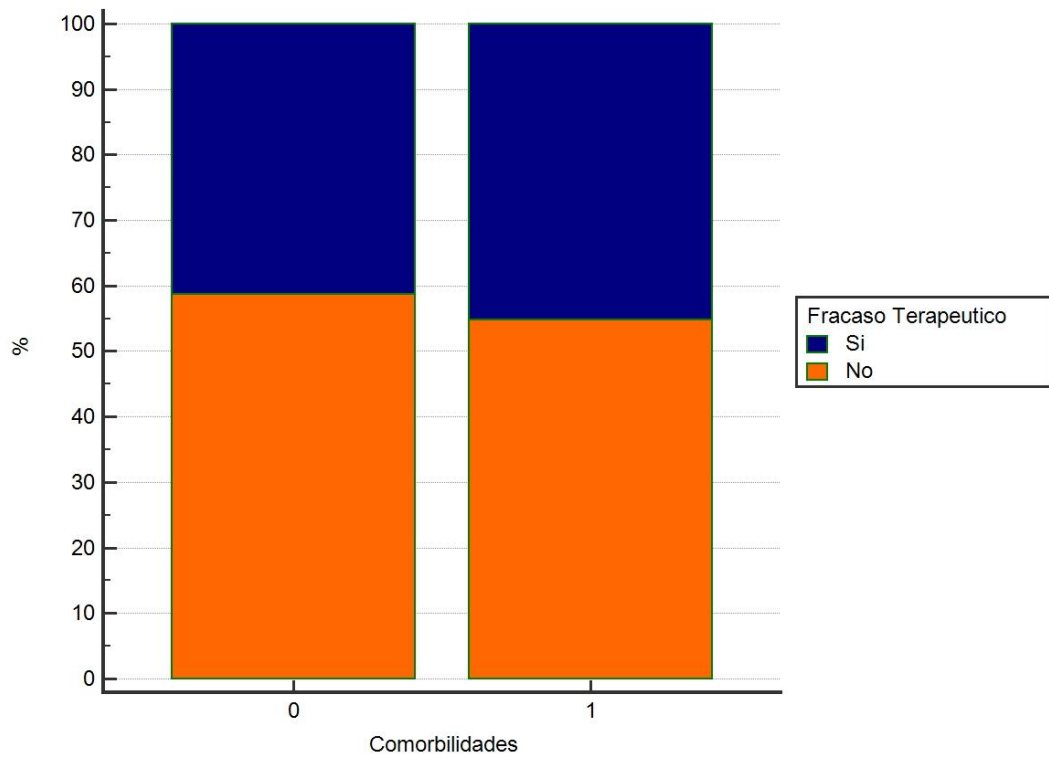


Figura 2: Gráfico de frecuencias mostrando la correlación entre fracaso terapéutico y comorbilidades. Nótese la falta de asociación entre estas variables.

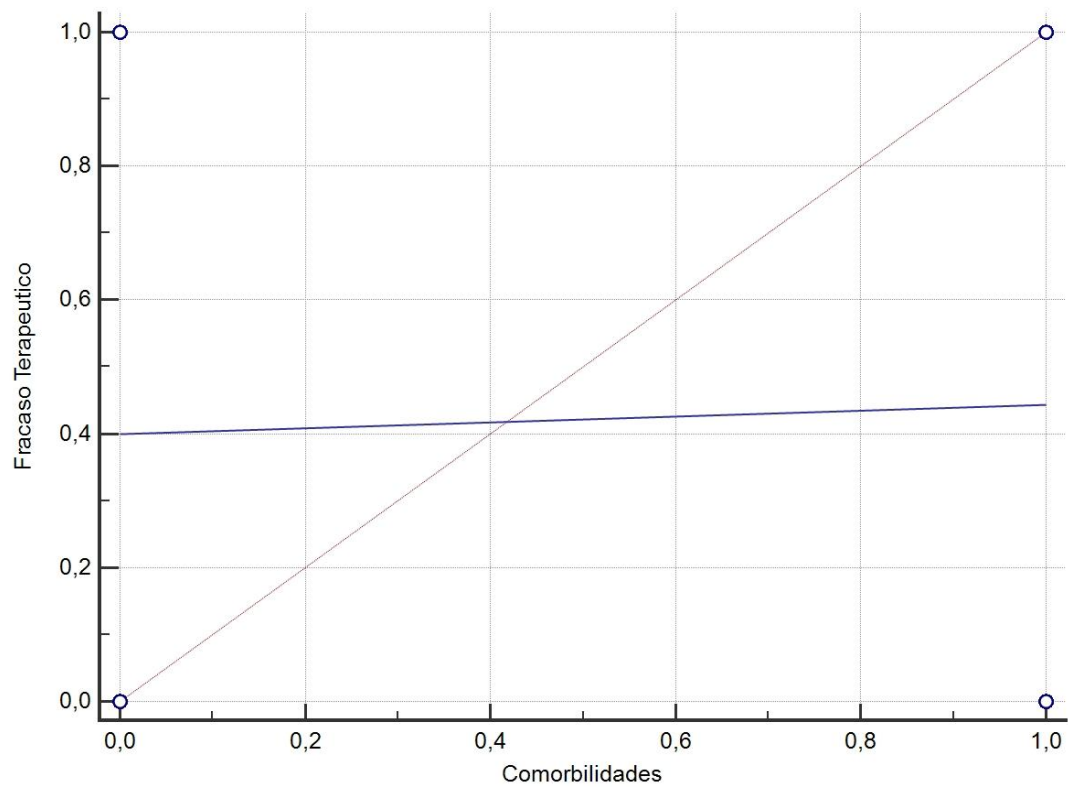


Figura 3: Magnitud de asociación entre comorbilidades y fracaso terapéutico mediante correlación de Spearman. Nótese una curva muy discretamente monótonica con tendencia positiva, corroborando ausencia de asociación.

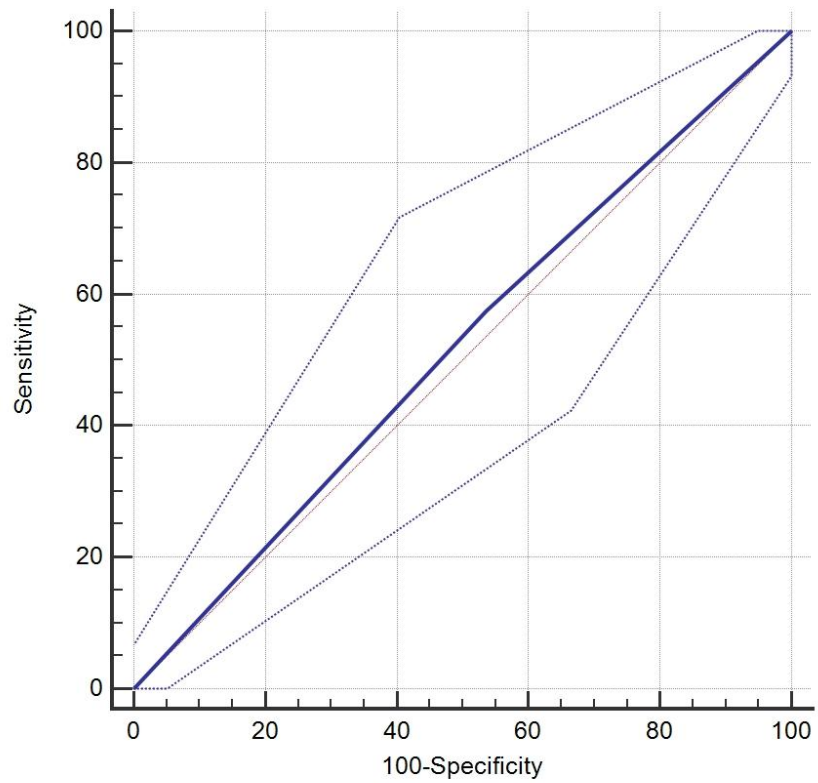


Figura 4: Curva ROC del modelo de regresión ajustado para comorbilidades.

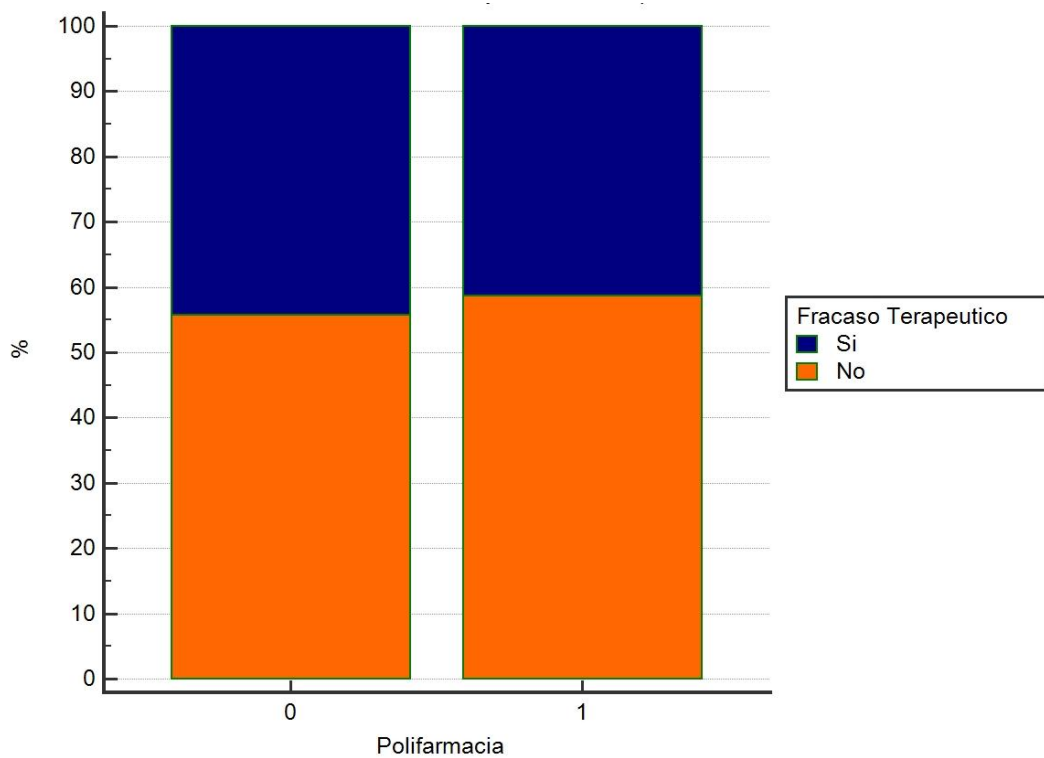


Figura 5: Gráfico de frecuencias mostrando la correlación entre polifarmacia y fracaso terapéutico. Nótese la falta de asociación entre estas variables.

CORRELACION ENTRE COMORBILIDADES POR TIPO Y FRACASO TERAPEUTICO					
PRUEBA DE CHI-CUADRADO					
	N = 168	CHI	P	C (Coeficiente de Contingencia)	Correlacion
ALERGIA	2	0,330	0,5625	0,06	NO
CANCER	2	0,335	0,5625	0,06	NO
CARDIOVASCULAR	40	0,034	0,8546	0,019	NO
DERMATOLOGICOS	1	0,01	0,9221	0,01	NO
ENDOCRINO	33	0,031	0,8606	0,018	NO
GASTROINTESTINAL	5	0,05	0,8231	0,023	NO
HEMATOLOGICOS	2	0,335	0,5625	0,06	NO
INFECCIOSOS	2	0,335	0,5625	0,06	NO
METABOLICOS	13	2,03	0,1542	0,146	NO
NEUMOLOGICOS	2	0,335	0,5625	0,06	NO
NEUROLOGICOS	8	0,684	0,4082	0,085	NO
OFTALMOLOGICOS	2	0,335	0,5625	0,06	NO
PSIQUIATRICOS	26	1,64	0,2004	0,132	NO
GENITOURINARIOS	4	1,80	0,1797	0,138	NO

Tabla 3: Asociación entre fracaso terapéutico y comorbilidades por tipos mediante pruebas de chi-cuadrado y coeficiente de contingencia de Pearson en la población general. Valores de interés figuran en cajones. En rojo: Menor coeficiente de contingencia encontrado.

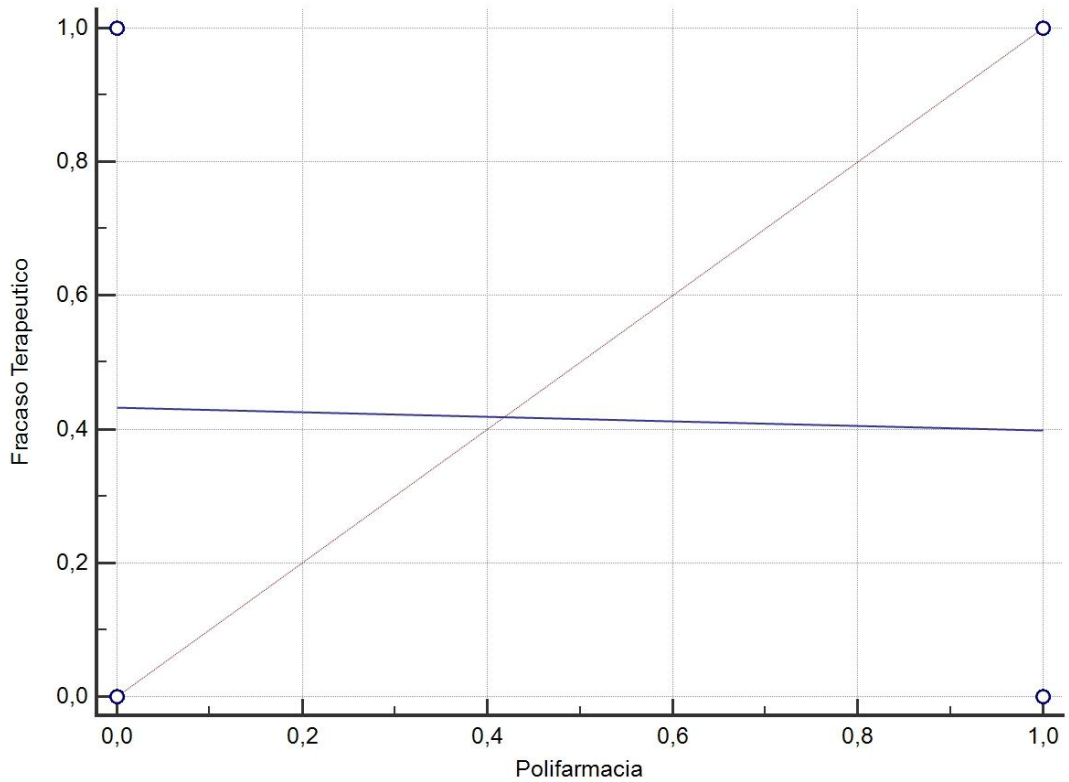


Figura 6: Magnitud de asociación entre polifarmacia y fracaso terapéutico determinado mediante correlación de Spearman. Nótese una curva muy discretamente monotónica con tendencia negativa indicando falta de asociación.

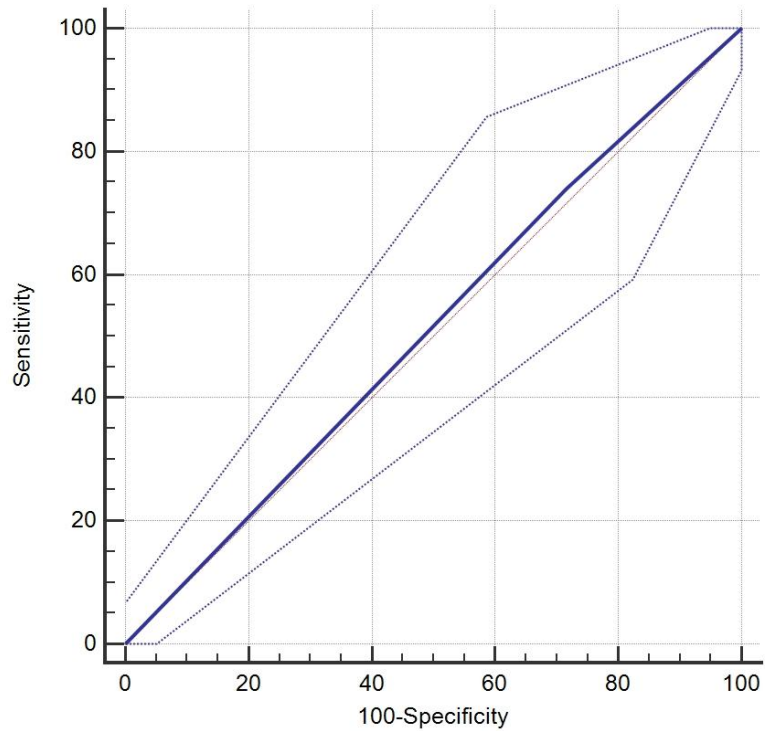


Figura 7: Curva ROC que demuestra la relación entre fracaso terapéutico observado y fracaso terapéutico ajustado para polifarmacia (impacto).