



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
“FEDERICO GOMEZ”

**“FACTORES ASOCIADOS PARA EL  
DESARROLLO DE EPILEPSIA REFRACTARIA  
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO  
GOMEZ”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. EK IXEL ARELLANO MONTELLANO

ASESORES DE TESIS:

DR. EDUARDO BARRAGAN PÉREZ.

DRA. MARISELA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ.



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ  
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO “FEDERICO GOMEZ”

CURSO UNIVERSITARIO  
DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

**“FACTORES ASOCIADOS PARA EL DESARROLLO DE EPILEPSIA  
REFRACTARIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL INFANTIL DE  
MEXICO FEDERICO GOMEZ”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA  
PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. EK IXEL ARELLANO MONTELLANO

ASESORES DE TESIS:

DR. EDUARDO BARRAGÁN PÉREZ.

DRA. MARISELA HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ.

## **AGRADECIMIENTOS.**

Señor,  
Gracias por permitirme llegar tan lejos,  
rodeada de tanto amor, y  
darme mi mayor fortuna,  
mi pequeña preciosita: Mariana.

Gracias a cada uno de ustedes por creer en mí,  
por detenerme cuando estaba por caer,  
por alegrarme cuando no tenía motivos para hacerlo,  
por darme la oportunidad de conocerlos y en sus ojos  
reconocer la verdadera amistad y el amor.

Gracias por su cariño, su confianza,  
sus enseñanzas, sus risas y sus consejos,  
Gracias por estar a mi lado,  
y sobre todo  
permitirme ser feliz a su lado....

Gracias Familia,  
Amigos, Maestros,  
Gracias a todos.

Los quiero mucho.  
Ek Ixel.

## INDICE

### Resumen

1. INTRODUCCIÓN
2. MARCO TEÓRICO
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
4. JUSTIFICACIÓN
5. OBJETIVOS
  - a. Objetivo General
  - b. Objetivos Específicos
  
6. MATERIAL Y MÉTODOS
  - 6.1 Tipo de Estudio
  - 6.2 Diseño
  - 6.3 Universo de Trabajo
  - 6.4 Criterios de Inclusión
  - 6.5 Criterios de Exclusión
  - 6.6 Descripción de Variables
  - 6.7 Metodología
    - 6.7.1 Estadística Descriptiva
    - 6.7.2 Aspectos de Bioseguridad
    - 6.7.3 Aspectos Éticos
    - 6.7.4 Organización
    - 6.7.5 Cronograma
  
7. RESULTADOS
8. DISCUSION
9. CONCLUSION
10. BIBLIOGRAFIA
11. ANEXO

**FACTORES ASOCIADOS PARA EL DESARROLLO DE EPILEPSIA  
REFRACTARIA EN PACIENTES DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO  
“FEDERICO GOMEZ”.**

Autores: Barragán PE, Médico Adscrito al servicio de Neurología Pediátrica del HIM “Federico Gómez”; Hernández HM, Médico Adscrito al servicio de Neurología Pediátrica del HIM “Federico Gómez”, Arellano ME Residente de 5º. Año de Neurología Pediátrica del HIM “Federico Gómez”

**RESUMEN.**

**ANTECEDENTES.** La Epilepsia afecta más de 50 millones de personas alrededor del mundo, la incidencia es de 80 por cada 100,000 habitantes cada año en su mayoría niños y ancianos. De éstos, el 60 a 70% tendrá adecuado control de las crisis con monoterapia y el resto se considera desarrollará Epilepsia Refractaria. Es causa de deterioro cognitivo, disfunción psicosocial, familiar y elevada morbi-mortalidad. Algunos marcadores se han asociado a la epilepsia refractaria como el inicio en el primer año de vida, tipo de epilepsia, falla del primer fármaco antiepiléptico, ciertos patrones electroencefalográficos y lesiones cerebrales.

**OBJETIVO.** Identificar los principales factores asociados para el desarrollo de Epilepsia Refractaria en los pacientes pediátricos con epilepsia del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”

**METODOLOGIA.** Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de epilepsia de difícil control del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de enero de 2000 a diciembre de 2009 y se incluyeron únicamente pacientes que cumplían con criterios para Epilepsia Refractaria. Se consideró Epilepsia refractaria aquella en la que no existe control de crisis convulsivas a pesar de tener un diagnóstico correcto y haber utilizado al menos dos fármacos antiepilépticos de elección en monoterapia o una combinación de dos FAE de primera línea, en la dosis máxima tolerada y apropiadas para el tipo de tipo de

crisis y síndrome epiléptico y con niveles séricos dentro de rangos terapéuticos. Se excluyeron pacientes cuyos expedientes no se encontraron en archivo clínico o se encontraron incompletos. Se analizaron los casos mediante estadística descriptiva.

**RESULTADOS.** De los 176 expedientes clínicos revisados, solo 49 cumplían con el criterio de epilepsia refractaria. Se analizaron género, historia familiar de epilepsia en familiares de primer grado, complicaciones prenatales y perinatales, edad de inicio de la epilepsia, tipo de crisis inicial, etiología de la epilepsia, anomalías del EEG inicial y de neuroimagen (TAC o Resonancia magnética), frecuencia de crisis actual, número actual y total de FAE utilizados. No hubo predisposición por género, la edad de inicio de las crisis fue mayor en niños menores de un año, la mayoría de las epilepsias fueron sintomáticas, secundarias a displasias cerebrales y no a asfixia perinatal como se ha descrito en estudios previos. El patrón electroencefalográfico más común fue actividad epiléptica severa generalizada seguida de hipsarritmia. El promedio de fármacos antiepilépticos utilizados por paciente fue de 3, y los antiepilépticos tradicionales siguen siendo los más utilizados.

**CONCLUSION.** La Epilepsia Refractaria puede tener consecuencias devastadoras individuales y familiares. Existe evidencia que sugiere que la respuesta al tratamiento presentada por los pacientes está determinada por múltiples factores entre ellos los genéticos y ambientales. Estudios como la resonancia magnética ofrece una herramienta útil en el diagnóstico temprano de displasias cerebrales. El reconocimiento de factores asociados y la identificación temprana de Epilepsia Refractaria puede impactar el tratamiento de la misma ofreciendo mejores alternativas terapéuticas de forma precoz y aminorando las consecuencias adversas de ésta.

## **1.- INTRODUCCION.**

La epilepsia es considerada como el padecimiento neurológico paroxístico más frecuente en la infancia y ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas en general. Según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), su prevalencia oscila entre 1,5 y 10,8 por cada 1,000 habitantes y la incidencia entre 20 y 70 por cada 100,000 habitantes por año<sup>1</sup>. La rodean múltiples factores causales y secuelas y su manejo resulta muy costoso para los pacientes, la familia y la sociedad.

El 80-85 % de los pacientes epilépticos se controlan satisfactoriamente con los fármacos antiepilépticos (AE) clásicos y el 15-20 % requieren otra opción farmacológica, médica o procedimientos quirúrgicos. Para algunos autores hasta el 30 % de las epilepsias tienen crisis refractarias o efectos adversos secundarios a la medicación y otros consideran que solo el 5 a 10 % no pueden controlarse con los AE habituales, y se catalogan entonces como epilepsias de difícil control, refractarias o intratables<sup>2-4</sup>.

Si bien solo un pequeño número de pacientes padece crisis de difícil control, las consecuencias sociales, económicas, médicas y familiares son muy importantes. Los pacientes se encuentran sujetos a intoxicación medicamentosa debido a la politerapia, también se observan con frecuencia conductas anormales y bajo rendimiento o abandono escolar. Existen factores clínicos y electroencefalográficos que se asocian a la epilepsia de difícil control. Entre los factores clínicos más frecuentemente asociados y hasta el momento definidos como factores asociados para presentar Epilepsia Refractaria se encuentran: el inicio temprano de las crisis convulsivas, la presencia de crisis parciales simples, crisis mioclónicas, antecedentes de estados epilépticos, origen sintomático de las crisis y una resonancia magnética cerebral anormal. Dentro de los factores electroencefalográficos se han mencionado: ritmo de fondo anormal (lentificación difusa, asimetría y amplitud), presencia de puntas y ondas de alto voltaje y una actividad espiga-onda focal<sup>3,4-7</sup>.

En otras ocasiones el fracaso en el tratamiento de un paciente epiléptico, sobre todo en poblaciones de países en vías de desarrollo, se debe a motivos



tales como el incumplimiento terapéutico, el confundir eventos epilépticos y no epilépticos en un mismo paciente o una incorrecta clasificación de las crisis o del tipo de epilepsia, con la consiguiente selección de un fármaco inadecuado. Es por ello fundamental revisar todos estos puntos antes de concluir que un paciente tiene una epilepsia refractaria a tratamiento médico<sup>8</sup>.

Recientemente, especialmente en las dos últimas décadas se ha mejorado el control de la epilepsia, han surgido nuevos fármacos antiepilépticos, se ha explorado más la opción quirúrgica para tratamiento de la misma, se ha insistido con mayor énfasis en el tratamiento con dieta cetogénica e inclusive en la estimulación del nervio vago como opciones terapéuticas<sup>9</sup>.

## **2.- MARCO TEORICO**

La epilepsia es una enfermedad crónica del sistema nervioso central que se manifiesta en forma de crisis inesperadas desencadenadas por la actividad excesiva de un grupo de neuronas hiperexcitables. En general, las crisis parciales son el tipo de trastorno más frecuente entre los pacientes epilépticos. Los pacientes pueden presentar síntomas de alteración motora, automatismos, sensaciones anormales, alucinaciones sensoriales, y dolor o molestias abdominales<sup>10</sup>.

Epilepsia refractaria (ER) o intratable es aquella definida por un inadecuado control de las convulsiones a pesar de un óptimo tratamiento con medicamentos convencionales. Se ha propuesto otra definición dada por aquella en la cual se cumple un año sin lograr el control de las crisis o el empleo concomitante de 3 AE a las dosis máximas tolerada sin un control aceptable de las mismas<sup>2-4,11,12</sup>.

La evolución de una epilepsia hasta convertirse en un proceso refractario tiene no solo que ver con las alteraciones de los circuitos cerebrales reorganizados tras la lesión inicial o tras un estado convulsivo, sino también con las anomalías y variaciones genéticas (mutaciones y polimorfismos) del individuo, que influyen en la manera de reaccionar ante la agresión y por lo tanto en el desarrollo de la epilepsia sintomática adquirida. Esto sin dejar de lado otros aspectos relacionados en este padecimiento claramente multifactorial<sup>5,13</sup>.

Uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar epilepsia refractaria esta dado por el tipo de epilepsia. Los pacientes con crisis parciales complejas tienen un mayor índice de recurrencia de crisis que los que tienen crisis tónico-clónicas generalizadas. Por otro lado, el grupo de pacientes libre de crisis es mucho mayor entre las epilepsias generalizadas idiopáticas que las epilepsias parciales criptogénicas y sintomáticas. Múltiples estudios muestran que las epilepsias parciales sintomáticas se asocian con mayor riesgo de resistencia a tratamiento con fármacos antiepilépticos y de recurrencia de crisis después de un primer episodio<sup>14</sup>.

El pronóstico en las epilepsias parciales se encuentra más relacionado con el tipo de lesión que con la localización de la zona epileptógena; de este modo, la epilepsia del lóbulo temporal con frecuencia se asocia a resistencia a fármacos AE (si bien su mayor prevalencia es en adultos) pero dentro de este grupo, los pacientes con esclerosis temporal mesial presentan la mayor tasa de resistencia. La proporción de pacientes bien controlados en la epilepsia temporal no asociada a esclerosis del hipocampo es similar a la de las otras epilepsias extra temporales. En un estudio realizado en España sobre casi 1.400 pacientes con epilepsias parciales, diversas lesiones como malformaciones vasculares, isquémicas y tumores se asociaban con un mejor control de las crisis (50%, 54% y 46% respectivamente libres de crisis) mientras que otras, como la esclerosis del hipocampo y disgenesias cerebrales acarreaban un peor pronóstico (11% y 24% libres de crisis). El dato más desfavorable es el hallazgo de patología dual, especialmente la asociación de esclerosis mesial con otro tipo de lesión (sólo un 3% de estos pacientes llegan a encontrarse libres de crisis)

Factores de mal pronóstico en las epilepsias parciales, de predominio en los adultos:

- Patología dual
- Esclerosis del hipocampo
- Epilepsia multilobar
- Disgenesias cerebrales
- Lesiones estructurales no vasculares
- Epilepsia del lóbulo temporal

Desde la década de 1990 ya se hacían intentos por buscar lesiones neuropatológicas que explicaran la refractariedad de este tipo de epilepsias en niños. En el Miami Children's Hospital en 1997 se reportaron los hallazgos patológicos de material quirúrgico de 80 pacientes con ER. Las anomalías reportadas fueron: células displásicas con neuronas ectópicas, falta de laminación de grandes grupos neuronales o en grupos de neuronas ectópicas, paquigiria,

encefalomalacia, gliosis asociada a neuronas ectópicas, gliosis aislada, tumores y Encefalitis de Rasmussen. En 34 de estos niños las lesiones se encontraban en el lóbulo temporal por lo que se concluyó que las lesiones extratemporales no deben despreciarse como una causa también importante de ER, si bien en conjunto logran contribuir con un número apenas mayor de las que aporta la patología del lóbulo temporal por sí misma como factor asociado a refractariedad<sup>15-18</sup>.

A pesar de esto es importante mantener en cuenta que algunos tipos de crisis parciales, especialmente las debidas a epilepsias frontales, presentan manifestaciones abigarradas y pueden suceder sin cambios en los registros EEG de superficie, por lo que es fácil confundirlas con crisis psicógenas. Este tipo de confusiones en ambos sentidos dificulta el tratamiento de los pacientes con epilepsia de difícil control<sup>14</sup>.

El perfil de eventos adversos (EA) de los FAE es otro de los factores que va a influir de forma decisiva tanto en la calidad de vida del paciente como en el grado de cumplimiento terapéutico y, por tanto, en su efectividad.

En los últimos 3 años se han realizado múltiples investigaciones en relación a los nuevos fármacos AE como topiramato, levetiracetam y clobazam en el tratamiento de epilepsias refractarias. Gran parte de este interés se ha enfocado en el uso seguro de estos fármacos en niños. Desde el 2005, se ha reportado en relación al levetiracetam una excelente aceptación del fármaco sin embargo con una mayor frecuencia de efectos adversos neurocognitivos en relación a niños con algún grado de retraso mental. Su efectividad por otro lado, al agregarse a los fármacos AE clásicos incrementa una reducción hasta del 50% de las crisis en los pacientes. En relación al topiramato se ha observado también una reducción del 50% de las crisis y en ocasiones hasta suspensión de las mismas al agregarse a dos fármacos AE mas como coadyuvante en el tratamiento, incluso mostrando cierta efectividad en el control de los espasmos infantiles y las crisis refractarias en el LG. Resultados similares se han reportado con el uso de clobazam. Sin embargo, debe destacarse que el éxito de la introducción de estos nuevos

fármacos AE depende en gran parte de la politerapia y en relación a esto, continúan siendo una opción muy costosa y en ocasiones al alcance de un número limitado de pacientes con Epilepsia Refractaria<sup>19,20</sup>.

La dieta cetogénica es una dieta alta en grasa, adecuada en proteínas y muy baja en hidratos de carbono, que ha sido usada por más de 80 años para el tratamiento de la ER. Originalmente esta dieta fue diseñada para imitar los cambios bioquímicos asociados con el ayuno, el cual había demostrado asociación con disminución en las convulsiones. Con la aparición de nuevos medicamentos antiepilépticos, la dieta cayó en desuso y la falta de experiencia determinó precipitadamente que no representaba ninguna utilidad y que si era en cambio muy mal tolerada. Desde principios de la década de 1990 nuevamente ganó popularidad como una opción de tratamiento, demostrándose en varios estudios en el mundo que, aproximadamente la mitad de los pacientes, disminuye un 50% el número de convulsiones, y cerca de un tercio del total disminuye un 90% su número de crisis. Sin embargo desde entonces a la fecha se han realizado diversos estudios sin que las conclusiones sean definitivas, se reporta una efectividad muy variable en las diferentes series, en ocasiones no tan alentadora. Por otro lado se han descrito complicaciones de aparición temprana (deshidratación, hipoglicemia, vómitos, acidosis metabólica) y otras tardías, como constipación, hipercolesterolemia, litiasis renal (quizá más frecuente en aquellos que utilizan inhibidores de la anhidrasa carbónica como el topiramato), miocardiopatía, pancreatitis y trastorno de la coagulación. Se han descrito 3 tipos de dieta cetogénica: dieta cetogénica clásica, dieta cetogénica de triglicéridos de cadena media (TCM) y dieta cetogénica TCM modificada. Requiere la participación activa de los padres, ya que cada alimento debe ser pesado y calculado rigurosamente en gramos. Produce incremento detectable del grado de vigilia y mayor inserción en la vida normal. No se recomienda su uso por más de 2 años. Tradicionalmente se ha utilizado en niños por 2 razones: mayor capacidad del cuerpo del niño para generar cuerpos cetónicos y la tendencia a mantener la misma concentración de glucosa a nivel cerebral que el cerebro del adulto. Aunque el mecanismo de acción de la dieta cetogénica sigue siendo poco claro,

estudios recientes muestran que la cetosis puede producir efectos gabamiméticos, debido a similitudes estructurales entre el GABA, el beta hidroxibutírico y el acetoacetato. El aumento de las reservas de energía producido por el tejido cerebral cetogénico podría ser el factor más importante en el aumento de la estabilidad neuronal y por ende de la resistencia a las convulsiones que se observa en la cetosis crónica. A su favor, siempre se ha demostrado que la dieta cetogénica tiene menos efectos adversos que los fármacos AE. Por otro lado, respecto a la evolución del estado nutricional, llama la atención el compromiso de la talla en el seguimiento a largo plazo. En la literatura se ha descrito que el crecimiento lineal en los pacientes con tratamiento de dieta cetogénica puede ocurrir a una velocidad menor, pero normal. Sin embargo, otros trabajos describen una disminución significativa en la relación talla/edad después de 6 meses en dieta, que podría estar dado por un mayor grado de cetosis, pues el mantenimiento del estado ácido base en el organismo es uno de los sistemas bioquímicos que emplea mayor energía. Esto, aunado a la dificultad en el apego al tratamiento reportada en varios estudios como principal limitante de su eficacia le resta atractivo como una opción eficaz en el tratamiento de la Epilepsia Refractaria<sup>21-26</sup>.

Acerca de la cirugía de epilepsia es un método ampliamente aceptado como tratamiento de elección, cuando la terapia médica ha fallado. Las indicaciones principales para este tipo de tratamiento son: pacientes con epilepsia refractaria, que interfiere con la calidad de vida o el desarrollo psicomotor, presencia de zona epileptógena focalizada y un bajo riesgo de padecer déficit neurológico postoperatorio (bajo una valoración consciente en el contexto de riesgo-beneficio).

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia fue realizado inicialmente en adultos, pero con el tiempo son mayores los casos operados en edad pediátrica y los resultados son muy favorables. Para una mayor posibilidad de éxito de esta debe realizarse una minuciosa evaluación preoperatorio. Los procedimientos quirúrgicos aplicables al tratamiento de la epilepsia se clasifican en curativos y paliativos. Los curativos incluyen las resecciones temporales y extratemporales y los paliativos la

callosotomía y la transección subpial múltiple. La efectividad del tratamiento quirúrgico se reporta en el 68 % para la cirugía del lóbulo temporal y 60 % para el lóbulo frontal. La selección de técnica quirúrgica también se encuentra bien determinada en la literatura en función del tipo de epilepsia y predominio en cada una del tipo de crisis y estado neurológico general del paciente. Entre las complicaciones de la cirugía figuran principalmente: déficit motor contralateral (1-2 %), hematoma postquirúrgico, infecciones, hidrocefalia, cambios neuropsicológicos por cirugía del hemisferio dominante, síndrome de desconexión por callosotomía. Una limitante de este tratamiento estaría dado de forma principal por la necesidad de grupos interdisciplinarios capacitados en este tratamiento y en alto costo del mismo, no accesible para la mayoría de los pacientes<sup>27-30</sup>.

Existe un número considerable de pacientes con crisis de difícil control y las consecuencias sociales, económicas, médicas y familiares que padecen son muy importantes. Entre ellas, efectos adversos de la politerapia, conductas anormales, largos períodos de estancia intrahospitalaria, múltiples complicaciones infecciosas y el fallo escolar.<sup>31</sup> Existen factores clínicos y electroencefalográficos que se asocian a la epilepsia de difícil control.

#### **Factores clínicos:**

- Inicio temprano de las crisis convulsivas (menores de 2 años).
- Crisis parciales simples.
- Crisis mioclónicas.
- Antecedentes de estados epilépticos.
- Origen sintomático de las crisis.
- Resonancia magnética cerebral anormal

#### **Factores electroencefalográficos:**

- Ritmo de fondo anormal (lentificación difusa, asimetría y amplitud).
- Presencia de puntas y ondas de alto voltaje.
- Actividad punta-onda focal.

La evolución de una epilepsia hasta convertirse en un proceso refractario tiene que ver, no solo con las alteraciones por la reorganización de los circuitos cerebrales tras una lesión inicial o tras un estado epiléptico, sino también con las anomalías genéticas (mutaciones) y variaciones genéticas (polimorfismos) de cada individuo, las cuales influyen en la manera de reaccionar ante la agresión y por lo tanto en el desarrollo de la epilepsia sintomática adquirida.<sup>3-5,32.</sup>

Es por todo lo anterior, que el hecho de poder obtener factores de riesgo para el desarrollo de epilepsias refractarias es de vital importancia en nuestro medio, intentando poder generar estrategias terapéuticas más agresivas y oportunas intentando detener el impacto que estas generan sobre el niño en desarrollo.



### **3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Cada año la Epilepsia afecta más de 50 millones de personas a nivel mundial, en su mayoría niños y ancianos. Entre 30 y 40% de éstos desarrollará Epilepsia Refractaria la cual es causa de deterioro cognitivo, disfunción psicosocial, familiar y elevada morbi-mortalidad, además de altos costos económicos para la sociedad y los servicios de salud. Existen factores que se han asociado al desarrollo de epilepsia refractaria. Siendo el lugar de realización del presente estudio un hospital de tercer nivel de atención pediátrica con amplia experiencia en el manejo de pacientes epilépticos pediátricos, surge la necesidad imperante de conocer las características de la epilepsia refractaria en nuestro servicio, y debido a que se trata de un centro de referencia a nivel nacional puede en cierta medida reflejar la realidad de nuestro país, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación.

***¿Cuáles son los factores asociados para desarrollar Epilepsia Refractaria en los pacientes pediátricos que acudieron a la Consulta Externa de Neurología del Hospital Infantil de México de enero de 2000 a diciembre de 2009?***

#### **4.- JUSTIFICACION**

La Epilepsia refractaria (ER) interfiere física, psíquica y emocionalmente en la vida diaria del enfermo y limita sus oportunidades educacionales y sus relaciones sociales empeorando con la persistencia y frecuencia de las crisis. Se encuentra reportada hasta en un 40% en el grupo de epilepsias en general, y es una causa de disfuncionalidad tanto en el paciente como en su familia y la sociedad que conlleva un elevado costo en su tratamiento así como un incremento en la morbilidad y mortalidad asociada.

No contamos con reportes de factores asociados (FA) a ER en la población infantil de nuestro país. La identificación temprana de estos FA y por lo tanto de los grupos susceptibles de presentar Epilepsia Refractaria puede impactar el tratamiento de los mismos ofreciendo mejores opciones de tratamiento de forma precoz.

La identificación temprana de los pacientes con Epilepsia Refractaria en base al seguimiento o a sus FA dirigido de las poblaciones susceptibles puede permitir ofrecer incluso opciones quirúrgicas más tempranamente a favor del mejor desarrollo del niño y de la posibilidad de disminuir el deterioro cognitivo dado por la actividad epiléptica. Además, existen pocos estudios que identifiquen estos factores en la población mundial infantil, y ninguno aún a nivel nacional por lo cual es un estudio vanguardista.

## **5.- OBJETIVOS**

### **a. Objetivo General.**

Identificar los principales factores asociados para desarrollar Epilepsia Refractaria en los pacientes pediátricos con epilepsia.

### **b. Objetivos Específicos.**

- 6.1 Medir la frecuencia de los Factores asociados prenatales reportados en la literatura en los grupos de niños con Epilepsia Refractaria en nuestra Institución.
- 6.2 Medir la frecuencia de los Factores asociados postnatales reportados en la literatura en los grupos de niños con Epilepsia Refractaria en nuestra Institución.
- 6.3 Identificar patrones electroencefalográficos asociados a epilepsia refractaria
- 6.4 Medir la frecuencia de hallazgos de la imagen cerebral asociados a epilepsia refractaria
- 6.5 Identificar combinaciones de fármacos AE que han logrado disminuir crisis epilépticas en pacientes con Epilepsia Refractaria.

## **6.- MATERIAL Y METODOS**

### **Tipo de estudio.**

Observacional.

### **Diseño.**

◆ Por su objetivo	Descriptivo
◆ Por la interacción del observador	Observacional
◆ Por su direccionalidad	Retrolectivo
◆ Por su temporalidad	Retrospectivo
◆ Por el número de mediciones	Longitudinal
◆ Tipo de población	Homodemico
◆ Por la ubicación del estudio	Unicéntrico

### **Universo de trabajo.**

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de enero de 2000 a diciembre de 2009 y se incluyeron únicamente pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.

### **Criterio de Inclusión.**

- ∞ Pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria en seguimiento por el servicio de Neurología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” de enero de 2000 a diciembre de 2009.
- ∞ De 1 día a 16 años de edad.
- ∞ Género masculino o femenino.
- ∞ Expediente clínico completo.

### **Criterio de exclusión.**

- ∞ Paciente cuyos expedientes no se encontraron en archivo clínico, se encontraron incompletos.
- ∞ Pacientes que no cumplieran con el criterio de epilepsia refractaria.

## **Descripción de las variables.**

### **▪ EPILEPSIA REFRACTARIA.**

- Tipo: Cualitativa
- Escala de medición: ordinal, dicotómica
- Indicadores: presente, ausente

### **▪ EDAD AL INICIO DE LAS CRISIS.**

- Tipo: Cuantitativa
- Escala de medición: discreta
- Indicadores: meses

### **▪ SEXO.**

- Tipo: Cualitativa
- Escala de medición: nominal, dicotómica.
- Indicadores: Masculino y Femenino.

### **▪ TIPO DE CRISIS.**

- Tipo: Cualitativa
- Escala de medición: nominal
- Indicador: espasmos infantiles, crisis febriles (simples y complejas), crisis parciales (simples y complejas), crisis generalizadas (tónicas, atónicas, mioclónicas, tónico-clónicas).

### **▪ ETIOLOGIA DE LA EPILEPSIA**

- Tipo: Cualitativa
- Escala de medición: nominal
- Indicador: sintomática, idiopática o criptogénica

### **▪ ANTECEDENTES PRENATALES.**

- Tipo: Cualitativa
- Escala de medición: nominal

- Indicador: amenaza de aborto, amenaza de parto pretérmino, preeclampsia, diabetes gestacional.

- **CALIFICACION DE APGAR AL NACIMIENTO.**

- Tipo: Cuantitativa
- Escala de medición: discreta
- Indicador: menor de 5, de 6 a 8, y mayor a 8.

- **HALLAZGOS DEL EEG**

- Tipo: Cualitativa
- Escala de medición: nominal
- Indicador: irritación cortico-subcortical, disfunción generalizada, actividad epiléptica moderada, actividad epiléptica severa, o actividad epiléptica severa con brote atenuación

- **HALLAZGOS DE LA IMAGEN CEREBRAL**

- Tipo: Cualitativa
- Escala de medición:
- Indicador: atrofia cortico-subcortical, paquigiria, polimicrogiria, lisencefalia, heterotopias, displasia focal cortical, hidranencefalia, lisencefalia, disgenesia y agenesia del cuerpo calloso, quiste porencefálico, hiperintensidad en ganglios basales y sustancia blanca, esclerosis mesial temporal, asimetría en región temporal.

- **FRECUENCIA DE LAS CRISIS.**

- Tipo: cuantitativa.
- Escala de medición: Numérica
- Unidad de análisis: Porcentaje y número de crisis/semana

## **DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES.**

**Epilepsia refractaria.** Aquella epilepsia en la que no existe control de crisis convulsivas a pesar de tener un diagnóstico correcto y haber utilizado al menos dos fármacos antiepilépticos de elección en monoterapia o una combinación de dos FAE de primera línea, en la dosis máxima tolerada y apropiadas para el tipo de tipo de crisis y síndrome epiléptico y con niveles séricos dentro de rangos terapéuticos.

**Edad al inicio de las crisis.** Momento en la vida del paciente en que se presentó por primera vez una crisis epiléptica.

**Sexo.** Se registra con base en el sexo de asignación social, según su expediente clínico y afiliación del mismo.

### **Tipo de crisis.**

*Crisis febril.* Crisis epilépticas que ocurren en niños entre 5 meses y 5 años de edad presencia de fiebre pero sin evidencia de neuroinfección o alguna otra causa.

*Crisis neonatal.* Paroxismos epilépticos que ocurren desde el nacimiento hasta el primer mes de vida, usualmente sutiles y sin post ictal reconocible.

*Espasmos infantiles.* Crisis en salvas, súbitas, cortas, con contracciones bilaterales tónicas de los músculos axiales y de los miembros.

*Crisis parcial.* Aquella en la que el evento clínico y electroencefalográfico señale activación de un grupo neuronal en uno a ambos hemisferios pudiendo ser: crisis parciales simples (CPS) (con signos motores, somatosensitivos ó psíquicos), crisis parciales complejas (CPC) (de inicio parcial simple con deterioro de la consciencia ó con deterioro de la consciencia al inicio) ó crisis parciales secundariamente generalizadas (CPS que evolucionan a crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG), CPC que evolucionan a CTCG, CPS que evolucionan a CPC y posteriormente a CTCG).

*Crisis generalizadas.* Eventos paroxísticos, crónicos y repetitivos, de corta duración durante los cuales existe una activación sincrónica de grandes extensiones de tejido cerebral de ambos hemisferios cerebrales. Frecuentemente provocan movimientos repetitivos (convulsiones), y alteración de la conciencia asociada a descargas de punta-onda lenta o pérdida del tono postural (crisis astáticas o atónicas).

**Etiología de las epilepsia.** *Idiopática* aquella genéticamente determinada, *Sintomática* aquellas epilepsias de etiología específica. *Criptogénica* aquellas epilepsias presumiblemente sintomáticas pero sin poder demostrar la misma.

#### **Antecedentes prenatales.**

*Amenaza de aborto.* Estado que sugiere que se podría presentar un aborto espontáneo antes de la semana 20 del embarazo.

*Amenaza de parto pretérmino.* Presencia de contractilidad aumentada en frecuencia, intensidad y duración acompañada de modificaciones cervicales antes de las 37 semanas y después de las 20 semanas de gestación.

*Preeclampsia.* Hipertensión inducida por el embarazo y asociada a niveles elevados con proteína en la orina así como edema de las extremidades inferiores.

*Diabetes gestacional.* Forma de Diabetes Mellitus que se detecta por primera vez durante el embarazo.

#### **Calificación de Apgar al nacimiento.**

Instrumento de evaluación que refleja la vitalidad del producto al minuto y a los 5 minutos de nacido. Se consideró baja si era *menor a 5*, moderada si se encontraba entre 6 y 8, y alta si era *mayor a 8*.

#### **Hallazgos del EEG.**

Actividad eléctrica registrada por electrodos de superficie en sistema convencional 10-20, y catalogada de acuerdo presencia a ritmo de base, simetría y asincronía, así como al grafoelemento presente y su frecuencia de aparición en el trazo como



irritación cortico-subcortical, disfunción generalizada, actividad epiléptica moderada, actividad epiléptica severa, o actividad epiléptica severa con brote atenuación.

### **Hallazgo de la imagen cerebral.**

Alteraciones en la imagen de los pacientes incluidos en el estudio, por Tomografía o Resonancia Magnética congénitas o adquiridas que pudiesen corresponder a focos epileptógenos, así como secuelas de los mismos como en el caso de atrofia cortico-subcortical.

**Frecuencia de las crisis a la última cita.** Se considera como el número de eventos o fenómenos de origen epiléptico que se presentan durante un periodo de tiempo determinado y se reportan en última cita a consulta externa u hospitalización.

## **METODOLOGÍA.**

Previa aceptación del comité de investigación de la unidad, el protocolo de investigación y el estudio se realizaron en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en el servicio de Neurología Pediátrica.

Se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes de 1 día a 16 años de edad con diagnóstico de epilepsia refractaria atendidos en el periodo comprendido entre enero del 2000 y diciembre de 2009 que reunieron los criterios de selección y se anotó la información en el formato de recolección de datos (Ver Anexo 1).

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo con el fin de identificar los factores asociados al desarrollo de epilepsia refractaria en los pacientes estudiados, y se analizaron los casos mediante estadística descriptiva.

### **Estadística Descriptiva.**

Se utilizó estadística descriptiva, medida de tendencia central y de dispersión.

El análisis de los datos se llevo a cabo mediante SPSS.17.0.

### **Aspectos de Bioseguridad.**

No implica situaciones de bioseguridad.

### **Aspectos Éticos.**

El estudio implica una investigación sin riesgo. El presente trabajo fue sometido a evaluación por el comité de Bioética del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

### **Organización.**

Recursos humanos:

Dra. Ek Ixel Arellano Montellano.

Residente de 5to. Año de Neurología Pediátrica HIM.

Dr. Eduardo Barragán Pérez

Asesor Experto.

Adscrito al Departamento de Neurología, HIM.

Dra. Marisela Hernández Hernández

Asesora Metodológica.

Departamento de Neurología, HIM

Fuentes de información.

1. Medline
2. Aidsline
3. MD consult (internet)
4. EBSCO HOST (internet)
5. Revistas periódicas

Recursos Materiales

Expedientes clínicos del departamento de Neurología Pediátrica

Hoja de recolección de datos

Recursos Financieros

Los propios del autor y coautores

## Cronograma.

<b>ACTIVIDAD</b>	<b>Nov 09- Ene 10</b>	<b>Feb – Marzo 10</b>	<b>Abril 10</b>	<b>Mayo - Junio 10</b>	<b>Julio 10</b>
Revisión de Literatura	X	X			
Elaboración del Protocolo y Presentación		X	X		
Aplicación de cuestionario			X	X	
Análisis de Información				X	
Registro de resultados				X	
Reporte				X	
Publicación					X

## 7. RESULTADOS.

De los 176 expedientes clínicos revisados, solo 49 cumplían con el criterio de epilepsia refractaria. Se analizaron género, historia familiar de epilepsia en familiares de primer grado, complicaciones prenatales y perinatales, edad de inicio de la epilepsia, tipo de crisis inicial, etiología de la epilepsia, anormalidades del EEG inicial y de neuroimagen (TAC o Resonancia magnética), frecuencia de crisis actual, número actual y total de FAE utilizados.

La distribución en cuanto a los dos géneros fue la siguiente, hubo 51 pacientes masculinos y 49 femeninos. 3 pacientes tenían antecedente de epilepsia familiar en primer grado, 2 de ellos en los padres y 1 en un hermano.

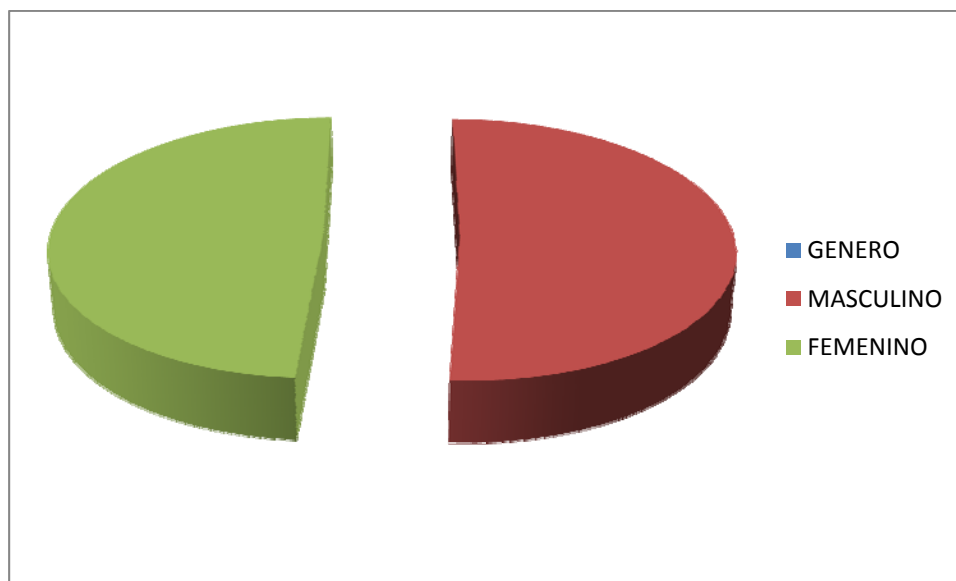
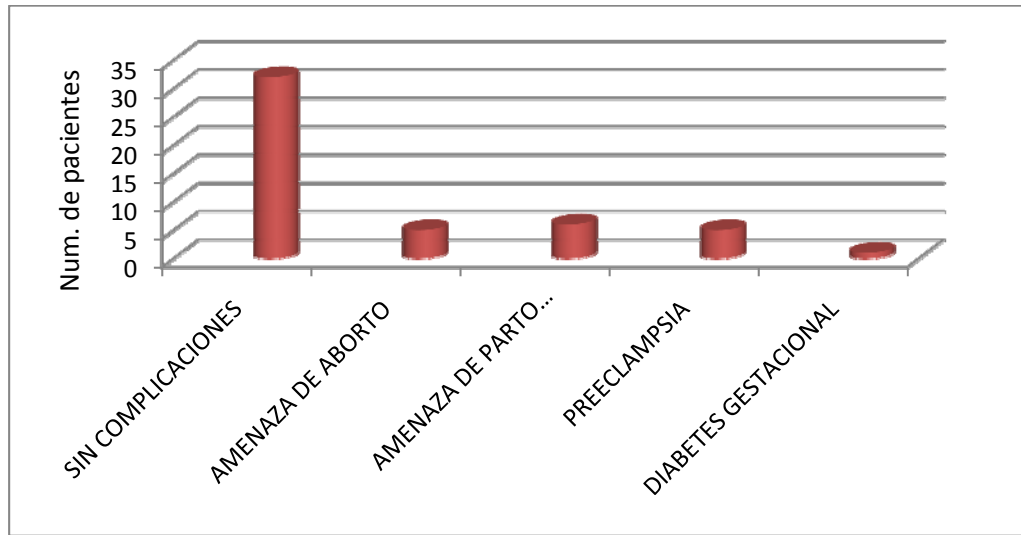


FIGURA 1.

La mayoría de los pacientes (n=32, %) no tuvo ninguna complicación durante el embarazo que requiriera atención médica, 17 pacientes si las presentaron como amenaza de aborto (n=5, %), amenaza de parto pretérmino (n=6, %), preeclampsia (n=5, %), y diabetes gestacional (n=1, %).

FIGURA 2. COMPLICACIONES EN EL EMBARAZO.



Dentro de los antecedentes perinatales el más común fue la realización de operación cesárea en el 38% de los pacientes indicada por sufrimiento fetal agudo en 9 pacientes y desproporción céfalo-pélvica en 10 pacientes, seguido de parto distócico con uso de fórceps (6%) o maniobras de Kristeller (12%).

No se encontró la calificación de Apgar en todos los pacientes, sin embargo todos contaban con el dato de haber o no llorado y respirado inmediatamente al nacimiento, sólo 2 pacientes tuvieron Apgar menor a 5 al minuto de vida y 8 fueron referidos sin llorar y respirar inmediatamente, la mayoría de los pacientes tuvo un Apgar mayor a 8 (30%) o se refirieron como sin problemas al nacimiento (40%). FIGURA 3.

El pico de edad de inicio de las crisis epilépticas fue del primer mes de vida a los 12 meses de edad (65%) y el tipo de crisis predominante fueron los espasmos en 18 pacientes y las crisis parciales complejas en 16 pacientes. Un número igual de pacientes (n=3, 6%) debutaron con crisis febriles (simples=1, complejas=2) y crisis neonatales. FIGURA 4 y 5.

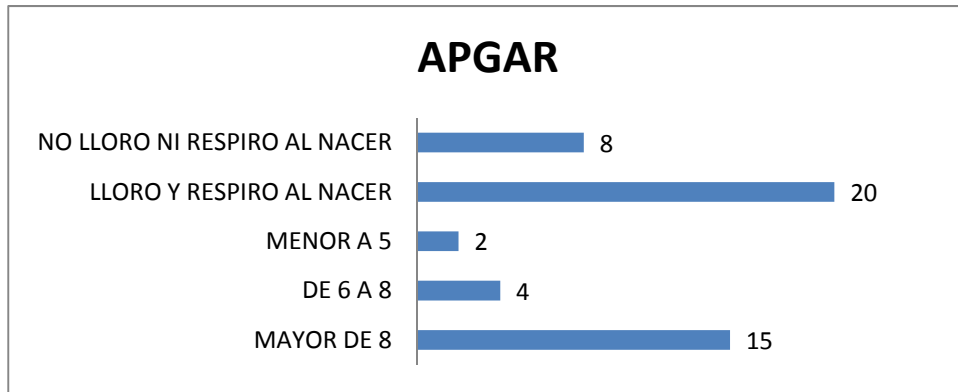


FIGURA 3. ASFIXIA AL NACIMIENTO

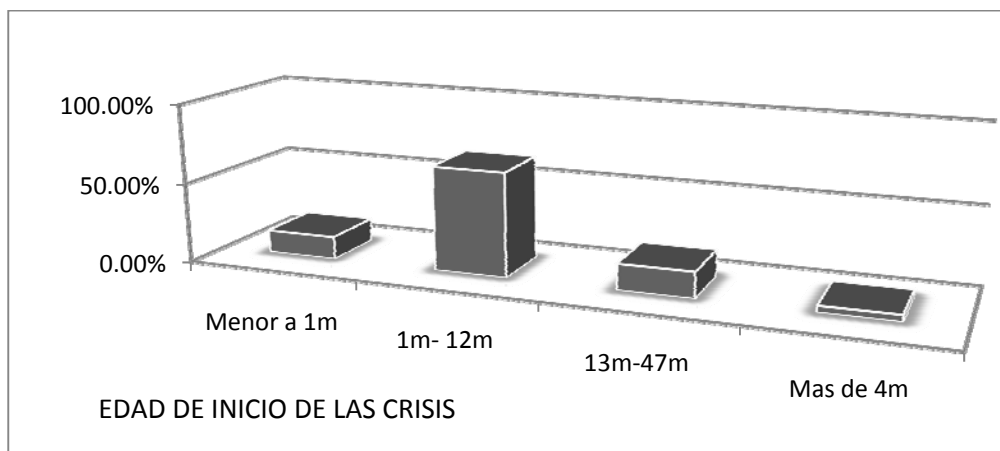


FIGURA 4. EDAD DE INICIO DE LAS CRISIS.

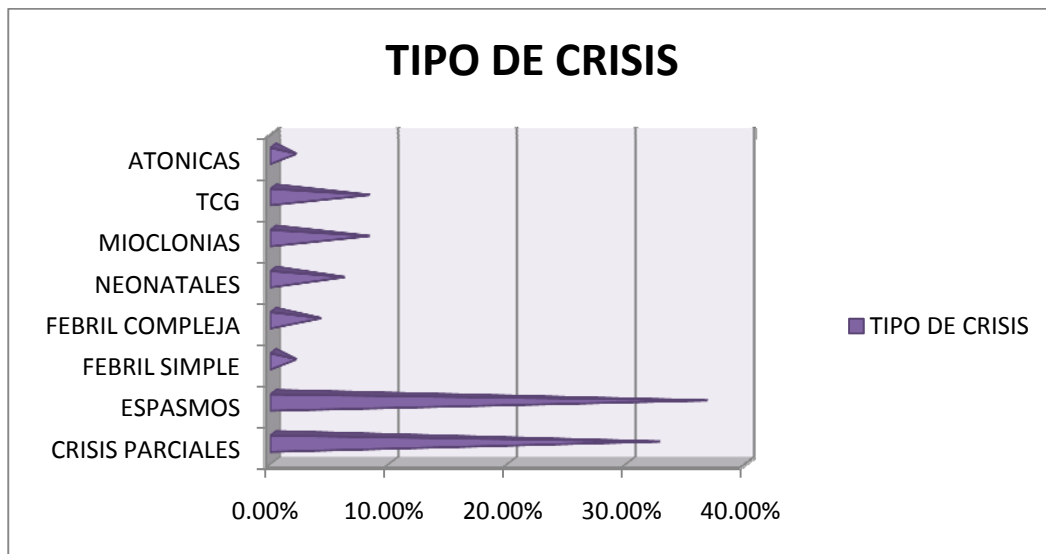
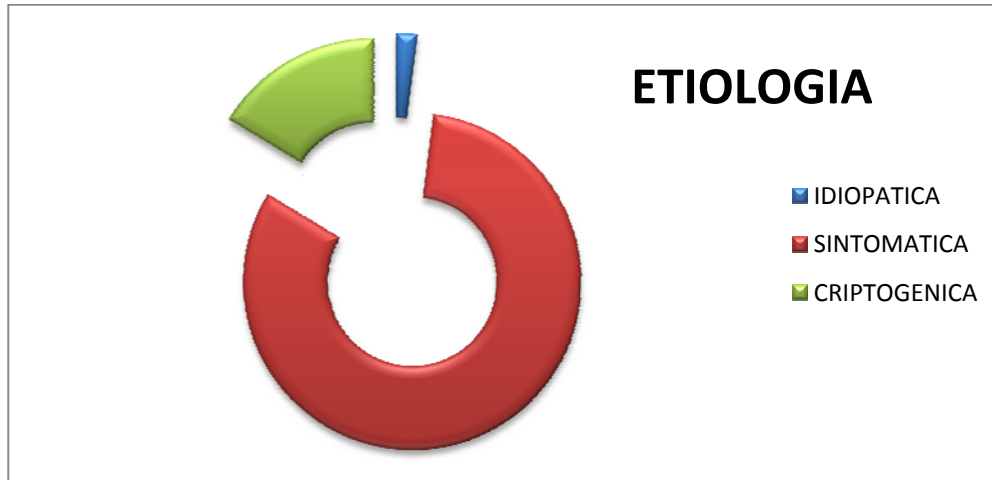


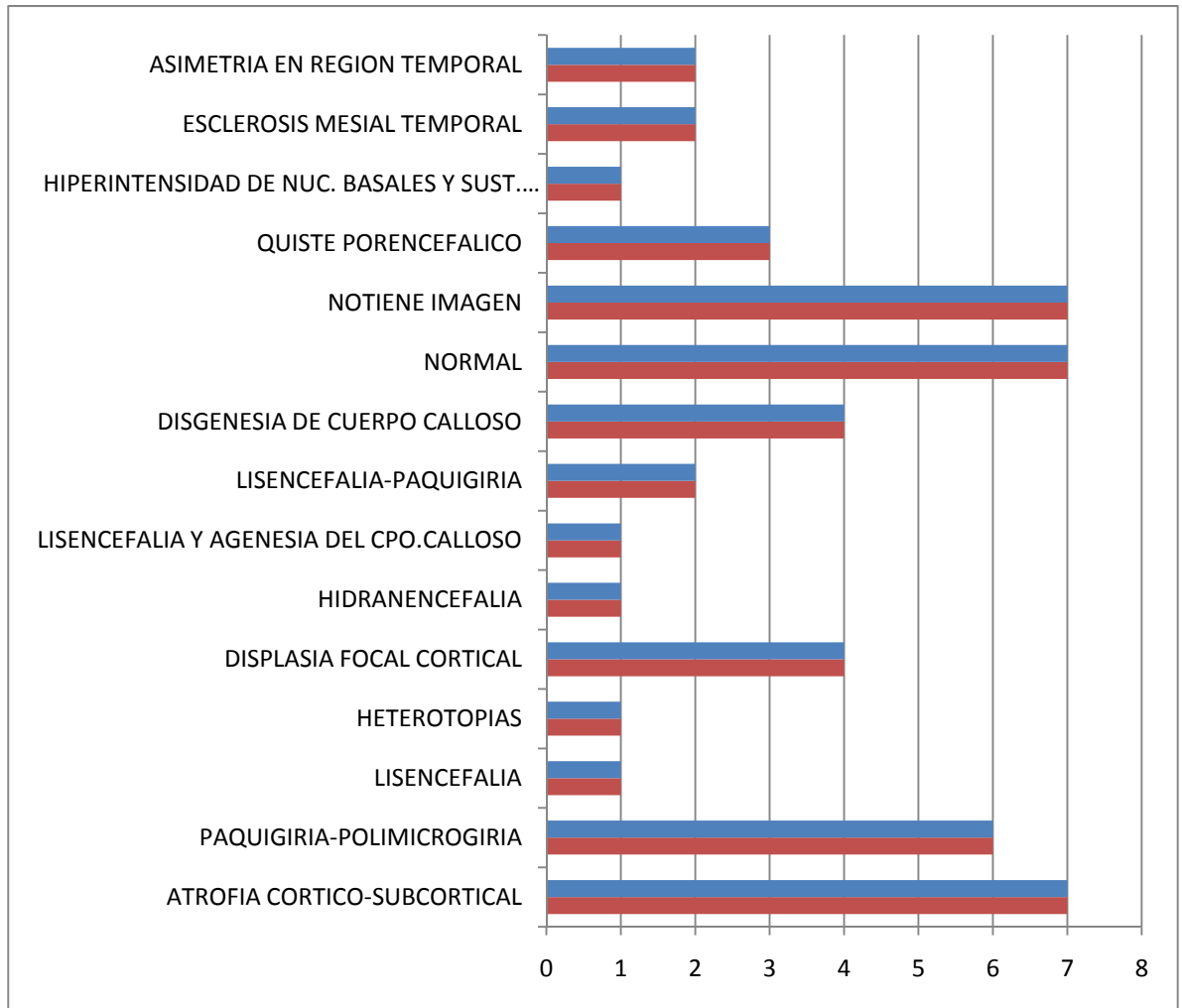
FIGURA 5. TIPO DE CRISIS INICIAL.

En cuanto a la etiología de la epilepsia, un sólo paciente se catalogó como idiopático, la mayoría fueron sintomáticos (n=40, 81%) y el resto criptogénicos (n=8, 16%). FIGURA 6.



Los patrones electroencefalográficos iniciales encontrados fueron hipsarritmia(20.4%), actividad epiléptica generalizada moderada (22.4%) y actividad epiléptica severa generalizada (26.5%), sólo un EEG fue catalogado como normal de forma inicial.

En cuanto a los hallazgos realizados por imagen se documentaron un mismo número de casos con datos de atrofia cortico-subcortical e imagen normal (n=7, 14.3%), las malformaciones más comunes fueron paquigiria, polimicrogiria, displasia focal cortical y disgenesia de cuerpo caloso. Sólo 2 pacientes cumplieron con datos suficientes para esclerosis mesial temporal. FIGURA 7.



A la última cita a la consulta externa de los pacientes la presencia de las crisis era más frecuente en número de 1 a 5 al día y de 1 a 3 por semana, y el número de FAE utilizados era de 3 en el 67.3% de los casos y sólo un paciente utilizaba 5 FAE.



## **8. DISCUSION.**

A pesar de los nuevos FAE, aproximadamente el 40% de los pacientes con epilepsia desarrollan refractariedad que deteriora el neurodesarrollo cognitivo y conductual así como la calidad de vida de estos pacientes<sup>32</sup>. Al tratar a un paciente con epilepsia se pretende acabar con todas las crisis sin efectos secundarios indeseables<sup>33</sup>. Un gran número de estudios observacionales han tratado de identificar los marcadores fenotípicos que puedan ser usados para predecir la refractariedad<sup>5</sup>. Sin embargo la falla en la obtención consistente de resultados de estos estudios se debe a la heterogeneidad de los pacientes con epilepsia refractaria y a la vasta diferencia en los puntos de corte para definir a los pacientes respondedores de los no respondedores<sup>9</sup>. Es por ello que sea tan difícil diseñar estudios controlados sobre todo para examinar las bases genéticas de la refractariedad.

Este estudio observacional muestra las características clínicas y factores asociados al desarrollo de epilepsia refractaria en niños mexicanos, en un centro de referencia nacional de tercer nivel por lo cual se considera una muestra representativa del panorama de la epilepsia en nuestro país. Debido al criterio usado para definir refractariedad, la muestra inicial se redujo considerablemente, ya que la mayoría de los pacientes se trataban más bien de epilepsias de difícil control e incluso en algunos casos con tratamientos no adecuados. Esto es muy importante, porque quiere decir que la mayoría de los casos de no control de las crisis tiene más una situación ambiental que problemas biológicos específicos de la misma enfermedad; en la gran mayoría por situaciones económicas para administrar el medicamento o para dar las dosis adecuadas el mismo, y en otras ocasiones por una mala relación educativa sobre los familiares que no administran de forma adecuada los medicamentos; y probablemente como tercera causa, el desconocimiento del médico para dar los tratamientos adecuados en forma y tiempo. Esto convierte un verdadero reto poder trabajar sobre situaciones modificables para la mejoría de los pacientes con epilepsia, demostrando que por lo menos en Latinoamérica existen causas identificables para poder mejorar la calidad de vida y el control de crisis de los pacientes con epilepsia.

No se observa predominio de algún género y la gran mayoría de los pacientes no contaban con antecedentes familiares de epilepsia como se ha reportado en otros estudios<sup>15</sup>. A pesar de la falta de atención adecuada durante el embarazo y el parto comparada con países de primer mundo, los factores prenatales y perinatales en nuestros pacientes no son tan frecuentes como en décadas anteriores, y la asfixia perinatal con Apgar menor a 5 al minuto de vida sólo se evidenció en 2 pacientes. Esto podría ser el resultado de una mejoría en las condiciones de nacimiento en nuestro país, gracias a los programas de atención prenatal promovidos por el gobierno, demostrando que se pueden modificar las incidencias de epilepsia en el país, en las llamadas epilepsias prevenibles. Esto no solo es importante para nuestro país, sino que es una de las principales metas de la International League Against Epilepsy y de la Comisión Latinoamericana de Epilepsia, intentando impactar sobre la incidencia de este tipo de etiologías en países en vías de desarrollo en su programa “Sacando la Epilepsia de las Sombras”.

La edad de inicio de las crisis epilépticas de forma temprana durante el primer año de vida fue predominante sobre todo en pacientes menores de 6 meses lo cual ya se ha asociado por diversos autores a refractariedad<sup>5,34,35</sup> y dentro de éstas los espasmos infantiles seguidos de las crisis parciales complejas. Esto sigue reforzando la idea, que cuando ocurre un insulto en las etapas más tempranas del desarrollo cerebral, más se modifican las estructuras y el equilibrio entre los sistemas activadores (glutaminérgicos) e inhibidores (gabaérgicos), produciendo una alteración que perdura durante el resto del desarrollo del individuo; e incluso, podría ser que esto demostrara que los sistemas inhibitorios sean más lábiles a los insultos tempranos y de mayor dificultad en su recuperación. Por último, puede estar involucrado también que las lesiones durante los primeros meses de vida tiene un impacto mayor sobre la glia, la cual es encargada de favorecer la regulación inhibitoria de los procesos epilépticos.

La causa de la epilepsia en la mayoría de los casos fue conocida y secundaria a disgenesias cerebrales siendo la paquigiria y polimicrogiria las más comunes y de las cuales se conoce tienen un índice de refractariedad entre el 50 y 70%<sup>36</sup>. Esto representa un incremento en la definición de las técnicas de estudio y mejora en las condiciones y protocolos de seguimiento, con lo cual se detectan malformaciones corticales cada vez más pequeñas, y podría representar en un futuro la propuesta de tratamientos quirúrgicos más tempranos, intentando evitar los impactos cognitivos tan severos y la refractariedad que se observa en estos pacientes.

El número de FAE utilizados en el 66.7% de nuestros pacientes fue de 3, en su mayoría antiepilépticos tradicionales, con un pobre control de crisis ya que en una proporción mayor los pacientes convulsionaban en la última valoración hecha por nuestro servicio de 1 a 5 veces por día, lo que difiere de otros centros hospitalarios donde un número mayor de FAE es utilizado en éstos pacientes<sup>37</sup>. Por lo cual ante un paciente que presente crisis antes del primer año de vida es fundamental realizar una resonancia magnética de encéfalo con la finalidad de llegar a un mejor diagnóstico y por tanto emplear una terapéutica temprana, adecuada y sugerimos agresiva, con al menos 2 fármacos antiepilépticos con la finalidad de disminuir el porcentaje de refractariedad.

Otros factores asociados a remisión y/o respuesta favorable de la epilepsia es en primer lugar el número de crisis previo al inicio de tratamiento antiepiléptico, y en segundo lugar la continuidad del tratamiento ya que en varias ocasiones éste se interrumpe por motivos económicos, socio-culturales y educacionales; los cuales no fue posible identificar en nuestro estudio debido a la falta de éste dato en muchos de los expedientes revisados<sup>4,9</sup>.

## **9. CONCLUSIONES.**

La Epilepsia Refractaria puede tener consecuencias devastadoras individuales y familiares. Existe evidencia que sugiere que la respuesta al tratamiento presentada por los pacientes está determinada por múltiples factores entre ellos los genéticos y ambientales.

La asfixia al nacimiento no fue factor importante como etiología frecuente en la refractariedad de la epilepsia como en años pasados; lo cual demuestra la importancia de las acciones públicas sobre las causas prevenibles de epilepsia.

Sin embargo, se observó que el entorno sociocultural al que pertenece el paciente pediátrico epiléptico impacta directamente en el pronóstico de éste, pues en pacientes con abandono social o bajo nivel económico familiar; lo cual en nuestro país lamentablemente aun es constante, el tiempo de demora en iniciar el tratamiento adecuado, así como el mantenimiento del mismo son datos esenciales cuando se habla de epilepsia de difícil control, aunque no de refractariedad, donde siguen siendo las causas biológicas específicas las más determinantes.

La edad de inicio de la epilepsia es sin lugar a dudas uno de los factores más relevantes, por lo que es absolutamente importante modificar el abordaje de estudio en este grupo etario de pacientes, donde se vuelve indispensable la toma de una resonancia magnética en búsqueda de malformaciones corticales ya que en caso de corroborarse tal diagnóstico, el ofrecer tratamiento quirúrgico temprano a éstos pacientes puede hacer la diferencia en el pronóstico de los mismos.

Al identificar la temprana edad de aparición de las crisis en pacientes refractarios, podemos incidir de manera más agresiva también en el tratamiento médico, iniciando fármacos antiepilépticos tradicionales y nuevos a dosis altas con el fin de reducir la conversión a epilepsia refractaria, y con ello la morbi-mortalidad asociadas a éste padecimiento.

Por último, es importante el reconocimiento de factores asociados y la identificación temprana de Epilepsia Refractaria ya que puede impactar en el tratamiento de la misma ofreciendo mejores alternativas terapéuticas de forma precoz y aminorando las consecuencias adversas de ésta.

## **10. BIBLIOGRAFIA**

1. Valdivia I, Abadal G. **Epilepsia de Dificill control en Pediatría, Nuevas drogas antiepiléticas.** Revista Cubana Pediatría (2005), 77:3-4.
2. Kwan P, Brodie MJ. **Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable?.** The Lancet (2010), 9:27-29.
3. Arroyo S, Brodie MJ, et al. **Is Refractory Epilepsy Preventable?.** Epilepsia (2002), 43: 437-444.
4. Schuele S, Lüders H, **Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives,** Lancet Neurol (2008); 7: 514-24.
5. French JA, **Refractory Epilepsy: Clinical Overview,** Epilepsia (2007); 48 (Supl 1):3-7
6. Kwan P, Brodie MJ. **Early identification of refractory epilepsy.** New England Journal of Medicine (2000); 342: 314–319.
7. Cascino G. **When drugs and surgery don't work.** Epilepsia (2008), 49(Suppl. 9):79–84.
8. Hitiris N, Mohanraj R. et al. **Predictors of pharmaco-resistant epilepsy.** Epilepsy Research (2007), 74: 192-106.
9. Castellanos A, et al. **Experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el tratamiento de epilepsia generalizada, intratable, mediante callosotomía,** Arch Neurocién Mex, (2009), Vol 14 (3): 157-166.
10. Fisher RS, Emde BW, Blume W, Elger C, 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): 470-472.
11. Kwan P. **Definition of drug resistant epilepsy**
12. Berg A.T, **Identificaction of pharmaco-resistant Epilepsy,** Neurol Clin (2009) 1003-1013
13. Aicardi J. **Epilepsy in children.** 2a. Edicion. New York:Raven Press, (1994).

14. R. Mohanraj and M. J. Brodie, **Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules**, *European Journal of Neurology* (2006), 13: 277–282.
15. Cuéllar R, Molinera M. **Tratamiento de los niños con epilepsia de difícil control**. *Rev Neurol.* (2003); 37; 4: 371-75.
16. Holmes GL. **EEG and clinical predictor of medically intractable epilepsy**. *Clin Neurophysiol.* (1999); 110: 1245-51.
17. Berg AT, Levy SR, Norohty EJ, Shinnar S. **Predictor of intractable epilepsy in childhood**. *Epilepsy.* (1996); 37:24-30.
18. French JA. **Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II. Treatment of refractory epilepsy**. *Neurology.* (2004); 62:1261-73.
19. Sánchez J.C, Altuzarra A, Mercadé J.M. **Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: IV. Principios generales de politerapia antiepiléptica y estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria**. *Rev Neurol.*(2005); 40: 743-50.
20. Raspall Chaure M, Neville BG, **The medical management of epilepsies in children: conceptual and practical considerations**, *The Lancet* (2008), 7:57-67.
21. Kossoff EH, **Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group**. *Epilepsia* (2009); 50(2): 304-17.
22. Kirby M, Danner E. **Nutricional deficiencies in children on restricted diets**. *Pediatr Clin N Am* 56 (2009) 1085–1103.
20. Porta N, **The ketogenic diet and its variants: state of the art**. *Rev Neurol* (2009); 165(5): 430-9.
23. Maalouf M, et al. **The neuroprotective properties of calorie restriction, the ketogenic diet, and ketone bodies**. *Brain Res Rev*, (2009); 59(2): 293-315.
24. Wheless JW, **History of the ketogenic diet**. *Epilepsia* (2008); 49 Suppl 8: 3-5.
25. Kossoff EH, **International consensus statement on clinical implementation of the ketogenic diet: agreement, flexibility, and controversy**. *Epilepsia* (2008); 49 Suppl 8: 11-3

26. Cossu M, **Epilepsy surgery in children: results and predictors of outcome on seizures.** *Epilepsia* (2008); 49(1): 65-72.
27. Grammaldo LG, **Memory outcome 2 years after anterior temporal lobectomy in patients with drug-resistant epilepsy.** *Seizure* (2009); 18(2): 139-44
28. Baxendale S, **The impact of epilepsy surgery on cognition and behavior.** *Epilepsy Behav* (2008); 12(4): 592-9
29. Elsharkawy AE, **Outcome of frontal lobe epilepsy surgery in adults. - -** *Epilepsy Res* (2008); 81(2-3): 97-106.
30. Wheless J. **Intractable epilepsy: A survey of patients and caregivers,** *Epilepsy and Behavior* (2006), 8:756-764.
31. Kwan P, Brodie MJ. **Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition?** *Seizure* (2002); 11:77-84.
32. F. Teutonico, R. Mai, et al. **Epilepsy surgery in tuberous sclerosis complex: early predictive elements and outcome,** *Childs Nerv Syst* (2008) 24:1437-1445
33. E. Sell-Marucco, **Indicaciones y resultados de la cirugía de la epilepsia en niños,** *Rev Neurol* (2006); 42 (Supl 3): S61-S66 61
34. Kurokawa T, Akazawa K, et al. **Clinical features of intractable epilepsy in Japanese children,** *Jpn J Psychiatr Neurol* (1987) 41: 347-354
35. Berg AT, Schinnar S, et al. **Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study.** *Neurology* (2001); 56:1430-1431
36. Mateos-Beato F. **Epilepsia y malformaciones de SNC,** *Rev Neurol* (1999); 28 (161): 136-140
37. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K, **Refractory Childhood Epilepsy and Factors Related to Refractoriness,** *Epilepsia* (2000); 41 (Supl 9):14-17

## 11.ANEXO



**DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA**  
**Universidad Nacional Autónoma de México**

**CUESTIONARIO PARA FACTORES DEL DESARROLLO  
DE EPILEPSIA REFRACTARIA**

<b>Nombre</b>			No. expediente		Fecha.
Edad:	Sexo: F      M	Peso	Talla	PC:	
Padre	Edad:	Escolaridad	Ocupación:	Edo. Civil	Viven juntos
Madre	Edad:	Escolaridad	Ocupación:	Edo. Civil	Si ( ) No ( )
<b>Motivo de Consulta:</b>					
<b>Diagnóstico:</b> DSM-4 ICD-10					
Tratamiento actual:					

**Instrucciones:**

Este cuestionario permitirá obtener información de factores de riesgo para el desarrollo de la epilepsia refractaria que permita poder establecer patrones de tratamiento oportunos para evitar el desarrollo de las mismas.

**1. Generalidades**

Número de Gesta: P: ____ G: ____ A: ____	Antecedentes de enfermedades del SNC en la familia: Si: __ No: __ En caso afirmativo describir: _____ Parto: _____ Cesárea: _____
Complicaciones Embarazo: _____	Apgar: Lloró y respiró al nacer:
Complicaciones al nacimiento: Sepsis: _____ Neumonía: _____ Hiperbilirrubinemia: _____	SDR: _____ Neuroinfección: _____ Crisis neonatales: _____ Otras: _____
DPM: Normal _____ Anormal: _____	Escolaridad: _____
APP: Tumores de SNC: _____ TCE moderado-severo: _____ MAV: _____	EVC: _____ Neuroinfección: _____ Síndrome neurocutáneo: _____ Otros: _____



### 1. Especificaciones Epilepsia

Edad de inicio de la epilepsia: _____		Antecedentes de epilepsia en la familia: Si: No: Quién: _____	
Crisis de inicio: Parcial: _____ Generalizada: _____ Describir: _____		Frecuencia de las crisis: Diarios: _____ Número: _____ Semanales: _____ Número: _____ Mensuales: _____ Número: _____	
Duración de las crisis: Menor a 30seg: _____ Menor a 1 minuto: _____ De 1 a 3 minutos: _____ De 3 a 5 minutos: _____ Mas de 5 minutos: _____		Tipo de epilepsia: Parcial: _____ Generalizada: _____ Síndrome epiléptico: _____ Tipo: _____ Epilepsia sintomática: _____ Epilepsia idiopática: _____ Epilepsia criptogénica: _____	
Estados epilépticos: Si (____) No (____) Cuantos: _____ Fecha último: _____		EEG: NI: _____ Anl: _____ Describir: _____ _____ _____	
Imagen: TAC: _____ RM: _____ USGT: _____ NI: _____ Anl: _____ Descripción: _____ _____ _____		PRIMER tratamiento recibido: AE: _____ Dosis: _____ Tiempo utilizado: _____	
Número de AEDS: _____		Esteroide actual: _____	
AE:	Dosis total	Dosis por kg	Tiempo de uso
<b>Epilepsias parciales</b> 1.- Parcial simple 2.- Parcial compleja 3.- Parcial secundariamente generalizada 4.- Parcial con automatismos 5.- Parcial con síntomas autonómicos 6.- Parcial con síntomas psiquiátricos		<b>Imagen</b> 1.- Atrofia cortico-subcortical 2.- Quiste temporal 3.- Leucomalacia periventricular 4.- Cisticercosis 5.- Tumor del SNC 6.- Malformación del SNC 6.a. Paquigiria, polimicrogiria 6.b. Esquizencefalia 6.c. Lisencefalia 6.d Heterotopias 6.e Displasia focal cortical 7.- Calcificaciones 8.- Esclerosis tuberosa: Número y localización 9.- EMDA 10.- Infarto cerebral: Número y localización 11.- Realce meningeo 12.- Esclerosis múltiple 13.- Otros: _____ 14.- Normal	
<b>4.- Alteraciones en el EEG:</b> 1.- Normal 2.- Actividad de puntas-polintas generalizadas 3.- Hipsarritmia 4.- Actividad epiléptica multifocal 5.- Puntas focales 5.a Frontales 5.b Parietales 5.c Occipital 5.d Temporal .1 derechas; .2 izquierdas (ejemplo 5.a.1= Puntas focales frontales derechas) 6.- Punta onda lenta generalizada 3 Hz/seg 7.- Punta onda lenta generalizada desorganizada 8.- Disfunción generalizada sin actividad epiléptica			