



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE PEDIATRIA

“Evolución de las crisis epilépticas en pacientes pediátricos con tumores del Sistema Nervioso Central”

TESIS

PARA OBTENER DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD

EN NEUROLOGIA PEDIATRICA

PRESENTA

Dra Marcela Luna Fernández

TUTOR ACADEMICO

Dr. Gerardo Sánchez Vaca

TUTOR METODOLOGICO

Dr. Mario Enrique Rendón Macías

COLABORADOR

Dr. Enrique López Aguilar



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



“Evolución de las crisis epilépticas en pacientes pediátricos con tumores del Sistema Nervioso Central”



Alumna : Marcela Luna Fernández

Tutor: Dr Gerardo Sánchez Vaca MB

Asesor Metodológico: Dr Mario Enrique Rendón Macías

Colaborador: Dr Enrique López Aguilar

OBJETIVO

Determinar la evolución al año de diagnóstico de las crisis epilépticas en pacientes pediátricos con Tumores Primarios del Sistema Nervioso Central (SNC)

ANTECEDENTES

Las crisis epilépticas son la primera causa de morbilidad en pacientes con tumores primarios de SNC. En la literatura se menciona que un 10-40% de los pacientes con tumores del SNC debutan con crisis previo al diagnóstico evolucionando en más del 50% a la remisión; y el resto a refractariedad.

MATERIAL Y METODO

Se incluyeron 24/86 pacientes con diagnóstico de Tumor Primario de SNC de enero 2009 a junio 2011 y que previo al diagnóstico hayan presentado crisis epilépticas. . Se recabaron datos en relación al tumor, características de las crisis al inicio, tratamiento recibido y control de las crisis al año del diagnóstico.

RESULTADOS :

Un 28% de pacientes con tumores primarios de SNC debutan con crisis epilépticas; de ellos diez pacientes (41%) presentaron con crisis parciales, ocho (33.3%) crisis generalizadas y 6 (25%) crisis de diversos tipos. En las crisis parciales predominaron los gliomas y la localización en el lóbulo temporal de las lesiones. Las crisis generalizadas se presentan más frecuente como crisis tónicas generalizadas. Las crisis de diversos tipos se encontraron en los pacientes con síndrome neurocutáneo y ninguno de los pacientes logró suspender los antiepilepticos. Las crisis refractarias se presentan con mayor frecuencia en niños mayores de 3 años, en las crisis generalizadas, en los gliomas y localización a nivel del lóbulo temporal y parietal.

DISCUSION

Las crisis se presentan en 28% de los pacientes, otros estudios reportan una frecuencia menor, la diferencia es probablemente por el mayor número de casos con síndromes neurocutáneos en nuestra serie y a la edad de los pacientes en que se realizaron los estudios. La progresión de la enfermedad tumoral se relaciona a refractariedad de las crisis, sin embargo el control de la enfermedad tumoral no se asocia a control de las crisis.

CONCLUSIONES: Los factores asociados a mejor control de las crisis son crisis parciales complejas y edad menor de 3 años, sin embargo solo una pequeña proporción de pacientes evolución con buen control; el resto de los pacientes (66%) evolucionan a crisis de difícil control, por lo cual consideramos la evaluación inicial y tratamiento de los pacientes con tumores primarios de SNC y crisis epilépticas debe ser realizado por el Neurólogo Pediatra.

***“Lo que sabemos es una gota de agua;
lo que ignoramos es el océano”***

Isaac Newton

Mi gratitud, principalmente a Dios por haberme permitido llegar al final de nuestra carrera.

Agradezco el apoyo, sacrificios y paciencia de mi familia, que siempre han confiado en mí

Gracias a mi novio quien a cada paso me a compañía y no me permite claudicar

Gracias a los profesores que me han acompañado en estos dos años, brindándome siempre su orientación y apoyo

Gracias a mis tutores quienes me orientaron en la realización de este proyecto que enmarca otro escalón hacia un futuro.

Gracias a aquellos que no mencione y que han hecho posible mi crecimiento como persona y médico

INDICE

	Página
Antecedentes:.....	1
Planteamiento del Problema.....	6
Justificación.....	7
Objetivos.....	8
Hipótesis.....	9
Metodología.....	10
Resultados.....	15
Discusión.....	23
Conclusiones.....	26
Referencias Bibliográficas.....	27
Anexos.....	29

“EVOLUCION DE LAS CRISIS EPILEPTICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON TUMORES PRIMARIOS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL”

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define como crisis epiléptica (CE) la presencia transitoria de signos o síntomas debido a actividad neuronal sincrónica excesiva o anormal en el cerebro; y epilepsia a la alteración cerebral caracterizada por predisposición a generar crisis epilépticas con consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicológicas.¹

Las crisis epilépticas son el desorden neurológico más común en la infancia², siendo las neoplasias de Sistema Nervioso Central (SNC) el quinto lugar a nivel mundial como causa de epilepsia en la población general.³ En México los tumores del SNC ocupan el segundo lugar de las neoplasias malignas en niños. A nivel mundial, la incidencia se encuentra entre 10 y 18 casos por millón por año, lo que significa aproximadamente 560 nuevos casos por año en nuestro país, con una frecuencia de presentación de 12%.^{4,5}

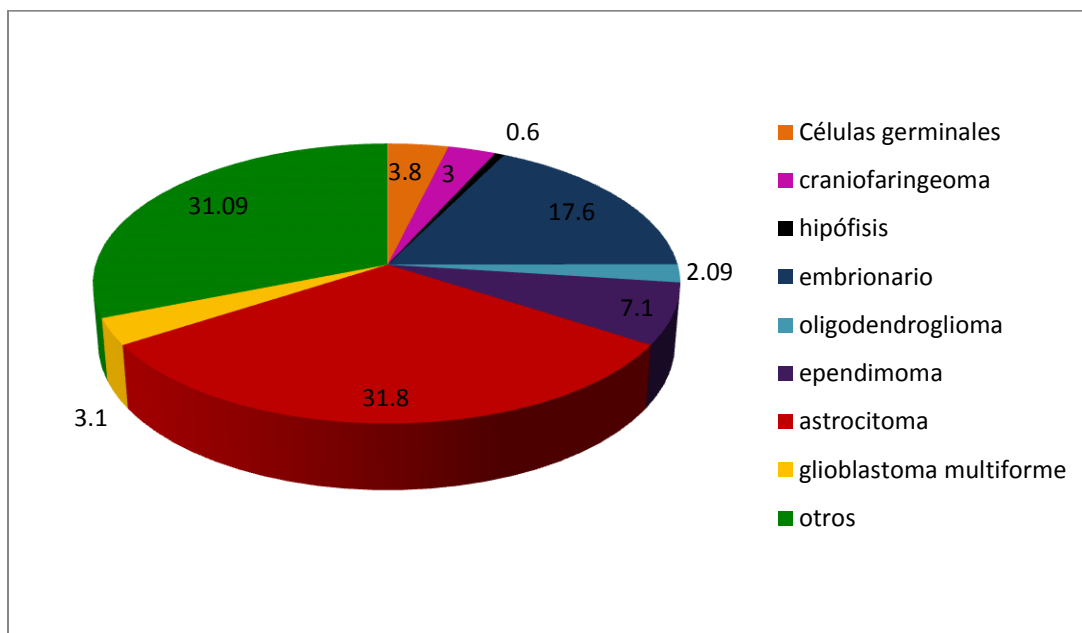


Tabla 1. DISTRIBUCION DE LOS TUMORES PRIMARIOS DE SNC DE ACUERDO A SU HISTOLOGIA EN NIÑOS DE 0-14 AÑOS. CBTRUS 2004-2008.

En las epilepsias secundarias a lesiones localizadas como las neoplasias cerebrales suele existir un estado de hiperexcitabilidad⁶ que inicia en la corteza adyacente al tumor, ya que se considera que las lesiones son eléctricamente inertes. Las formas en que se considera los tumores de SNC causan crisis son:

1. Tipo Histológico de tumor.- los tumores embriológicos tienen una alta incidencia de crisis y muestran frecuentemente displasias corticales y otras anomalías estructurales; además liberan neurotransmisores que tienen un rol importante en la epileptogénesis, son de lento crecimiento lo que deaferenta el tumor del resto del cerebro, siendo esta zona más propensa a cambios epileptogénicos.
2. Microambiente.- el decremento en la perfusión intratumoral y el incremento en las demandas metabólicas del tumor causan hipoxia crónica.
 - a. Cambios de pH en el tejido Peritumoral.- el pH es alcalino a nivel peritumoral lo que ocasiona alteraciones en el potasio y calcio haciendo a la neurona más autoexcitable. Existen efectos inhibitorios de los hidrogeniones sobre el receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA), por lo que este efecto disminuye al haber un pH alcalino.
 - b. Cambios en los niveles de iones.- cambios en magnesio, cloro, potasio y calcio pueden bloquear los receptores o la excitabilidad de la membrana neural.
 - c. Cambios de Aminoácidos (AA).- existen cambios en la cantidad de neurotransmisores, y en la síntesis y concentración de enzimas degradativas. La elevación de glutamato se ha relacionado con efectos neurotóxicos
 - d. Receptores Glutaminérgicos NMDA.
 - e. Cambios peritumorales Enzimáticos.- alteraciones en lactato deshidrogenasa, enolasa, hexocinasa, fosfodiesterasa que altera la excitabilidad neuronal y el procesamiento de las señales en los canales de la membrana. Las alteraciones en el metabolismo de los lípidos causan daño a la membrana alterando sus propiedades.

- f. Inmunología peritumoral.- las citocinas y el factor de necrosis tumoral tienen un efecto neuromodulatorio.
 - g. Comunicación Intercelular.- incremento en la expresión de la proteína CX43 en el tejido peritumoral, que sugiere su importancia en la reorganización del sincitio astrocítico.⁷⁻⁹
3. Factores Genéticos: el gen supresor LGI1 se ha encontrado en glioblastoma multiforme y gliomas de alto grado, se cree tiene un papel en la invasión y migración y tal vez causando susceptibilidad a CE.
 4. Otras.- alteraciones metabólicas, radionecrosis, infecciones oportunistas durante el tratamiento, efectos de la quimioterapia, inmunosupresores. Debido a una mielinización incompleta el cerebro en desarrollo puede ser más vulnerable a la lesión por tumor o su tratamiento.¹⁰

En contraste a lo experimentado en adultos, las CE son el *sin e qua non* de masa supratentorial en niños. A pesar de esto solo menos de un 1% de los niños se diagnostican con tumor después de una primera crisis y un estudio de imagen.¹¹

El riesgo de desarrollar crisis se relaciona a diversos factores como: localización del tumor, número de lesiones y edad el paciente. De estos, la más importante es la localización del tumor: aquellos más cercanos a la cisura de Rolando se asocian con CE y va disminuyendo la probabilidad al localizarse a nivel central del cerebro, en los tumores infratentoriales sólo cuando tienen un efecto de masa muy grande que daña otra área.¹² Las características de las CE asociadas con alto riesgo de tener tumor en SNC incluyen cambio en el carácter, estado epiléptico en la primera crisis, estado postictal prolongado, falta de respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) y la presencia de déficit focal.¹¹

Las CE se pueden presentar como síntoma inicial de neoplasias, con una incidencia que varía en los reportes.¹³ Se mencionan 15-30% de CC independientemente de la edad, van Breeman de un 30-50%, Hardesty un 12% y Hildebrand mayor a 80%.¹³⁻¹⁶

Shuper realizó un estudio en 219 niños, encontrando mayor tasa de epilepsia en pacientes con tumores corticales supratentoriales, sin diferencia entre tumores gliales y tumores neuroectodérmicos; siendo la tasa general de epilepsia de 14.6% y 38% respectivamente.¹⁷

Sowaga estudió una población de 334 niños con tumores cerebrales y uso de FAE donde encuentra que el 94% eran supratentoriales; de los cuales el 78% eran tumores gliales. La localización más común para los tumores asociados a crisis epilépticas que encontró fue temporal. Las CE fueron el síntoma inicial en un 69% de los pacientes, en el resto se asociaron con progresión tumoral, hidrocefalia aguda, efecto de la quimioterapia, algún infarto cerebral, daño postquirúrgico y otras desconocidas. Al seguimiento 39% de los pacientes con CE presentaron remisión y un 26% se mantuvieron como intratables.¹⁸

Estudios primarios han mostrado que la frecuencia de CE pudiera relacionarse con los tipos histológicos de los tumores primarios de SNC. Así se ha informado de un 100% de probabilidad de CE para los tumores disembrioplásticos, 80-90% para ganglioglioma, 75% astrocitoma de bajo grado, 29-60% meningioma, y un 29-49% el glioblastoma multiforme.^{13,19}

Un 60% de los pacientes con tumores primarios de SNC presentan epilepsia y de un 10 a 20% desarrollan epilepsia durante el curso de la enfermedad. A pesar del tratamiento con FAE un 60 a 70% presenta recurrencia de las crisis, los FAE de primera línea fallan en un 60% de los pacientes.⁹

Los tumores que incluyen la corteza motora pueden causar síntomas focales motores unilaterales con o sin generalización secundaria, los tumores prefrontales pueden causar posturas unilaterales tónicas, los orbitofrontales crisis parciales complejas, los tumores temporales crisis parciales complejas precedidas de aura, los tumores parietales síntomas focales sensitivos y los occipitales rara vez ocasionan crisis pero pueden ser alucinaciones visuales.¹²

Las CE secundarias a neoplasias cerebrales fueron focales en un 40% y generalizadas o mixtas en un 50%.¹⁴ Woo Lee encontró en 26 pacientes que 11 se presentaron con crisis generalizadas, 7 con crisis parciales simples y 7 con crisis parciales complejas.²⁰⁻²¹

En cuanto al tratamiento de tumores de SNC y FAE la Academia Americana de Neurología refieren que no debe haber tratamiento profiláctico, y que en caso de haberse iniciado un FAE, éste debe ser retirado posterior al tratamiento quirúrgico si el paciente continúa libre de crisis. A pesar de estas recomendaciones en Estados Unidos un 89% de los pacientes se encuentran con tratamiento, siendo que solo un 32% presentó CE.²²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Diversos estudios han comentado frecuencias distintas de tumores del SNC que debutan con crisis epilépticas. Esta frecuencia va del 10 al 40%; siendo el rango muy amplio. En algunos pacientes las crisis epilépticas remiten después de la resección del tumor, pero otros incluso las incrementan. En nuestra población se desconoce la frecuencia y la evolución que tienen las crisis epilépticas en pacientes con diagnóstico de tumores cerebrales.

Las secuelas como la persistencia de crisis epilépticas o su reaparición influyen en la calidad de vida de nuestros pacientes. Por ello el presente trabajo intenta contestar a las siguientes preguntas de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACION PRINCIPAL

¿Cuál es la evolución de las crisis epilépticas en pacientes pediátricos con Tumores primarios de Sistema Nervioso Central?

PREGUNTAS SECUNDARIAS

1. ¿Cuál es la expresión epiléptica y prevalencia de CE de los niños con tumores primarios del Sistema nervioso Central?
2. ¿Existe relación entre la estirpe histológica, localización y el patrón clínico de las crisis epilépticas?
- 3.- ¿Factores como la edad, quimioterapia utilizada, administración de radioterapia, cirugía se asocian con la respuesta al tratamiento de las crisis epilépticas?
- 4.- ¿Cuáles son los factores que hacen que las crisis epilépticas en tumores primarios del SNC se hagan de difícil control o refractarias?

JUSTIFICACION

El Hospital de Pediatría CMN SXXI tiene una proporción considerable de pacientes con tumores primarios de SNC y las crisis epilépticas son la primera causa de morbilidad en este tipo de pacientes

Actualmente se desconoce exactamente la frecuencia, cantidad, de pacientes que debutan con crisis epilépticas y la evolución de las crisis durante la enfermedad de los pacientes aunque en la literatura se menciona la remisión en más del 50%; sin embargo el resto de los pacientes evolucionan a epilepsia con buen control o refractaria a tratamiento.

El conocer la evolución de las crisis epilépticas nos permitirá iniciar tratamiento en forma oportuna y con un fármaco antiepiléptico adecuado.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la evolución de las crisis epilépticas en pacientes pediátricos con Tumores Primarios del Sistema Nervioso Central.

OBJETIVO ESPECIFICO

1. Establecer la prevalencia y la expresión epiléptica de pacientes pediátricos con tumores primarios de SNC
2. Conocer la asociación entre el patrón clínico de las crisis epilépticas, la estirpe histológica y localización del tumor.
3. Especificar si la edad, esquema de quimioterapia utilizado, administración de radioterapia y cirugía se asocian a la respuesta al tratamiento de las crisis epilépticas.
4. Determinar los factores que influyen en la refractariedad de las crisis epilépticas en pacientes pediátricos con tumores primarios del SNC

HIPOTESIS

La evolución de crisis epilépticas en los pacientes pediátricos con tumores primarios de SNC es favorable.

HIPOTESIS ESPECÍFICAS

1. La prevalencia de pacientes pediátricos con tumores primarios de SNC es de un 20%, siendo las crisis focales parciales y complejas de tipo motor las más frecuentes.
2. Los tumores disembrionarios y la localización en lóbulo temporal se relacionan a crisis parciales complejas.
3. Los pacientes mayores de 4 años, la administración de radioterapia y la resección tumoral mayor a un 50% se asocia con adecuada respuesta al tratamiento con fármaco antiepiléptico.
4. Los tumores de origen embrionario y la resección incompleta del tumor se asocian a refractariedad de las crisis epilépticas.

METODOLOGIA

Diseño: retrospectivo, transversal y analítico

Lugar y Fecha de Realización: El estudio se realizará con los pacientes con diagnóstico Primario de Tumor del Sistema Nervioso Central realizado en el período comprendido de Enero 2009 a Junio 2011 en el Hospital de Pediatría, CMN SXXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Población

Universo de Trabajo: pacientes con diagnóstico de Tumor Primario de SNC enviados a la unidad para tratamiento por el servicio de Oncología Pediátrica.

Tipo de Muestreo: por conveniencia

CRITERIOS

Criterios de Inclusión:

- Pacientes del HP CMN SXXI de 0 a 16 años de edad diagnosticados en el período de 1 de enero 2009 a 30 de junio 2011
- Eventos de crisis epilépticas, previo al inicio de la quimioterapia y/o resección quirúrgica)
- Un año de seguimiento en la unidad posterior al diagnóstico del tumor

Criterios de Exclusión:

- Tumor en recaída o segunda neoplasia

Criterios de Eliminación:

- Expedientes no encontrados u hoja de datos incompletas.
- Familiares que no deseen participar en el estudio, o a los que no pueda realizarse la entrevista

Procedimientos:

1. Se revisó la lista de Patología y de Consulta Externa de Oncología para extraer los pacientes con diagnóstico de Tumor Primario de Sistema Nervioso Central entre el 1 de enero 2009 y 30 de junio 2011.
2. De esta lista se revisó el expediente de hospitalización excluyendo aquellos pacientes que no hayan debutado con crisis epilépticas.
3. El formulario (anexo 1) se llenó por el médico residente de neurología pediátrica obteniendo los datos.
4. Se buscó la fecha en que el paciente se encontraba citando en la Consulta Externa del HP CMN SXXI por medio del SICEH, al igual que se verificó la lista de ingresos hospitalarios diarios.
5. Posterior a que se localizó al paciente, el médico residente de Neurología Pediátrica se presentó con los familiares y el paciente y solicitó consentimiento para realizar la entrevista, previa explicación del estudio.
 - a. Se realizará la entrevista a los padres y/o tutor interrogando acerca de los datos acerca de los datos de semiología de las crisis epilépticas, evolución y tratamiento recibido.
6. Los datos obtenidos se vaciarán en hoja de datos de Excel y posteriormente se pasaran al programa estadístico SPSS para realizar su análisis.

TABLAS DE VARIABLES

TABLA 1. Relacionadas al Paciente				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Tipo y Categoría
Edad	Espacio de años que han corrido entre el nacimiento y el momento actual.	Edad en años y meses en el momento de la atención	Años y meses cumplidos.	Cuantitativa Discreta
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas. Características sexuales fenotípicas.	Fenotipo de las características sexuales y de los órganos genitales externos	Femenino Masculino	Nominal Dicotómica

Tabla 2. Relacionadas al Tumor				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Tipo y Categoría
Histología del Tumor primario de SNC	Tumores cerebrales que se originan en tejido cerebral	Histología usada según la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud	Astrocitoma, meduloblastoma, cordoma, glioblastoma, meningioma, pinealoma, papiloma	Cualitativa Categórica INDEPENDIENTE
Localización anatómica del Tumor	Lugar en el que se encuentra en el parénquima cerebral.	Localización anatómica en el SNC	Frontal, temporal, parietal, occipital, de la fosa posterior, diencefálico, tallo cerebral.	Cualitativa Categórica INDEPENDIENTE
Control de la Enfermedad Tumoral	Presencia clínica o radiológica de lesión tumoral al año de diagnóstico	Presencia clínica o radiológica de lesión tumoral al año de diagnóstico	Control o progresión	Cualitativa Dicotómica INDEPENDIENTE

Tabla 3. Relacionadas a las Crisis Epilépticas				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Tipo y Categoría
Evolución de las Crisis Epilépticas	Desenlace de las crisis epilépticas	Desenlace clínico de las crisis epilépticas	1. Remisión: libre de CE y sin tratamiento con FAE 2. En control: libre de crisis, en manejo con FAE 3. Parcialmente Controlado: SOLO una CE al mes con dos o menos FAE a dosis adecuadas 4. Refractario: mas de una CE al mes con dos o más FAE a dosis adecuadas ^{23,24}	Cualitativa Ordinal DEPENDIENTE

Tabla 4. Relacionadas al Tratamiento				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala	Tipo y Categoría
Porcentaje de Resección	Porcentaje de resección tumoral	Porcentaje de resección tumoral reportada por el neurocirujano en la primera resección	porcentaje	Cuantitativa Continua
Tratamiento con FAE al diagnóstico	Administración de FAE al diagnóstico del tumor	Administración de FAE al inicio del diagnóstico	Si o no	Cuantitativa dicotómica
Tratamiento con FAE al año del diagnóstico	Administración de FAE al año de tratamiento	Administración de FAE al año del diagnóstico	Si o no	Cuantitativa dicotómica
Tratamiento con Radioterapia		Número de sesiones de radioterapia recibidas por el paciente en un año	Número de sesiones	Cuantitativa Discontinua
Tratamiento con Quimioterapia	Quimioterapia indicada para el tipo de tumor	Quimioterapia indicada por el servicio de Oncología Pediátrica	ICE,	Cualitativa nominal

Plan de Análisis:

Descriptivo: para las variables cualitativas se emplearon frecuencias simples y porcentajes de acuerdo a cada una de sus categorías; para las variables cuantitativas se obtuvieron medias y medianas.

Los pacientes fueron analizados según la estirpe histológica, localización, edad y según los tratamientos recibidos para observar diferencias con respecto al control de sus crisis. Las diferencias fueron analizadas a través de la prueba de Fisher.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 13. Se consideró un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$.

Aspectos Éticos: Este proyecto tiene un riesgo menor al mínimo. El investigador declara que respetó estrictamente los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, y que se apega a la Ley General de Salud vigente, entre los que se incluyen los siguientes:

- Se aseguró la confidencialidad de la identificación del paciente
- Este protocolo se sometió a la aprobación del Comité Local de Investigación del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI con registro: **R 2012 3603 21**

Conflicto de Interés: ninguno

RESULTADOS

En el periodo de estudio (**flujograma 1**) se presentan los pacientes analizados en este estudio. 116 pacientes con tumores primarios de Sistema Nervioso Central fueron atendidos, de los cuales se excluyeron 24 sujetos (nueve por falta de información y 15 por ser reingresos por recaída tumoral). El resto (86 pacientes), se incluyeron al demostrarse la presencia de un tumor primario del SNC.

Como se muestra en el flujograma, en 24 pacientes (27.9%) la presencia de crisis epilépticas orientaron al diagnóstico tumor del sistema nervioso central. En 11 pacientes, se documento la presencia de crisis epilépticas durante la fase de tratamiento y en el resto (51 pacientes) nunca presentaron crisis durante su seguimiento.

En los niños que debutaron con crisis epilépticas, pudimos agruparlos de acuerdo al patrón de presentación según la clasificación de las crisis de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) de 1981; un 41.6% (diez pacientes con crisis parciales, otro 33.3% (ocho pacientes) con crisis generalizadas y el resto (seis pacientes) con crisis de diferentes tipos.

Análisis de pacientes con tumores que iniciaron con crisis epilépticas.

En la **tabla 1** se muestran las características clínicas de los diez pacientes (41%), que debutaron con crisis parciales. Como se muestra en la tabla, en este grupo predominaron los gliomas localizados en el lóbulo temporal (cuatro de seis pacientes), pero todos con tumores supratentoriales.

Como se muestra no hubo pacientes con crisis parciales simples. Todos tenían crisis parciales complejas y en la mitad de ellos con generalización secundaria. Aunque la mediana de edad fue de 6 años y medio, las crisis complejas secundariamente generalizadas fueron observadas en los niños mayores de cinco años. En los menores de esta edad, quienes solo tuvieron crisis parciales complejas se observó un mejor control de las mismas posterior al tratamiento

oncológico. En tres de los cuatro pacientes la resección del tumor fue completa, por lo cual en dos se pudo controlar las crisis sin antiepilépticos. En otro paciente a pesar de la resección completa la progresión de la enfermedad tumoral se asoció a refractariedad al manejo anticonvulsivo (Paciente #4). En el último, paciente (#3) a pesar de no resecarse totalmente el tumor, el control del mismo con quimioterapia permitió también el control antiepiléptico.

En los pacientes con crisis parciales complejas secundariamente generalizadas, la posibilidad del control de las crisis fue baja. En ningún paciente se alcanzó el control total de las mismas a pesar de control de la enfermedad neoplásica. En dos pacientes las crisis fueron refractarias al manejo, uno de ellos (paciente #9) a pesar de un aparente control de la enfermedad y el otro (#10) las crisis no se controlaron dado que el tumor era irreseccable y falleció siete meses después del diagnóstico.

En la **tabla 2** muestra a los ocho pacientes (33.3%), que debutaron con crisis generalizadas previo al diagnóstico del tumor. La presentación más frecuente fue con crisis tónicas generalizadas en seis de ellos, de los cuales salvo un paciente todos cursaron con algún tipo de glioma. Con excepción de un paciente con un endimoma cerebeloso, todos tuvieron un tumor supratentorial. De los pacientes con crisis tónicas, solo el paciente (#1) que cursaba con un meningioma transicional resecado totalmente logro la remisión de las crisis sin manejo antiepiléptico. De la misma manera, el paciente #7, quien tenía un papiloma de plexos coroides con crisis tónico-clónicas generalizadas también controló sus crisis después de la resección completa del tumor. En el resto de los pacientes, dos tuvieron progresión de la enfermedad tumoral a pesar de la resección total; uno de ellos con control parcial (paciente #5) y el otro de ellos con refractariedad a las crisis, falleciendo a los 3 meses del diagnóstico.

La **tabla 3** nos muestra las características de los 6 pacientes con crisis de diversos tipos; 5 de estos pacientes con diagnóstico de un síndrome neurocutáneo. Ninguno de los pacientes de este grupo pudo suspender el tratamiento con antiepilépticos, sin relacionarse esto al control de la enfermedad

tumoral. Solo el paciente #6 que no tienen síndrome neurocutáneo presentó refractariedad de las crisis, con resección parcial del tumor, pero con adecuado control de la enfermedad tumoral.

En la **tabla 4** se muestra la comparación de las características clínicas entre los pacientes que lograron estar libres de eventos epilépticos y los que persistieron con ellas. Al observar por grupo de edad notamos que las crisis refractarias se presentan con mayor frecuencia en niños mayores de 3 años, mientras que la edad parece no tener efecto en el control o remisión de las crisis. Se muestra también que las crisis en control suelen asociarse más a crisis parciales complejas, mientras que la refractariedad o el control parcial se relacionan a generalización de las crisis. Los gliomas de tallo forman el diagnóstico histológico más frecuente en todos los pacientes con crisis epilépticas, pero se presentaban más en los pacientes con mal control epiléptico, mientras que los de mejor evolución en el control presentan un tumor diferente al glioma. En cuanto a la localización ninguno de los pacientes con crisis parciales en control o remisión presentaban la lesión en el lóbulo frontal, sino que su localización más frecuente es a nivel del lóbulo temporal; mientras que los de control parcial y refractariedad presentaban las lesiones más frecuentemente en lóbulos parietal y temporal. Es de notar que cuando no hubo control de la enfermedad tumoral, tampoco se logró el control de la epilepsia.

DIAGRAMA DE FLUJO 1. SELECCIÓN DE PACIENTES

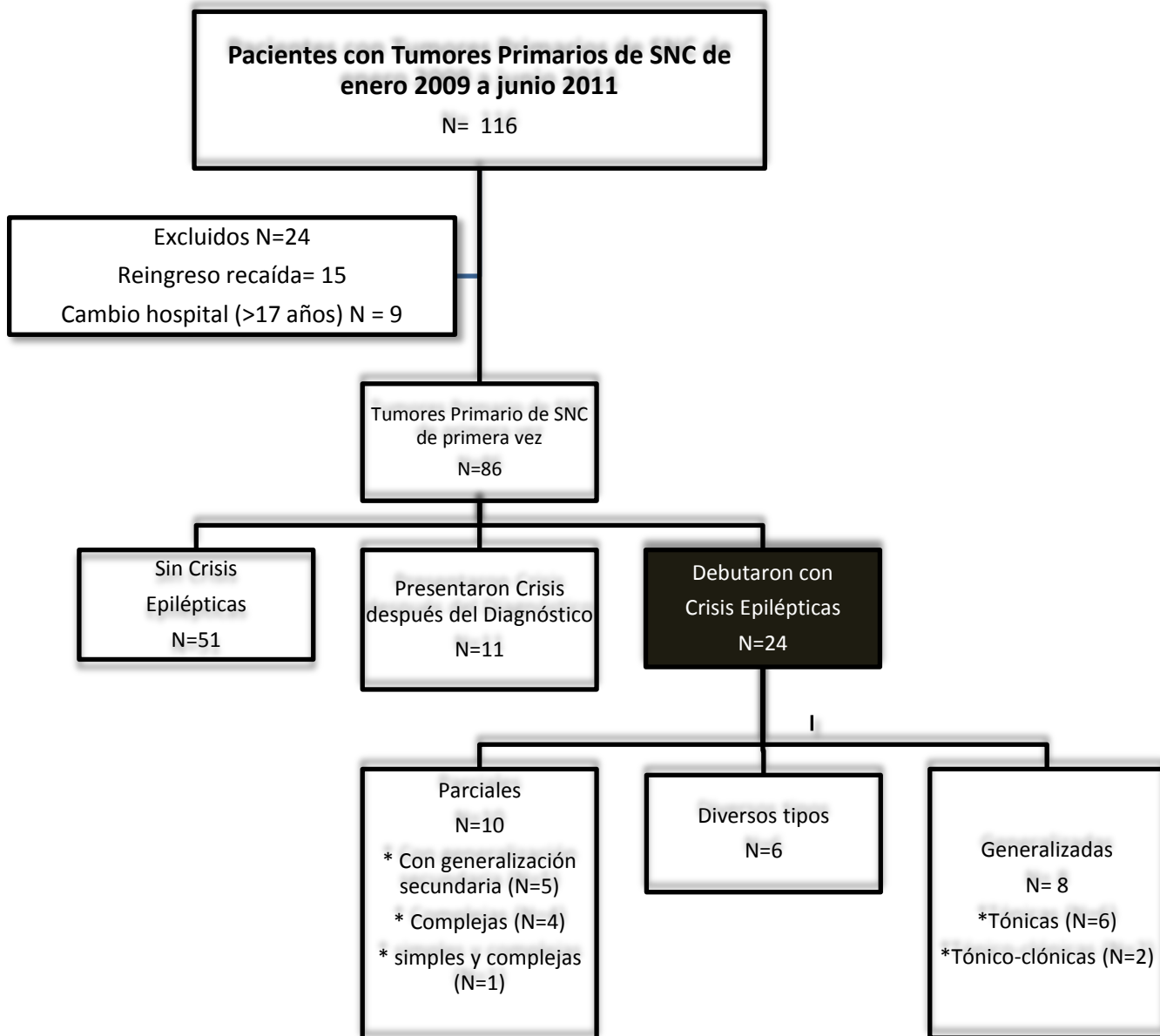


TABLA 1 . CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON CRISIS PARCIALES

No	sexo	Tipo de Crisis	Tipo de Tumor	Localización	Edad en años	Control de las crisis	Tratamiento Antiepiléptico	Tratamiento Recibido	Control del Tumor
1	masculino	Parcial Compleja	Ependimoma Anaplásico	Occipital	2	En remisión	Ninguno	Resección 100%, QT	Control
2	masculino	Parcial Compleja	Gangliocitoma	Temporal	3	En remisión	Ninguno	Resección 100%	Control
3	masculino	Parcial Compleja	Meningioma Anaplásico	Temporal	3	En control	DFH	Resección 90%, QT y RT	Control
4	masculino	Parcial Compleja	Meningioma Clásico	Frontal	3	Refractaria	DFH, levetiracetam y topiramato	Resección 100%, RT y QT	Progresión
5	masculino	Parciales Simples y Complejas	Hamartoma	Temporal	8	En control	OXC	Resección 95%, QT, RT	Control
6	masculino	Parcial Compleja con Generalización Secundaria	Ependimoma Anaplásico	Temporal	13	Parcial	CMZ	Resección 100%, RT y QT	Control
7	Femenino	Parcial Compleja con Generalización Secundaria	Astrocitoma Fibrilar	Temporal	12	Parcial	DFH	Resección 100%, RT y QT	Control
8	femenino	Parcial Compleja con Generalización Secundaria	Ependimoma	Parietal	9	Parcial	AVP	Resección 100%, RT y QT	Progresión
9	femenino	Parcial Compleja con Generalización Secundaria	Astrocitoma Fibrilar	Temporal	8	Refractaria	AVP, lamotrigina, levetiracetam	Resección 80%, RT y QT	Control
10	femenino	Parcial Compleja con Generalización Secundaria	Astrocitoma Pilocítico	Tálamo	5	Refractarias	Levetiracetam, AVP, topiramato	Biopsia, QT, RT	Progresión Falleció 7 meses

• OXC: Oxcarbazepina, CMZ: Carbamazepina, DFH: fenitoína, AVP: Ac valproico, QT: quimioterapia, RT: radioterapia.

TABLA 2 . CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON CRISIS GENERALIZADAS

No	sexo	Tipo de Crisis	Tipo de Tumor	Localización	Edad	Control de las crisis	Tratamiento Antiepiléptico	Tratamiento Recibido	Control del Tumor
1	masculino	Tónicas Generalizadas	Meningioma Transicional	Parietal	4	Remisión	ninguno	Resección 100%, RT y QT	Control
2	femenino	Tónicas Generalizadas	Ependimoma Clásico	Cerebelo	7	En control	DFH	Resección 100%, RT y QT	Control
3	femenino	Tónicas Generalizadas	Astrocitoma Pilocítico	Tálamo	10	Parcial	DFH	Resección 100%, RT y QT	Control
4	femenino	Tónicas Generalizadas	Ependimoma Anaplásico	Temporo-Parietal	1	Parcial	DFH	Resección 95%, y QT	Control
5	femenino	Tónicas Generalizadas	Astrocitoma Fibrilar	Parietal	11	Parcial	DFH y AVP	Resección 100%, RT y QT	Progresión
6	masculino	Tónicas Generalizadas	Glioblastoma Multiforme	Frontal	12	Refractaria	Levetiracetam, AVP, topiramato	Resección 100%, RT y QT	Progresión Falleció a los 3 meses
7	masculino	Tónico-Clónico Generalizadas	Papiloma de Plexos Coroideos	Ventrículo Laterales	1	En Remisión	_____	Resección 100%,	Control
8	masculino	Tónico-Clónico Generalizadas	Tumor Rabdoide	Frontal	7	Parcial	AVP	Resección 100%, RT y QT	Control

- DFH: fenitoína, AVP: Ac valproico, QT: quimioterapia, RT: radioterapia.

TABLA 3. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON DIVERSOS TIPOS DE CRISIS

No	sexo	Síndrome Neurocutáneo	Tipo de Tumor	Localización	Edad	Control de las crisis	Tratamiento Antiepiléptico	Tratamiento Recibido	Control del Tumor
1	femenino	<u>Neurofibromatosis</u>	<u>Schwannoma</u>	Nervio Auditivo	6	En control	DFH	Resección 80%	Control
2	masculino	<u>Neurofibromatosis</u>	<u>Oligodendroglioma</u>	Nervio óptico	2	Parcial	DFH	Resección 100% y QT	Control
3	masculino	<u>Neurofibromatosis</u>	<u>Hamartoma</u>	Parietal	3	Parcial	AVP y <u>vigabatrina</u>	Resección 90%	Control
4	femenino	<u>Neurofibromatosis</u>	<u>Fibrosarcoma</u>	Medular	15	Parcial	<u>Levetiracetam</u>	Resección 90%, RT	Progresión
5	masculino	Esclerosis Tuberosa	Astrocitoma de células Gigantes	Ventrículos	9	Parcial	Lamotrigina	Resección 100%	Control
6	masculino	Ninguno	<u>Disembrioplástico</u>	Parietal	15	Refractarias	CMZ, <u>levetiracetam</u> , <u>topiramato</u>	Resección 95%, QT y RT	Control

- DFH: fenitoína, AVP: Ac valproico, QT: quimioterapia, RT: radioterapia

**TABLA 4. COMPARACION DE LAS CARACTERISTICAS CLINICAS
ENTRE LOS PACIENTES EN BASE A SU CONTROL**

	Pacientes en Control o Remisión N=8	Pacientes en Control Parcial o Refractariedad N=16
EDAD		
Menor de 3 años	4 (50%)	4 (50%)
Mayor de 3 años	4 (25%)	12 (75%)
TIPO DE CRISIS		
PARCIAL*		
Compleja	4 (80%)	1 (20%)
Sec Generalizada	0	5 (100%)
GENERALIZADA		
Tónica	2 (33.4%)	4 (66.6%)
Tónica-Clónica	1 (50%)	1 (50%)
DIVERSAS		
	1 (16.6%)	5 (83.3%)
HISTOLOGIA**		
Glioma	2 (15.3%)	11 (84.6%)
Otros	6 (54.5%)	5 (45.5%)
LOCALIZACION		
Frontal	0 (0%)	3 (100%)
Temporal	3 (42.8%)	4 (57.1%)
Parietal	1 (20%)	4 (80%)
Occipital	1 (100%)	0 (0%)
Infrantentorial	1 (50%)	1 (50%)
Ventrículos	1 (50%)	1 (50%)
Otros	1 (25%)	3 (75%)
CONTROL DEL TUMOR***		
Control	8 (44.4%)	10 (65.6%)
Progresión	0 (0%)	6 (100%)

Prueba exacta de Fisher* $p=0.048$, ** $p=0.08$, *** $p=0.12$.

DISCUSION

Las crisis epilépticas son una de las principales causas de morbilidad en pacientes con tumores primarios de Sistema Nervioso Central; actualmente se desconoce la proporción de los pacientes en nuestra unidad que se presentan con crisis epilépticas y la evolución de estas durante el tratamiento del tumor, lo que es importante para establecer datos clínicos de importancia como factores de riesgo para mala respuesta al tratamiento antiepiléptico inicial y de esta forma ofrecer el tratamiento oportuno adecuado.

.En diversas publicaciones se detectaron algunas discordancias entre los reportes de pacientes pediátricos que debutan con crisis epilépticas, por nuestra parte se presenta en 27.9% de los pacientes con tumores primarios de SNC; en cambio los estudios en niños de Khan y Shuper^{15,17} reportan una frecuencia menor (14 y 12% en su población). La diferencia pudiera ser por el mayor número de casos asociados a síndromes neurocutáneas vistos en nuestra serie. Los estudios en adultos mencionan incidencias más altas probablemente porque en ellos son más frecuentes la presencia de lesiones tumorales múltiples por metástasis, además de una mayor probabilidad de localización cercana a la corteza cerebral corticales; lo cual favorece la presencia de crisis epilépticas principalmente parciales, por último, también existen diferencias importantes en los tipos histológicos con respecto a los niños.

De la población en estudio 91.6% de los tumores fueron supratentoriales, tal como se ha descrito antes como en el estudio de Khan¹⁵, quienes informan una frecuencia de un 89% e Ibrahim incluso informó que todos sus pacientes con crisis epilépticas tenían tumores en esta localización. Por ello, consideramos a nuestros resultados como semejantes a ellos. Esta condición parece relacionarse al hecho de una mayor facilidad para generar estímulos epileptogénicos a tumores localizados cerca o dentro de la corteza cerebral.

En cuanto a la presentación de las crisis, al comparar con otros estudios, no encontramos diferencia con el reporte de Hildebrand(40%)¹⁴, con respecto a las

crisis parciales, sin embargo Woo Lee y col. reportan una mayor frecuencia de este tipo de crisis (52%)²⁰. Las crisis generalizadas en nuestra población correspondieron a un 33.3% de los eventos; Hildebrand y Woo Lee a este respecto las encontraron hasta en un 50% de sus pacientes. Una posible diferencia es la incorporación en nuestra evaluación de la categoría de “crisis diversas”, en la cual pudieron incorporarse algunas de las consideradas como generalizadas en otros estudios. Otra causa probable es que el estudio de Woo Lee esta realizado en adultos; y por tanto reporta una alta proporción de pacientes con glioblastoma; tumores altamente relacionados con crisis generalizadas.

De los pacientes con crisis de distintos tipos, 5 correspondían a un síndrome neurocutáneo (1 ET y 4NF). El control de las crisis epilépticas en estos pacientes depende de la expresividad clínica de la enfermedad, pero suele ser de difícil control, por lo cual fue esperada la persistencia de las mismas a pesar del manejo antiepiléptico. Solo Ibrahim reporta dos pacientes con síndrome neurocutáneo en su población de 10 pacientes sin referir aspectos de su control, en el resto de los estudios no se comenta acerca de esto.

Solo ocho (33.3%) de los pacientes se mantuvieron libres de eventos epilépticos al año de control, con resultado semejante al reportado por Sogawa de 39% de pacientes libres de crisis. Los otros 16 pacientes presentaron crisis ya sea en control parcial (45.8%) o con refractariedad al tratamiento(20.8%). En nuestra serie tenemos una remisión de 16%; parecida a la reportada por otros autores de 12% de remisión^{7, 14}. Al subdividir de acuerdo al tipo de crisis encontramos que las de inicio parcial complejo se asocian a buena evolución al año, al momento no hay reportes en la literatura que intenten establecer una relación entre el tipo de crisis y la evolución clínica.

La mayoría de los pacientes con crisis epilépticas en nuestro hospital son tratados con fenitoína y/o valproato, las recomendaciones por la Guía² es evitar estos tratamientos debido a su interacción con el tratamiento recibido en pacientes oncológicos. Sin embargo consideramos que debido a que en nuestro hospital el

único fármaco antiepiléptico intravenoso es fenitoína es una de las razones de su uso frecuente, además que la terapia inicial es iniciada por el servicio tratante o por Pediatría.

Al considerar a las crisis parciales como un factor a favor del control de las crisis es importante considerar que siempre se debe descartar alguna lesión focal que este causando la irritación de la corteza cerebral logrando el diagnóstico es más temprano del tumor, y que así el riesgo de infiltración e incremento de las dimensiones del tumor sea menor. Las crisis generalizadas llevan a pensar a una lesión más difusa dejando los estudios de imagen como no urgentes, y así con detección más tardía de la lesión en caso de tumor; aunque los tumores se encuentren macroscópicamente localizados estos pudieran lesionar el tejido circundante logrando el mal control de la epilepsia debido al efecto difuso del tumor.

Como fortaleza del estudio considero el seguimiento que varios de ellos tienen por el servicio de Neurología de la Unidad para el control de los pacientes.

Dentro de las limitaciones de este estudio consideramos la realización del estudio en forma retrospectiva debido al sesgo de memoria de la familia en cuanto al recuerdo de la presentación de la crisis inicial y al control de las crisis durante la evolución del paciente.

Aunque no fue parte del estudio, sería importante realizar como complementación a este tipo de pacientes EEG para relacionar con los hallazgos clínicos.

CONCLUSIONES

1. Solo una pequeña proporción de pacientes evolución con buen control; el resto de los pacientes (66%) evolucionan a crisis de difícil control, por lo cual consideramos la evaluación inicial y tratamiento de los pacientes con tumores primarios de SNC y crisis epilépticas debe ser realizado por el Neurólogo Pediatra.
2. La proporción de pacientes que debutaron con crisis epilépticas en nuestra población corresponde a 27.9%.
3. El 90% de los pacientes que debutan con crisis epilépticas presentan lesiones de localización supratentorial, las crisis de inicio parcial tienen localización más frecuente a nivel del lóbulo temporal, mientras que las generalizadas a nivel del lóbulo temporal y parietal.
4. Las crisis de inicio parcial complejo se asocian a mejor control de las crisis epilépticas.
5. Los factores asociados a mal control de las crisis con manejo antiepiléptico son: crisis generalizadas, progresión de la enfermedad.
6. El fármaco antiepiléptico más utilizado es fenitoína, ya sea como monoterapia o combinado.

REFERENCIAS

1. Fisher R, Emde W, Blume W, Genton P. Epileptic Seizures and Epilepsy Definitions: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46(4): 470-2
2. Blumstein M, Friedman M. Childhood Seizures. *Emerg Med Clin N Am*. 2007; (25): 1061-1086
3. Allen W, Annegers J, Kurland L. Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34 (3): 453-468
4. López-Aguilar E, Rioscovian-Soto AP, Sepúlveda-Vildósola AC, Siordia G, Figueroa-Rosas L, De La Cruz-Yáñez H. Sobreexpresión Bcl-2 como factor pronóstico en niños con astrocitomas. *GAMO* 2011;10: 6-12.
5. López-Aguilar E. La medicina traslacional en los tumores cerebrales pediátricos. *GAMO* 2011;10: 3-5.
6. Armijo A, Valdizán E, Cuadrado A. Avances en la fisiopatología de la epileptogénesis: aspectos moleculares. *REV NEUROL* 2002; 34: 409-29
7. Schaller B, Ruegg S. Brain Tumor and Seizures: Pathophysiology and its implications for treatment revisited. *Epilepsia*. 2003; 44(9):1223-1232
8. Drappatz J, Chiff D, Kesari S, Norden A. Medical Management of Brain Tumor Patients. *Neurol Clin* 2007; 25: 1035-1071.
9. Vecht C, van Breemen M. Optimizing therapy of seizures in patients with brain tumors. *Neurology* 2006; 67 (Suppl 4): S10-S13.
10. Khan R, Boop F, Onar A. Seizures in children with low grade tumors: outcome after tumor resection and risk factors for uncontrolled seizures. *J Neurosurg Pediatrics* 2006; 104: 377-382.
11. Pizzo P, Poplack D. (2010). Principles and Practice of Pediatric Oncology. Chapter 26A Gliomas, Ependymomas, and Other Nonembryonal Tumors of the Central Nervous System. 6ed. 1418-1465)

12. Sperling M, Ko J. Seizures and Brain Tumors. *Semin Oncol* 2006; 33: 333-341.
13. Van Breemen M, Wilms E, Vecht C. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and Management. *Lancet Neurol* 2007; 6: 421-430.
14. Hildebrand J, Lecaille C, Perennes J, Delattre J. Epileptic seizures during follow up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology* 2005; 65: 212-215
15. Khan R, Boop F, Onar A. Seizures in children with low grade tumors: outcome after tumor resection and risk factors for uncontrolled seizures. *J Neurosurg Pediatrics* 2006; 104: 377-382.
16. Hardesty D, Sanborn M, Parker W. Perioperative seizure incidence and risk factors in 223 pediatric brain tumor patients without prior seizures. *J Neurosurg Pediatrics* 2011; 7: 609-615.
17. Shuper A, Yaniv I, Michowitz S. Epilepsy associated with Pediatric Brain Tumors: The Neuro-Oncologic Perspective. *Pediatr Neurol.* 2003; 29: 232-235.
18. Sogawa Y, Kan L, Levy A. The Use of Antiepileptic Drugs in pediatric Brain Tumor Patients. *Pediatric neurology.* 2009; 41 (3): 192-194
19. Herman S. Epilepsy after brain insult. Targeting epileptogenesis. *Neurology.* 2002; 49 (Suppl 5): S21-S26
20. Woo Lee J, Wen P, Hurwitz S. Morphological Characteristics of Brain tumors causing seizures. *Arch Neurol* 2010; 67(3): 336-342.
21. Nolan MA, Sakuta R, Chuang N. Dysembryoplastic neuroepithelial tumors in childhood. Long- term outcome and prognostic features. *Neurology* 2004; 62: 2270-2276.
22. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA. Practice parameter: Anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors: Report of the Quality Standards Subcommittee of The American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1886.
23. Berg AT. Defining intractable epilepsy. *Adv Neurol.* 2006; 97:5-10
24. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia.* 2006 Feb; 47 (2): 431-436.

ANEXO 1



**“EVOLUCION DE LAS CRISIS EPILEPTICAS EN
PACIENTES PEDIATRICOS CON TUMORES PRIMARIOS
DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL”**



Nombre: _____

NSS: _____ **Folio** _____

Teléfono: _____ **Lugar de Procedencia:** _____

1. Sexo: Femenino (1) Masculino (2)
2. Edad al diagnóstico del tumor: ___ años ___ meses
3. Al debutar con crisis epilépticas: cuál fue la semiología: parciales simples (1), parciales complejas (2), parciales secundariamente generalizadas (3), ausencias (4), mioclónicas (5), tónicas (6), clónicas (7), tónico-clónicas (8), atónicas (9), varios tipos (10)
4. Tiempo transcurrido aproximadamente en días del inicio de las crisis al ingreso a un hospital por sospecha de tumor del SNC: ___ ___ días
5. Tratamiento recibido para las crisis epilépticas: _____
6. Un mes después a la cirugía de resección del tumor realizada continuó presentando crisis epilépticas: 1 (si) 2 (no)
7. ¿Cuántas crisis epilépticas presentó al día? ___
8. Tratamiento recibido para las crisis epilépticas al mes de la resección tumoral:

9. ¿ Al año del diagnóstico su paciente persistió con crisis epilépticas? 1(si) 2(no)
10. ¿ Cuantos eventos presentó diariamente? ___
11. Tratamiento recibido para las crisis epilépticas al año del diagnóstico:

12. ¿ Se encuentra en seguimiento por Neurología de la unidad? 1(si) 2(no)

13. Fecha de Cirugía: __ de _____ de 20 __ __

14. Porcentaje de tumor resecado: __ __ __ %

15. Diagnóstico Histopatológico: _____

16. Localización del Tumor: _____

17. Fecha de Cirugía de Resección: __ __ de _____ de 20 __ __

18. Radioterapia: 1(si) 2(no)

19. Esquema de QT utilizado: _____

20. En caso de haber fallecido favor de anotar:

* Edad al deceso: __ __ años __ __ meses

* Diagnóstico de Defunción: _____

* Fecha de Defunción: __ __ del _____ 20 __ __

ANEXO 2



CONSENTIMIENTO INFORMADO



A ___ de _____ 2012

Por medio de la presente se le invita a participar en el estudio de investigación médica: **“EVOLUCION DE LAS CRISIS EPILEPTICAS EN PACIENTES PEDIATRICOS CON TUMORES PRIMARIOS DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL”**.

El objetivo del estudio es ver la evolución de las crisis epilépticas en pacientes con tumores de Sistema Nervioso Central, la información proporcionada solo será utilizada para este estudio, y en caso de participar se asegura el anonimato de usted y su familiar. Su participación en el estudio consiste en responder las preguntas que serán realizadas por el entrevistador acerca del cuadro clínico y tratamiento que ha recibido su familiar a partir del diagnóstico de la lesión en Sistema Nervioso Central.

Usted tiene la absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar dudas en relación con el estudio, en caso de que no hayan sido resueltas con la información que viene en esta hoja. Su decisión de participar en el estudio es voluntaria, en caso de no aceptar no habrá ninguna consecuencia desfavorable para su paciente. No habrá ningún gasto ni pago por participar en el estudio.

Yo _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria, por lo que acepto participar en este estudio.

Madre y/o Padre o Tutor

Firma del Investigador

Testigo 1

Testigo 2