



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, PARACLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA PARCIAL CONTINUA

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEUROLOGÍA PEDÁTRICA

P R E S E N T A

DR. CARLOS ALBERTO SÁNCHEZ FLORES
DIRECTOR DE TESIS: DR. JOSÉ MARIEL PÉREZ RAMÍREZ
ASESOR METODOLÓGICO: D EN C. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA



Ciudad de México, Febrero 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

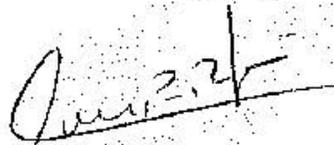
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

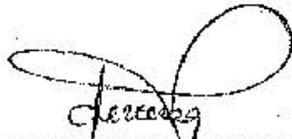
HOJA DE FIRMAS

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y
DESARROLLO ACADÉMICO



DR. JOSÉ MARIEL PÉREZ RAMÍREZ

JEFÉ DE SERVICIO DE ELETROENCEFALOGRAFIA



D EN C. GABRIELA TERCERO QUINTANILLA

PSIQUIATRÍA Y MEDICINA DEL ADOLESCENTE

DEDICATORIAS:

A mi esposa, quien ha sido el pilar más importante y solido en la búsqueda de este sueño.

A los pacientes, a sus padres, madres y familiares, causa principal e inagotable de las ganas de superarme, de conocimiento y de esfuerzo ante la necesidad imperativa de ayudarlos.

A mis asesores de tesis, Dr Mariel Pérez y Dra Gaby Tercero, por confiar en mí y su invaluable ayuda para esta tesis.

A mis maestros y compañeros de residencia, no solo compañeros, si no amigos del emocionante camino de la neurología pediátrica.

INDICE:

RESUMEN.....	5
INTRODUCCION.....	7
MARCO TEÓRICO.....	9
ANTECEDENTES.....	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
PREGUNTA DE INVESTIGACION	15
JUSTIFICACIÓN.....	16
OBJETIVOS.....	16
METODOLOGÍA.....	17
PLAN DE ANALISIS ESTADSTICO.....	19
DESCRIPCION DE VARIABLES.....	19
RESULTADOS.....	23
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	32
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	33
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34
ANEXOS.....	35

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, PARACLÍNICAS Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA PARCIAL CONTINÚA.

RESUMEN

Introducción: La epilepsia parcial continua (EPC) es una enfermedad poco frecuente que afecta a 0.01 a 0.06 -1000,000 habitantes, si bien la incidencia es baja, el curso de la enfermedad es agresivo, puede ser considerada el equivalente de un estatus convulsivo de crisis motoras parciales simples, presentándose principalmente como clónicas, en un inicio, afectan solo la mitad del cuerpo. Según la descripción típica del síndrome de Rasmussen, se presenta en la niñez o en la adolescencia temprana, con una edad media de presentación de 6 años, dentro de sus antecedentes de importancia, puede presentarse en algunos casos una historia previa de enfermedad febril, trivial y autolimitada reciente, también se ha encontrado historia de crisis febriles o un antecedente de trauma craneoencefálico no grave, sin embargo lo más frecuente es encontrar a un paciente previamente sano. La historia natural de la enfermedad presenta tres estadios; Prodrómico, con crisis de poca frecuencia y raramente la hemiparesia. Agudo caracterizado por crisis frecuentes, epilepsia parcial continua (en más de la mitad de los casos) y un deterioro neurológico rápido. Tercero, residual, con déficit neurológicos ya presentes y estables, dishabilidad intelectual, hemiparesia fasciocorporal. El pronóstico de estos pacientes es pobre, siendo una enfermedad progresiva, con crisis epilépticas muy frecuentes, y con un deterioro cognitivo y motor de moderado a severo. El tratamiento con fármacos antiepilépticos es poco efectivo, generalmente llegando a la politerapia sin buenas respuestas, por lo que en la gran mayoría de los pacientes, se llega al tratamiento quirúrgico, con sus riesgos y secuelas.

Objetivo general: Describir las características clínicas, paraclínicas, evolución y respuesta a tratamiento de los pacientes con diagnóstico de epilepsia parcial continua.

Resultados: La distribución demográfica encontrada fue similar a la reportada en la literatura internacional, ya que se encontró en este estudio una proporción de H:M de 57.1% a 42.9%, afectando de manera similar a ambos sexos, así mismo la edad de diagnóstico a los 6 años. Dentro de los antecedentes, se encontró nuevamente una gran heterogeneidad; TCE leve, infección de vías respiratorias altas autolimitada, infección gastrointestinal, malformación congénita, historia familiar de epilepsia y en dos sin ningún antecedente de importancia, todos los pacientes fueron resistentes a tratamiento farmacológico, solo en tres de ellos, se realizó el tratamiento quirúrgico.

Conclusiones: Se encontró una similitud importante entre los descritos internacionales y esta muestra confirmando una vez más, que la EPC es una enfermedad progresiva e incapacitante, muy resistente a tratamiento farmacológico, sin embargo, a pesar de esto, es importante destacar la amplia diferencia en el abordaje y tratamiento de estos pacientes, encontrando solo en uno de ellos el abordaje completo y en tres de ellos, el tratamiento de elección (quirúrgico); por lo que es indispensable protocolizar el abordaje y tratamiento de los pacientes, ya que se ha comprobado la igualdad de semiología, evolución y respuesta a los tratamientos.

INTRODUCCION

La epilepsia parcial continua (EPC) es una enfermedad poco frecuente que afecta a 0.01 a 0.06 -1000,000 habitantes, si bien la incidencia es baja, el curso de la enfermedad es agresivo y hasta la fecha el tratamiento médico no ha demostrado cambiar el pronóstico de la enfermedad, llegándose en la mayoría de los casos a la hemisferectomía como tratamiento para disminuir la cantidad de crisis epilépticas. Siendo la corteza motora el sustrato anatómico de la enfermedad, la descripción fisiopatológica continua siendo difícil, y hasta el momento se cuenta solamente con teorías sobre su etiología, siendo la más aceptada la inmunológica (mímica molecular), neoplásica y tóxico-metabólico. (1)

La epilepsia parcial continua puede ser considerada el equivalente de un estatus convulsivo de crisis motoras parciales simples, presentándose principalmente como clónicas regulares o irregulares que estrictamente, en un inicio, afectan solo la mitad del cuerpo, ocurriendo como mínimo durante una hora y recurriendo en intervalos no mayores a 10 segundos. Es necesario distinguirla de una distonía mioclónica y de mioclonías provenientes del tallo. El diagnóstico es difícil, ya que el electroencefalograma (EEG) puede mostrar anormalidades focales, pero en otros pacientes, se puede presentar normal. (2)

La EPC puede resultar también de una anomalía estructural, causada por un evento isquémico, trauma, abscesos cerebrales, alteraciones de la migración neuronal y malformaciones vasculares. Hasta en un 50% de los casos las imágenes por Resonancia Magnética son normales, encontrándose así que puede deberse a lesiones estructurales (Síndrome de Kojevnicov) o a mediadores inmunológicos (Síndrome de Rasmussen). (3)

Según la descripción típica del síndrome de Rasmussen, las características clínicas, se presenta en la niñez o en la adolescencia temprana, con una edad media de presentación de 6 años, dentro de sus antecedentes de importancia, puede presentarse en algunos casos una historia previa de enfermedad febril, trivial y autolimitada reciente, también se ha encontrado historia de crisis febriles o un antecedente de trauma craneoencefálico no grave, sin embargo lo más frecuente es encontrar a un paciente previamente sano. El inicio es caracterizado en la mayoría de los casos por crisis focales, y en algunas de ellas, la minoría, el inicio de las crisis es precedido de hemiparesia lentamente progresiva, o aún más raramente, por distonía o atetosis hemicorporal, pérdida sensorial cortical, afasia (cuando el hemisferio afectado es el dominante) o deterioro cognitivo que se desarrollan y progresan con el curso de la enfermedad (4).

La historia natural de la enfermedad fue descrita por Oguni y colaboradores en 1992, al describir una serie de 48 pacientes, reconociendo en sus pacientes tres estadios; estadio **prodrómico**, que va desde los 6 meses a aproximadamente 8 años, las crisis se manifiestan con poca frecuencia y raramente una hemiparesia está presente. El estadio **agudo** que en una gran parte de los pacientes se presenta como la manifestación inicial, dura entre 4 a 8 meses y es caracterizado por crisis frecuentes, epilepsia parcial continua (en más de la mitad de los casos) y un deterioro neurológico rápido.

Finalmente el paciente entra en el tercer estadio, señalado como **residual**, con déficit neurológicos ya presentes pero estables y persistiendo con mucho menos frecuencia los eventos de crisis. La manifestación inicial del síndrome de Rasmussen son las crisis convulsivas, algunas de estas son generalizadas, clónicas y si bien disminuyen en frecuencia, se encuentran durante todo el trascurso de la enfermedad (5).

MARCO TEÓRICO

La primera descripción de un estatus epiléptico motor focal, fue realizada por Kojevnikov en 1894, describiendo en 4 pacientes una “encefalitis crónica”, siendo posteriormente más extensamente descrita en 1958 por Theodore Rasmussen (6)

La epilepsia parcial continua es una condición crónica y severa, que causa una encefalopatía epiléptica de causa desconocida, caracterizada por una hemi-atrofia cortical y crisis epilépticas parciales, motoras (clónicas) y continuas, acompañándose además de un deterioro neuropsicológico progresivo y hemiparesia. La edad de inicio descrita es entre 1 a 10 años de edad (pico de incidencia 6 años), ambos sexos se ven igualmente afectados, se estima una incidencia de 0.01 a 0.06 -1000,000 habitantes.

Típicamente afecta a niños sin historia previa de enfermedad, debutando generalmente con la presencia de una crisis tónico-clónica generalizada, crisis motora focal y en la minoría con la presencia de EPC como síntoma inicial, apareciendo está en la evolución de la enfermedad. El estatus epiléptico puede estar presente hasta en el 20% de los pacientes, se ha descrito hasta en el 50% de los casos tener antecedente de una infección de vías aéreas superiores banal, la cual precede en aproximadamente 6 meses a la primera crisis.

Inicialmente las crisis clónicas afectan un pequeño grupo muscular (pulgares, parpados, comisura bucal), siendo progresiva y afectando grandes regiones corporales, volviéndose errática, difusa y persistente, incluso durante el sueño (7).

La historia natural de la enfermedad presenta tres estadios; prodrómico, con crisis de poca frecuencia y raramente la hemiparesia está presente. El estadio agudo que en una gran parte de los pacientes se presenta como la manifestación inicial, es caracterizado por crisis frecuentes, epilepsia parcial continua (en más de la mitad de los casos) y un deterioro neurológico rápido. Tercer estadio, residual, con déficit neurológicos ya presentes y estables, discapacidad intelectual, hemiparesia fasciocorporal.

La etiología es desconocida, habiendo, hasta el momento solo teorías, la inmunológica la mas aceptada, los estudios de patología revelan un proceso inflamatorio, encontrando infiltrados de linfocitos T, reacción neuroglial y muerte neuronal, el cual es en un inicio localizado, que posteriormente progresa hasta volverse hemisférico.

En los estudios de imagen se encuentra una hemiatrofia cortical progresiva, la cual, usualmente inicia en la región temporoinsular, es unilateral y compromete también a la corteza perisilviana. Los estudios funcionales como SPECT y PET, demuestran hipoperfusión e hipometabolismo interictal del lado afectado, el cual es difuso, y mucho más marcado en la región temporoinsular. La detección de anticuerpos GluR3 son detectados en suero de algunos pacientes. Las muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR) se encuentran normal hasta en un 50% de los casos.

Los hallazgos por electroencefalograma (EEG) son diversos, pudiendo encontrarse en un trazo interictal un ritmo de base normal en el inicio de la enfermedad. Posteriormente se encuentran anomalías como ritmos focales lentos, con ondas delta de gran amplitud en un hemisferio, llegando a generalizarse en las etapas tardías de la enfermedad. Los grafoelementos fisiológicos como husos de sueño, ondas del vertex, ritmo alfa desaparecen en el lado afectado. El EEG ictal, es variable, iniciando con actividad epiléptica focal, posteriormente hemisférica, con brotes de actividad generalizada, excepcionalmente, el EEG ictal, permanecerá localizado, siendo lo más común la

progresión de la actividad epiléptica, presentando en estadios avanzados paroxismos generalizados frecuentes sin presentación clínica.

El pronóstico de estos pacientes es pobre, siendo una enfermedad progresiva, con crisis epilépticas muy frecuentes, y con un deterioro cognitivo y motor de moderado a severo.

El tratamiento con fármacos antiepilépticos es poco efectivo, generalmente llegando a la politerapia sin buenas respuestas, por lo que dramáticamente, en la gran mayoría de los pacientes, se llega al tratamiento quirúrgico, con sus riesgos y secuelas, además de demostrarse en la mayoría de las series reportadas, que la intervención quirúrgica temprana, genera mejores resultados (2).

ANTECEDENTES

La epilepsia parcial continua es una enfermedad poco frecuente, pero con un curso clínico agresivo en los pacientes afectados, descrita por primera vez por el Dr. Theodore Brown Rasmussen en 1958, se define clínicamente como “la presencia de crisis clónicas, focales, y continuas de origen cortical, usualmente de la parte distal de las extremidades, la duración de dichos eventos puede ser de horas, días o hasta meses (8).

Su fisiopatología y etiología ha sido causa de múltiples controversias, estudios como los realizados por, Obeso en 1985 y Shorvon en 1994, reportaron que el origen de las crisis epilépticas clónicas de estos pacientes se encuentra en la corteza y la subcorteza. En estos estudios se encontraron resultados similares al realizar EEG y electromiografía en pacientes del Reino Unido, en donde se estudió a un grupo de 36 pacientes, de entre 1 y 84 años, encontrándose crisis epilépticas en 72% de ellos, la forma de presentación más frecuente fueron las secundariamente generalizadas en un 62% y 44% presentaron alteraciones neurológicas (como síndrome piramidal, afasia o déficits cognitivos). Las crisis epilépticas clónicas se presentaron más frecuentemente en los miembros torácicos. La etiología no se logró dilucidar en 7 de los 36 pacientes, en el resto de los pacientes la causa más frecuentemente descrita fue Síndrome de Rasmussen en 7 casos y evento vascular cerebral en 5 casos, los hallazgos electroencefalográficos mostraron actividad focal en 22% de los pacientes, generalizada en 39% y normal en 17%.

Las anormalidades en neuroimagen se reportaron en 56% de los pacientes estudiados, 28% a nivel cortical, 8% alteración cortical y subcortical y 5% solo a nivel subcortical, 14% presentaban ya un daño hemisférico difuso cortical (7-8).

Estudios más recientes, han descrito no solo la etiología anatómica de los pacientes con EPC, sino también su fisiopatología, encontrándose dentro de las teorías más aceptadas el origen inmunológico, neoplásico o toxico-metabólico. En los estudios histopatológicos

se ha encontrado evidencia de infiltración perivascular de linfocitos, pérdida neuronal y formación de nódulos gliales, (3). Así mismo se ha ligado a la corteza motora como el origen de las crisis epilépticas. De acuerdo a estudios y definiciones ya concebidas por Thomas en 1977 y Obeso en 1985, los autores más recientes, han llegado a la conclusión de que la EPC se puede definir como; “Espasmos musculares clónicos regulares o irregulares que afectan limitadamente a una parte del cuerpo, algunas veces agravados por estimulación sensorial, que ocurren por un mínimo de una hora y que recurren en intervalos no mayores a 10 segundos” la conceptualización neurofisiológica ha sido complicada para los autores, refiriendo, al final, que es necesaria la demostración mediante EEG de un origen cortical. (9)

Las 3 series de pacientes con EPC disponibles son las de Thomas y cols en 1977 con 32 pacientes, Cockerell y cols en 1996 con 32 pacientes y la de Sinha y Satishchandra con 76 pacientes, en los cuales llama la atención las similitudes en la etiología, siendo en adultos los eventos vasculares las causas más frecuentes, y el Sx de Rasmussen la más claramente frecuente en niños, otras causas frecuentes son infecciones de SNC, neoplasias (gliomas, hemangioblastomas y linfomas) y desordenes metabólicos.

En cuanto a la semiología se han encontrado como los síntomas más frecuentes la combinación o la repetición de crisis clónicas, con hemiparesias, llegando menos frecuentemente a presentarse otras alteraciones como plejía de la extremidad afectada. El ejercicio y la estimulación sensorial exacerbaron dicha sintomatología. La localización de las crisis más frecuente fueron las extremidades torácicas, en segundo lugar cabeza, y menos frecuentemente extremidades pélvicas y tronco, se encontró en algunos pacientes crisis clónicas en todo un hemicuerpo, sin encontrarse una predilección del hemicuerpo izquierdo o derecho.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la gran heterogeneidad en los resultados en la EPC en los distintos estudios realizados a nivel mundial, es necesario realizar en la población del Hospital Infantil de México Federico Gómez un estudio que describa las características clínicas, demográficas, antecedentes personales patológicos, así como los resultados de estudios paraclínicos y respuesta a los distintos tratamientos en los pacientes con este diagnóstico, ya que se trata de una enfermedad de curso crónico, progresivo, incapacitante, en la cual no se cuenta aún con un protocolo de abordaje ni tratamiento establecido. Los estudios revisados, definen que se trata de una enfermedad fármaco-resistente y que se ha visto respuesta al tratamiento quirúrgico, el cual si bien no es curativo, disminuye en gran cantidad las secuelas motoras, el déficit cognitivo, y sobre todo, la progresión al hemisferio no involucrado en un inicio. En los pacientes, se encuentra que a pesar de tener el diagnóstico de EPC, se continúa el tratamiento farmacológico en espera de tiempo quirúrgico, el cual en muchos de los casos no se ha realizado debido a la falta de protocolización de abordaje y tratamiento de esta enfermedad.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son las características clínicas, paraclínicas, y la evolución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia parcial continua en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACION

Debido a la gran heterogeneidad de la presentación clínica, la evolución, la etiología y respuesta a diferentes tratamiento en los pacientes con EPC es necesario conocer las características electro-clínicas, los hallazgos en neuroimagen y la evolución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia parcial continua en la población.

Desde el punto de vista económico, el realizar un mal abordaje y un retraso en el diagnóstico general gastos inecesarios para el familiar y las instituciones, así mismo, el retrasar el tratamiento quirúrgico general altos gastos en tratamiento farmacológico al ser necesario administrar en general más de tres a cuatro medicamentos, aunado, claro, a la elevada incidencia de efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos, que si de por sí ya son importantes, dadas las interacciones medicamentos, al recibir politerapia, el riesgo de presentar estos es mucho mayor.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Describir las características clínicas, paraclínicas y la evolución de los pacientes con diagnóstico de epilepsia parcial continua.

Objetivos específicos

Realizar una base de datos de pacientes con EPC para futuras investigaciones.

Describir los principales diagnósticos nosológicos de los pacientes con EPC.

Describir los principales diagnósticos etiológicos de los pacientes con EPC.

Describir las características demográficas de los pacientes con EPC.

Describir los principales tratamientos y la respuesta a estos en los pacientes con PEC.

METODOLOGÍA.

Lugar.

El estudio se llevó a cabo en el Departamento de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, que es una Institución de tercer nivel que atiende a pacientes de diversos estados de la República.

Tipo de estudio.

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal.

Población.

Pacientes pediátricos, hombres y mujeres con el diagnóstico de EPC que fueron atendidos en el Departamento de Neurología del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 2002 a 2015

Muestra.

La muestra se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

Criterios de selección.**Criterios de inclusión.**

Pacientes pediátricos hombres y mujeres con los diagnósticos de EPC, Síndrome de Rasmussen y Síndrome de Kojevnickov.

Criterios de exclusión.

Pacientes con expedientes clínicos y de neuroimagen (EEG y resonancia magnética – RNM-) incompletos para los fines del estudio.

Descripción del estudio.

Se localizaron en el Archivo Clínico de la Institución los expedientes clínicos y de neuroimagen de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección. Se revisaron los expedientes, historias clínicas, EEG y RNM de los menores y los datos se recolectaron en una hoja diseñada para este estudio. En esta ficha se incluyeron las características demográficas, clínicas, los estudios paraclínicos, la evolución y respuesta a los tratamientos. (Anexo 1).

Plan de análisis estadístico.

Por medio del paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS, versión 20) se obtuvo una estadística descriptiva de todas las variables del estudio. Se calcularon las frecuencias, proporciones y medidas de tendencia central (mediana) cuando fue pertinente.

Aspectos éticos.

De acuerdo a lo establecido en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, en el artículo 17 fracción II, se considera al presente estudio de investigación sin riesgo, motivo por el cual no fue necesario obtener el consentimiento y/o asentimiento de participación.

Descripción de variables.

Variable	Definición	Tipo de variable	Categorías
Sexo.	Estado orgánico y funcional que distingue a los hombres de las mujeres.	Cualitativa nominal.	Femenino. Masculino.
Edad.	Tiempo vivido desde su nacimiento.	Cuantitativa discreta.	Años. Meses.
Antecedentes de importancia.	Eventos patológicos ocurridos previo al inicio de	Cualitativa nominal.	Ninguno. IVRA.

	los síntomas, así como enfermedades neurológicas presentes en la ascendencia del paciente.		Gastrointestinal. TCE. AHF. Congénita.
Edad al inicio de los síntomas.	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta la aparición de eventos clínicos relacionados directamente con la epilepsia parcial continua	Cuantitativa discreta.	Años. Meses.
Primer síntoma.	Primer evento clínico relacionado	Cualitativa nominal.	Crisis CTCG. Crisis parcial.
Edad al diagnóstico.	Tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma a la integración de los signos y síntomas de la epilepsia parcial continua.	Cuantitativa discreta.	Años. Meses.
Características de las crisis.	Descripción de la semiología de los eventos ictales	Cualitativa nominal.	
1er FAE utilizado.	Inicio del tratamiento farmacológico	Cualitativa nominal.	AVP. DFH. LVT. CBZ.
Respuesta al 1er FAE utilizado.	Control o mejoría de la semiología epiléptica	Cualitativa nominal.	Adecuada. Mala.
Otros FAEs utilizados.	Cualquier medicamento administrado al paciente	Cualitativa nominal.	AVP. DFH.

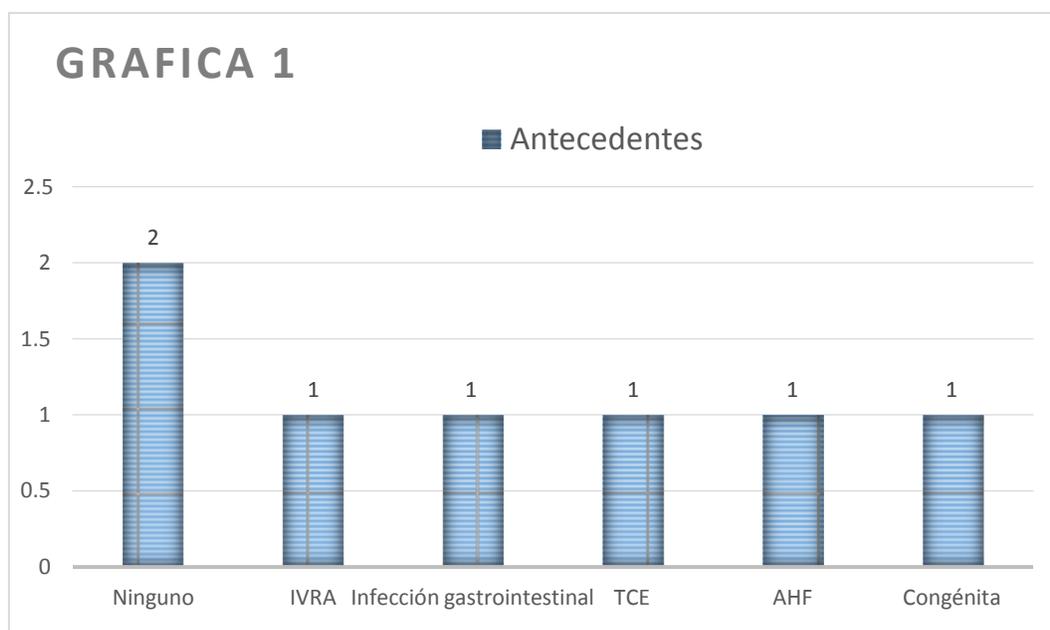
	para disminuir o controlar la semiología epiléptica		LVT. TPM. LMT. CBZ. OXC. Clonazepam. Esteroides. Gamma.
Total de FAEs utilizados.	Numero de fármacos utilizados	Cuantitativa discreta.	Número total.
Evolución.	Historía de la enfermedad, específicamente dirigida a la presencia, ausencia o empeoramiento de la sintomatología de la enfermedad	Cualitativa nominal.	Progresiva. Estable.
PL	Procedimiento médico donde se extrae una muestra de líquido cefalorraquídeo para analizarse	Cualitativa nominal.	No tiene. Normal. Anormal.
TAC.	Imágenes obtenidas mediante tomógrafo del HIMFG	Cualitativa nominal.	No tiene. Normal. Anormal.
RNM	Imágenes obtenidas mediante resonador magnético del HIMFG	Cualitativa nominal.	No tiene. Normal. Anormal.
EEG	Trazo obtenido mediante electroencefalógrafo y	Cualitativa nominal.	No tiene. Normal.

	programa STELLATE		Anormal.
Otros estudios	Realización de paraclínicos añadidos al protocolo de epilepsia parcial continua, dentro de estos determinación de GLU-R2 y R3, SPECT.	Cualitativa nominal.	No tiene. Normal. Anormal.
Sintomatología nerológica acompañante.	Presencia de déficit neuroológica asociada directamente con epilepsia parcial continua	Cualitativa nominal.	Ninguna. Hemiparesia. CTCG. PCI. Afasia. Discapacidad intelectual. Parestesias. Otras.
Etiología.	Definición de la causa principal de la epilepsia parcial continua	Cualitativa nominal.	Desconocida. Infecciosa. Vascular. AMN.
Tratamiento definitivo.	Tratamiento empleado al momento de la revisión de expedientes	Cualitativa nominal.	FAEs. Quirúrgico.
Diagnóstico definitivo.	Determinación de los signos, síntomas y resultados de paraclínicos para englobar a los pacientes en Sx de Rasmussen o Sx de Kojevnikov	Cualitativa nominal.	Rasmussen Kojevnikov.

RESULTADOS

El estudio demográfico mostró una proporción entre sexo masculino y femenino de 42.9 para el sexo masculino y 57.1% para el femenino (n=3 a 4), encontrando una afectación similar entre ambos sexos. La aparición del primer síntoma se encontró entre los 10 meses a los 9 años (mediana cuatro años), con una edad al diagnóstico entre uno y 9 años (mediada 6 años), por lo que, el tiempo transcurrido entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico fue en promedio de 1 año 3 meses.

Dentro de los antecedentes de importancia, se encontraron; infección de vías respiratorias altas, infección gastrointestinal (ambas banales y autolimitadas), traumatismo craneoencefálico leve-moderado, síndrome dismórfico al nacimiento e historia familiar positiva para epilepsia en la tía materna de uno de los pacientes, en dos de ellos no se encontraron antecedentes patológicos, hereditarios ni traumáticos, la distribución de dichos antecedentes se encontró de la siguiente manera:



El primer síntoma fue en el 100% de los pacientes crisis epilépticas, en el 72% (n=5) fueron de características tonico-clonico generalizadas, y en un 28% (n=2) parciales simples. El primer farmaco utilizado fue el Valproato de Mg en un 71.4% (n=5), seguido del DFH y la Carbamacepina con un 14.3% (n=1) cada uno.

Así mismo, el farmaco más utilizado fue el Valproato de Mg, en el 100% de los pacientes (n=7), se guido de Levetiracetam y Topiramato en un 71.4% (n=5), DFH y Carbamacepina en un 42.9% (n=3), Lamotrigina, Oxcarbamacepina y Clonacepam, se utilizo en el 28.6% de los pacientes (n=2), el empleo de otras terapias farmacologicas fueron; esteroideo a base de prednisona en cuatro pacientes (57.1%) y de Gammaglobulina en un paciente (14.3%). El 100% (n=7) de los pacientes recibieron al menos 4 farmacos antiepilépticos distintos, y, el 42.9% (n=3), recibieron 6 farmacos distintos. La respuesta farmacologica, tanto ante el primer farmaco, como a la politerapia fue mala en el 100% (n=7), observandose un curso clínico agresivo, progresivo, resistente a farmacoterapia. La evolución clínica muestra resistencia a farmacoterapia, progresión de la enfermedad y presencia de secuelas motoras desde moderadas a graves, y secuelas cognitivas importantes, en el 28.6% de los pacientes (n=2), se encontró una evolución más estable, sin embargo, aún así, presentan secuelas motoras, la evolución de los pacientes con EPC en este estudio se resume en la tabla 1.

TABLA 1. PRESENTACION CLINICA DE LOS PACIENTES CON EPC

No. de paciente	Primer síntoma	Características de las crisis	Respuesta a monoterapia farmacológica	Evolución de la enfermedad	Tx definitivo	Sintomatología acompañante (secuelas) en Última	Dx definitivo
1	CTCG	CCC hemicorporal Izq CTCG	Mala	Progresiva	CT	HPE Izq, CTCG, DI	Kojevnícov
2	CPS, MS, Izq	CCC hemicorporal Izq CTCG	Mala	Progresiva	HFF y DA brazo anterior y posterior de capsula interna	HPD Izq, CTCG, DI	Rasmussen
3	CPS MS, Der	CCC hemicorporal Der CTCGT	Mala	Progresiva	AVP 30mgkgd LVT 40mgkgd	HPE Der, CTCG, DI	Rasmussen
4	CTCG	CCC hemicorporal Der CTCG con automatismos (parpadeo)	Mala	Estable	AVP 30mgkgd TPM 8 mgkgd	HPE y parestesias hemicorporales Der, CTCG,	Rasmussen
5	CTCG	CCC MS Der	Mala	Progresiva	LVT 50mgkgd AVP 48mgkgd	HPE Der, CTCG, DI	Kojevnícov
6	CTCG	CCC MI Izq	Mala	Estable	LVT 60mgkgd CLZ 0.2mgkgd AVP 30mgkgd	HPE Izq	Rasmussen
7	CTCG	CCC hemicorporal Der Crisis hemifaciales Der CTCG	Mala	Progresiva	CT LVT 50mgkgd AVP 48mgkgd	HPE Der, CTCG	Rasmussen

CCC; Crisis clónicas continuas, CPS; Crisis parcial simple, CTCG; Crisis tónico-clónicas generalizadas HPE; Hemiparesia espástica, HPD; Hemiparesia distónica, DI; Discapacidad intelectual, MS; Miembro superior, MI; Miembro inferior, Izq; Izquierdo, Der; Derecho

LVT; Levetiracetam, AVP; Valproato de magnesio, CBZ; Carbamazepina, CLZ; Clonazepam, TPM; Topiramato, PDS; Prednisona, HFF; Hemisferectomía funcional, DA; Desafrentación, CT; Callosotomía

En las características paraclínicas, se encontró, en primer lugar, que solo en 1 paciente (14.3%), se realizó el estudio de abordaje completo, se realizó punción lumbar con toma de líquido cefalorraquídeo en el 71.4% (n=5), se reportó normal en 57.1% (n=4) y positivo para PCR de Herpes virus en 14.3% (n=1). La TAC se realizó en el 42.9% (n=3), el 100% de ellas anormales, la RNM se realizó en 85.7% (n=6), el 100% reportadas como anormales.

El electroencefalograma se realizó en el 100% (n=7) de los pacientes, y se reportó anormal en el 100% (n=7), el hallazgo electroencefalográfico más frecuentemente encontrado fue la asimetría inter-hemisférica y la disfunción del hemisferio afectado, en el 100% (n=7) de los electroencefalogramas. Se observó en el seguimiento por electroencefalograma, que la presencia de grafoelementos epilépticos, es progresiva, en los estudios de control más tardíos, se encontró actividad epiléptica bilateral, los grafoelementos epilépticos más frecuentemente encontrados fueron onda-lenta en el 57.1% (n=4) de los pacientes, seguido de punta-onda lenta y polipunta-onda lenta en el 28.6% (n=2). Se determinó mediante el estudio de electroencefalografía en el 57.1% (n=4) estado epiléptico parcial continuo.

Solo en el 14.3% (n=1) de los pacientes, se realizó la biopsia cerebral, la cual, reportó los cambios característicos de Sx de Rasmussen. El SPECT se realizó en 28.6% (n=2), reportándose anormal. La evolución paraclínica de los pacientes se detalla en la tabla No. 2

TABLA 2

EVOLUCION PARACLINICA DE LOS PACIENTES CON EPC

No. de paciente	PL	TAC	RNM	EEG	OTROS ESTUDIOS
1	NL	Infarto parietal Der	Zona hiperintensa frontoparietal, gliosis periventricular, atrofia hemisferio Der	1-OL 2.5Hz FC Der, Eclx relacionados a actividad 2- POL hemisféricas Izq y FC Der independientes, Eclx parcial continuo Izq	ANCA's, ANA's, antiacuaporinas, anticadiolipinas negativos
2	NL	1. Hipodensidad parieto-temporal Der 2- Cambios postQx	Atrofia hemisférica, gliosis y encefalomalacia frontotemporal Der, perdida de la morfología de los nucleos de la base Der por cambios Qx	1-AEP Der intermitente a continua, actividad delta polimorfa Der, correlaciona con movimientos clónicos de hemicara Izq 2-AEP continua en hemisferio Der OA, OL cuadrantes posteriores, patrones de reclutamiento con ondas rítmicas de 4hz Der	1-Bandas oligoclonales negativas 2-SPECT perfusión disminuida hemisferio Der 3-Biopsia lóbulo temporal derecho, infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y neutrófilos, gliosis acentuada, Encefalitis de Rassmussen
3	-	Atrofia 27emisférica, hipodensidad parietooccipital, dilatación exvacuo del sistema ventricular Izq.	-	Asimetría interhemisferica brotes continuos de OL y PPOL, sugerente de estado epiléptico parcial continuo Izq	1-LCR búsqueda de GLUR2/R3 negativa 2-SPECT Disminución de la perfusión del hemisferio Izq
4	NL	-	Atrofia cortical, áreas hiperintensas subcorticales Izq	Disfunción severa hemisférica Izq, AEP entremezclada	-
5	PCR Herpes (+)	-	Atrofia cortical, zonas de sangrado subcortical antiguas, hiperintensidades en núcleos de la base bilateral, atrofia cerebelosa Der	1-OA FC Izq, actividad basal theta-delta generalizada, actividad epiléptica leve en regiones FC bilateral 2-AEP FC Der, multiples eventos ictales de tipo parcial motora con marcha Jacksoniana compatible con epilepsia parcial continua de Kozhevnicov	-
6	-	-	-	1-AEP continua FC Der, correlaciona con actividad clónica en miembro inferior Izq, estado epiléptico parcial continuo 2-AEP continua FC Der correlaciona con actividad clónica en miembro inferior Izq, estado epiléptico parcial continuo	-
7	NL	-	Atrofia cortical de lóbulo temporal y giro hipocampal Izq, espectroscopia esclerosis mesial temporal bilateral, predominio Izq	AEP moderada FC Izq. Asimetría y asincronia interhemisferica	-

PL; Punción lumbar, TAC; Tomografía Axial Computarizada, RNM; Resonancia magnética, EEG; Electroencefalograma, SPECT; Tomografía por emisión de positrón único, AEP; Actividad epileptiforme, FC; Frontocentral, OA; Onda-aguda, OL; Onda-lenta, POL; Punta-onda-lenta, PPOL; Polipunta-Onda-lenta Izq; Izquierda, Der; derecha, Eclx; Evento clínico, NL; Normal, (-); No se realizó

La etiología se reportó desconocida en el 85.7% (n=6) y solo en el 14.3% (n=1) se logró determinar una causa de base vascular para la enfermedad.

El diagnóstico definitivo fue Sx de Rasmussen en el 71.4% (n=5) y de Sx de Kojevnikov en el 28.6% (n=2).

DISCUSIÓN

La distribución demográfica encontrada fue similar a la reportada en la literatura internacional, ya que se encontró en este estudio una proporción de H:M de 57.1% a 42.9%, afectando de manera similar a ambos sexos; así mismo, la edad de diagnóstico a los 6 años, es exactamente la misma descrita en la literatura (1,8,9). La edad de inicio de síntomas fue entre 10 meses a 9 años, con una mediana de 4 años 7 meses, encontrando que el tiempo de aparición de los primeros síntomas, al tiempo de diagnósticos es de aproximadamente 1 año 3 meses. Dentro de los antecedentes, se encontró nuevamente, como lo descrito en las tres series de casos citadas en esta tesis, una gran heterogeneidad, encontrándose antecedentes como; TCE leve, infección de vías respiratorias altas autolimitada, infección gastrointestinal, malformación congénita, historia familiar de epilepsia y en dos de los pacientes incluidos en el estudio (28%), no contaban con ningún antecedente de importancia asociado al inicio de los síntomas. La presentación y evolución de los pacientes, concuerda con lo ya descrito, encontrando como primer síntoma a las crisis tónico-clónicas generalizadas en cinco de ellos (71.4%) y crisis parciales simples en dos (28.6%), es progresiva, agresiva y resistente a tratamiento en general, provocando déficit neurológico importante, que van desde la presencia de hemiparesia corporal (presente en el 100% de los pacientes), hasta la presencia de déficit intelectual grave (43%). Fue de llamar la atención, que en uno de los pacientes, se encontró a la hemiparesia corporal como único déficit neurológico (14%), sugiriendo, que se encontraba en la primera fase de la enfermedad en este momento; sin embargo, hace falta el seguimiento a largo plazo de este paciente para confirmar la evolución descrita. Los siete pacientes presentaron, además de la epilepsia parcial continua, crisis tónico-clónicas generalizadas en algún momento de su evolución,

igualmente coincidiendo con lo descrito en la historia natural de la enfermedad. Las características de la epilepsia parcial continua son, en el 100% de los pacientes, caracterizada por crisis clónicas, parciales simples, en cinco de ellos (71.4%) hemicorporales, y en dos (28.6%) solo en una extremidad, en uno de ellos miembro superior derecho, y el otro inferior izquierdo. No hay una clara predilección por lado afectado, siendo el derecho en 4 (57.1%) e izquierdo en 3 (42.9%) de los pacientes.

Los hallazgos por TAC y RNM son claramente igual a los descritos en la literatura, encontrando una atrofia cortical contralateral al hemicuerpo afectado, en dos (28.6%) de ellos, se dictamino el diagnóstico de Síndrome de Kojevnicov, y en los cinco casos restantes (71.4%) Síndrome de Rasmussen,

En los casos en los que se dictamino Síndrome de Kojevnicov (casos 1 y 5) se encontró una etiología vascular clara, siendo en el caso No 1 un infarto parietal derecho, y en el caso No 5, hemorragia subcortical bilateral secundaria a una neuroinfección por virus Herpes (confirmada mediante PCR en LCR).

Los hallazgos electroencefalograficos mostraron en el 100% de los pacientes una asimetría interhemisferica, con disfunción del hemisferio afectado y actividad epiléptica desde intermitente a continua. Se observó en las descripciones de EEG, que la actividad epiléptica a través del tiempo era progresiva, encontrándose actividad epileptiforme (ondas agudas, ondas lentas, Punta-onda lenta, Polipunta-onda lenta y en uno de ellos patrón de reclutamiento). Se encontró además, un correlato clínico-electrico en 100% de los pacientes. En cuatro de ellos (58%) se dictamino desde el estudio de EEG, estado epiléptico parcial continuo.

Es notoria la diferencia en el abordaje de los pacientes, encontrándose solo en uno de los siete pacientes, el abordaje indicado en la literatura de forma completa, contando el

paciente del caso No 2 con imágenes por TAC y RNM, EEG de inicio y seguimiento, realización de SPECT y realización de biopsia, la cual describió tejido cerebral que mostró leptomeninges con vasos congestivos de paredes irregulares y gruesas. Infiltrado inflamatorio linfoplasmocitario y neutrófilos, nódulos microgliales en la zona profunda de la sustancia gris y sustancia blanca, reportándose en la conclusión de estudio patológico Encefalitis de Rasmussen, dichos hallazgos histopatológicos, concordantes con los descritos en los antecedentes de este estudio. Uno de los pacientes (caso No 3) contó con toma de LCR para determinación de Antocuerpos Anti-GLUR2/R3 (negativa), descrito dentro del protocolo de abordaje debido a que se ha encontrado la presencia de estos anticuerpos en las series internacionales positivas, como mediador de la respuesta inmune; sin embargo, este paciente no contó con RNM, SPECT, ni biopsia, como parte del resto de su abordaje. El resto de pacientes, no contó con biopsia, Antocuerpos Anti-GLUR2/R3, ni SPECT, encontrándose por ello un abordaje incompleto.

La respuesta farmacológica fue prácticamente nula, encontrando que los pacientes cursaban con piliterapia farmacológica importante, desde tres (14%) hasta seis (43%) fármacos antiepilépticos, sin lograr controlar los síntomas. El fármaco más utilizado fue el AVP (en el 100% de los pacientes), siendo este, igualmente el fármaco de primera línea en la mayoría de los casos (71% de los casos), seguido de LVT y TPM (71% cada uno). Llamó la atención, que, contrario a lo descrito en las series internacionales (6,8,9), el tratamiento quirúrgico solo fue realizado en tres de los siete pacientes de esta serie (42%), dos de ellos, solo callosotomía, y en uno de ellos la hemisferectomía más desafrentación de la capsula interna, procedimiento de elección descrito en la literatura internacional.

CONCLUSIONES.

Las proporciones demográficas, los hallazgos clínicos, la evolución y la respuesta farmacológica nula en los pacientes de este estudio, fue igual a lo descrito en la literatura internacional, al igual que los resultados de estudios paraclínicos (TAC, RNM, EEG, PL, Biopsia, SPECT). Se encontró una similitud importante entre los descrito internacionalmente y la población estudiada, Se confirmó una vez más, que la EPC es una enfermedad progresiva e incapacitante, muy resistente a tratamiento farmacológico, sin embargo, a pesar de esto, es importante destacar la amplia diferencia en el abordaje y tratamiento de los pacientes, encontrando solo en uno de ellos el abordaje completo, y en tres de ellos, el tratamiento de elección (quirúrgico), por lo que es indispensable protocolizar el abordaje y tratamiento de los pacientes, ya que se ha comprobado la igualdad de semiología, evolución y respuesta a tratamientos.

CRONOGRAMA.

	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
Revisión de archivos y extracción de aquellos con Dx de EPC								
Revisión de expedientes e historias clínicas								
Revisión de estudios de EGG y neuroimágen								
Concentración de datos en hoja de recolección de datos y realización de cálculos estadísticos y demográficos								
Revisión y entrega de tesis								

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Christian GB, Christian EE. Epilepsia partialis continua: semiology and differential diagnoses. Rev Epileptic Disord Germany 2008.
- 2.- CP Panayiotopoulos. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. Springer Healthcare Ltd. 2010.
- 3.- Dulac, O, Lasseigne M, Sarnat HB. Handbook of Clinical Neurology. Pediatric Neurology Elsevier 3rd Ed. 2013.
- 4.- Pellock JM, Blaise FD, Bourgeois. Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy. Demos Medical Publishing, 3rd ed. 2008.
- 5.- Elaine W, Cascino GD, Gidal BE (associate editors). Wyllie's treatment of epilepsy: principles and practice. Lippincott Williams & Wilkin, 5th ed. 2011.
- 6.- Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen V, et al. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen Encephalitis a European Consensus Statement: Rev. Brain 2005.
- 7.- Mowzoon N, Flemming KD. Neurology board review : an illustrated study guide. Mayo Clinic, 2007.
- 8.- Cockerell OC, Rothwell J, Thompson M, Shorvon SD. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advances, Brain 1996; 119: 393-407.
- 9.- Varadkar S, Bien CG, Kruse CA, Pardo CA, Vincent A, Mathern GW, et al. Rasmussen's encephalitis: clinical features, pathobiology, and treatment advance. Lancet Neurol 2014; 13: 195-20.

ANEXO

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON EPILEPSIA PARCIAL CONTINUA.

PACIENTE: _____

SEXO:	Fem. Masc.
EDAD: (años y meses).	___ años ___ meses.
Antecedente de importancia:	Ninguno. IVRA. Gastrointestinal. TCE. AHF. Congénita.
Edad al inicio de los síntomas: (años y meses).	___ años ___ meses.
1er síntoma:	CTCG. C parcial.
Edad al Dx:	___ años ___ meses.
Características de las crisis: (topografía, tipo de crisis, crisis acompañantes).	
1er FAE utilizado:	AVP. DFH. LVT. CBZ.
Respuesta a 1er FAE:	Adecuada. Mala.
Otros fármacos utilizados:	AVP. DFH. LVT. CBZ. TPM. LMT. OXC. Clonazepam. Esteroides. Gamma.
Total FAEs utilizados:	
Evolución:	Progresiva. Estable.
PL:	Normal. Anormal. No tiene.
TAC:	Normal. Anormal. No tiene.
RNM:	Normal. Anormal. No tiene.
EEG:	Normal. Anormal. No tiene.
Otros estudios:	Normal. Anormal. No tiene.
Sintomatología neurológica acompañante:	Ninguna. Hemiparesia. CTCG. PCI. Afasia. Discapacidad intelectual. Parestesias. Otras.
Etiología:	Desconocida. Infecciosa. Vascular. AMN.
Tx definitivo:	FAEs. Qx.
Dx definitivo:	Rasmussen. Kojevnokov.

REGISTRO: _____