

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA CMN LA RAZA

DELEGACION 2 NORTE CIUDAD DE MEXICO  
-----

Título:

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE EPILEPSIA REFRACTARIA A  
TRATAMIENTO EN LA POBLACION DE NEUROLOGIA PEDIATRICA DE LA  
UMAE DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"  
DEL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**Investigador principal**

Dr. Martin Arturo Silva Ramírez

**Investigador colaborador**

**Médico residente**

Dr. Miguel Ángel Rosas Contreras

CD. DE MEXICO, JULIO 2018



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.

**Investigador Principal**

Dr. Martin Arturo Silva Ramírez

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

DIRECCIÓN: AV JACARANDAS Y VALLEJO S/N COLONIA LA RAZA.

TELEFONO: 57245900 EXT:23464

CORREO: neuro\_marturosilva@yahoo.com

**Investigador colaborador****Médico residente**

Dr. Miguel Ángel Rosas Contreras

ADSCRIPCIÓN: UMAE HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

DIRECCIÓN: AV JACARANDAS Y VALLEJO S/N COLONIA LA RAZA.

TELEFONO: 57245900 EXT:23464

CORREO: Dr.rosascontreras@hotmail.com

CARACTERISTICAS CLINICAS DE EPILEPSIA REFRACTARIA A  
TRATAMIENTO EN LA POBLACION DE NEUROLOGIA PEDIATRICA DE LA  
UMAE DEL CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA" DEL HOSPITAL  
GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

INDICE	PAGINA
RESUMEN .....	5
I.MARCO TEORICO .....	7
Planteamiento del problema .....	33
Justificación .....	34
Pregunta de investigación .....	35
Hipótesis .....	36
Objetivos .....	37
II. MATERIAL Y METODOS .....	38
Descripción General del estudio .....	38
Criterios de inclusión .....	39
Criterios de exclusión .....	39
Criterios de eliminación .....	39
Definición de variables .....	40
Operacionalización de las variables .....	40
III. ORGANZACION DE LA INVESTIGACION	
Recursos y financiamiento .....	42
Aspectos estadísticos .....	42
Aspectos éticos .....	43
Análisis de resultados .....	44
Discusión .....	55
Conclusiones .....	57
IV. BIBLIOGRAFIA .....	58
V. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	61

RESUMEN: “CARACTERISTICAS CLINICAS DE EPILEPSIA REFRACTARIA A TRATAMIENTO EN LA POBLACION DE NEUROLOGIA PEDIATRICA DE LA UMAE DEL CENTRO MEDICO NACIONAL “LA RAZA” DEL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

INTRODUCCION: La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes solo detrás de la cefalea. A lo largo del tiempo se han realizado una serie de clasificaciones en un intento por su mejor entendimiento, por lo que en el año 2010 la Liga internacional contra la epilepsia (ILAE) informa el concepto de epilepsia refractaria, definida como aquella situación en la cual no se logra el periodo libre de crisis a pesar del uso de 2 o más fármacos adecuadamente seleccionados y en dosis correcta. Se considera que aproximadamente 25 al 30% de pacientes con epilepsia cumplen criterios para ser considerados portadores de epilepsia refractaria, las causas de refractariedad son variadas, desde genéticas, estructurales, secuelas de encefalopatía hipoxico - isquemica, síndromes como Lennox Gastaut, Síndrome de West, etc.<sup>3</sup> El manejo de estos pacientes requiere de un equipo multidisciplinario, donde intervienen el pediatra, neurólogos, rehabilitación, neurocirugía, ya que se requiere de combinaciones de fármacos, uso de dispositivos implantables, manejo dietético, incluso uso de cirugía. El pronóstico de estos pacientes es menos benéfico que el de pacientes sin epilepsia

refractaria, ya que tienen una morbimortalidad más acentuada, lo cual conlleva a que su abordaje incluya un manejo más complejo y a pesar de ello algunos pacientes no logren el control de las crisis.

**OBJETIVO:** Describir las características clínicas en la población de neurología pediátrica con el diagnóstico de epilepsia refractaria a tratamiento del hospital general Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza.

**MATERIAL Y METODOS: UNIVERSO DE ESTUDIO:** Pacientes con edad entre 0 a 16 años, con diagnóstico de epilepsia y epilepsia refractaria, confirmada de manera clínica y con criterios de la ILAE. Se incluirán los expedientes de todos los pacientes diagnosticados de epilepsia entre los años 2013-2018

## I. MARCO TEORICO

Epilepsia según The International League Against Epilepsy (ILAE), se define como aquella enfermedad del cerebro que se caracteriza por: 1. Al menos dos ataques no provocados que ocurren con > 24 h de diferencia, 2. Una convulsión no provocada (o refleja) y una probabilidad de recurrencia de convulsiones adicionales (al menos 60%) similar al que se presenta después de dos convulsiones no provocadas, que se producen en los próximos 10 años. 3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico. (1)

La epilepsia es un problema de salud pública a nivel mundial. Se estima que en el mundo hay entre 2.7 y 41.3 personas con epilepsia por cada 1 000 en riesgo de padecerla. (2) Es una enfermedad que afecta a cincuenta millones de personas a nivel mundial y se estima que hay entre 16 y 51 casos nuevos de epilepsia por cada 100,000 personas cada año (3)

Se calcula que por lo menos 15% de la población puede tener una crisis convulsiva durante su vida (2), sin que esto represente por sí mismo el diagnóstico de epilepsia, ya que aproximadamente de todos los episodios convulsivos solo el 50% puede enlazar con los criterios establecidos de epilepsia y el resto obedece a otras causas, ya sea metabólicas, hipertermia, traumatismos, embarazo, infecciones, etc.

Una cifra aceptada por la OMS es de 7 enfermos por cada 1000 personas a nivel mundial, lo que da como resultado un aproximado de 40 a 50 millones de pacientes con epilepsia en sus diferentes variedades, sin embargo, en países latinoamericanos se reportan cifras de hasta 14 a 57 personas por cada 1000, lo cual contrasta con las cifras de la OMS. (2)

De estos 40 millones de pacientes reconocidos por la OMS, se calcula que solo 6 millones reciben un tratamiento médico adecuado, de los 34 millones restantes solo 18% consumen medicamentos antiepilépticos. (2)

Algunos estudios epidemiológicos en México respecto a prevalencia en la población pediátrica, con datos reportados por la OPS, detectaron cifras de 18 por cada 1000 pacientes en edad pediátrica, (2).



## **DEFINICION DE EPILEPSIA**

La epilepsia es la condición clínica crónica, recurrente, asociada a una descarga sincrónica anormal excitatoria neuronal por disfunción o por daño estructural. Una crisis epiléptica suele manifestarse de manera similar en cada paciente, con un evento que tiene un patrón estereotipado, de duración breve (por lo general de menos de 2 min) e impredecible en su presentación (2) (aunque podría ser facilitado por el desvelo, la ingesta de alcohol, la menstruación o dejar de tomar la medicación, entre otros factores).

La liga internacional contra la epilepsia (ILAE), define en su último consenso de 2014 a la epilepsia como una condición clínica caracterizada por:

- 1.- Al menos dos crisis no provocadas o reflejas que ocurren en un plazo superior a 24 hrs.
- 2.- Una crisis epiléptica no provocada o refleja y un riesgo de presentar una nueva crisis, similar al derivado tras tener dos crisis no provocadas (de al menos, un 60% de probabilidad de recurrencia en los próximos 10 años)
- 3.- Cuando se diagnostica un síndrome epiléptico.

\*Crisis no provocadas son aquellas en las que no existe una causa aguda responsable de la crisis, como conmoción craneal, fiebre, infecciones o hipoglucemias. Factores que implican alta probabilidad de recurrencia (ictus, infección crónica o traumatismo no agudo) (4)

## **CLASIFICACION DE LA EPILEPSIA**

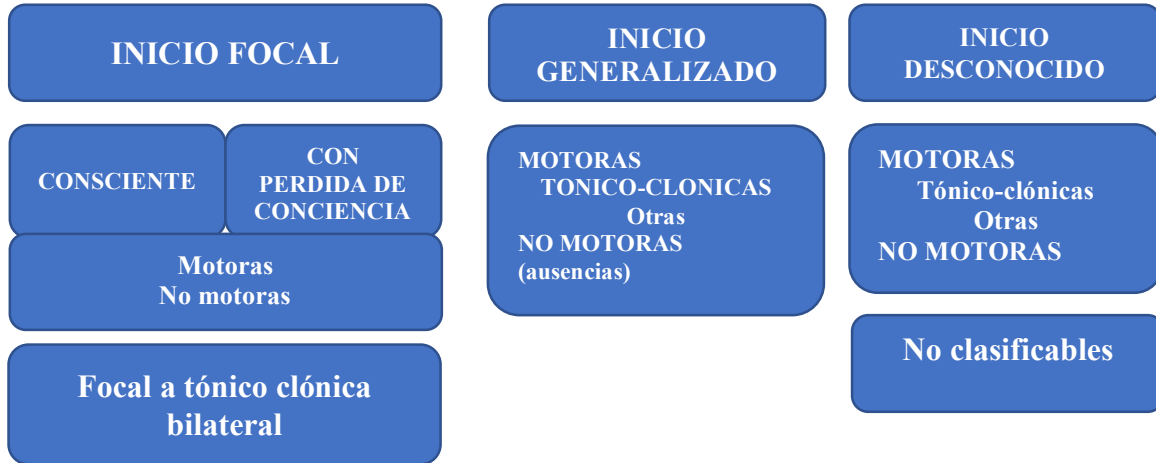
Desde la primera clasificación de epilepsia en 1981 por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), a lo largo de los años se han realizado una serie de actualizaciones a la clasificación original, estos cambios obedecen a los avances en el conocimiento de la fisiopatología, pruebas diagnósticas, avances en investigación y además en un intento de realizar una clasificación más práctica para poder analizar de una manera superficial o profundizar en el estudio de las crisis epilépticas.

Las diferentes modificaciones realizadas surgieron en los años 1989, 2001, 2010, 2017. La nueva clasificación tiene 2 versiones, una abreviada y otra extendida, el uso de una de otra dependerá del abordaje que se pueda realizar al paciente, pudiéndose utilizar en lugares con escasos recursos para el abordaje, ya que está compuesta por diferentes niveles, tomando en cuenta además comorbilidades y diferentes etiologías.

Las crisis se pueden dividir en tres tipos: con inicio focal, generalizado o de inicio desconocido. Las crisis de inicio focal pueden diagnosticarse con o sin pérdida de conciencia, con inicio motor o no. Por otra parte, las crisis de inicio generalizado

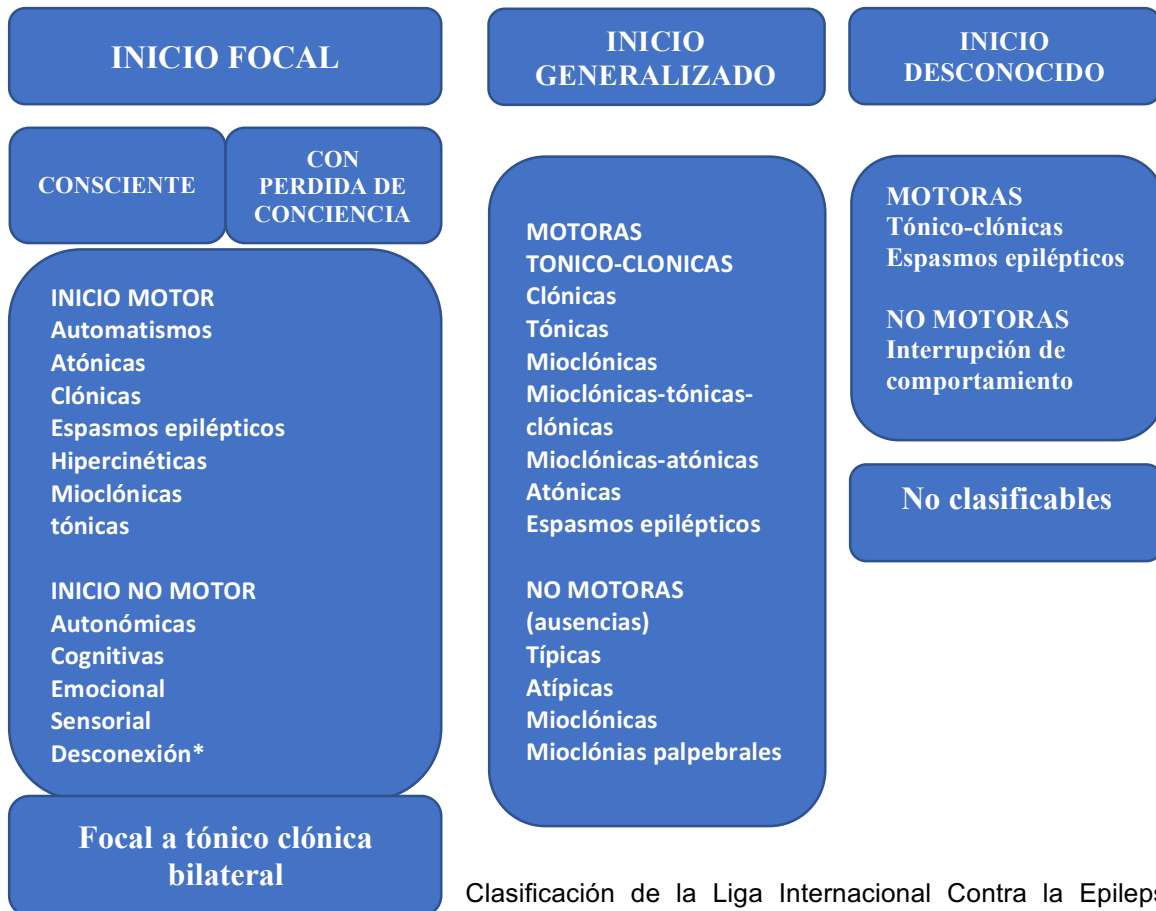
pueden ser motoras o no motoras (ausencias), al igual que las de inicio desconocido. (5)

### CLASIFICACION DE LOS TIPOS DE CRISIS VERSION BASICA 1

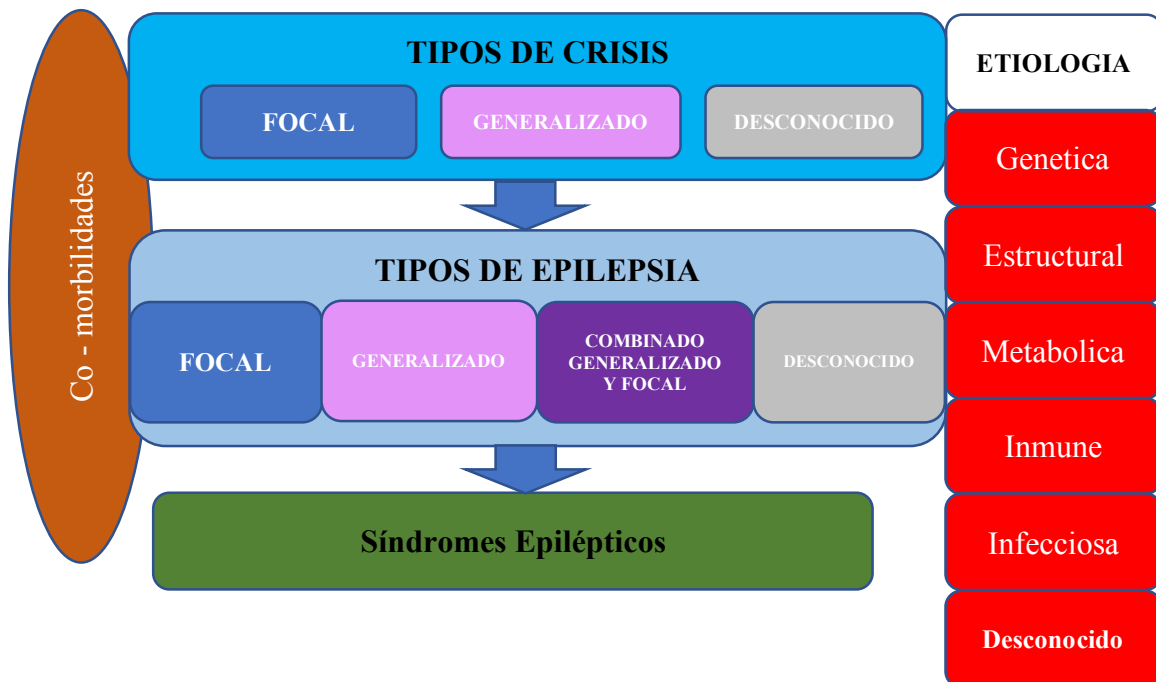


Clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) 2017. (5)

### CLASIFICACION DE LOS TIPOS DE CRISIS VERSION EXPANDIDA



Clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) 2017.(5)



Tomado de: ILAE Classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. (20)

Otro aspecto importante además de clasificar el tipo de epilepsia, es valorar al paciente de acuerdo a la respuesta terapéutica, para ello la ILAE publica en 2010 una serie de conceptos que permiten identificar a los pacientes en 1 de 2 grupos; Epilepsia respondedora a drogas y epilepsia resistente a drogas.

**Epilepsia respondedora a drogas:** Epilepsia en la cual el paciente recibe un régimen actual de drogas antiepilépticas y se encuentra libre de crisis por un tiempo mínimo de tres veces el periodo más largo pre-intervención sin crisis o al menos 12 meses sin crisis, lo que sea más largo.

**Epilepsia resistente a drogas:** Falla de adecuados esquemas de 2 medicamentos tolerados, apropiadamente elegidos, y usados con dosis adecuadas, ya sea como monoterapia o combinados, para llevar a periodo sostenido libre de crisis.

**Periodo sostenido libre de crisis:** Sin presencia de cualquier tipo de crisis por al menos 12 meses o 3 veces el periodo más largo interconvulsivo pretratamiento, lo que sea más largo. (6)

### Mecanismos de la Epileptogénesis

Las últimas décadas del siglo XX y los primeros años del XXI han marcado avances significativos en la comprensión de los mecanismos que dan origen a las crisis epilépticas. El desarrollo constante de la inmunología, la bioquímica, la genética molecular, la neurofisiología experimental y las técnicas de neuroimagen

han revolucionado la epileptología de manera general, a pesar de lo cual queda mucho campo por descifrar y mucho por hondar en lo relativo a la epileptogénesis.

La epileptogénesis es el proceso mediante el cual una estructura normal se convierte en hiperexcitable hasta el punto de producir espontáneamente crisis epilépticas. Con una visión amplia deben incluirse en el concepto las causas de las epilepsias, ya bien sean genéticas o adquiridas, el proceso por el cual tras una estimulación repetitiva e intensa se origina un foco epiléptico, la formación de un foco secundario a partir de un foco primario y los mecanismos por los cuales un foco recluta neuronas normales en un fenómeno de sincronización y propagación de la descarga que provoca la crisis. (7)

Al nivel celular existe un estrecho equilibrio entre excitación-inhibición, cada neurona está dotada de corrientes de membranas voltaje-dependientes de calcio y sodio, sobre todo en las dendritas, cuyo fin es potenciar entradas sinápticas de baja amplitud. Estas corrientes despolarizantes están equilibradas por corrientes dependientes de canales potasio y calcio voltaje-dependientes que controlan el potencial de membrana e impiden que la célula nerviosa se despolarice de forma anormal.

El problema básico en la epilepsia radica en cómo y por qué se produce una alteración súbita y transitoria de la actividad cerebral desencadenada por la descarga rítmica y sincrónica de poblaciones neuronales, sustrato patogénico del fenómeno epiléptico. (7)

Los circuitos neuronales, sobre todo en la corteza cerebral, hipocampo y núcleos amigdalinos, presentan una extraordinaria divergencia de conexiones excitadoras, de tal suerte que una neurona entra en contacto con múltiples neuronas. Estos circuitos poseen un gran número de conexiones excitadoras recíprocas, tal número de conexiones excitadoras requiere a su vez de un control exacto. Este control es ejercido por neuronas de axón corto, (proyección local), e interneuronas que utilizan el GABA como neurotransmisor. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. Las neuronas excitadoras por su parte utilizan como neurotransmisor el ácido glutámico, que es el principal transmisor excitador. (7)

## **NEUROTRANSMISORES**

### **SISTEMA GABERGICO**

El ácido gammaaminobutírico es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central (SNC). El sistema gabérgico se encuentra ampliamente extendido por el SNC, y se estima que del 30 al 50 % de las sinapsis cerebrales son gabérgicas. El GABA cerebral se distribuye en 2 compartimentos; uno grande que forma parte del metabolismo intermediario y otro más pequeño que integra el sistema neurotransmisor. (7)

El GABA es liberado al espacio sináptico mediante un mecanismo dependiente de calcio. En ocasiones los transportadores encargados de recaptar el GABA funcionan en sentido inverso, liberando este en el espacio extracelular. Este mecanismo es dependiente de calcio, se activa cuando existe isquemia o una intensa actividad neuronal, situaciones estas que provocan un aumento del sodio intracelular y la despolarización celular. La liberación de GABA por inversión del transportador es fundamental en el mantenimiento del tono inhibitorio y en la supresión de la actividad epiléptica. (7)

El GABA produce un efecto inhibitor, el cual tiene 2 componentes: uno rápido que se produce por la activación del canal del cloro asociado al receptor GABA A, el cual deja entrar cloro al interior de la célula, y origina hiperpolarización y un componente lento que se debe a la apertura de los canales de potasio mediado por la acción del receptor GABA B. (7)

La acción antiepiléptica del GABA se ha planteado que es producida por diferentes mecanismos:

1. Inhibición de la liberación del glutámico por un efecto sobre los receptores GABA B presinápticos.
2. Inhibición de estructuras desinhibidoras como la sustancia nigra, que facilita la generalización de las crisis por inhibición del tono inhibitor talámico o por inhibición de la vía inhibitoria colículo superior-corteza.
3. Repleción de los depósitos que mejora la epilepsia cuando se debe a un déficit de GABA.
4. Efecto depresor inespecífico que evita el reclutamiento de neuronas no epilépticas en la fase propagación de la descarga

La facilitación del tono gabérgico en el receptor GABA A puede conseguirse con fármacos que actúan por fijación al sitio benzodiazepinas (diazepam, clonazepam, clobazam), facilitando la acción del GABA por fijación al sitio barbitúrico-fenobarbital- y facilita la acción del GABA por fijación en el sitio neuroesteroideo (ganaxolona) o en otros sitios como ocurre con el topiramato y el felbamato. (7)

El receptor GABAB está ligado a una proteína G y se encuentra constituido por 2 isoformas: GABABR1 y GABABR2.

Este receptor está localizado presináptica y postsinápticamente y se encuentra acoplado a proteína G que activan canales de potasio voltaje-dependientes que hiperpolarizan la neurona.

La acción del GABA finaliza cuando este es re-captado a la glía y a la neurona mediante transportadores ligados al sodio y al cloro (7)

## SISTEMA GLUTAMÉRGICO

El glutámato es el más importante neurotransmisor excitador del SNC. Su papel en la patogenia de algunas formas de epilepsia ha sido bien establecido, pero tal como ocurre con el GABA, solamente del 20 al 30 % de la elevada concentración de glutámico cerebral actúa como neurotransmisor.

Los receptores glutamérgicos pertenecen a una superfamilia de receptores entre ellos se encuentran: el receptor NMDA, el receptor AMPA, el receptor KA y el receptor metabotrofo.

El receptor NMDA está constituido por 5 subunidades que forman un canal sodio-calcio. El glutámico solo activa el canal del calcio del receptor NMDA cuando la neurona se ha despolarizado parcialmente desplazando a los iones magnesio

El aumento del tono glutamérgico es convulsionante y su disminución suele ser anticonvulsionante. La reducción del tono glutamérgico en el receptor NMDA puede conseguirse antagonizando competitivamente la acción del glutámico sobre el receptor.

El canal del sodio del receptor AMPA participa en la transmisión normal del estímulo excitador. El receptor AMPA está formado por las unidades peptídicas, GLUR-A, GLUR-B, GLUR-C Y GLUR-D. Se han descrito varias alteraciones en algunas subunidades que permiten la entrada de calcio, lo que resulta importante en la epileptogénesis.

El canal del sodio del receptor KA tiene similitud al AMPA, existen 2 tipos de receptores KA: receptores de baja afinidad y de alta afinidad Se ha sugerido que la activación patológica crónica de las neuronas motoras mediante receptores no NMDA podría provocar la destrucción de las neuronas por excitotoxicidad. El descubrimiento del papel del receptor KA en la epilepsia ha permitido el desarrollo de nuevos FAE que antagonizan este receptor. Ejemplo de un FAE de este tipo es el topiramato.

La acción del glutámico finaliza por recaptación a la neurona a través del transportador de aminoácidos excitadores y a la glía, mediante el transportador de glutámico y glutámico aspártico. Este proceso de recaptación es fundamental para evitar niveles altos en el espacio sináptico y para reponer el glutámico en la terminación nerviosa. Durante una crisis prolongada puede disminuir su eficacia o invertirse la dirección de estos transportadores, aumentando la liberación de glutámico.

El glutámico que es recaptado en la glía es transformado en glutamina por la acción de la glutamina sintetasa o a alfa-cetoglutarato mediante la acción de la oxalacetato transaminasa o la glutamato deshidrogenasa. Tanto la glutamina como el alfa-cetoglutarato pueden pasar de la glía a la terminación glutamérgica, participando de nuevo en la síntesis de glutámico. (7)

## **SISTEMA AMINERGICO**

Las neuronas noradrenérgicas del SNC se encuentran situadas en el mesencéfalo caudal, la protuberancia y bulbo. Otro sistema se encuentra en el locus ceruleus y se dirige al cerebelo, corteza cerebral y al hipocampo. Este sistema es el que tiene importancia en el control y modulación de las descargas epilépticas. Una disminución del tono noradrenérgico favorece la aparición de las crisis epilépticas. (7)

## **SISTEMA DOPAMINAMINERGICO**

El sistema dopaminérgico impresiona ser menos importante que el noradrenérgico en la generación de crisis, sin embargo, se ha demostrado que los agonistas dopaminérgicos D2 resultan eficaces en la epilepsia fotosensible, tanto en animales como en los humanos. (7)

## **SISTEMA SEROTONINERGICO**

Las neuronas serotoninérgicas desempeñan una función inhibitoria en el origen de las crisis epilépticas. En el sistema nervioso central los cuerpos de las neuronas serotoninérgicas se encuentran en el bulbo raquídeo, de donde parten proyecciones hacia la médula espinal. Un segundo grupo, de mayor importancia para el control de la actividad epiléptica se encuentra en los núcleos del rafe en la porción superior del tronco cerebral de donde parten axones que se proyectan hacia el hipotálamo, cuerpo geniculado lateral, la amígdala, el hipocampo, globus pálido y corteza cerebral. (7)

## **SISTEMA COLINERGICO**

La actividad colinérgica posee un efecto excitador y facilitador de la epileptogénesis. La acetilcolina es el éster acético de la colina.

Los agonistas colinérgicos provocan convulsiones, en tanto los antagonistas muscarínicos, como la atropina, retrasan el desarrollo. En enfermos con epilepsia temporal refractaria al tratamiento se ha observado en el foco cortical un ligero aumento de neuronas colinérgicas

Los receptores nicotínicos desempeñan fundamentalmente un papel neuromodulador en el SNC. Dan origen a un potencial local, que cuando es de suficiente intensidad, provoca la apertura de los canales de sodio voltaje dependientes. (7)

## **Oxido nítrico**

El óxido nítrico es un gas inorgánico, permeable, difusible, con gran capacidad reactiva y constituye la primera de una clase de sustancias moduladoras. En situaciones fisiológicas actúa como un mensajero neuronal. Se sintetiza en el tejido nervioso por la sintetasa neuronal.

El óxido nítrico actúa transinápticamente y aumenta la liberación presináptica de glutamato, lo que sugiere que el óxido nítrico puede ser su mediador. (7)

## Purinas

La adenosina es un neuromodulador que actúa sobre el receptor A1 acoplado a una proteína G, y activa canales de potasio voltaje dependientes. El ATP tiene cierta acción excitadora por estimulación de los receptores P2x, pero pasa rápidamente a adenosina que tiene efecto inhibitorio. Postsinápticamente hiperpolariza la membrana celular, mientras que presinápticamente reduce la liberación de neurotransmisores, fundamentalmente el glutámico. El nivel de adenosina se eleva

después de unos segundos del comienzo de las crisis, por lo que se ha sugerido que esta puede ser un anticonvulsivo endógeno que actuaría limitando la intensidad y extensión de la descarga epiléptica. (7)

## **Mecanismos de las epilepsias**

Los problemas fundamentales que estudian los modelos experimentales están dirigidos hacia 4 elementos principales:

1. El mecanismo de generación de la punta interictal.
2. El mecanismo de inicio de la descarga epiléptica.
3. El mecanismo por el cual la actividad epiléptica queda circunscrita o se generaliza y se sincroniza.
4. El mecanismo de formación de focos secundarios. (7)

### **Mecanismo de producción de la punta interictal**

La punta interictal se expresa en el electroencefalograma cuando un grupo de neuronas se despolariza de forma sincronizada y origina una salva de potenciales de acción. Esta actividad no da origen a manifestaciones clínicas. Es un marcador que señala la existencia de una actividad excesiva neuronal en un área determinada. Es la forma más elemental de una descarga paroxística.

La despolarización intracelular de gran amplitud se conoce como despolarización paroxística y es seguida por una hiperpolarización que se observa en el electroencefalograma como la onda que sigue a la descarga de la punta. En la mayoría de los grupos neuronales estudiados la despolarización paroxística corresponde a un enorme potencial sináptico excitador mediado por glutámico y aspartato. A la despolarización causada por el potencial sináptico excitador se le suma la activación de corrientes de membranas voltaje dependientes, fundamentalmente de sodio y calcio. La hiperpolarización que sigue a la despolarización es originada por corrientes sinápticas gabérgicas y por corrientes



intrínsecas a la neurona, esencialmente de potasio voltaje dependiente y de potasio-calcio dependientes.

Esta hiperpolarización es de gran importancia, pues evita la aparición de crisis a partir de las puntas interictales. El desarrollo de crisis a partir de descargas interictales está asociado a la desaparición progresiva de la hiperpolarización que sigue a la despolarización. La aparición de puntas interictales de variada morfología

y la presencia de estas en individuos sanos hace que no se pueda simplificar la interpretación de su naturaleza. (7)

### **Mecanismos de inicio de la descarga epiléptica**

El inicio de una crisis epiléptica puede ir precedida o no por una descarga interictal. Con relativa frecuencia el inicio de una descarga epiléptica no es más que un aumento en la amplitud y duración de la actividad interictal, acompañada de manifestaciones clínicas. En los casos en que existe actividad interictal puede ocurrir que las crisis se originen eléctrica y anatómicamente en el mismo sitio donde se produce la actividad interictal. En otras ocasiones no está bien determinada la relación entre actividad interictal y las crisis.

Se ha propuesto la depresión dependiente de la frecuencia de las sinapsis inhibitorias gabérgicas y la potenciación dependiente de la frecuencia de las sinapsis excitatorias glutamérgicas que se presentan en la mayoría de los circuitos neuronales del cerebro. Estas modificaciones en la eficacia sináptica producidas por la actividad interictal llevaría a una situación crítica, en el cual el desequilibrio entre excitación- inhibición origina la actividad paroxística sincrónica que caracteriza a las crisis. (7)

### **Sincronización de las crisis**

Las epilepsias se caracterizan por la capacidad de ciertas neuronas de producir cambios paroxísticos de despolarización (CPD). Estos CPD se inician con una despolarización de la neurona que responde con una salva de potenciales de acción de alta frecuencia, acompañados de una despolarización mantenida y suelen ir seguidos de una hiperpolarización de la neurona que finalmente vuelve a su potencial de reposo.

El inicio de la descarga se atribuye a la activación de los canales de sodio asociados a receptores glutamérgicos KA o AMPA, lo cual provoca una entrada rápida de sodio al interior de la célula, la que se despolariza. La despolarización mantenida y la descarga de frecuencia rápida se atribuyen a estimulación de receptores glutamérgicos NMDA que producen una entrada lenta de calcio, así como a corrientes de calcio voltaje dependientes.

La hiperpolarización que sigue a la despolarización sostenida tiene un componente rápido por activación de los canales de cloro de receptores GABA A y un componente lento que se debe a la activación de canales de potasio

voltaje dependiente asociados a receptores GABA B, que en condiciones normales evita la extensión de la descarga.

La sincronización neuronal durante las puntas interictales y las crisis se deben a la existencia de conexiones excitadoras recurrentes, sin embargo, otros mecanismos suelen intervenir, entre ellos están: 1. Acoplamiento eléctrico entre neuronas. 2. Cambios en las concentraciones extracelulares de iones. 3. Activación antidrómica de axones que pasan o terminan en el foco epiléptico. 4. Liberación difusa de neuromoduladores. 5. Interacciones efápticas, es decir por inducción a través del espacio extracelular. (7)

### **Formación del foco secundario**

La actividad repetida en el foco inicial, tal como fue sugerido por Penfield, causa modificaciones permanentes en la excitabilidad en estructuras dianas. La formación de focos secundarios como consecuencia de una actividad interictal sostenida en un foco primario, ha sido demostrada en la corteza cerebral y el sistema límbico. (7)

### **Mecanismos por los cuales se producen las epilepsias adquiridas**

Los mecanismos que intervienen en una convulsión aguda producida por un estímulo eléctrico o un agente convulsionante son diferentes, de igual manera, los mecanismos que intervienen en las convulsiones agudas que se observan tras una agresión, como un traumatismo o ictus, son distintos de los que provocan la aparición de crisis epilépticas posteriormente.

Durante el período de latencia se producen cambios funcionales y estructurales en el cerebro que originan una inestabilidad de la hiperexcitabilidad que provocan las crisis. Existen lesiones mayores del SNC que causan crisis epilépticas por sí mismas, tales como, los traumas prenatales graves (hemorragia periventricular), los traumatismos craneoencefálicos penetrantes con coma, los tumores cerebrales, las encefalitis y meningitis bacterianas, las enfermedades cerebrovasculares y otras. (7)

Por otro lado, los cambios en las sinapsis, la activación de los genes de respuesta rápida, la expresión de nuevas proteínas, hacen que la epileptogénesis transitoria se haga permanente. (7)

Las crisis repetidas conllevan una serie de modificaciones funcionales y estructurales en el tejido nervioso, las cuales lo vuelven más hiperexcitable y por ende con más potencial a desarrollar actividad paroxística que se traduce en crisis epilépticas, tales cambios son:

a) Liberación de glutámico que activa los receptores NMDA

b) Aumento del nivel del  $Ca^{++}$  intracelular

- c) Apoptosis y muerte celular en el hilio del hipocampo que induce ramificación de las fibras musgosas hipocampales y esclerosis del hipocampo
- d) Ramificación de las fibras musgosas y otros cambios hipocampales que aumentan los circuitos excitadores. (7)

En general se produce un aumento del tono glutamérgico y una disminución del tono gabérgico. El aumento del tono glutamérgico obedece a una ramificación de las fibras musgosas, un aumento de las concentraciones de glutámico, un aumento de la sensibilidad de los receptores NMDA, y un cambio en la configuración del receptor AMPA.

La disminución del tono gabérgico ocurre por una pérdida de interneuronas inhibitoras y receptores gabérgicos, pero fundamentalmente obedece a cambios en la composición de los receptores que los hace menos sensibles a las benzodiazepinas.

En las epilepsias que se desarrollan como consecuencias de lesiones localizadas, tales como infecciones, tumores, cicatrices, etc.; no suele observarse un estado hipometabólico ni existen alteraciones estructurales, por lo que las crisis quizá sean consecuencia de un estado de hiperexcitabilidad que no requiera de una reorganización estructural

### **Mecanismos de las crisis en las epilepsias genéticas**

Las epilepsias primarias o idiopáticas, tanto generalizadas como localizadas parecen tener un sustrato genético, ya sea monogénico o poligénico. También algunas epilepsias pueden ser secundarias a alteraciones genéticas que provocan displasias o alteraciones metabólicas neuronales.

Hasta la fecha se han descrito más de 20 locus en diversos cromosomas, cuyas mutaciones constituyen el sustrato de las epilepsias idiopáticas y algunas epilepsias secundarias.

Gran parte de las anomalías genéticas de las epilepsias idiopáticas son canalopatías, que afectan a genes relacionados con la estructura y función de canales iónicos voltajedependientes o asociados a neurotransmisores.

Entre las epilepsias originadas por canalopatías se encuentran: la epilepsia benigna neonatal, en la cual está alterado el canal de potasio voltajedependiente, la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus donde el canal del sodio voltajedependiente es el implicado.

Además de las canalopatías existen otras causas importantes de epilepsias de origen genético, tales como, las mutaciones que ocasionan anomalías de la migración neuronal o alteraciones degenerativas. Las alteraciones de la migración neuronal pueden tener una causa genética o intrauterina. (7)

## **Bases celulares de la epileptogénesis**

Las principales regiones del cerebro estudiadas como posibles focos epileptógenos son fundamentalmente la corteza neocorteza cerebral y el hipocampo, que, además son las regiones que de manera común son objeto de cirugía en el caso de epilepsia susceptible de tratamiento quirúrgico, otra región involucrada en la generación de las epilepsias es la amígdala.

Las epilepsias parciales son consecuencias de la actividad paroxística de áreas circunscritas de la corteza cerebral. Se define como un área epileptógena a aquellas regiones del cerebro que son necesarias y suficientes para originar una actividad epiléptica y cuya eliminación o desconexión resulta necesaria para la eliminación completa de los ataques.

Se han reconocido 2 tipos de zonas epileptogénicas: la zona epiléptogénica primaria y la zona epileptogénica secundaria. La zona epileptogénica primaria es aquella donde la actividad epiléptica se inicia por primera vez. La zona epileptógena secundaria es la región del cerebro que origina actividad epiléptica independiente de la Zona epileptogénica primaria como consecuencia de la actividad epiléptica proyectada desde la zona primaria. (7)

Honavar y Meldrum, (7) encontraron que las principales lesiones primarias eran: esclerosis mesial, trastornos de la migración neuronal, malformaciones vasculares, neoplasmas, cicatrices inflamatorias, traumáticas e hipóxicas-isquémicas. Como es conocido en la corteza cerebral existen 2 tipos fundamentales de neuronas: las neuronas de proyección y las interneuronas.

Las células de proyección y en particular las piramidales son las principales fuentes de las sinapsis excitatorias y responsables del origen de la actividad epileptogénica. Por su parte, las interneuronas gabérgicas son los elementos fundamentales de los circuitos inhibidores que controlan la actividad de las células de proyección.

### **Inflamación y Epilepsia Refractaria**

Una teoría señala que la inflamación periférica y en sistema nervioso contribuye al establecimiento y mantenimiento de la epilepsia y de esta manera contribuir al desarrollo de resistencia a tratamiento.

Esto se demuestra ya que pacientes quienes cursan con procesos de tipo inflamatorio a nivel sistémico o con daño específico a sistema nervioso son más susceptibles a desarrollar epilepsia y su variante con resistencia a fármacos, esto se ha identificado en estudios patológicos de pacientes con encefalitis de Rasmussen, donde se han hallado anticuerpos, linfocitos T citotóxicos activados, activación de microglia y astrocitos, activación de células NK. De la misma manera

en pacientes con epilepsia se han encontrado auto anticuerpos circulantes, como en encefalitis límbica, enfermedad de Batten y la propia encefalitis de Rasmussen. La evidencia demuestra que en los pacientes con epilepsia existe un fenómeno neuroinflamatorio asociado, con sobreexpresión de genes de quimiocinas, citocinas proinflamatorias, activación de microglia y astrocitos, activación de receptores tipo Toll, esta activación de citoquinas promueve la hiperexcitabilidad neuronal, generación de daño citotóxico, promoviendo la epileptogénesis o mantenimiento de las crisis y pérdida de la integridad de la barrera hematoencefálica.

Los pacientes con patologías que cursan con un proceso inflamatorio periférico reflejan esta actividad inflamatoria al reportar aumento en mediadores inflamatorios en suero y líquido cefalorraquídeo.

Asociado a estas evidencias también se ha demostrado que al controlar el proceso inflamatorio con medicación esteroidea o gammaglobulina los pacientes con epilepsia asociada a fenómenos autoinmunes, no autoinmunes y patologías periféricas han mostrado mejoría en su control epiléptico, la estimulación del nervio vago se asocia a mejora del control de las crisis al tener en teoría efecto antiinflamatorio a nivel periférico. (8)

Comprendido el concepto de epilepsia, la clasificación de los diferentes tipos de crisis, así como de la respuesta terapéutica y las pruebas científicas disponibles hasta el momento del sustrato fisiopatológico de la epileptogénesis, toca detallar y revisar las características respecto al grupo de pacientes subclasificados con epilepsia refractaria o resistente a medicamentos.

### **Epilepsia refractaria a tratamiento**

La epilepsia refractaria como es definida por la ILAE en su consenso del 2010, (6) como aquella situación en la cual se produce el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir ausencia mantenida de crisis.

Se considera ausencia mantenida de crisis un periodo mínimo de 12 meses o en caso de crisis muy esporádicas, un periodo de al menos el triple al mayor intervalo intercrisis pretratamiento, escogiéndose el que sea mayor de ellos. (9)

Afecta a un cuarto de la población de pacientes con epilepsia, otros autores refieren un 30% de pacientes quienes no entran en remisión o control de sus crisis, como consecuencia hay mayor riesgo de muerte prematura, traumatismo y/o alteraciones psicosociales, estatus epiléptico, hospitalizaciones frecuentes, así como calidad de vida reducida.

Antes de catalogar a un paciente dentro de este diagnóstico, es primordial corroborar que cumpla con los requisitos de la definición, ya que hasta un 25% de

los pacientes tiene pseudodiagnostico de epilepsia, confundiendo habitualmente el diagnostico con sincopes, pseudocrisis o trastornos del sueño. (10)

Una vez corroborado el diagnostico, se deben considerar factores que pueden dificultar el control de la epilepsia aun cuando se ha iniciado el manejo médico, ya que un paciente puede estar clasificado como no respondedor a drogas y que esto obedezca a otras causas, dichos factores como lo mencionan López et al.<sup>10</sup> incumplimiento terapéutico, privación del sueño, enfermedades intercurrentes, alcohol, cambios hormonales e interacciones farmacológicas, esto último con especial interés, ya que algunos fármacos eficaces para determinados tipos de crisis epilépticas, pueden agravar otros tipos. (10)

**Tabla 1** Fármacos antiepilépticos que inducen un aumento de la frecuencia de crisis o agravan un determinado tipo de epilepsia

Tipo de crisis/síndrome	CBZ	OXC	PHT	PGB	LTG	VPA	GBP	VGB	TGB	BZD
Ausencias	↑↑↑	↑	↑↑↑			↑	↑	↑↑	↑	
Mioclónias	↑↑↑	↑	↑↑↑	↑↑↑	↑		↑	↑	↑	
Epilepsia mioclónica juvenil	↑↑	↑	↑↑		↑					
S. Lennox-Gastaut	↑↑	↑	↑↑		↑		↑	↑↑		↑↑
Epilepsia rolándica	↑↑				↑	↑				
S. Dravet	↑				↑↑			↑		
S. Landau-Kleffner	↑		↑							
Punta-onda continua durante el sueño	↑		↑							

BZD: benzodicepinas; CBZ: carbamazepina; GBP: gabapentina; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PGB: pregabalina; PHT: fenitoína; TGB: tiagabina; VGB: vigabatrina; VPA: ácido valproico.  
 No se dispone de información suficiente de los últimos FAE: lacosamida (LCM), esticarbacepina (ESL), retigabina (RTG), perampampanel (PER).  
 Potencial para el agravamiento: ↑limitado; ↑↑moderado; ↑↑↑ significativo.

Tomado de: López F, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología*.2015; 30 (7): 439 – 446.

### Factores de Riesgo

Existen factores que aumentan el riesgo de que un paciente tenga un mal control de su enfermedad y por lo tanto sea más vulnerable de desarrollar epilepsia refractaria, a continuación, algunos de ellos:

Edad menor a 1 año, epilepsia sintomática, retraso mental o global del neurodesarrollo, neuroimagen patológica, frecuencia alta de crisis, crisis semanales antes del tratamiento o durante el primer año del mismo, alteraciones psiquiátricas, epilepsia focal. (19)

Otros autores mencionan como factores de riesgo los siguientes:

Comienzo precoz antes de los 3 años de edad, signos de encefalopatía, antecedente de crisis febriles atípicas, asociación de varios tipos de crisis, generalización de las crisis, gran frecuencia inicial de crisis, crisis con pérdida del estado de alerta, cambios en electroencefalograma como; actividad de fondo anormal y asimétrica, anomalías lentas focales, anomalías multifocales en el primer año de vida, anomalías difusas durante el sueño y vigilia, aplanamiento del trazado y descargas durante el sueño. (11)

Algunos síndromes epilépticos se asocian casi de manera invariable con epilepsia refractaria, tal es el caso de la epilepsia de presentación neonatal no benigna,

síndrome de Dravet, síndrome de West, síndrome de Lennox Gastaut epilepsia con crisis migrantes malignas del lactante, epilepsias asociadas a hamartomas hipotalámicos, encefalitis de Rasmussen y el síndrome de Kojevnikov tipo2, displasias corticales, algunos síndromes neurocutáneos, tumores cerebrales y esclerosis del hipocampo. (11)

Berg et al, (12) realizaron un estudio de seguimiento de 30 meses de 599 niños con epilepsia recién diagnosticada, posterior a este tiempo hallaron que los pacientes con epilepsia idiopática fueron asociados a bajo riesgo de refractariedad con un 1.7%, a diferencia de los pacientes con epilepsia sintomática generalizada en los cuales el riesgo fue de 55%.

Factores como lo son displasias corticales, esclerosis del hipocampo, epilepsia focal son asociados a escasa respuesta terapéutica. Por otro lado, un hallazgo constante en diversos estudios es que aquellos pacientes que no responden de manera adecuada al primer fármaco administrado, tienen mucha más posibilidad de tener escasa respuesta en el control de la epilepsia al agregar un segundo medicamento.

## ETIOLOGIA

La epilepsia en su origen es tan variada como lo son sus manifestaciones clínicas, la población pediátrica tiene como causas de epilepsia distintas etiologías, atiendo a la clasificación más reciente de la ILAE, se pueden clasificar en genéticas, por ejemplo, el síndrome de Dravet, estructurales (esclerosis tuberosa), infecciones (neurocisticercosis), metabólicas (déficit de transportador de glucosa), inmunológica (Encefalitis de Rasmussen) y desconocida.

Una manera práctica de entender la etiología de la epilepsia en edad pediátrica es tener conocimiento de los diferentes diagnósticos de epilepsia a las diferentes edades, como se señala a continuación, señalando que la clasificación es realizada con base en un criterio de evolución a lo largo del tiempo y no de etiología, es importante mencionar que de los siguientes síndromes o tipos de epilepsia mencionados, solo algunos de ellos representan mayor posibilidad de ser refractarios a manejo, ya que aunado al diagnóstico de epilepsia se deben tomar en cuenta los factores de riesgo asociados a epilepsia resistente a medicamentos.

### SINDROMES EPILEPTICOS Y OTROS TIPOS DE EPILEPSIA DE ACUERDO A LA EDAD.

<b>PERIODO NEONATAL</b>
Crisis Benignas Neonatales Epilepsia Neonatal Familiar Benigna Encefalopatía Mioclonica Temprana Síndrome De Ohtahara
<b>LACTANTE (Inicio antes de los 2 años)</b>
Crisis Febriles Crisis Febriles Plus Epilepsia De La Infancia Con Crisis Focales Migratorias

Síndrome De West Epilepsia Mioclonica En La Infancia Epilepsia Infantil Benigna Epilepsia Infantil Familiar Benigna Síndrome De Dravet Encefalopatía Mioclonica En Desordenes No Progresivos
<b>Preescolar y escolar</b>
Crisis Febriles Crisis Febriles Plus Epilepsia Occipital De La Infancia con Inicio Temprano (Tipo Panayiotopoulos) Epilepsia Con Crisis Mioclonicas Atónicas Epilepsia Benigna Con Espigas Centrotemporales Epilepsia Nocturna Del Lóbulo Frontal Autosómica Dominante Epilepsia Occipital De La Infancia De Inicio Tardío (Tipo Gastaut) Epilepsia De Ausencia En La Infancia Epilepsia Con Ausencias Mioclonicas Síndrome De Lennox – Gastaut Encefalopatía Epiléptica Con Puntas Y Ondas Continuas Durante El Sueño Síndrome De Landau – Kleffner
<b>Adolescente y adulto</b>
Epilepsia De Ausencia Juvenil Epilepsia Mioclonica Juvenil Epilepsia Con Crisis Tónico Clónicos Generalizados Epilepsia Autosómica Dominante Con Características Auditivas Otras Epilepsias Familiares Del Lóbulo Temporal
<b>Síndromes de epilepsia familiar</b>
Epilepsia familiar focal con focos variables Epilepsia genética con convulsiones febriles plus

Adaptado de: Christian M, Wirrel E. ILAE Classification of seizures and epilepsy. (21)

## MECANISMOS HIPOTETICOS DE REFRACTARIEDAD A TRATAMIENTO

Se considera que los mecanismos de resistencia a drogas son variables y multifactoriales de acuerdo a la causa de base y, en teoría al sitio de acción de los fármacos, jugando una especial característica la edad, ya que en edad pediátrica se observan menos probabilidades de tasas libres de crisis. (3)

La investigación desarrollada en los últimos años brinda poco a poco la evidencia de los múltiples mecanismos por los cuales se desarrolla la epilepsia refractaria, existen una serie de mecanismos que se han descubierto como generadores de resistencia farmacológica, entre ellos destacan:

La variabilidad del genoma genera polimorfismos que se traducen en alteraciones del metabolismo de fármacos, alteración de los blancos terapéuticos o cambio en la actividad de transportadores de fármacos.

Mecanismos relacionados a la enfermedad, esto puede incluir la etiología de la enfermedad, progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento, alteraciones estructurales, alteraciones en los blancos terapéuticos o alteraciones en la biodisponibilidad a nivel cerebral.



Mecanismos relacionados a fármacos: pérdida de la eficacia terapéutica, inducción de metabolismo enzimático de los fármacos, inducción de sobreexpresión de transportadores farmacológicos o inefectividad de los mecanismos de acción de los fármacos. (13)

A nivel celular se han descrito hipótesis de los mecanismos por los cuales se desarrolla resistencia a fármacos antiepilépticos, considerándose de esta manera 3 escenarios que pueden contribuir a la ineficacia y al descontrol de las crisis epilépticas.

### **Escenario 1: Hipótesis del transportador**

Propone la sobreexpresión de transportadores de múltiples drogas dentro del foco epileptógeno. Son transportadores dependientes de ATP que eliminan partículas contra un gradiente de concentración, el más estudiado es la GLUCOPROTEINA-P, expresada de manera normal en los capilares endoteliales en el cerebro, donde su función consiste en eliminar xenobioticos del espacio intracelular al lumen capilar, reduciendo la acumulación de sustancias como los fármacos. En biopsias de pacientes sometidos a cirugías se ha demostrado la sobreexpresión de estos transportadores. (3)

La epilepsia fue la primera enfermedad en la cual se detectó que la sobreexpresión de proteínas de resistencia a drogas (MRP1, MRP2 Y PgP), en los capilares y en astrocitos, sin embargo, aún se desconoce si estos se expresan de manera constitutiva o por inducción de la patología misma, al momento se cree que son resultado de expresión de novo en áreas epileptógenas. (13)

### **Escenario 2: Alteración de los blancos farmacológicos**

Esta hipótesis plantea que la alteración en los objetivos celulares de los fármacos antiepilépticos conlleva a reducción en su sensibilidad a tratamiento. Por ejemplo un estudio demostró la que pacientes con epilepsia del lóbulo temporal perdieron su sensibilidad a bloqueadores de canales rápidos de Na como la carbamazepina en la región del hipocampo, especialmente en células granulares dentadas, sin embargo este hallazgo no se extendió hacia lamotrigina, la cual tiene en mecanismo de acción similar.

Polimorfismos en el gen SCN2A el cual codifica la subunidad  $\alpha 2$  del canal de Na, fueron asociados con resistencia a fármacos antiepilépticos que actúan de manera general sobre los canales de Na. Alteraciones en la expresión del receptor subtipo GABA A se ha observado en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. (3)

Un estudio realizado en 2018, donde se investiga el efecto de los polimorfismos del gen SCN1A, demostró que 3 polimorfismos de secuencias de intrones de este

gen se asocian a potencial riesgo de desarrollar resistencia a medicamentos, estos polimorfismos son: rs6730344, rs6732655 y rs10167228. (14)

### **Escenario 3: Blancos terapéuticos no modificados por medicamentos**

Los fármacos antiepilépticos actuales, intentan prevenir las crisis y no son enfocados al proceso patogénico en algunos pacientes.

Por ejemplo, anticuerpos contra canales iónicos relacionados a excitación o inhibición, incluidos canales de K, Ca dependientes de voltaje, receptores de tipo NMDA, y GABA B, han sido identificados en pacientes con crisis de origen desconocido, particularmente en el contexto de encefalitis. Estos pacientes a menudo no presentan respuesta favorable a la medicación convencional. (3)

Otros mecanismos propuestos son estrés oxidativo y disfunción mitocondrial, la estimulación eléctrica y reclutamiento de neuronas y células gliales a través de las uniones gap, estos mecanismos representan potenciales blancos terapéuticos en un futuro. (3)

## **DIAGNOSTICO DE EPILEPSIA REFRACTARIA**

Al ser la epilepsia un diagnóstico muchas veces basado en la anamnesis, el fallo diagnóstico de inicio es frecuente, tanto por error en el tipo de epilepsia, como por confusión con otros tipos de eventos paroxísticos que simulan crisis epilépticas. Se calcula que el 25% de los pacientes diagnosticados como resistentes a tratamiento tiene un diagnóstico equivocado, siendo en estos casos la video electroencefalografía una técnica diagnóstica esencial.

Asimismo, una parte de los pacientes supuestamente afectados de epilepsia refractaria, no ha recibido el tratamiento apropiado o bien no lo ha tomado de forma adecuada, por lo que no en pocas ocasiones una corrección terapéutica, puede llevar al control de la epilepsia. (9)

Hasta hace algunos años, específicamente 2010, no había un criterio único establecido para definir epilepsia refractaria, por lo que las definiciones utilizadas variaban de acuerdo a diversos autores, reportando así cifras epidemiológicas diferentes, por lo que en la actualidad para realizar el diagnóstico de resistencia a fármacos, existen los criterios de la ILAE, de esta manera se llega a un consenso bien establecido y de fácil aplicación y reproductividad.

La estructura global de la definición de la ILAE tiene dos niveles «jerárquicos». En el nivel 1 se definen los conceptos básicos de respuesta y fallo al tratamiento de un fármaco antiepiléptico (FAE). En el nivel 2 se establece el concepto de ERF, basada en los criterios obtenidos en el nivel 1

Nivel 1 Categorización del resultado

Consiste en el análisis de los resultados de cada intervención terapéutica, resultando 3 escenarios diferentes;

1.- Paciente libre de crisis: situación que incluye ausencia total de crisis, auras, crisis provocadas en un periodo 3 veces el mayor periodo intercrisis pre-tratamiento o 12 meses libre de crisis, el que sea más largo.

2.- Falla al tratamiento cuando el paciente no logra estar libre de crisis con terapéutica bien realizada

3.- Indefinido: cuando el paciente ha estado libre de crisis mas de 3 veces el periodo intercrisis, pero menos de 12 meses.

Nivel 2 Núcleo central de la definición epilepsia refractaria

Aquella situación en la que no se ha conseguido una evolución libre de crisis tras haber tomado dos FAE, en monoterapia o asociados. (6)

## **MANEJO DE LA EPILEPSIA RESISTENTE A MEDICAMENTOS**

De manera ideal un paciente con epilepsia refractaria a tratamiento debería ser manejado en una unidad clínica de epilepsia, enfocada solo al manejo de pacientes con resistencia a tratamiento, el escalonamiento diagnóstico y terapéutico debería ser también realizado de manera especializada, diseñando niveles de atención de acuerdo a los recursos económicos del sistema de salud donde los pacientes son atendidos.

En España por ejemplo, existen niveles de atención jerarquizados donde el paciente inicialmente es captado por un médico de atención primaria, posteriormente referido a especialista en neurología, donde se instaura un tratamiento médico, el cual, de acuerdo a la evolución y respuesta del paciente puede ser mantenido o modificado, finalmente en caso de que el paciente no sea respondedor y cumpla criterios para considerarse con diagnóstico de epilepsia refractaria se refiere a una unidad clínica de epilepsia, donde nuevamente se instaura un manejo o se planea como candidato a cirugía paliativa o terapéutica dependiendo de las características del paciente.(9)

Parte del abordaje inicial incluye hacer del conocimiento del paciente la posibilidad de no alcanzar un control adecuado y ofertar de esta manera mas tarde manejos paliativos, además de considerar manejos antiepilépticos no médicos como la cirugía.

### **Optimización del tratamiento farmacológico**

Inicialmente al abordar a un paciente con epilepsia resistente a medicamentos, se recomienda optar por una politerapia racional buscando combinaciones de FAE

que aumenten la eficacia (efecto supraditivo) y minimicen los efectos adversos (efecto infraditivo)

Recomendaciones del consenso de diagnóstico y tratamiento de la sociedad española de neurología.

1. Combinar FAE con diferentes mecanismos de acción y con espectro de acción complementario para tratar de cubrir todos los tipos de crisis del paciente.
2. Evitar FAE con perfil de toxicidad superponible y ajustar dosis según las características del paciente (edad, género, condición física y comorbilidad).
3. Considerar emplear más de 2 FAE suele conllevar más aumento de efectos adversos que mejora en el control de las crisis
4. Individualizar el manejo al tipo de crisis, tipo de epilepsia y hasta síndrome epiléptico en función de la etiología o incluso el gen. (10)

	Tipo de epilepsia
<i>Asociaciones de FAE potencialmente útiles</i>	
VPA+ESM	Ausencias infantiles
VPA+LTG	Epilepsia con ausencias
	Epilepsia mioclónica juvenil
	Epilepsia focal
LCM + FAE no bloqueantes canales Na	Epilepsia focal
CBZ/OXC/ESL + VPA	Epilepsia focal
	Epilepsia focal 2ª g
CBZ/OXC/PHT/ESL+GBP/LEV/PGB/LCM/ZNS	Epilepsia focal
LTG/VPA + GBP/LEV/PGB/TPM/ZNS/LCM	Epilepsia focal
	Síndrome de Lennox-Gastaut
CBZ/PHT+TGB/TPM	Epilepsia focal
<i>Asociaciones de FAE que se deben vigilar</i>	
PB/PRM + CBZ/PHT/VPA	Epilepsia focal
	Epilepsia focal 2ª g
CBZ/OXC/PHT + LTG	Epilepsia focal
PHT + VPA	Epilepsia focal
CBZ/PHT + TGB/TPM	Epilepsia focal
<i>Asociaciones de FAE no recomendables</i>	
PB/PRM + CZP/CLB	Epilepsia focal
	Epilepsia focal 2ª g
PB/PRM + LTG/TGB/TPM	Epilepsia focal
CBZ + PHT	Epilepsia focal
	Epilepsia focal 2ª g
OXC + ESL	Epilepsia focal 2ª g

CLB: clobazam; CZP: clonazepam; ESM: etosuximida; LEV: levetiracetam; PB: fenobarbital; PRM: primidona; TPM: topiramato; ZNS: zonisamida.

Tomada de López F, et al. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. Neurología. 2015; 30 (7): 439 – 446.

### Nuevos fármacos a probar en epilepsia refractaria no quirúrgica

Se recomienda probar todos los nuevos FAE mientras no se logre el control deseado de la epilepsia y que estén indicados para el tipo de crisis y tipo de

epilepsia del paciente. Con esto según metanálisis, se logra hasta un 6% más de control de las crisis y una reducción de la frecuencia crítica en un 21%. (10)

Un estudio publicado en: *epilepsia research* (15), se analizó la eficacia de cambiar el esquema de tratamiento antiepiléptico en pacientes con epilepsia refractaria, o adicionar este fármacos de última generación y como esto se correlacionaba con el cambio en el control de las crisis, se concluye que realizar cambios en la terapéutica se asocia a mejor control de las crisis hasta en 38% con reducción de más de 50% en la frecuencia de las mismas y logro de la remisión en 13.9% de los pacientes, los fármacos mas asociados a este beneficio fueron lacosamida, clobazam y levetiracetam.

## **CANNABINOIDES**

EL uso de cannabinoides para el tratamiento de la epilepsia refractaria ha tomado en los últimos años una importancia marcada, ya que el benéfico del uso de esta alternativa terapéutica se traduce en mejora sorprendente de la frecuencia las crisis y del control de la epilepsia. Se ha descrito un sistema cannabinoide de señalización endógena en el sistema nervioso central y más de 545 componentes aislados de cannabis que poseen acción en este sistema de señalización, los más estudiados con el tetrahidrocannabinol, cannabidiol y cannabidivarina, aunque su mecanismo de acción no está del todo descrito, se sabe que actúa sobre una serie de receptores teniendo efecto agonista, antagonista, activador, inhibidor; receptores sobre los que actúa son CB1R, CB2R, TRPA1,TRPV2, TRPM8,RECEPTOR DE GLICINA alfa y beta, receptor 5HT, PPAR.

Se descubrió que el sistema endógeno cannabinoide es regulado por la acción de 2 araquinoilglicerol (2AG) y anandamida, dos ligandos endógenos que se unen al receptor cannabinoide 1 (CB1R) acoplado a proteína G pre-sináptico, que activa canales de calcio dependientes de voltaje y potencia la conducción de canales de K, a nivel pre sináptico, modulando así la iniciación, propagación y ampliación de las crisis convulsivas.

La evidencia demuestra que los pacientes con epilepsia tienen defectos en el sistema cannabinoide endógeno, por ejemplo, se encontró en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal tuvieron significativamente menos niveles de anadamida en liquido cefalorraquídeo que controles sanos. En otro estudio se analizó el tejido resecado de pacientes sometidos a cirugía el cual mostro menos cantidad de receptores (CB1R), particularmente en terminales glutaminérgicas en el giro dentado que en muestras postmortem de pacientes sin epilepsia. También se halló menor expresión de la enzima lipasa alfa de diacilglicerol responsable de la síntesis de 2AG en neuronas postsinápticas.

Sin embargo la evidencia hasta el momento del beneficio del uso de derivados cannabinoides en el tratamiento de la epilepsia es limitada, ya que esta proviene

de reportes anecdóticos, estudios con bajas muestras de pacientes, estudios no aleatorizados de manera correcta, así como estudios con errores de estadística, además el uso de cannabinoides se asocia a corto plazo a efectos adversos como somnolencia, náusea y diarrea, mientras que a largo plazo tiene potencial riesgo de adicción, efecto deletéreo sobre el neurodesarrollo particularmente en niños y adolescentes, incluso se ha descrito alteraciones estructurales a nivel cerebral como anomalías de la conexión entre la corteza prefrontal y la precuña, disminución de volumen del hipocampo y la amígdala.

Por lo tanto por el momento no se cuenta con la evidencia suficiente para recomendar el uso de cannabinoides para el tratamiento de la epilepsia, incluso se describe en New England Journal Medicine que los cannabinoides pudieran tomar el curso de otras terapias como las vitaminas o suplementos naturales, que solo quedaron como terapias prometedoras sin consolidarse nunca como efectivas para el manejo de la epilepsia. (16)

## **TERAPIA NO FARMACOLOGICA**

### **Cirugía**

El papel de la cirugía en el control de los pacientes es indiscutible, aunque con más experiencia en adultos que en niños, está demostrado que en torno al 52 – 78% de los pacientes adecuadamente seleccionados queda libre de crisis y un 60 – 88% muestran un control favorable. (11)

La decisión de ofrecer una terapéutica quirúrgica requiere una evaluación de riesgos y beneficios de manera personalizada. El candidato ideal para tratamiento quirúrgico es aquel que cumple con las siguientes características:

Epilepsia refractaria que interviene en la calidad de vida o desarrollo psicomotor

Zona epileptógena localizada

Bajo riesgo de déficit neurológico postoperatorio. (11)

Se debe realizar toda una evaluación del posible candidato, con historia clínica, estudios de laboratorio y gabinete, evaluación neuropsicológica, cuando existe concordancia entre los datos clínicos, lesión identificada por neuroimagen, registros de EEG, y tipo de crisis, la localización de la zona epileptógena esta casi garantizada y es entonces que un paciente se convierte en un candidato a realizar algún procedimiento quirúrgico con alta probabilidad de éxito. (11)

Si no hay una correlación clínica clásica, o los resultados no son concluyentes, se debe ampliar el estudio con diversas pruebas como la tomografía por emisión de positrones, tomografía por emisión de fotones simples SPECT, RM funcional y la

monitorización videoelectroencefalografica prolongada con el fin de identificar la zona epileptógena y así poder planear un abordaje quirúrgico. (11)

Una serie de procedimientos quirúrgicos puede realizarse dependiendo la indicación. El prototipo de ellos es la lobectomía anterior del temporal, la cual ha demostrado ser superior a la medicación en el control a largo plazo de las crisis en un 70% de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. (6)

### **Cirugía curativa**

Epilepsia del lóbulo temporal medial asociada a esclerosis del hipocampo  
Intervención: Amigdalohipocampectomia mas lobectomía temporal anterior

Epilepsias neocorticales con lesión única circunscrita  
Intervención: lesionectomia guiada previamente con Resonancia Magnetica

Síndromes de epilepsia Hemisféricos, Hemimegalencefalia, síndrome de Sturge Weber, Síndrome de Rasmussen.

Intervención: hemisferectomia funcional o hemisferotomia.

Epilepsia Neocorticales sin lesión única circunscrita

Intervención: Resección de la zona neocortical identificada como el área de inicio de las crisis epilépticas.

### **Cirugía Paliativa**

Callosotomia: sección total o parcial del cuerpo calloso, mejoría en 70%. (17)

### **Terapias alternativas**

#### **Estimulación del nervio vago**

Basado en la evidencia de que la estimulación del nervio vago es asociada con disminución en las crisis epilépticas en algunos pacientes, la colocación de un generador implantable de descargas colocado a nivel del tórax, sobretodo del lado del nervio vago izquierdo. Este dispositivo ha sido aprobado para el manejo de la epilepsia refractaria adjunto a medicamentos en niño mayores de 12 años, con diagnóstico de crisis de inicio focal. (3)

En un estudio realizado en Europa denominado Large European Cybernics E-102, la respuesta en niños con epilepsia refractaria a manejo fue de 40% en reducción de las crisis posterior a 1 año de estimulación del nervio vago y concomitante terapia con fármacos antiepilépticos. (18)

## **Dieta Cetogénica**

La dieta cetogénica (alta en grasa, baja en proteína y carbohidratos), es usada en niños con epilepsia refractaria, la evidencia muestra que después de 1 año con este manejo las crisis disminuyeron en más del 50% de niños, la dieta además parece ser efectiva para todo tipo de crisis. (3)

Se recomienda de manera inicial ofertarla a todo paciente con epilepsia refractaria desde el inicio del diagnóstico, generalmente es bien tolerada por lactantes y preescolares, aunque escolares y adolescentes normalmente tienen baja tolerancia debido a su baja palatabilidad. (19)

## **Dieta con bajo índice glucémico**

Es una dieta similar a la dieta cetogénica, sin embargo, con características que la hacen más factible para niños mayores y adultos, asociada a una mejor tolerancia, al igual que la dieta cetogénica se caracteriza por ingesta de grasas, pero a diferencia de esta, también incluye la ingesta elevada de carbohidratos y proteínas.

Se enfoca en mantener niveles de glucosa postprandiales estables, sin generar picos glucémicos, enfocándose solo en la ingesta de carbohidratos, con bajo índice glucémico. Su fundamento se centra en la evidencia de que los cambios bruscos de glucosa plasmática se asocian a descontrol de epilepsia, por lo que al mantener glucemias sin picos postprandiales se reporta mejora de la frecuencia de las crisis. (19)

En un estudio realizado en korea, en donde se determinó la eficacia de la dieta con bajo índice glucémico aunada a los medicamentos antiepilépticos se encontró una reducción de hasta 50% en la frecuencia de las crisis y en un bajo porcentaje se asoció a cese de la crisis mantenida hasta por 1 año. (19)

## **Nuevas terapias**

Actualmente se encuentran en desarrollo nuevas terapias para el manejo cada vez más especializado de esta patología, los cuales buscan cada vez ser más efectivos y menos radicales para el paciente. Existen dispositivos intra y extracraneales capaces de detectar, por medio de sensores especiales, el inicio de actividad paroxística y de esta manera administrar electroterapia o farmacoterapia de manera inmediata en regiones específicas como el núcleo anterior del tálamo de manera bilateral, impidiendo así la generalización de crisis. La evidencia que respalda estos dispositivos se encuentra por el momento



disponible en estudios en adultos, pero ya que muestra reducción de las crisis de hasta 56% a los 2 años, incluso pacientes con periodos libres de crisis de hasta 6 meses, se potencializan como posibilidades terapéuticas en un futuro no muy lejano. (3)

Otro dispositivo de este tipo suministra una descarga al sitio primario de generación de actividad paroxística, interrumpiendo su propagación, sin embargo, aún se encuentra en fase 3 de estudio y no se encuentra disponible de manera oficial. (3)

La radiocirugía estereotáctica, terapia con células madre y terapia génica se encuentran como alternativas prometedoras que al momento se encuentran en estudio. (3)

### **PRONOSTICO**

El pronóstico de los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento depende del tratamiento al cual se someta al paciente, ya que dependerá del manejo establecido la respuesta que se puede esperar, por ejemplo entre los pacientes en quienes se manejan a base de optimización del manejo medico se obtiene mejoría en el control de las crisis logrando el control total de un 6% a 13.9% de los pacientes y con disminución de la frecuencia de las crisis hasta en 21% a 50% según reportan algunas series. (15)

En pacientes sometidos a cirugía para el control de epilepsia refractaria el pronóstico es mejor, pues la cifra de control total de las crisis asciende a 52 – 78% de los pacientes y un 60 – 88% logra disminución de la frecuencia de las mismas. (11)

Respecto a los resultados con la estimulación del nervio vago, se reportan datos de disminución de la frecuencia de las crisis en un 40%, (18) sin encontrar en la literatura revisada datos que reporten control total de las crisis. Por otro lado, con el manejo a base de dieta cetogénica la disminución de las crisis se estima en 50%, (3) similar a los resultados reportados en pacientes con dieta con bajo índice glucémico asociada a famados que reporta el mismo porcentaje de disminución de frecuencia en las crisis.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes en la edad pediátrica, representando un problema de gran impacto entre los pacientes que la padecen, su entorno social y familiar. Las causas de epilepsia son tan variadas como sus distintas formas de presentación, por lo que el grado de repercusión sobre el paciente y su entorno también es variable.

El universo de manifestaciones de la epilepsia incluye a un grupo específico de pacientes según la literatura de aproximadamente el 25 a 30%, los cuales no van a tener una respuesta satisfactoria al manejo médico, catalogándose como a estos con el diagnóstico de epilepsia refractaria a tratamiento, lo cual trae se traduce en pacientes con una morbilidad y mortalidad más elevados que los restantes, además de un mayor número de gastos económicos para el Instituto Mexicano del Seguro Social, estos secundario a días de hospitalización, mayor consumo de fármacos antiepilépticos, ingreso a unidad de cuidados intensivos por complicaciones agudas como estado epiléptico.

Por este motivo se planteo la necesidad de realizar un estudio sobre las características clínicas de la epilepsia refractaria a tratamiento entre la población de pacientes con diagnóstico de epilepsia del servicio de neurología pediátrica, por los beneficios académicos, institucionales, sociales y sobretudo un mejor entendimiento del comportamiento clínico de la enfermedad en el derechohabiente.

### III. JUSTIFICACION

La importancia de la realización de investigación es un aspecto clave en el medico en formación, ya que permite al futuro profesionista de la salud el desarrollo de las habilidades científicas y su aplicación con la finalidad de generar conocimiento y a su vez poder utilizar este en beneficio de los pacientes y de la sociedad, y con ello contribuir a la mejora en la calidad de vida de las personas.

La epilepsia es considera un problema de salud a nivel mundial, ya que es la enfermedad neurológica más frecuente, con repercusión en el individuo y en la sociedad donde este se desarrolla, además de representar un cambio en la dinámica familiar del paciente que la padece, generando con ello una nueva perspectiva de la funcionalidad de la misma, por ello es prioritario conocer y brindar ejes de atención diversos para el manejo dinámico e integral de estos pacientes.

En la actualidad el manejo de los pacientes pediátricos con epilepsia representa un coste económico elevado para el instituto mexicano del seguro social, ya que implica manejo de recursos materiales para los fármacos antiepilépticos, sin que con ello se garantice el control óptimo de la enfermedad, partiendo de este punto, el conocer qué porcentaje de la población no se beneficiara del manejo médico, se podrían idear planes terapéuticos alternos que incluso podrían llegar a representar un manejo definitivo para un porcentaje importante de pacientes.

Al encontrarnos en el universo de una Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), consideramos de importancia contar con estadística de la población pediátrica con el diagnostico de epilepsia y en este caso en particular conocer las características clínicas en pacientes que cumplan con los criterios de epilepsia refractaria a tratamiento, ya que al ser una unidad de tercer nivel, es vital el manejo de esta información para poder ofertar a los pacientes las diferentes modalidades de tratamiento que existen para el manejo de esta condición específica, la cual se reporta hasta en un 25 a 30% de los pacientes con diagnóstico de epilepsia.

El presente trabajo se centro en el objetivo de conocer las características clínicas de epilepsia refractaria a tratamiento en la población de neurología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional “LA RAZA” del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, consideramos la necesidad de generar dicha información, por el potencial de poder idear mejoras al diagnóstico y tratamiento que benefician a la institución y a sus derechohabientes.

#### **IV. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuáles son las características clínicas de la población de neurología pediátrica con diagnóstico de epilepsia refractaria a tratamiento en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional La Raza Dr. Gaudencio González Garza entre el año 2013 a 2018?

## **V. HIPOTESIS**

### **HIPOTESIS DE INVESTIGACION**

Las características clínicas de los pacientes con epilepsia farmacorresistente en la población de neurología pediátrica de la UMAE del Centro Médico Nacional “La Raza” son similares a las reportadas en la literatura Internacional.

### **NULA**

Las características clínicas de epilepsia refractaria a tratamiento entre la población pediátrica con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), del Centro Médico Nacional La Raza es diferente a lo reportado a la literatura internacional.

## **VI. OBJETIVO GENERAL**

Identificar las características clínicas de epilepsia refractaria a tratamiento entre la población de neurología pediátrica con diagnóstico de epilepsia en la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), del Centro Médico Nacional La Raza.

## **VII. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Identificar la frecuencia de epilepsia refractaria en la población de neurología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza entre los años 2013 a 2018
- Identificar la prevalencia de epilepsia refractaria a tratamiento en la población de neurología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza entre los años 2013 a 2018
- Identificar los grupos etarios con mayor prevalencia de epilepsia farmacorresistente.
- Identificar los síndromes epilépticos relacionadas con epilepsia farmacorresistente en la población de neurología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza entre los años 2013 a 2018.
- Identificar la relación hombre – mujer con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente en la población de neurología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza entre los años 2013 a 2018.
- Identificar los medicamentos antiepilépticos más utilizados en pacientes con epilepsia farmacorresistente en la población de neurología pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza entre los años 2013 a 2018
- Identificar genero predominante masculino o femenino con epilepsia farmacorresistente.
- Identificar tipos de crisis, características de imagen, SPECT, hallazgos de electroencefalograma, cirugía.

## **VIII. MATERIAL Y METODOS**

### **UNIVERSO DE ESTUDIO:**

Pacientes en edad de entre 0 y 16 años de edad, con diagnóstico de epilepsia confirmado por criterios de la ILAE, del servicio de neurología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza.

### **DISEÑO DE ESTUDIO:**

Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA:**

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se incluyeron los expedientes de todos los pacientes diagnosticados con epilepsia en el servicio de neurología pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional la Raza del año 2013 a 2018

### **ANALISIS ESTADISTICO:**

Para la obtención de los datos a recolectar se utilizaron los expedientes clínicos de los pacientes hospitalizados en el servicio de neurología pediátrica entre los años 2013 a 2018, que cumplan con diagnóstico de epilepsia y epilepsia farmacorresistente.

Se realizo un análisis descriptivo de las características clínicas de los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, se identificarán y organizaran diferentes variables como el número total de pacientes con epilepsia y epilepsia farmacorresistente hospitalizados en neurología pediátrica entre el periodo de los años 2013 a 2018, de estos últimos identificaremos edad, distribución por género, presencia a ausencia de síndrome epiléptico, tratamiento antiepiléptico, características de electroencefalograma en caso de haberse realizado, reportes de estudios de neuroimagen como TAC, RMN, SPECT, cirugía para epilepsia, niveles de fármacos antiepilépticos, además de describir las características clínicas de las crisis epilépticas encontradas en estos pacientes, posteriormente se procedio a realizar gráficas y tablas con la finalidad de poder generar resultados numéricos y porcentuales en la población estudiada y comparar similitudes o diferencias entre la población de trabajo y lo reportado en la literatura.

## **IX. DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

- I. Se procedió a la revisión de expedientes clínicos de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión de este estudio
- II. Se obtuvo información del expediente clínico de los pacientes con diagnóstico ya establecido de epilepsia de acuerdo a los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia.
- III. Se seleccionaron los expedientes clínicos de aquellos pacientes diagnosticados con epilepsia farmacorresistente de acuerdo a los criterios establecidos por la ILAE en 2010.
- IV. Una vez realizados los puntos previamente comentados, se procedió a recabar la información de las características clínicas de los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento entre ellas edad, género, diagnóstico, tipos de crisis, tratamiento antiepiléptico, reportes de electroencefalograma, características de estudios de imagen, estudios de SPECT, cirugía de epilepsia refractaria, entre los años 2013 a 2018
- V. Posteriormente se procedió a la integración de una base de datos y posterior evaluación, procesamiento, tabulación y realización de gráficas por métodos computarizados (Excel), se realizará el análisis de cada una de las variables mediante medidas de tendencia central.

## **X. CRITERIOS DE INCLUSION**

- A. Pacientes con edad pediátrica entre 0 a 16 años
- B. Género masculino y femenino
- C. Diagnóstico confirmado de epilepsia de acuerdo a criterios de la ILAE.
- D. Contar con expediente clínico completo

## **XI. CRITERIOS DE EXCLUSION**

- A. Pacientes con expediente clínico incompleto

## **XII. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pérdida de derechohabencia del paciente
- Extravió del expediente clínico



### XIII. DEFINICIÓN DE VARIABLES

#### Operacionalización de las variables

Variable	TIPO	DEFINICION CONCEPTUAL	Definición operacional
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo que ha vivido una persona	La identificada en el expediente en años y meses
Genero	Cualitativa dicotómica	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.	Lo que identifica a uno y otro género.
Epilepsia	Cualitativa nominal	Enfermedad del cerebro que se caracteriza por: 1. Al menos dos ataques no provocados (o reflejos) que ocurren con > 24 h de diferencia, 2. Una convulsión no provocada (o refleja) y una probabilidad de recurrencia de convulsiones adicionales (al menos 60%) similar al que se presenta después de dos convulsiones no provocadas, que se producen en los próximos 10 años. 3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico. <sup>1</sup>	Presencia de actividad paroxística en el tejido nervioso, manifestada por signos y síntomas clínicos variables de acuerdo a la edad del paciente, de etiología diversa incluida estructural, metabólica, genética, inmune. Infecciosa, desconocida. Se diagnostica de manera clínica, en base a signos y síntomas que cumplen criterios de la ILAE, apoyándose en ocasiones de estudios de gabinete como electroencefalograma o estudios de imagen.
Tipos de Crisis epilépticas	Cualitativa nominal	Es la presencia transitoria de síntomas y/o signos debidos a una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro	<p>Crisis generalizadas: Pueden ser tónicas, clónicas, tónico-clónicas, ausencias, mioclónicas, tónicas y atónicas.</p> <p>Crisis focales: Limitadas a un hemisferio cerebral, simples sin compromiso de a conciencia, motoras o síntomas autonómicos. Focales con compromiso de la conciencia</p> <p>Estado epiléptico: Actividad epiléptica que dura más de 30 minutos o la presencia de dos o más crisis secuenciales sin recuperación de la conciencia entre las crisis. Con una propuesta actual de aquella crisis convulsiva que dure más de 5 minutos, ya que se considera el tiempo que debería ser interrumpida para evitar mayor morbilidad y mortalidad.</p>
Epilepsia refractaria	Cualitativa nominal	Aquella situación en la cual se produce el fracaso a 2 ensayos de fármacos antiepilépticos, en monoterapia o en combinación, tolerados, bien elegidos y empleados de forma adecuada, para conseguir ausencia mantenida de crisis.	Situación clínica en la cual no se logra el control de las crisis epilépticas a pesar de tratamiento médico con fármacos antiepilépticos adecuadamente seleccionados y en dosis adecuada a edad y peso del paciente, no logrando el control de las crisis en 12 meses o 3 veces el mayor periodo libre de crisis antes de iniciar tratamiento, cualquiera de los dos que sea más largo.

Diagnostico	Cualitativa nominal	Es el procedimiento por el cual se identifica una enfermedad, entidad nosológica, síndrome o cualquier estado patológico o de salud (el "estado de salud").	El diagnostico de epilepsia se lleva a cabo con los criterios establecidos por la ILAE, (Liga Internacional contra la Epilepsia), requiriendo para su diagnóstico el cumplimiento de 1 de 3 criterios: 1. Al menos dos ataques no provocados (o reflejos) que ocurren con > 24 h de diferencia, 2. Una convulsión no provocada (o refleja) y una probabilidad de recurrencia de convulsiones adicionales (al menos 60%) similar al que se presenta después de dos convulsiones no provocadas, que se producen en los próximos 10 años. 3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico. <sup>1</sup>
Tratamiento	Cualitativa nominal	Conjunto de medios que se emplean para curar o aliviar una enfermedad.	Uso de fármacos u otra sustancia destinada a combatir, prevenir o interrumpir las convulsiones o los ataques epilépticos. Suele llamársele antiepiléptico aunque existen otros tipos de convulsiones no asociadas a la epilepsia como: el síndrome convulsivo febril del niño y las convulsiones producidas por la retirada brusca de tóxicos y fármacos depresores del sistema nervioso central; sin embargo estos eventos no requieren de un uso regular de un fármaco.
Periodo libre de crisis	Cualitativa nominal	Situación que incluye ausencia total de crisis, auras, crisis provocadas en un periodo 3 veces el mayor periodo intercrisis pre-tratamiento o 12 meses libre de crisis, el que sea más largo.	Situación en la cual la enfermedad se mantiene bajo control por al menos 12 meses o tres veces el periodo en que no se manifestaron síntomas antes de iniciar tratamiento, el que sea más largo de ambos.

## **XIV. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO**

### **RECURSOS HUMANOS:**

El proyecto de investigación se realizó con recursos humanos del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza de la UMAE CMR IMSS. Se cuenta con personal capacitado para la realización del mismo, con Neurólogo pediatra (Investigador principal) y personal competente de la residencia de pediatría (investigador asociado).

### **RECURSOS ECONÓMICOS:**

La presente investigación se llevó a cabo con los recursos disponibles del Instituto Mexicano del Seguro Social, ya que no requiere de financiamiento y apoyo por parte de otras instituciones.

### **RECURSOS MATERIALES:**

En la unidad de consulta externa de nuestro hospital se cuenta con un archivo clínico que nos proporcionó los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de epilepsia de edad entre 0 y 16 años de edad, en el periodo comprendido entre el año 2013 y 2018

### **FACTIBILIDAD:**

El estudio fue factible, porque se cuenta con la información necesaria en los expedientes clínicos de los pacientes tomados como población de estudio, con el diagnóstico de epilepsia, vistos en neurología pediátrica de la UMAE CMN La Raza.

## **XV. ASPECTOS ESTADÍSTICOS**

- ° Las variables cualitativas se analizarán con frecuencias y porcentajes
- ° Las variables cuantitativas se analizarán con medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo a la curva de distribución de datos.
  
- ° Se realizará una hoja de recolección de datos específicamente para el estudio.
- ° Se desarrollará una base de datos electrónica en Excel para su vaciado
  
- ° Para el análisis estadístico se utilizará el programa Excel y SPSS

## **XVI. ASPECTOS ÉTICOS**

Este trabajo de investigación se realizará de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes, la información e identidad de pacientes será conservada bajo confidencialidad.

### **Confidencialidad.**

A cada paciente le será asignado un número de identificación y con este será capturado, en una base de datos. La base de datos solo estará a disposición de los investigadores o de las instancias legalmente autorizadas en caso de así requerirlo. Los investigadores se comprometen a mantener de manera confidencial la identidad y datos de los pacientes participantes y hacer un buen uso de las bases de datos que resulten de la investigación, omitiendo los datos como nombre y número de seguridad social de cada uno de los pacientes

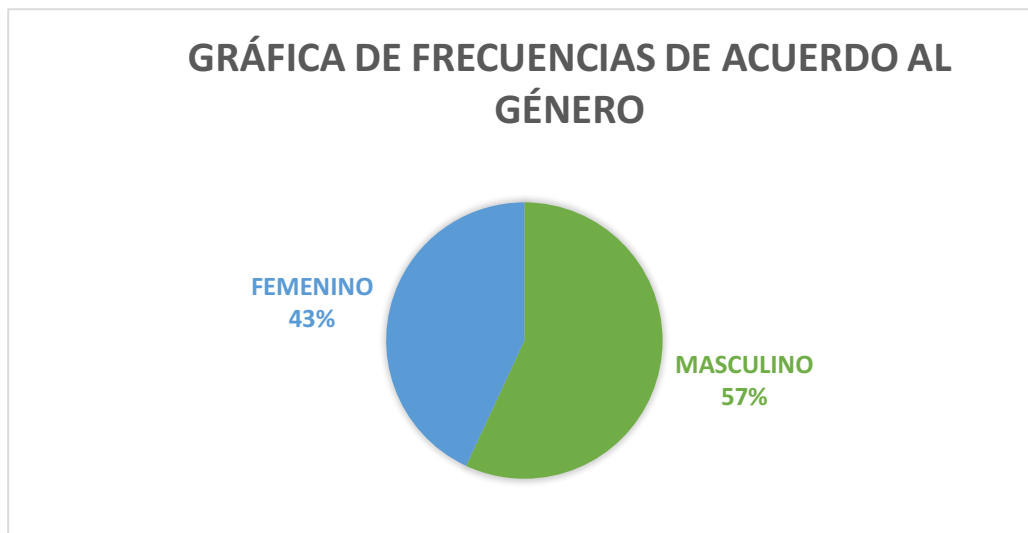
### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

De acuerdo a lo estipulado en el Artículo 17.I, del reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el presente trabajo de investigación se clasifica sin riesgo, tratándose de investigación documental retrospectiva, donde no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con seres humanos; en México, cumple con lo establecido por la Ley General de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales.

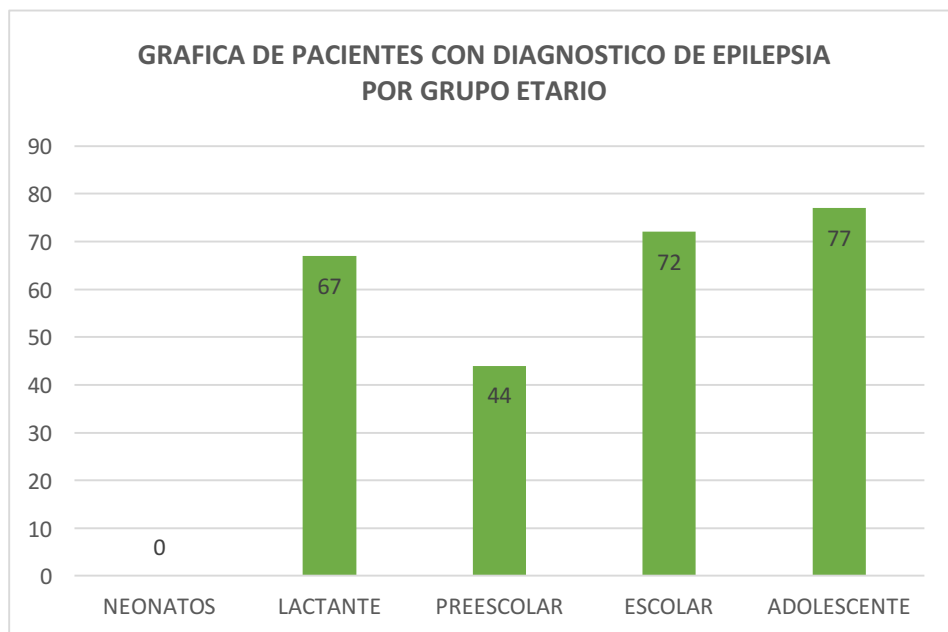
## ANALISIS DE DATOS

Se revisaron los expedientes de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico de epilepsia en el servicio de Neurología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza de la UMAE del Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS en un periodo de 5 años, en el periodo comprendido entre enero 2013 y enero 2018, encontrando un total de 260 pacientes, de los cuales 148 pertenecen al género masculino (57%) y 112 al género femenino. (43%). GRAFICA 1.



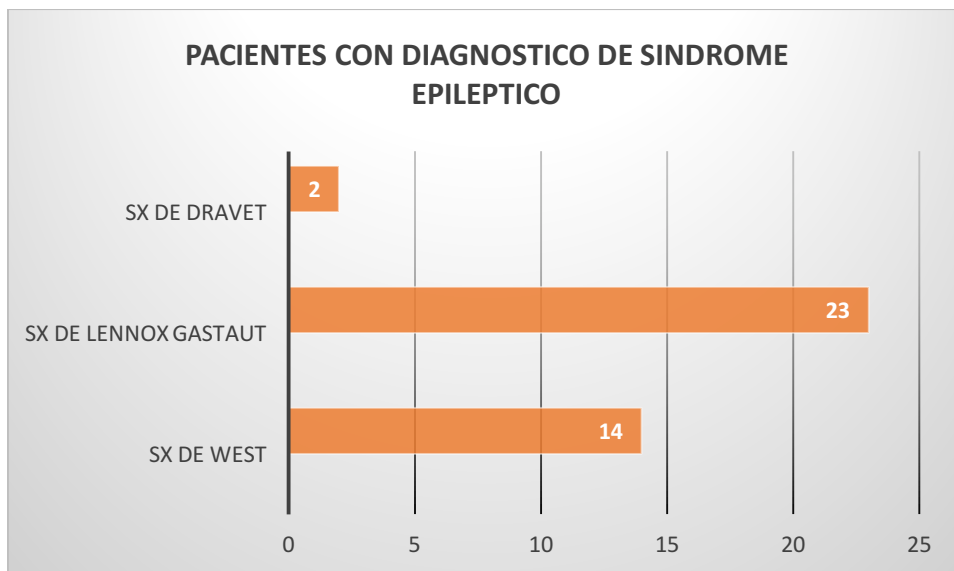
Se identificó que en la población de pacientes hospitalizados en el servicio de neurología pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza de la UMAE del Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS en el periodo comprendido entre enero 2013 a enero 2018, el predominio de género con diagnóstico de epilepsia, fue el Masculino con un 57% del total, sin embargo, en la literatura no se reporta un predominio de género como factor de riesgo para desarrollar esta patología, al encontrar un predominio del género masculino en nuestro estudio, no lo relacionamos como factor predisponente.

Una vez identificados los pacientes con diagnóstico de epilepsia se procedió a agruparlos de acuerdo a los grupos etarios de la población pediátrica, teniendo como resultados los siguientes: Neonatos (n=0, 0%) Lactantes (n=67, 25.76%), Preescolares (n=44, 16.92%), Escolares (n=72,27.69%), Adolescentes (n=77,29.6%) GRAFICA 2.



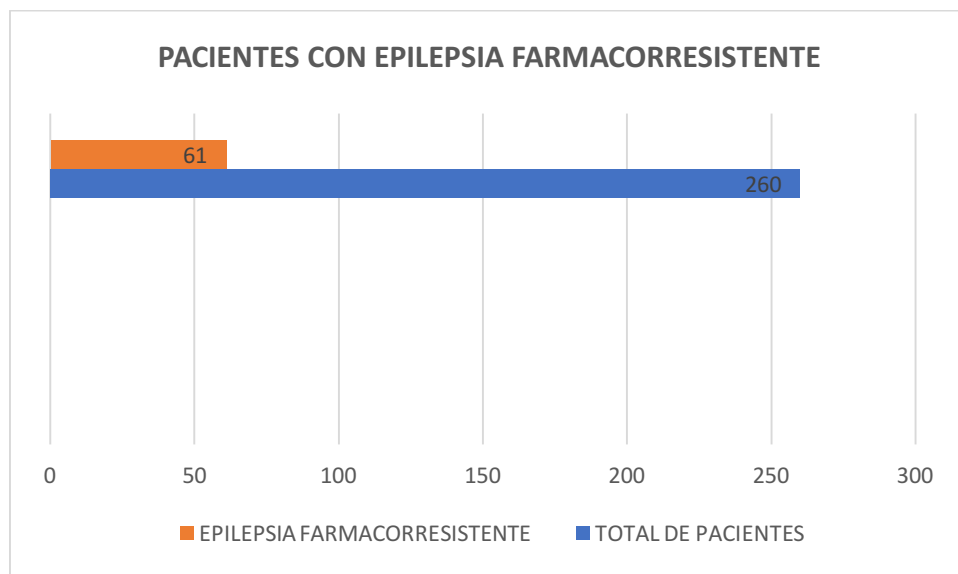
Se encontró que el mayor porcentaje de pacientes con epilepsia se encuentra dentro del grupo etario adolescentes y en segundo lugar en escolares, se demuestra una correlación con la literatura, ya que se mencionan como picos de incidencia en edad pediátrica las edades comprendidas entre los 3 y los 6 años y entre los 9 y 11 años. (22)

Del total de pacientes identificados con diagnóstico de epilepsia (260), el 15% (n=39), tuvieron algún síndrome epiléptico, reportándose con Síndrome de West (n=14, 35.89%), Síndrome de Lennox Gastaut (n=23, 58.97%) y Síndrome de Dravet (n=2, 5.12%). GRAFICA 3



Los hallazgos realizados respecto a la presencia de síndromes epilépticos en los pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia, se relacionan con lo descrito previamente en otros estudios como lo mencionado por López J, (11), quien menciona que los síndromes epilépticos se asocian casi de manera invariable epilepsias de difícil control. En nuestro estudio identificamos a 39 pacientes que representan el 15% de nuestros pacientes con diagnóstico de epilepsia.

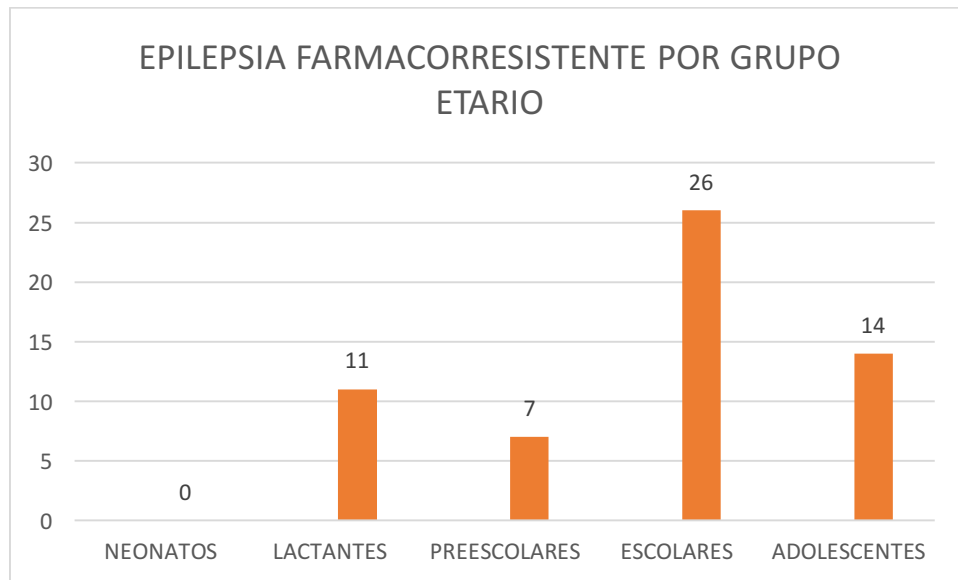
Una vez identificados los pacientes por género, y grupo etario, el equipo de trabajo se dio la tarea de identificar de los 260 pacientes con epilepsia, cuantos tenían el diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, teniendo como hallazgo que 61 (23.26%) del total de pacientes se encontraban con este diagnóstico GRAFICA 4.



La literatura reporta que hasta un 22.5% de los pacientes con epilepsia, tienen epilepsia farmacorresistente (3), ya que el porcentaje obtenido en nuestra muestra de población en 5 años, corresponde al 23.26% observamos una clara relación entre los reportado a nivel internacional y los hallazgos obtenidos en nuestra investigación.



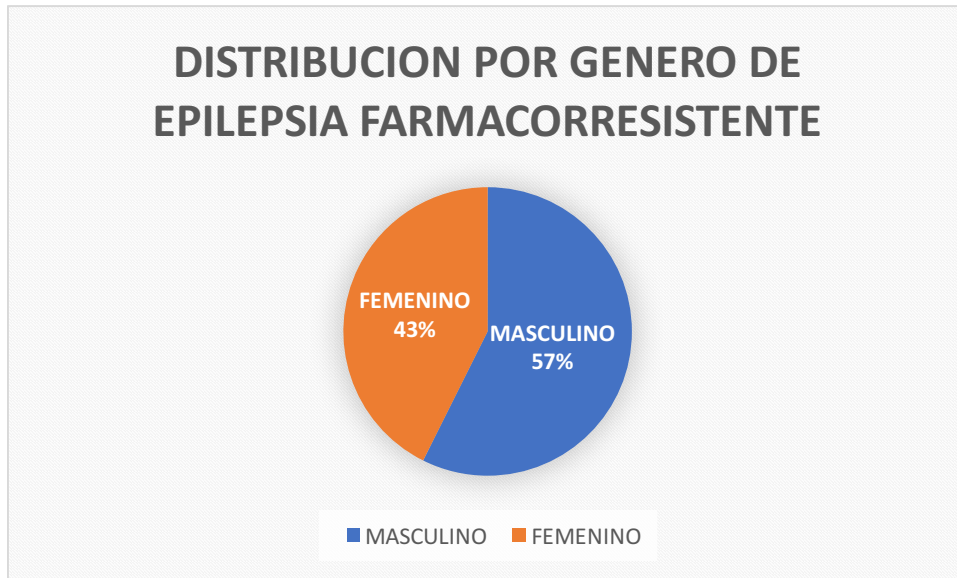
Identificados los 61 pacientes con epilepsia farmacorresistente, se organizaron de acuerdo al grupo etario obteniendo los siguientes resultados: Neonatos (n=0,0%), lactantes (n=11,18.03%), preescolares (n=7,11.47%), escolares (n=26, 42.62%) y adolescentes (n=7,11.47%). GRAFICA 5



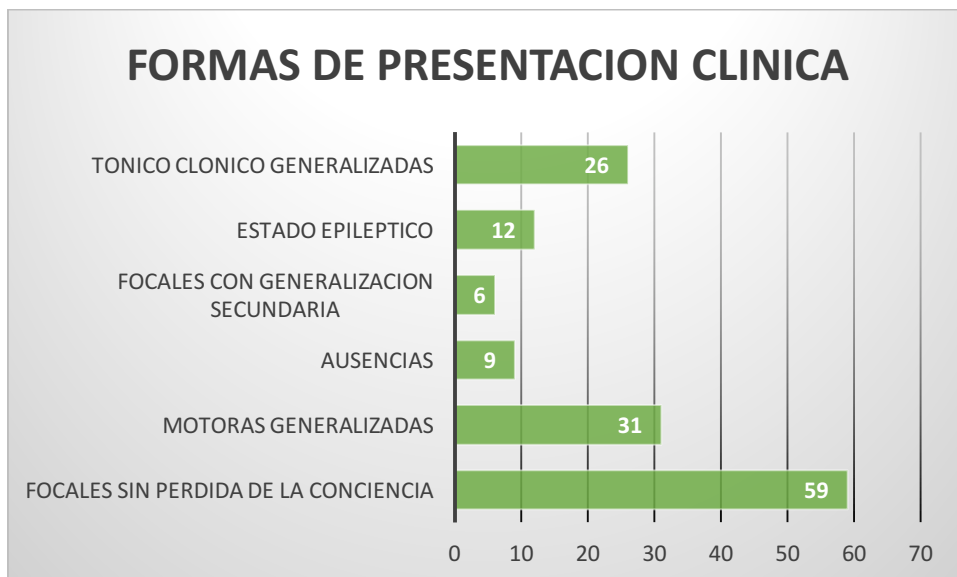
Encontramos como principal grupo etario afectado por epilepsia farmacorresistente a los pacientes con edades entre los 5 y los 9 años de edad (escolares). Cabe mencionar que en el grupo etario neonatos no se reportan pacientes ya que el servicio de neurología pediátrica no trata a pacientes de esta edad.

No se menciona en la bibliografía consultada un predominio de grupo etario que se relacione de manera más estrecha con epilepsia farmacorresistente. Por lo que nuestro hallazgo predominante en edad escolar da pie a pensar que en nuestra población de trabajo si hay cierto predominio en un grupo etario específico.

La distribución por género de la epilepsia farmacorresistente resulto de la siguiente manera: Masculino (n=35, 57%), Femenino (n=26,43%) GRAFICA 6

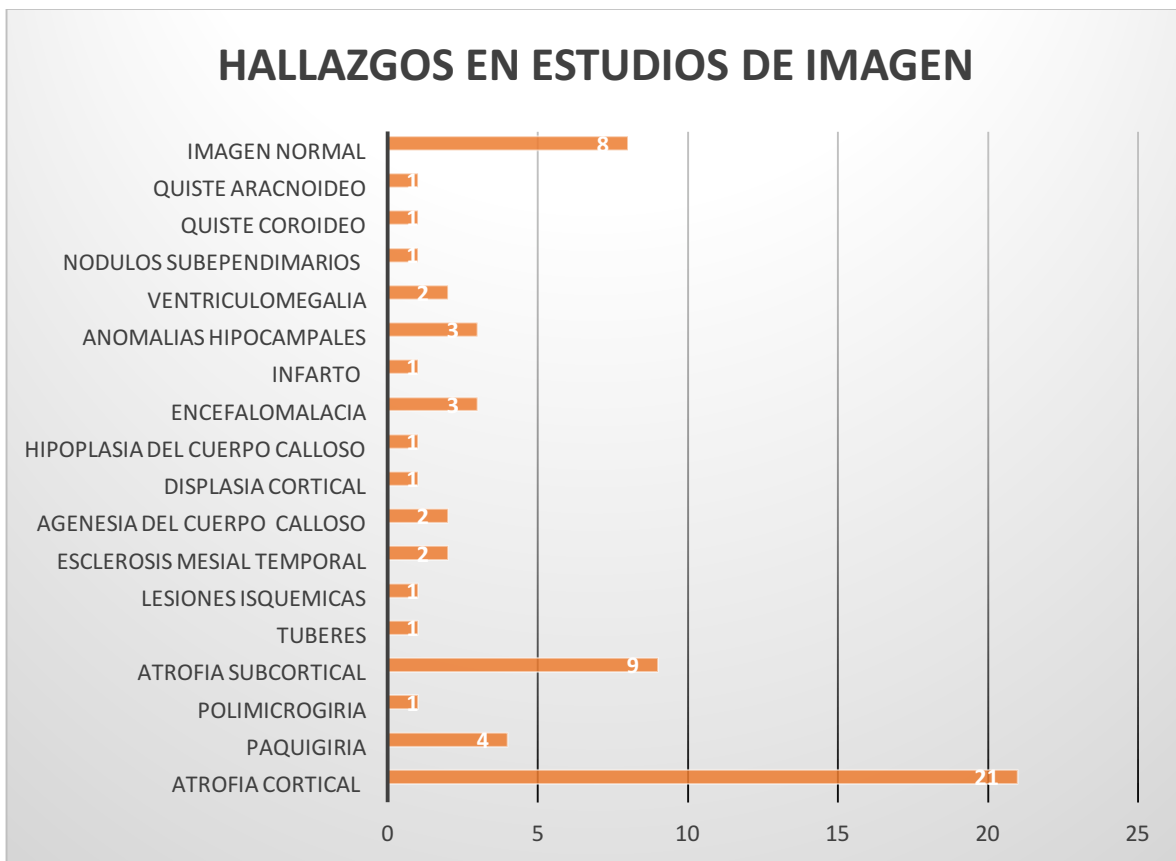


Posteriormente en relación a las características de las crisis epilépticas presentadas por los pacientes con epilepsia farmacorresistente (n=61), identificamos que las formas de presentación clínica fueron: crisis focales sin pérdida de la conciencia (n=59, 96.72%), crisis motoras generalizadas (n=31, 50.81%), Ausencias (n=9, 14.75%), Focales con generalización secundaria (n=6, 9.83% ), Estado epiléptico (n=12, 19.67%), Crisis tónico clónico generalizadas (n=26, 42.62%). GRAFICA 7



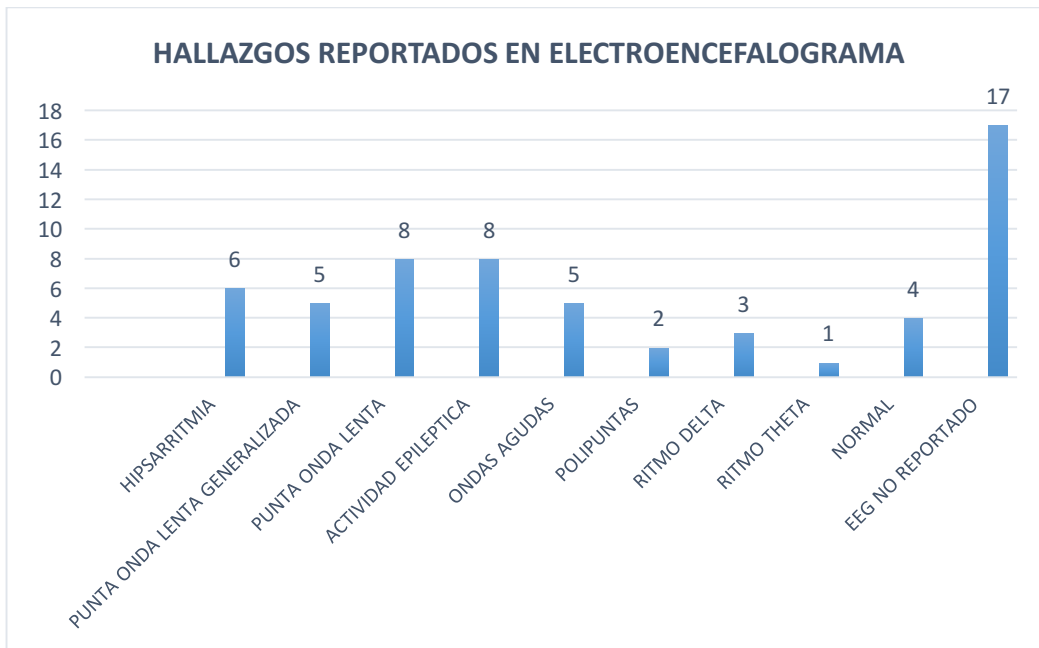
Los resultados de nuestra investigación reflejan que el tipo predominante de crisis es de tipo focal sin pérdida de la conciencia, con un 96.72% del total de pacientes con epilepsia farmacorresistente, esto se relaciona a lo descrito por Lopez J.(11) quien menciona que la epilepsia focal es un factor de riesgo para desarrollar esta patología.

Las principales características reportadas por estudios de imagen (Tomografía de cráneo o Resonancia Magnética) fueron las siguientes, atrofia cortical (n=21), Paquigiria (n=4), atrofia subcortical (n=9), estudio de imagen normal (n=8), anomalías hipocampales (n=3), encefalomalacia (n=3), además de estas 6 características mencionadas, se hallaron otras en menor frecuencia, como se demuestra en la TABLA 8.



Como lo menciona Berg et al. (12) y López J (11), son relacionadas a epilepsia farmacorresistencia la presencia de imágenes patológicas, displasias corticales, esclerosis del hipocampo o anomalías diversas.

Se identificaron hallazgos por electroencefalograma (EEG) en los pacientes que contaban con dicho estudio, obteniendo los siguientes datos; EEG no reportado (n=17), Punta onda lenta (n=8), Actividad epiléptica (n=8), Hipsarritmia (n=6), Punta onda lenta generalizada (n=5), ondas agudas (n=5), Polipuntas (n=2), Ritmo delta (n=3), ritmo theta (n=1), normal (n=4). GRAFICA 9



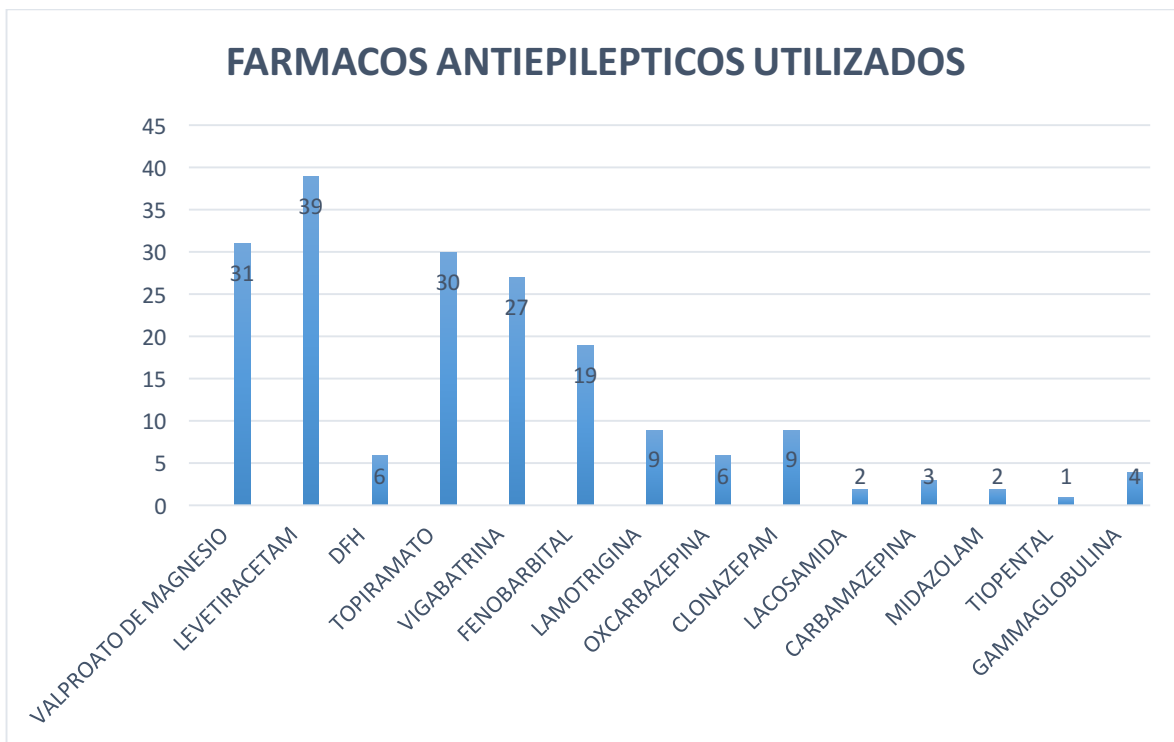
En los criterios de la ILAE para el diagnóstico de epilepsia farmacorresistente no aparecen hallazgos electroencefalograficos, sin embargo, podemos observar que se reportan anomalías en el trazo de algunos de nuestros pacientes, llama la atención también que 17 de ellos no tenían reporte de electroencefalograma, esto refleja que no es necesario un estudio de este tipo para el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

Se determinó cuantos pacientes con epilepsia farmacorresistente contaron con estudio de SPECT (Tomografía computarizada por emisión de fotón único), obteniéndose los siguientes datos; del total de pacientes con epilepsia farmacorresistente (n=61), se identificaron (n=7,11.47%) que contaban con dicho estudio. GRAFICO 10.



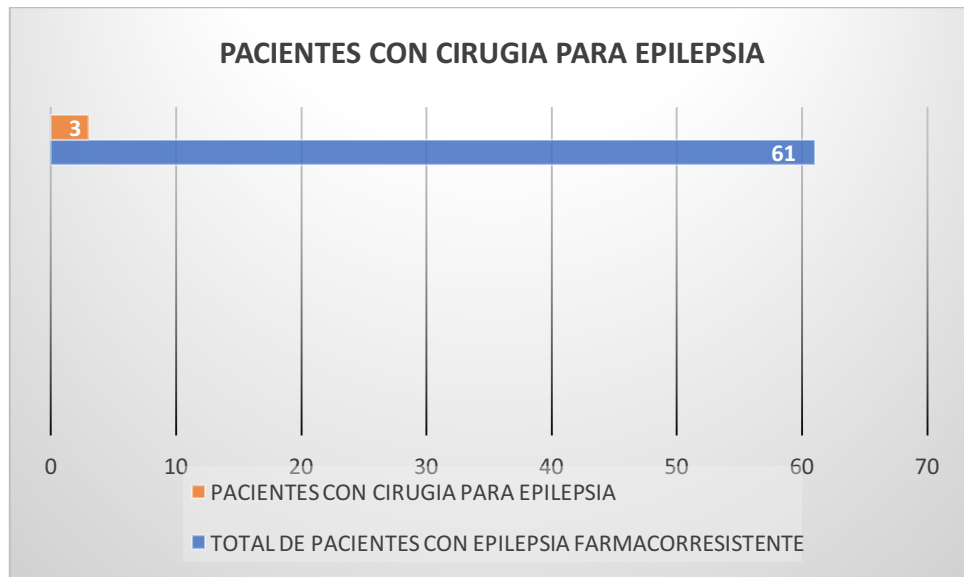
El estudio de SPECT, se realiza con la intención de valorar la perfusión del tejido cerebral, encontrar áreas de hipoperfusión o alto metabolismo, relacionándose las áreas con un aumento de flujo sanguíneo durante el periodo ictal como probables zonas epileptógenas. (23). En nuestra población el porcentaje de pacientes a quienes se les realiza este estudio es baja, solo a 11.47% de los pacientes con epilepsia farmacorresistente se les practica dicha evaluación.

Durante la recolección de datos, respecto al tratamiento con fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia farmacorresistente (n=61), se identificaron como los 7 fármacos más utilizados los siguientes, levetiracetam (n=39, 63.93%), Valproato de Magnesio (n=31, 50.81%), Topiramato (n=30,49.18%), Vigabatrina (n=27, 44.26%), Fenobarbital (n=19, 31.14%), Lamotrigina (n=9,14.75%), Clonazepam (n=9, 14.75%) GRAFICA 11



El tratamiento de los pacientes con epilepsia farmacorresistente con fármacos antiepilépticos es un pilar del manejo integral de estos. Se identificaron los 5 farmacos mas utilizados en el servicio de neurología pediátrica, observando en orden decreciente levetiracetam, valproato de Magnesio, topiramato, vigabatrina y fenobarbital

Por último, se identificaron pacientes con cirugía para epilepsia, encontrándose un total de (n=3, 4.91%) pacientes del total de 61 con epilepsia farmacorresistente. GRAFICA 12



Se reporta en la literatura revisada que posterior a cirugía, hasta un 52 a 78% de los pacientes, queda libre de crisis (11), obtenemos, sin embargo, que en nuestra población de estudio solo el 4.91% fue sometido a un plan quirúrgico y de ellos un paciente presento epilepsia farmacorresistente a pesar de cirugía y tratamiento antiepiléptico.

## DISCUSION

La presente tesis se realizó con la finalidad de conocer las características clínicas de los pacientes con epilepsia farmacorresistente de la población de Neurología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza de la UMAE del Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido entre enero 2013 y enero 2018.

Se detectaron 261 pacientes con diagnóstico de epilepsia en un lapso de tiempo de 5 años, de los cuales el género masculino tuvo predominio sobre el femenino y en cuanto a grupos etarios, se mostró mayor frecuencia en adolescentes, quedando en segundo lugar la edad preescolar.

Se identificaron a su vez un total de 39 pacientes con diagnóstico de algún síndrome epiléptico, predominaron 3 de estos síndromes, Síndrome de Lennox Gastaut, Síndrome de West y Síndrome de Dravet.

Posteriormente se realizó la identificación de los pacientes con epilepsia farmacorresistente, identificando a un número total de 61 entre los 260 pacientes con epilepsia, representando un 23.26% del total, relacionándose estos hallazgos a los reportados en la literatura, que van hasta un 22.5% de prevalencia de epilepsia farmacorresistente entre la población con diagnóstico de epilepsia. Se encontró además que el grupo etario más afectado por esta patología fueron los pacientes en edad escolar con un total de 26, representando el 42.42%. Como dato interesante en nuestro estudio no encontramos ningún paciente en edad neonatal con diagnóstico de epilepsia y epilepsia farmacorresistente, esto es debido a que en el Centro Médico Nacional La Raza, se cuenta con un servicio de Neonatología, por lo que en el área de neurología pediátrica no se hospitalizan pacientes de este grupo etario.

En cuanto a género afectado por epilepsia farmacorresistente, se encontró predominio del masculino con un 57%, comparado con 43% del femenino, la literatura no reporta un predominio de algún género, no representando factor de riesgo para el desarrollo de la misma.

La manera de presentación de las crisis en la epilepsia farmacorresistente se encontró con una distribución marcada por el predominio de las crisis focales sin pérdida de la conciencia con un 96.72% de los pacientes, en segundo y tercer lugar se encontraron crisis motoras generalizadas y las crisis tónico clónico generalizadas, relacionando con lo escrito en la literatura.

Los hallazgos en estudios de imagen también mostraron una clara predominancia de un hallazgo en específico, encontrándose la atrofia cortical como el dato más frecuente encontrado en 1/3 de los pacientes, seguidos de atrofia subcortical, se



debe mencionar que la gran mayoría de los pacientes muestran más de 1 hallazgo en imagen, no quedando restringidos los hallazgos a uno solo, por lo que un paciente puede mostrar desde un estudio de imagen normal, hasta múltiples hallazgos patológicos.

Los datos encontrados en estudios de electroencefalograma, fueron variados, denotando trazos anormales como punta onda lenta, hipsarritmia, actividad epiléptica continua, entre los más frecuentes. De importancia es mencionar que casi 1/3 (17 de 61), de los pacientes no reportaban estudio electroencefalográfico, concluyendo que este estudio no es de importancia trascendental para el diagnóstico y manejo de pacientes con epilepsia farmacorresistente, además de no estar contemplado como criterio diagnóstico para epilepsia y la variante estudiada como farmacorresistente.

El SPECT, se reportó realizado en el 11.47% de los pacientes, siendo este un estudio de realización como protocolo para identificar focos epileptógenos en los pacientes, representa un bajo porcentaje al encontrar solo un 11.47% de pacientes con dicho estudio, no siendo necesario para el diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, pero si de apoyo en el plan terapéutico.

En cuanto al tratamiento farmacológico de los pacientes, se encontró que la gran mayoría de nuestra población estudia se encuentra bajo el régimen de medicación a base de Levetiracetam (63.93%), Valproato de Magnesio (50.81%), Topiramato (49.18%), Vigabatrina (44.26%) y Fenobarbital (31.14%), entre otros, demostrando que el fármaco más utilizado para el tratamiento de pacientes con epilepsia farmacorresistente fue el Levetiracetam.

Por último los pacientes con epilepsia farmacorresistente, dentro de su abordaje terapéutico una de las herramientas a considerar es la cirugía correctiva o paliativa, encontramos que de los 61 pacientes con epilepsia farmacorresistente, el 4.91% de los pacientes se sometió a un tratamiento de este tipo y aunque se refiere un porcentaje de mejoría de hasta el 72%, en nuestro grupo de estudio un paciente mostro seguir con descontrol de las crisis a pesar de la cirugía y el tratamiento quirúrgico.

## CONCLUSIONES

La epilepsia es la segunda patología neurológica más frecuente, solo detrás de la cefalea, tiene repercusión en el ámbito persona, social, académico, familiar, etc., por lo que su adecuado abordaje es de especial importancia para el médico en activo, ya que de un buen diagnóstico y tratamiento va a depender la calidad de vida de los pacientes.

Una variante conocida como epilepsia farmacorresistente, se define como aquella situación en la cual se presenta fracaso terapéutico para lograr el periodo libre de crisis después de 2 ensayos clínicos con tratamiento con 2 o más fármacos antiepilépticos en monoterapia o combinados. Se describe en la literatura médica que esta variante se encuentra en un 22.5% de los pacientes con epilepsia, se demostró en nuestro estudio esta correlación, encontrando un 23.26% de pacientes que tenían este diagnóstico.

A la vez se demostró que las características clínicas de nuestros pacientes en prevalencia, formas de presentación de las crisis, hallazgos de imagen, tratamiento antiepiléptico, hallazgos en electroencefalograma, SPECT, y cirugía se relacionan con lo descrito en la literatura, no encontrando características diferentes, solo mencionar que la epilepsia predominio en adolescentes y su variante de epilepsia farmacorresistente predomino en escolares.

Por lo tanto, la epilepsia farmacorresistente en la población de neurología pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza de la UMAE del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, tiene características clínicas en edad de presentación, género, tipos de crisis, hallazgos en neuroimagen, electroencefalograma y SPECT, similares a las reportadas en la literatura.

Por último, es importante mencionar que el estudio de la epilepsia en poblaciones como la derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS puede aportar conocimiento para el mejoramiento del abordaje y manejo de los pacientes con la finalidad de mejorar su calidad de vida.

## Bibliografía

- 1.- Tirado P, Alba M. Epilepsia en la infancia. *Pediatr Integral*. 2015; XXI(9): 609-621.
- 2.- Resendiz J. Epidemiología de la epilepsia en America Latina. En Velasco AL. Editor. *Epilepsia. Un punto de vista latinoamericano*. 1ra Edición. Mexico, D.F. Alfil;2013. p. 1-10
- 3.- Kwan P, Schachter S, Brodie M. Drug Resistant Epilepsy. *N Engl J Med*. 2011; 365 (10): 919 – 926.
- 4.- Fisher R. Definición clínica práctica de la epilepsia. *Epilepsia*. 2014; 55 (4):475 – 482
- 5.- Fisher R. Instruction Manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. 2017; 58 (4):531 – 542
- 6.- Kwan P. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010; 51 (6): 1069 - 1077
- 7.- Maya C. Fisiopatología de las Epilepsias. En Maya C. Editor. *Epilepsia*. 1ra Edición. La Habana, Cuba. Editorial Ciencias Medicas; 2010. p. 66 – 89
- 8.- Herrera O, Toledo A, Fleury A. Neuroinflamación y Epilepsia. *TIP Rev.Esp.Cienc.Quim.Biol*. 2016;19 (1): 24 – 31.
- 9.- Sanchez J, Gil A, Casas c, Mauri j, Salas J, Sancho J. Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos: Recomendaciones de actuación diagnóstica y terapéutica en España. *Neurología*. 2012; 27 (9): 575 – 584.
- 10.- Lopez F. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y alternativas terapéuticas. *Neurología*. 2015; 30 (7): 439 – 446.
- 11.- Lopez J, Epilepsias refractarias en pediatría. Diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediatr Esp*. 2007; 65 (4): 157 – 164.
- 12.- French J. Refractory Epilepsy: Clinical Overview. *Epilepsia*. 2007; 48 (Suppl 1): 3 – 7.
- 13.- Loscher W, Potschka H. Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nature Reviews Neuroscience*. 2005; 6 p. 591 602
- 14.- Margari L, Legrottaglie A. Association between SCN1A gene polymorphisms and drug resistant epilepsy in pediatric patients. *Seizure*. 2018; 55: p.30 - 35

- 15.- Martinez E, et al. Outcome of treatment changes in patients with drug resistant chronic epilepsy: A tertiary center experience. *Epilepsy Research*. 2017; 136 p. 97 – 102.
- 16.- Friedman D, Devinsky O. Cannabinoids in the treatment of Epilepsy. *N Engl J Med*. 2015; 373 (11) p. 1048 – 1058
- 17.- Lopez F. Concepto y alternativas terapéuticas en la epilepsia resistente a fármacos. En Mercade J, et al. Editores. *Guías Diagnósticas y terapeuticas de la sociedad Española de neurología*. España. Ediciones SEN.2012. p.183 – 208.
- 18.- Wilmsnurst J, et al. The challenges and innovations for therapy in children with epilepsy. *Nature Reviews Neurology*. 2014; 10: 249 – 260
- 19.- Kim S, et al. Low glucemic index treatment in patients with drug resistant epilepsy. *Brain & development*. 2017; 39: p. 687 – 692.
- 20.- Scheffer I, et al. ILAE Classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017; 58 (4) p. 512 – 521.
- 21.- Christian M, Wirrel E. ILAE Classification of seizures and epilepsy [internet][Consultado 1 Jun18]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/ilae-classification-of-seizures-and-epilepsy?topicRef=6199&source=see\\_link#H26939127](https://www.uptodate.com/contents/ilae-classification-of-seizures-and-epilepsy?topicRef=6199&source=see_link#H26939127)
- 22.- Nieto M, et al. Epilepsia y síndromes epilépticos del preescolar y el escolar. En Narbona J. Editor. *Protocolos Diagnostico Terapeuticos de la AEP. Neurología Pediátrica*. 2da edición. España. Editorial AEP. 2008. p. 28 – 38
- 23.- Setoain X, et al. PET Y SPECT en la Epilepsia. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*.2014;33: p. 165 – 174.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**Carta de consentimiento informado para participación en  
protocolos de investigación**

Nombre del estudio:	Características clínicas de la epilepsia refractaria a tratamiento en la población de neurología pediátrica de la UMAE del Centro Médico Nacional La Raza Dr. Gaudencio González Garza
Patrocinador externo (si aplica) *:	
Lugar y fecha:	Ciudad de México, julio de 2018
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	Se le invita a participar en la realización de un estudio sobre la frecuencia de epilepsia refractaria a tratamiento en niños con epilepsia atendidos en la UMAE del Centro Médico Nacional La Raza, esto con la finalidad de conocer las estadísticas de nuestra población pediátrica y poder tomar medidas para un mejor abordaje y manejo integral de los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento
Procedimientos:	Se revisarán los expedientes clínicos de cada paciente, únicamente con la finalidad de verificar que se cumplan los criterios diagnósticos de epilepsia refractaria, no se utilizará su nombre, número de seguridad social o datos personales en ningún momento.
Posibles riesgos y molestias:	Ninguno ya que sólo se revisarán expedientes clínicos.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta duda y aclaración acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento del sujeto.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No se le informara acerca de los resultados obtenidos en este estudio
Participación o retiro:	Usted puede decidir de manera voluntaria su disponibilidad o negatividad de participar o no en el desarrollo de esta investigación, en el momento que así lo desee.
Privacidad y confidencialidad:	Los datos personales no se publicarán, ni se darán a conocer a ningún tipo de persona o institución.

**Declaración de consentimiento:**

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio.

Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra solo para este estudio.

Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros, conservando su sangre hasta por \_\_\_\_ años tras lo cual se destruirá la misma.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

Investigadora o Investigador Responsable:

Martin Arturo Silva Ramirez

Colaboradores:

Miguel Ángel Rosas Contreras

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: [comité.eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité.eticainv@imss.gob.mx)

Si durante su participación en el estudio, identifica o percibe alguna sensación molesta, dolor, irritación, alteración en la piel o evento que suceda como consecuencia de la toma o aplicación del tratamiento, podrá dirigirse a: Área de Farmacovigilancia, al teléfono (55) 56276900, ext. 21222, correo electrónico: [iris.contreras@imss.gob.mx](mailto:iris.contreras@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de ambos padres o  
tutores o representante legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-013

## ANEXO 1 .

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	Noviembre 2017	Feb - Mar 2018	abril - Agosto 2018	Sept- Oct 2018	Nov 2019	Nov 2019 2018
Investigación bibliográfica						
Redacción del protocolo						
Evaluación por el CLIS						
Recolección de datos						
Análisis de datos						
Redacción del escrito						

