



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

Respuesta a largo plazo en  
pacientes con epilepsia refractaria  
post-operados de callosotomía en el  
Hospital Infantil de México Federico  
Gómez

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

Dr. Ernesto Alarcón Cabrera

TUTOR:

Dr. Juan Carlos García Beristain



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

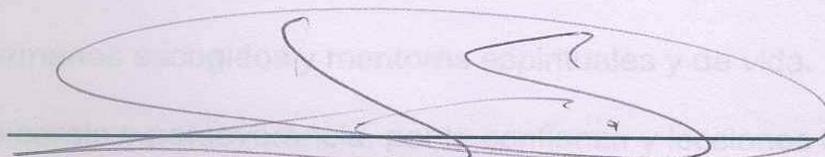
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

## HOJA DE FIRMAS

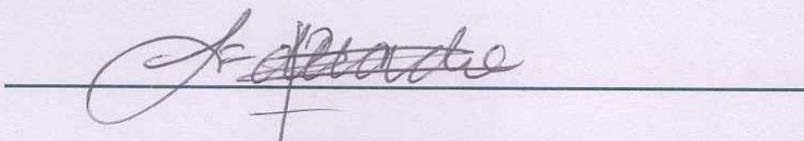
DEDICATORIAS

---

**DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ**



**ASESOR DE TESIS**  
**DR. JUAN CARLOS GARCÍA BERISTAIN**  
**MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ**



**ASESOR METODOLÓGICO:**  
**DR EDUARDO BARRAGÁN PEREZ**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA**  
**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ**

## **DEDICATORIAS**

A Dios, cuya fortaleza, amor y bendición siempre han sido mi propia fortaleza, amor y bendición

A mis padres, por su constante apoyo y lealtad incondicional. A mi hermano, mi mejor amigo y compañero de vida. A toda mi familia por enseñarme siempre lo que es la unión y confianza.

A mis maestros, por tantas enseñanzas académicas y profesionales

A todos mis amigos, hermanos escogidos y mentores espirituales y de vida.

A mis pacientes, por su coraje y perseverancia, por la confianza y lecciones invaluable.

## Índice

<b>HOJA DE FIRMAS.....</b>	<b>1</b>
<b>DEDICATORIAS .....</b>	<b>0</b>
<b>MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>3</b>
<b>ANTECEDENTES .....</b>	<b>12</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>15</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>16</b>
<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
<b>MÉTODOS .....</b>	<b>17</b>
<b>PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>18</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....</b>	<b>19</b>
<b>RESULTADOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>22</b>
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>28</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>34</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>35</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>36</b>
<b>LIMITACIÓN DEL ESTUDIO .....</b>	<b>39</b>
<b>ANEXOS:.....</b>	<b>40</b>

## **MARCO TEÓRICO**

### **EPILEPSIA REFRACTARIA**

La definición clínica de epilepsia es la de una enfermedad caracterizada por un desorden que predispone a descargas anormales y repetitivas de las neuronas en la corteza cerebral, cuyas manifestaciones tienen consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicológicas. Tiene una prevalencia cercana al 1% en la población general. <sup>1</sup>

La epilepsia es una enfermedad de gran importancia en salud pública a nivel mundial. En la población pediátrica específicamente, su presentación supone un impacto integral para el paciente y sus cuidadores, además de ser relevante por el periodo vital que abarca, afectando tanto el desarrollo, cognición y calidad de vida. Es por ello que es vital un buen tratamiento y control de crisis.

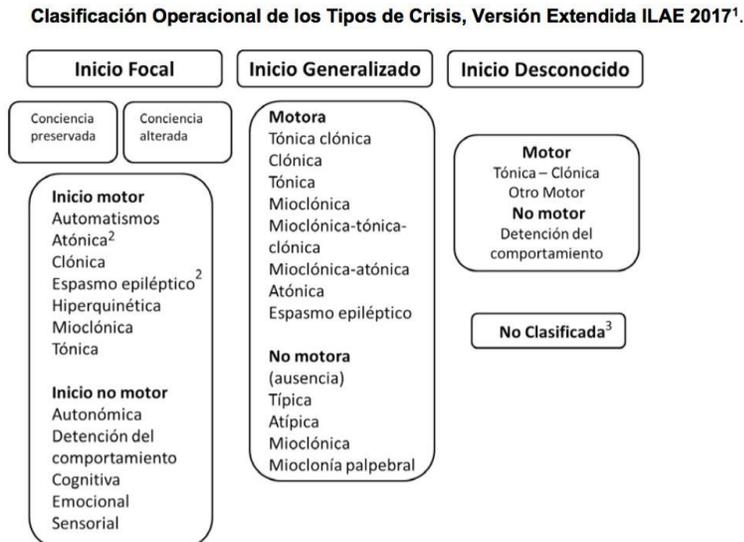
Se estima que alrededor de un 30% de los pacientes con epilepsia no responden adecuadamente al tratamiento inicial, cumpliendo con criterio de Epilepsia farmacorresistente, <sup>1</sup> que de acuerdo con la Liga internacional contra la epilepsia, en su último consenso realizado en el año 2009, se define como “la falla de al menos dos fármacos antiepilépticos usados y elegidos de manera apropiada y que hayan sido tolerados por el paciente (ya sea en combinación o en monoterapia) para obtener libertad de crisis sostenida” <sup>2</sup>

Por otro lado, en el mismo consenso se menciona que para considerarse como libertad de crisis, el paciente debe permanecer sin crisis epilépticas un periodo igual a tres veces el mayor periodo de tiempo que haya permanecido libre de éstas, o un año, lo que sea mayor.

Al aplicar esta definición, los médicos y pacientes pueden estar sensibilizados al tipo de información que deberá ser preguntada en cada consulta. Así mismo, sirve de referencia a la hora de identificar aquellos pacientes en quienes es necesario una referencia temprana a centros especializados, así como considerar candidatos a cirugía de epilepsia.

## **CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y DE EPILEPSIAS DE LA ILAE**

Las crisis epilépticas pueden ser de diferentes tipos, dependiendo de la forma como se inician y las características clínicas secundarias a la descarga neuronal anormal. La Liga internacional contra la epilepsia las clasifica de la siguiente manera <sup>3</sup>:

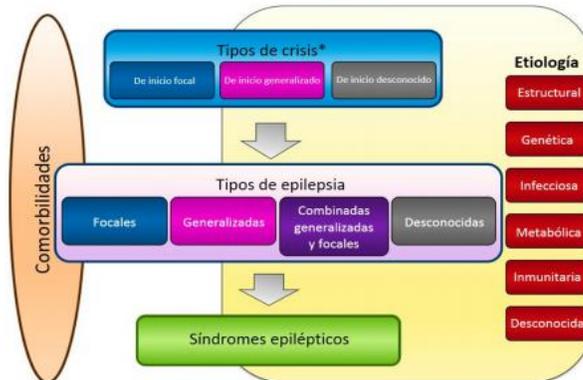


Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521.

Así mismo, una vez establecido el diagnóstico de epilepsia (para lo cual es necesario descartar que la crisis presentada sea provocada, y que requiere un riesgo mayor de 60% de presentar recurrencia) las epilepsias se pueden organizar dependiendo de 3 niveles básicos definidos por la ILAE en el consenso del 2017, los cuales se muestran en la figura 1.

**Figura 1.**

Marco para la clasificación de las epilepsias. \*Indica el inicio de las crisis. Epilepsia © ILAE



Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521.

Lo anterior es de importancia clínica ya que establecer cada componente mencionado ayuda a identificar opciones terapéuticas dirigidas, definir un pronóstico, y considerar, nuevamente, pacientes que puedan beneficiarse de procedimientos quirúrgicos, en el caso de aquellos con una lesión o mecanismo de epileptogénesis que se pueda detener o disminuir con éstos, como se mencionará más adelante.

En pediatría se pueden identificar múltiples síndromes epilépticos, los cuales se definen como la presencia de epilepsia que se acompaña de características electrocardiográficas, clínicas y paraclínicas que se presentan simultáneamente en un paciente <sup>4</sup>. Dependiendo del grupo etáreo, se han descrito síndromes característicos, junto con su evolución natural y pronóstico.

La utilidad de esta clasificación es que permite identificar características específicas de la epilepsia para decidir el manejo terapéutico o quirúrgico óptimo y mejorar la calidad de vida del paciente.

**Tabla 1. Síndromes electroclínicos y otras epilepsias (clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia 2010)**

**Síndromes electroclínicos (según la edad de comienzo)**

- **Periodo neonatal** (p.ej. epilepsia neonatal familiar benigna)
- **Lactancia** (p.ej. síndrome de West, Sd. de Dravet)
- **Infancia** (p.ej. crisis febriles plus, síndrome de Panayiotopoulos, Sd. de Lennox- Gastaut, epilepsia con ausencias infantiles)
- **Adolescente/adulto** (p.ej., epilepsia con ausencias juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsias mioclónicas progresivas)
- **Con relación menos específica con la edad** (p.ej., epilepsias reflejas)

**Constelaciones distintivas** (p.ej., epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo, síndrome de Rasmussen, crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico)

**Epilepsias atribuidas a causas estructurales-metabólicas** (p.ej., ictus, malformaciones del desarrollo cortical, síndromes neurocutáneos)

**Epilepsias de causa desconocida** (p.ej., epilepsia rolándica benigna, Sd. de Panayiotopoulos)

**Entidades con crisis epilépticas no diagnosticadas como epilepsia** (p.ej., crisis febriles)

Juan Gómez-Alonso. Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE): ¿un paso en dirección equivocada? *Rev. Neurol* 2011; 52(9): 541-547

## **CIRUGÍA DE EPILEPSIA**

La falla al tratamiento médico de la epilepsia y síndromes epilépticos se traduce en resultados negativos como son lesiones por caídas, afcción cognitiva y secuelas psicosociales.

El tratamiento neuroquirúrgico es de utilidad en pacientes con epilepsia refractaria, ya que puede incrementar la probabilidad de libertad de crisis o proporcionar un mejor control de crisis.

El objetivo primario de la cirugía no es necesariamente el de enfocarse en una lesión en particular, sino el de aislar una zona epileptogénica (la cual puede o no corresponderse con una lesión) <sup>5</sup>.

Dentro de las técnicas existentes para cirugía de epilepsia, éstas se dividen en dos grandes grupos, que son <sup>5</sup>:

- a) **Cirugías curativas:** Las cuales a su vez se subdividen en: resecciones (en las que la zona epileptogénica es removida) y desconexiones (donde la zona epileptogénica es desconectada neurológicamente, pero permanece en su sitio)
- b) **Cirugías paliativas:** Que principalmente incluyen la callosotomía y las transecciones subpiales múltiples.

## **CALLOSOTOMÍA**

La callosotomía es un tipo de cirugía paliativa.

Indicaciones: No hay indicaciones universalmente aceptadas para este tratamiento. La selección de los pacientes es dependiente del centro y el cirujano <sup>6</sup>.

El objetivo de la callosotomía (así como de otros procedimientos paliativos) no es la libertad completa de crisis, sino el de reducir la carga de crisis, así como otras secuelas negativas. Se utiliza para disminuir la frecuencia de los “drop attacks”, o crisis repentinas tónicas/atónicas, que usualmente resulta en caídas sin protección y trauma subsecuente <sup>7</sup>.

Este tipo de crisis se presenta en diferentes tipos de epilepsias, pero dentro de las más frecuentes en la edad pediátrica se observa en el Síndrome de Lennox-Gastaut. El paciente promedio puede tener hasta 500 crisis por mes, colocándolo en un riesgo significativo de lesionarse <sup>8</sup>.

Otros tipos de crisis concomitantes que se suelen tratar con este método incluyen espasmos, ausencias atípicas, mioclonías, focales y tónico clónico generalizadas <sup>6</sup>.

Se considera que para ser candidato a callosotomía un paciente debe <sup>9</sup>:

- 1.- Esperarse que se beneficie de una reducción de las crisis
- 2.- Tener una epilepsia comprobada como refractaria a múltiples fármacos antiepilépticos
- 3.- No ser candidato a una cirugía potencialmente curativa como resección/desconexión

La callosotomía consiste en la sección del cuerpo calloso.

La técnica más común es un abordaje abierto por medio de una incisión y craneotomía a través de la sutura coronal. Una vez replegada la duramadre, el cirujano disecciona entre los dos hemisferios hasta llegar al cuerpo calloso, el cual es diseccionado para separar ambos hemisferios <sup>10</sup>.

Las dos técnicas más comunes son la callosotomía completa y la de los dos tercios anteriores. El tipo de cirugía <sup>5</sup> se elige con base en las habilidades neurocognitivas, edad y preferencia del cirujano.

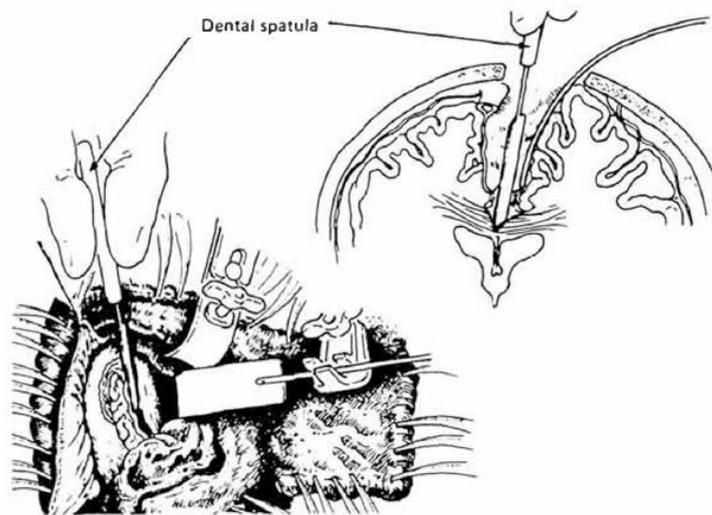


Fig. 1. The approach to the corpus callosum along the falx.

García-Flores, E. (1987). *Corpus Callosum Section for Patients with Intractable Epilepsy. Stereotactic And Functional Neurosurgery*, 50(1-6), 390-397. doi: 10.1159/000100746 <sup>11</sup>

## DESENLACES DE LA CALLOSOTOMÍA

Aunque la libertad completa de crisis es rara (menor del 10-20% en la mayoría de los estudios), se ha observado una reducción significativa de los “drop attacks”

La satisfacción de los padres es observada en la mayoría de los casos, relacionada tanto a la mejora funcional como la reducción de las crisis atónicas <sup>9</sup>. Ésta última se ha observado en aproximadamente el 55% dependiendo de los estudios, siendo predictores de libertad de

crisis la callosotomía completa vs incompleta, así como etiología idiopática de la epilepsia <sup>12</sup>.

Algunos factores pronósticos que pueden conferir mejores resultados incluyen <sup>5, 14</sup>:

- 1.- Edad más joven al momento de la cirugía
- 2.- Tipo de crisis (notablemente los drop attacks) y síndrome epiléptico
- 3.- Patrón de punta onda lenta en el electroencefalograma ictal e Interictal
- 4.- Reducción en la sincronidad de las descargas post quirúrgicas.

Las complicaciones postquirúrgicas ocurren a una tasa relativamente baja, generalmente incluyen infección, hematoma subdural o epidural, hemorragia y EVC <sup>5</sup>.

Hay algunas complicaciones neurológicas que ocurren posterior a la callosotomía, aunque estas se han descrito como transitorias en la mayoría de los casos pediátricos, debido probablemente a la habilidad incrementada del cerebro pediátrico a adaptarse <sup>13</sup>.

Un ejemplo es el síndrome de desconexión, en el cual un paciente podría no ser capaz de procesar un estímulo unilateral. Otros déficits transitorios incluyen hemiparesia, síndrome del miembro fantasma, ataxia, alexia y mutismo <sup>14</sup>.

La siguiente tabla menciona las principales complicaciones presentadas de acuerdo con su origen y severidad <sup>6</sup>

	Major	Minor
Surgical complications	Hydrocephalus Deep infections (such as intracerebral and epidural abscesses) requiring drainage and/or bone flap removal	CSF leak Intracranial/extracranial infection Aseptic meningitis DVT/PE Pneumonia Intracranial hematomas Metabolic disturbances
Neurologic complications	All neurologic complications that persisted beyond 3 months of surgery	All transient neurologic complications resolving within 3 months of surgery

CSF, cerebrospinal fluid; DVT/PE, deep vein thrombosis/pulmonary embolus.

Graham, D., Tisdall, M. M., & Gill, D. (2016). *Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: A systematic review. Epilepsia, 57(7), 1053–1068.*

Así mismo, Engel desarrolló una escala con relación a la evaluación de la respuesta en disminución de las crisis epilépticas. A continuación, se observa dicha escala en comparación con la utilizada por la ILAE.

Clasificaciones de acuerdo a Engels y la nueva de ILAE en relación a los resultados quirúrgicos de la epilepsia	
Clasificación de Engel	Clasificación de la ILAE
<b>Clase I: Libre de crisis incapacitantes</b> a. Completamente libre de crisis desde la cirugía b. Solamente crisis parciales simples no incapacitantes desde la cirugía c. Algunas crisis incapacitantes después de la cirugía pero libre de estas por más de 2 años d. Crisis generalizadas al discontinuar los medicamentos	<b>Clase 1.</b> Completamente libre de crisis; sin auras. <b>1<sup>o</sup>.</b> Completamente libre de crisis desde la cirugía sin auras. <b>Clase 2.</b> Solamente auras, sin otras crisis.
<b>Clase II (crisis rara vez incapacitantes (casi libre de crisis))</b> a. Inicialmente libre de crisis incapacitantes, pero persisten algunas crisis b. Crisis incapacitantes rara vez desde la cirugía. c. Ocasionalmente crisis incapacitantes desde la cirugía pero muy raro en los últimos 2 años d. Solamente crisis nocturnas	<b>Clase 3.</b> 1-3 crisis al día/año $\pm$ auras
<b>Clase III. Mejoría significativa</b> a. Mejoría significativa b. Intervalos prolongados libre de crisis siendo mas del 50% del periodo de seguimiento pero no mayor de 2 años	<b>Clase 4.</b> 4 crisis día/año-50% de reducción de la línea de base de los días de crisis; $\pm$ auras.
<b>Clase IV. Sin mejoría significativa</b> a. Reducción mínima apreciable de crisis b. Sin cambio apreciable en las crisis c. Empeoramiento de las crisis.	<b>Clase 5.</b> Reducción $\leq$ 50% en el número base de días con crisis-100% de los número de días con crisis en línea de base $\pm$ auras.  <b>Clase 6.</b> Incremento en más 100% ene 1 número de días con crisis $\pm$ auras.

**Tabla 1.** <sup>16</sup>Las clases Ie y IIc de Engel requieren un periodo mínimo de 2 años antes de poder realizar cualquier movimiento a una clase menor. Para una mejor comparación con la clasificación de la ILAE los autores niegan esta correlación y permiten el movimiento a un periodo de un año.

Zarate-Méndez A, Cervera-Maltos UR, Ramírez-Castañeda V, Hernández-Salazar M, Placencia-Isais N, Lorenzana-Galicia RD, et al. Resultados a mediano plazo en epilepsia refractaria tratada mediante callosotomía. Arch Neurocién Mex 2004; 9(1):18-24

## ANTECEDENTES

La callosotomía es un procedimiento quirúrgico implementado en el año de 1940 como tratamiento paliativo para la epilepsia refractaria <sup>14</sup>

La base fisiopatológica para el uso de la callosotomía es la hipótesis de que el cuerpo caloso es la vía más importante para la propagación de la actividad epiléptica entre ambos hemisferios cerebrales. <sup>15</sup>

Esta hipótesis fue propuesta por primera vez cuando Van Wanegen y Herren publicaron una serie de casos de 10 pacientes que presentaban tumores del cuerpo caloso. Ellos observaron que a medida que éstos progresaban la actividad epiléptica generalizada tendía a disminuir y localizarse en un solo hemisferio. <sup>16</sup>

Con base en ello, dichos autores probaron la hipótesis en primates y posteriormente se realizó la primera comisurotomía en humanos.

Posteriormente, al observarse presencia de síndrome de desconexión como complicación de la comisurotomía, Gazzaniga propuso la callosotomía como método alternativo para reducir la incidencia de éste, manteniendo el efecto de reducción de crisis generalizadas.

Desde entonces se ha utilizado esta alternativa con evaluación de sus resultados. <sup>3</sup>

Los desenlaces a largo plazo de la cirugía de epilepsia siguen siendo inciertos. El amplio rango de periodos de seguimiento en y entre los estudios obstaculizan la interpretación de los hallazgos. La mayoría de los estudios concuerdan en que la principal ventaja radica en su efecto sobre las crisis atónicas o “drop attacks”, sin embargo, se ha encontrado que la libertad sostenida de éstas disminuye significativamente más allá de los 5 años posteriores a la cirugía (Téllez-Zenteno et. al) <sup>17</sup>

Hader et al <sup>18</sup> realizaron una revisión sistemática sobre callosotomía en epilepsia refractaria, que un 77% de los pacientes tuvo al menos un 50% de reducción de la crisis posterior a la cirugía, mientras que un 54% de los pacientes tuvo al menos un 75% de reducción de sus crisis. La callosotomía completa resultó en una mejor reducción de crisis que la callosotomía parcial, pero se asoció a un mayor riesgo de síndrome de desconexión permanente.

Sin embargo, los autores anteriores realizaron estudios en pacientes que abarcan todos los grupos etarios. Hay pocos estudios que den seguimiento a pacientes pediátricos.

En una revisión sistemática realizada por Graham y cols <sup>6</sup> se revisaron artículos que evaluaran pacientes menores de 18 años al momento de la cirugía y con una media de seguimiento de menos de 1 año. Ellos encontraron que el diseño retrospectivo de la evidencia aumenta la probabilidad de sobre estimar la eficacia de la callosotomía. Así mismo, comparada con otras revisiones sistemáticas de callosotomía, los pacientes pediátricos tienden a tener un mejor resultado.

En varios artículos revisados, se observó mejor respuesta en pacientes pediátricos que en adultos. Sin embargo, no hubo una correlación del desenlace con la edad en pacientes pediátricos, y una cirugía más temprana NO se asoció con mejoría en el desenlace.

Los drop attacks tuvieron una mejor reducción que cualquier otro tipo de crisis. La callosotomía ha resultado de muy poco beneficio en pacientes con crisis focales con o sin afectación de la conciencia, incluso cuando estas presentan generalización secundaria <sup>22</sup>

Con relación al abordaje del tipo de abordaje quirúrgico, Chan y cols <sup>14</sup> realizaron una búsqueda sistemática sobre el desenlace en callosotomía en epilepsia refractaria, dependiendo del tipo de callosotomía realizada. Se buscaron estudios con paciente menores a 18 años al momento de la cirugía y una media de seguimiento de más de 1 año. Los pacientes fueron excluidos si también fue realizada una cirugía de resección. La revisión se limitó a la población pediátrica. Se revisaron artículos que utilizaron la clasificación de Engels, encontrando una reducción de crisis en callosotomía total vs anterior 88.2% vs 58.6%, respectivamente. El tipo de crisis que tuvo mayor mejoría fueron las atónicas. La mejoría en calidad de vida, comportamiento, coeficiente intelectual y de desarrollo, así como la satisfacción de los padres ha correlacionado con el control de crisis.

En un estudio realizado por Maragkos y cols <sup>20</sup> y que consistió en una revisión sistemática, se valoró la calidad de vida posterior a la cirugía como resultado importante a largo plazo pocas veces valorado en los pacientes. Se encontró que, al aplicar cuestionarios

estandarizados para evaluar este parámetro, la calidad de vida posterior a la cirugía era considerablemente mejor, sin embargo, el único factor que fue estadísticamente significativo para demostrar un impacto directo sobre esto fue la libertad de crisis posterior al procedimiento.

Al estudiar resultados a largo plazo, Turanli <sup>21</sup> dio seguimiento a pacientes pediátricos con un tiempo de hasta 10 años, observando además desenlaces con relación a la función cognitiva, encontrando como factor de riesgo para pobre desenlace la presencia de discapacidad intelectual previa a la cirugía, así mismo como predictor de mejor desenlace una edad mas joven en el momento de ésta, siendo este hallazgo consistente con otros reportes revisados <sup>14,17,19</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia representa una enfermedad con gran impacto en salud pública, cuya repercusión va mas allá de la esfera clínica. En pacientes pediátricos el control de esta patología es de importancia en la calidad de vida y en el cuidado del neurodesarrollo y otras comorbilidades asociadas adecuado desarrollo psicosocial, así como impacto en su entorno familiar.

Sin embargo, hasta 30 % de los niños con epilepsia pueden presentar un comportamiento refractario al tratamiento farmacológico después de un manejo con 2 o más FAES a dosis adecuadas y bien tolerados. En éstos, la cirugía de epilepsia puede ser una buena opción siendo la callosotomía uno de los principales procedimientos utilizados principalmente en pacientes con patrones generalizados. Existen pocos estudios en niños en México que den seguimiento mayor a 5 años en pacientes operados de callosotomía, por lo que la información de su efectividad aún no se encuentra bien estimada.

Este hecho resulta deletéreo para el manejo adecuado de pacientes que pudieran beneficiarse incluso de forma más temprana de este procedimiento, así como al momento de proponer su realización a los pacientes y familiares, ante la falta de evidencia que apoye una decisión informada, lo cual retrasa o evita completamente su intervención.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la respuesta a largo plazo en los pacientes pediátricos operados de callosotomía en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## **JUSTIFICACIÓN**

Al ser el Hospital Infantil de México Federico Gómez un centro de referencia especializado y de tercer nivel, donde la epilepsia constituye el diagnóstico de mayor atención en la consulta externa muy frecuentemente el manejo de pacientes refractarios es necesario; en nuestra unidad contamos con neurocirujanos capacitados para la realización de callosotomía como procedimiento paliativo en el manejo de epilepsias generalizadas de comportamiento refractario. En este centro se ha realizado el procedimiento de callosotomía en algunos pacientes, cuyo seguimiento y estudio de la evolución de la epilepsia, sobre todo a largo plazo, puede ser de utilidad para entender la respuesta tan poco estudiada en este grupo de pacientes, cuya información sería valiosa para continuar realizando esta cirugía, identificando pacientes que son candidatos para presentar mejor respuesta, así como implementar el ingreso temprano a protocolos de cirugía de epilepsia pero sobre todo el poder establecer este procedimiento como una opción real en el manejo de estos tipos de epilepsias.

## OBJETIVOS

Objetivo general: Describir la respuesta clínica (disminución de crisis) a largo plazo en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria posterior a resección con callosotomía

Objetivos específicos:

- Identificar aquellos factores que se asocian a una mejor respuesta a la callosotomía
- Describir los tipos de crisis motoras que presenten mejor respuesta posterior a la cirugía
- Comparar el número de fármacos antiepilépticos utilizados antes y después de la cirugía
- Describir las complicaciones postquirúrgicas presentadas en los pacientes intervenidos de callosotomía

## MÉTODOS

Diseño del estudio: Se trata de un estudio retrospectivo de tipo descriptivo y transversal

Criterios de Inclusión: Paciente pediátricos que cumplan definición de epilepsia refractaria de la ILAE y que hayan sido intervenidos quirúrgicamente mediante callosotomía en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Criterios de Exclusión: Pacientes que además de haber sido intervenidos de callosotomía hayan sido sometidos a otro tipo de cirugía de epilepsia.

Criterios de Eliminación: Aquellos pacientes cuyo expediente se encuentre incompleto o con periodo de seguimiento menor a 12 meses

Población en Estudio: Pacientes pediátricos con epilepsia refractaria operados de callosotomía atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Tamaño de la Muestra: 17 pacientes sometidos a callosotomía en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Obtención de base de datos y expedientes clínicos para revisión. Describir y catalogar la presencia de las variables, así como realización de prueba no paramétrica a aquellas variables cuantitativas, dado el reducido tamaño de la muestra obtenido, para comparar resultados antes y después de la callosotomía.

## DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Clasificación Metodológica	Medición
<b>Edad de inicio de epilepsia</b>	Edad del paciente al momento de debutar con crisis epilépticas	Cuantitativa Discreta	Edad en años
<b>Síndrome de Lennox Gastaut</b>	Síndrome electroclínico que se caracteriza por múltiples tipos de crisis, retraso psicomotor y patrón característico en el electroencefalograma como punta onda lenta de <3 Hz y ritmo rápido de fondo durante el sueño	Cualitativa Nominal	SI NO
<b>Presencia de Síndrome de West</b>	Síndrome electroclínico que se caracteriza por retraso en el desarrollo psicomotor, espasmos infantiles y patrón en el electroencefalograma de hipsarritmia	Cualitativa Nominal	SI NO

<b>Edad al momento de la cirugía</b>	Edad del paciente al momento de realizarse el procedimiento quirúrgico (callosotomía)	Cuantitativa Discreta	Edad en años
<b>Etiología de la epilepsia</b>	Aquella condición que sea responsable de los mecanismos de epileptogénesis del paciente	Cualitativa Nominal	Conocida Desconocida
<b>Número de Fármacos antiepilépticos</b>	Cantidad de fármacos que utiliza el paciente con el objetivo de controlar los ataques epilépticos	Cuantitativa Discreta	Número entero (1,2, etc)
<b>Tipos de crisis epilépticas</b>	Es la manifestación clínica de la epilepsia, que de acuerdo con la definición de ILAE 2017 puede ser de diferentes tipos dependiendo de su forma de inicio, manifestaciones motoras o no motoras, así como fenómenos asociados.	Cualitativa Nominal	Tónica Atónica Tónico-Clónica Mioclónica Ausencia atípica Espasmos infantiles

<b>Frecuencia de crisis</b>	Número de veces que se presenta una crisis epiléptica durante un periodo de tiempo y espacio determinados	Cualitativa Ordinal	Número de crisis epilépticas motoras por día
<b>Tipo de cirugía</b>	Técnica quirúrgica realizada en el paciente	Cualitativa Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Callosotomía total</li> <li>- Callosotomía 2/3 anteriores</li> <li>- Callosotomía por radiocirugía</li> <li>- Callosotomía endoscópica</li> </ul>
<b>Periodo de seguimiento</b>	Tiempo transcurrido desde el momento de la cirugía hasta la última consulta realizada al paciente, constatada en el expediente clínico	Cuantitativa Discreta	Tiempo en meses
<b>Complicaciones</b>	Presencia de eventos clínicos no esperados, que demeritan la salud del paciente, y se presentan como consecuencia directa o indirecta del procedimiento quirúrgico realizado.	Cualitativa Nominal	Descripción de la complicación

## RESULTADOS DEL ESTUDIO

En el Hospital Infantil de México se han realizado un total de 17 callosotomías a pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. De los anteriores, y debido a la antigüedad de muchos de los procedimientos, únicamente se logró obtener acceso a 10 expedientes en archivo clínico, los cuales fueron revisados.

A continuación, se describen las características de los pacientes estudiados.



Gráfico 1. Sexo de los pacientes estudiados. Hombres= 3, Mujeres= 7

De los pacientes estudiados, la totalidad (100%) contaba con un diagnóstico de base de Síndrome de Lennox-Gastaut, y de estos, 3 (30%) habían presentado previamente un síndrome de West.

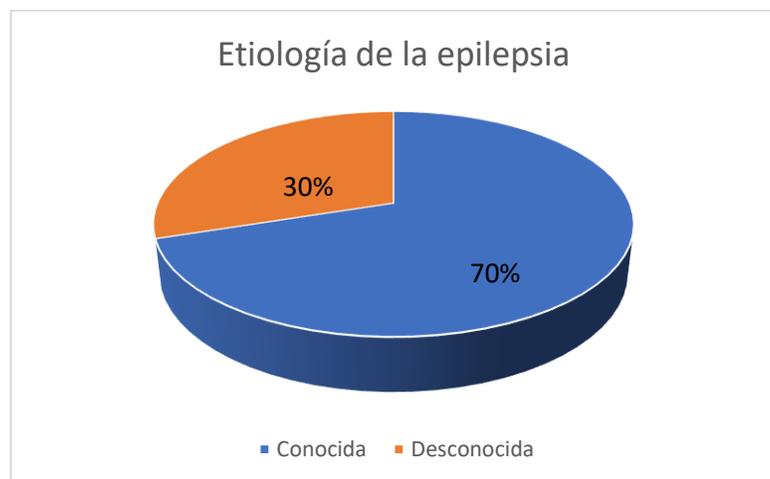


Gráfico 2. Se describe la etiología de la epilepsia. Para motivos de análisis se agrupa en Conocida (n=7) y Desconocida (n=3)

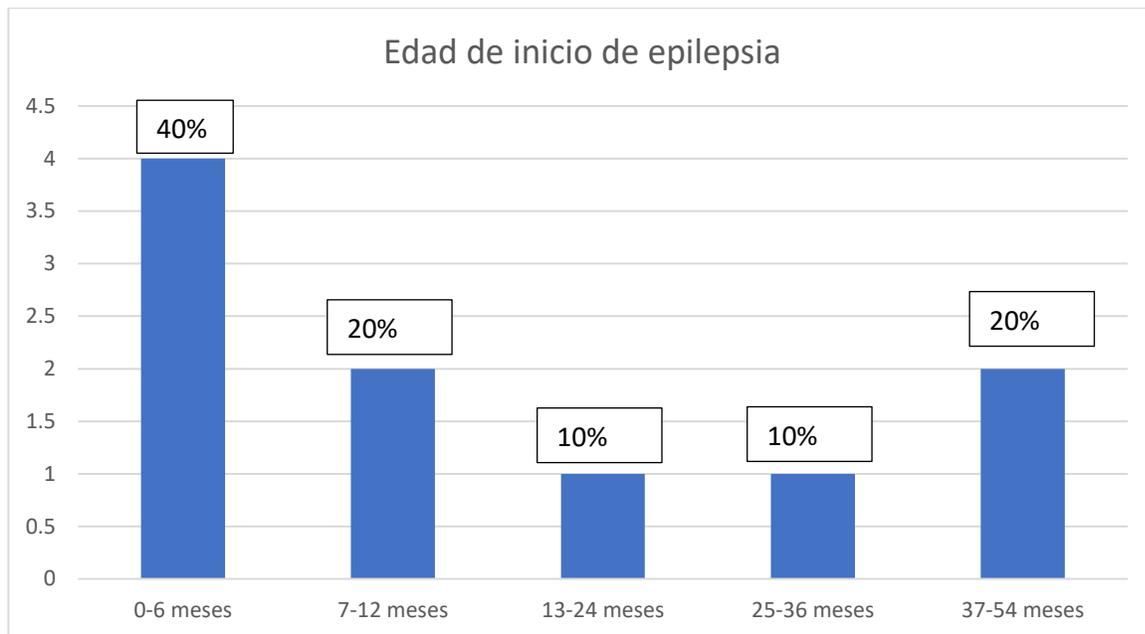


Gráfico 3. Se presenta la frecuencia del rango de edad al momento del inicio de la epilepsia, de la epilepsia, definido como el inicio de las crisis epilépticas de acuerdo a lo registrado en el historial clínico de los pacientes. La edad media de inicio de epilepsia fue de 16.8 meses

La media de crisis semanales previo a la callosotomía fué de 31.4 ( DE+-32 [8-100]) , siendo las crisis de semiología atónica las que principalmente fueron reportadas ( FIG.)

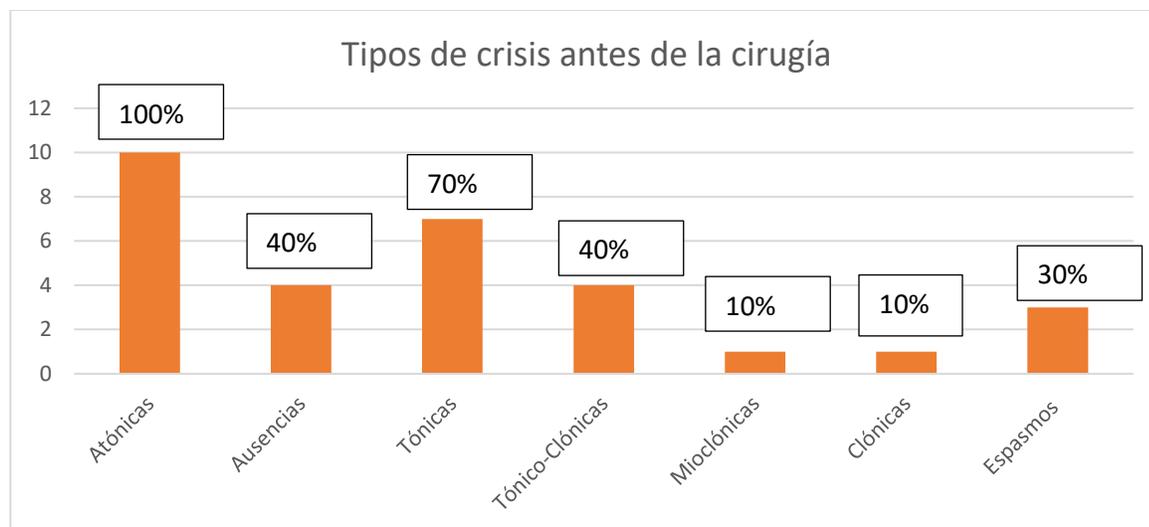


Gráfico 4. Los tipos de crisis motoras que presentaban los pacientes antes de realizarse la cirugía, entendiendo que un mismo paciente pudo presentar más de un tipo de crisis. Nótese que el 100% de los pacientes presentaba crisis atónicas.

Posterior a la callosotomía la media de crisis motoras semanales disminuyó a 9.4 crisis /semana (DE +- 9.38 [1-30]), esta disminución fue significativa con una  $p$  0.007 según la prueba de Kolmogorov -Smirnov la cual es no paramétrica y aplicada a un solo grupo debido a contar con un tamaño de muestra muy reducido ( $n=10$ )

La edad al momento del procedimiento quirúrgico tuvo una media de 7.3 años (DE +- 3.8 [1.11 -14]). El tiempo promedio de espera desde el diagnóstico de epilepsia a la realización de la cirugía fue de 71.5 meses (5 años, 11 meses)

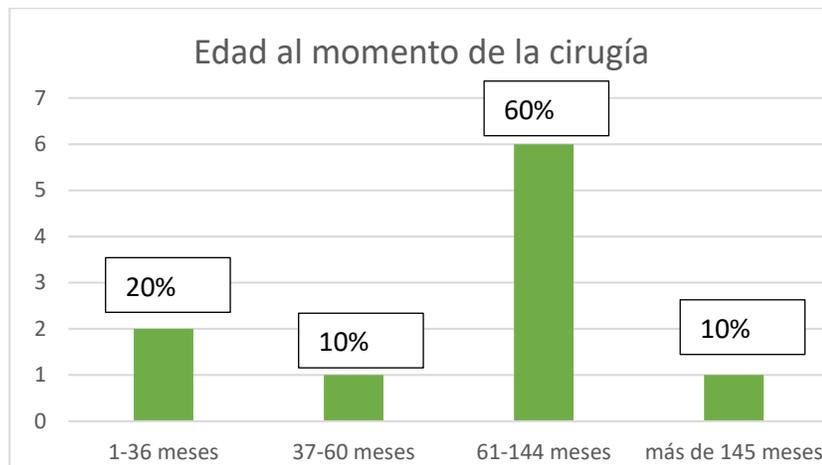


Gráfico 5. Edad al momento de la cirugía.

Con relación al tiempo de seguimiento, este osciló entre los 18 a 130 meses, con un promedio de 60.6 meses (5 años, 18 días)

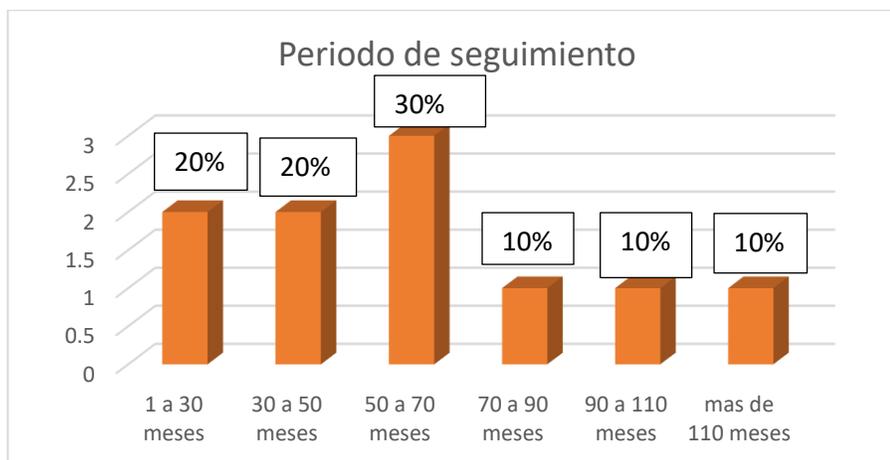


Gráfico 6. Periodo de seguimiento en meses, comprendido como el tiempo entre la realización de la cirugía y la obtención de los datos en última consulta registrada en el expediente.

Los tipos de abordaje quirúrgico que se reportan son los siguientes:

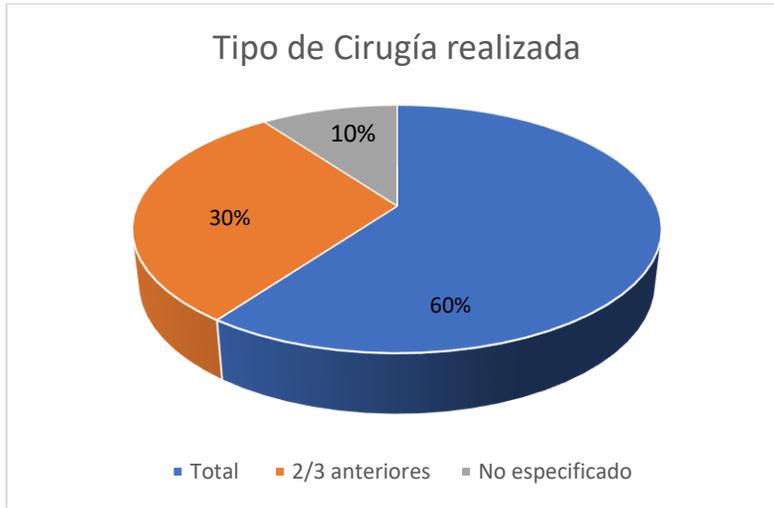


Gráfico 7. Tipo de cirugía realizada. A) Callosotomía total (n=6), B) Callosotomía 2/3 anteriores (n=3), C) No especificado (n=1)

Se revisaron los estudios electroencefalográficos realizados antes y después de la callosotomía, llamando la atención que posterior a ésta, un mayor número de pacientes presentaban un patrón de focalización en el electroencefalograma. Las siguientes figuras muestran las proporciones respectivas.

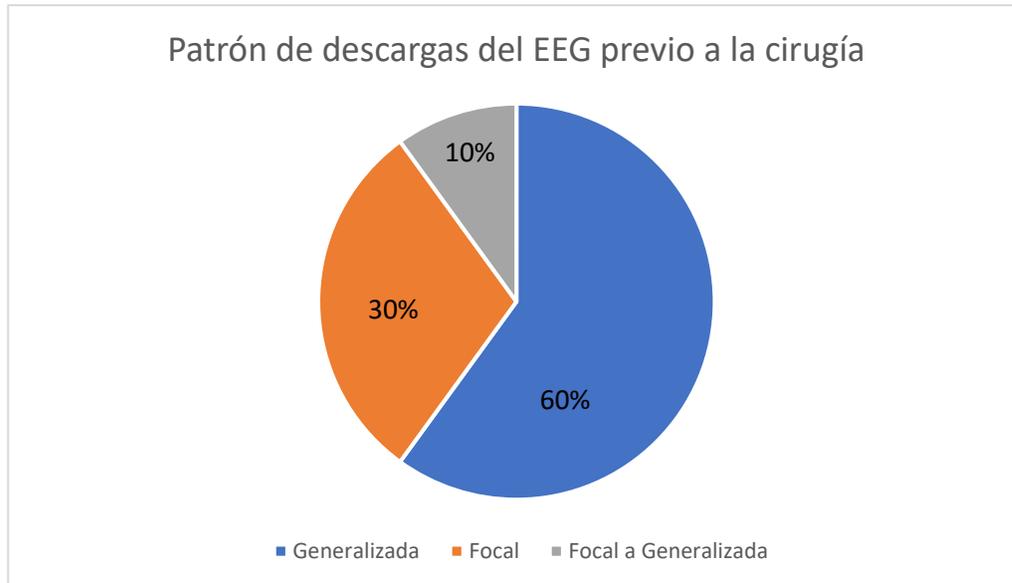


Gráfico 8

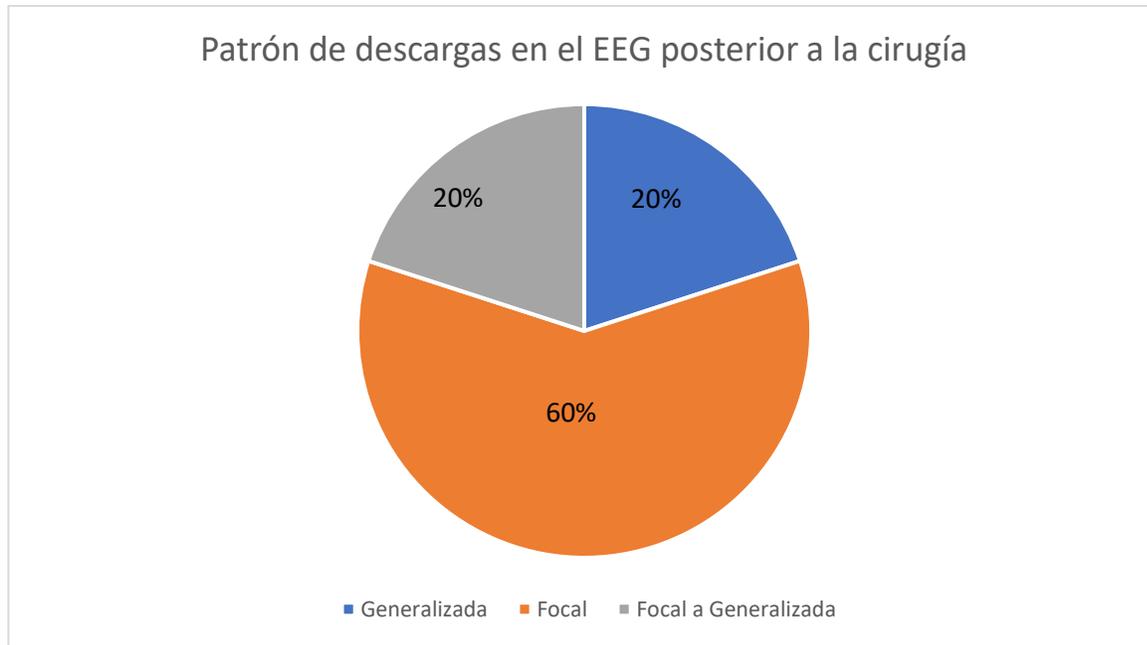


Gráfico 9

### Uso de Fármacos Antiepilépticos.

La media de FAES utilizados por el paciente antes de la cirugía fue de 4.1, mientras que posterior a la cirugía fue 3.4. Se observó una disminución en el número de FAES en un 40% de los pacientes (n=4), Sin embargo, solo uno logró el retiro de 3 de ellos (paciente No. 10)

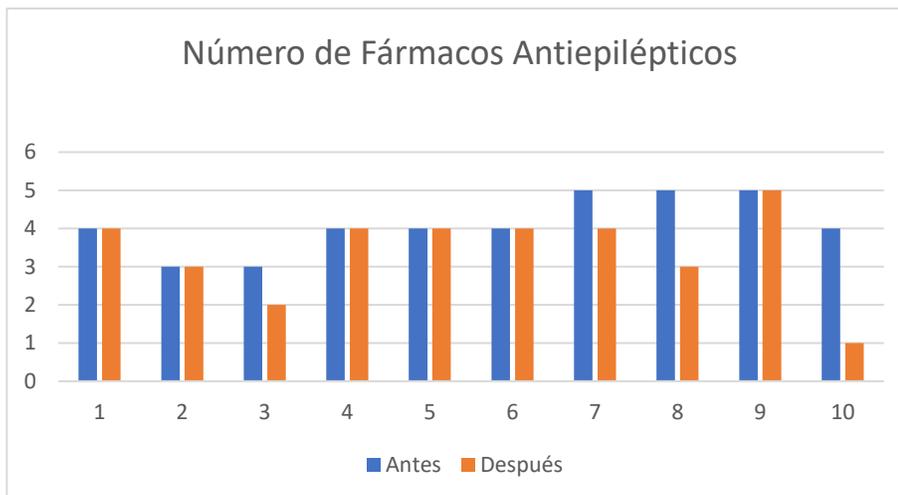


Gráfico 7. Comparación entre el número de Fármacos antiepilépticos que se requerían para el adecuado control de crisis, antes y después de la cirugía. Se observa la medición para cada paciente

Ningún paciente reportaba datos de focalidad neurológica previo a la realización del procedimiento.

La mitad de los pacientes (n=5) se encontraron libres de complicaciones posterior a la cirugía. De aquellos que las presentaron, la principal fue la hemiparesia en un 40% (n=4), dos de ellos además con una complicación agregada (Compromiso del Sexto nervio craneal derecho central y neumotórax izquierdo, respectivamente). Por último, se reportó Síndrome de desconexión como única complicación en un único paciente (10%)

## DISCUSIÓN

La epilepsia es una enfermedad altamente demandante, debido a sus implicaciones en calidad de vida. La carga que supone para quienes la padecen es algo que va más allá del plano físico, dado que, dependiendo del número de crisis al día, los pacientes simplemente pueden volverse esclavos de su propia enfermedad, sin lograr realizar actividades diarias, así como el estigma social y emocional que conlleva. En pacientes pediátricos, estas implicaciones se extienden también a la familia o cuidadores. El control de las crisis epilépticas y la satisfacción que se deriva de este es, por lo tanto, el pilar y principal objetivo que deberíamos esperar de cualquier tratamiento contra la epilepsia, independientemente de si esta se logra curar o no.

Lamentablemente, como ya se ha establecido, existen múltiples síndromes epilépticos en pediatría los cuales se acompañan de un pronóstico desfavorable, con un mal control de crisis, que cumplen con la definición de epilepsia refractaria. Dentro de ello se encuentran las llamadas encefalopatías epilépticas. En el informe de Berg y cols.<sup>23</sup> se redefinió el término “encefalopatía epiléptica” para indicar que la actividad epiléptica en sí misma contribuye a causar graves deficiencias cognitivas y conductuales más allá de lo que podría esperarse de la patología subyacente sola.

En estos casos, cada crisis epiléptica presentada supone un factor negativo. Y más importante, estos pacientes no logran libertad de crisis, y comúnmente tienden a necesitar usar más de 2 Fármacos antiepilépticos (no rara vez hasta 4 o más), que además de ofrecer pobre control, empobrecen el bienestar, calidad de vida, y situación económica, al no estar exentos de efectos secundarios en ocasiones muy deletéreos para el paciente. Por este motivo, es de suponer que las alternativas terapéuticas como lo es la cirugía de epilepsia supondrían una gran ventaja para aquellos pacientes que sean candidatos a ella. Este procedimiento es prometedor, pero los estudios en población pediátrica son reducidos, además de no estar exento de complicaciones, y existir variabilidad entre periodos de seguimiento que permitan establecer con confianza una conclusión sobre pronóstico y desenlaces a largo plazo.

El objetivo de este trabajo fue el de evaluar la respuesta a largo plazo de pacientes con epilepsia refractaria sometidos a callosotomía como cirugía paliativa. Por lo anterior, es importante comenzar discutiendo si los pacientes analizados cumplen con la definición de epilepsia refractaria. Se encontró que los 10 pacientes presentaban mal control de sus crisis, con uno de ellos inclusive teniendo hasta 100 crisis atónicas al día, y que el 100% de ellos usaba más de dos fármacos antiepilépticos.

Con relación a si los FAES utilizados eran “adecuados” y “apropiados” para el tipo de epilepsia, es difícil constatar con certeza, dado que la información registrada en muchos casos es incompleta. Es un hecho que los fármacos utilizados se encontraban a dosis terapéuticas, y que en el momento anterior a la cirugía el mecanismo de acción de éstos lograba ser de utilidad para el tipo de crisis presentadas, por lo que en teoría estos serían apropiados. Sin embargo, no se logra identificar la cronología en la que estos fueron indicados, así como la información de la causa por la cual algún fármaco previo habría fracasado, por lo que constatar si los primeros dos fármacos iniciados cumplían con los estándares necesarios para evaluar adecuadamente el control de crisis no es posible. Más aún, en dos de los pacientes evaluados, el diagnóstico de epilepsia y tratamiento instaurado inicial había sido implementado por otra institución que posteriormente había referido a los pacientes a nuestra unidad.

Por tanto, se puede solo asumir de forma indirecta, por el diagnóstico de base de los pacientes (Síndrome de Lennox-Gastaut en el 100%), que éstos entran en la categoría de epilepsia refractaria.

Abordando justamente el diagnóstico de base, llama la atención que, de los 10 pacientes, 3 de ellos presentaban además antecedente de Espasmos infantiles (30%), que se correlaciona con el porcentaje de pacientes con Lennox Gastaut que se precedieron de un Síndrome de West, reportado en la literatura <sup>24</sup>

La indicación de realización de cirugía en nuestros pacientes fue la pobre respuesta terapéutica a fármacos para controlar las crisis epilépticas, así mismo destaca la presencia

de predominio de crisis generalizadas que incapacitan al paciente por la presencia o riesgo de lesiones, así como afectación de actividades diarias.<sup>20</sup>

Dentro de lo observado la edad de inicio promedio de crisis epilépticas fue de 16 meses, con un tiempo de espera a la cirugía promedio de 5 años, 11 meses (edad promedio a la cirugía 7.3 años). Esto nos habla de un tiempo de espera considerable para el tipo de epilepsia y la mala respuesta, lo cual evidentemente ocasiona, sobre todo en el caso de encefalopatía epiléptica, un deterioro neurológico acumulado, que influye en el resultado posterior a la cirugía, sobre todo en la esfera cognitiva a largo plazo<sup>21</sup>. Entendiendo esto, es importante con el conocimiento adquirido sobre la epileptogénesis actual el poder entender la necesidad prematura de una evaluación rápida y coordinada de los pacientes que pueden ser candidatos a procedimiento quirúrgico como método paliativo de sus epilepsia. Si bien aún no contamos con los recursos técnicos y humanos para la realización de cirugías de epilepsia realmente funcionales para pacientes con focos bien identificados, la callosotomía si debe ser entonces considerada como una posibilidad para pacientes principalmente con SLG y con criterios de refractariedad.

El análisis específico del comportamiento y frecuencia de crisis motoras se vio limitado por el número de muestra (n=10). Al determinar el porcentaje de reducción de crisis de forma específica para cada paciente, se encontró una disminución media de 80% para las crisis atónicas. Sin embargo, únicamente 7 registros contaban con la información específica de la frecuencia de este tipo de crisis tanto antes como después de la cirugía, habiendo 3 registros donde hacían falta datos en las notas clínicas. Con el resto de las crisis encontramos la misma situación, siendo incluso imposible determinar una media de porcentaje de reducción que fuera confiable.

De lo anterior únicamente podemos hacer anotaciones describiendo situaciones específicas.

La etiología de los pacientes fue conocida en un 70%, de los cuales 6 pacientes tenían una causa estructural. En la revisión sistemática realizada por Graham y cols<sup>6</sup> se encontró que un factor que confería mejor desenlace posterior a la cirugía era el contar con una

resonancia magnética normal. En el caso de nuestros pacientes con causa estructural, se documentó aumento de frecuencia de crisis post quirúrgica en uno de ellos, mientras que en el resto no se encontró diferencia con relación a aquellos con causa desconocida.

El número de Fármacos antiepilépticos utilizados no mostró una reducción sustancial antes y después de la cirugía, a excepción de una paciente que logró reducir a 1 solo FAE, con el cual continúa hasta el momento. Dentro de los estudios realizados en este tema, se encuentran los de Turanli <sup>21</sup> y cols y You <sup>25</sup>. Ambos autores buscaron determinar y comparar el número de Fármacos antiepilépticos utilizados por los pacientes, encontrando que no había diferencia significativa de reducción del número de FAES utilizados. Este punto es importante a considerar ya que comúnmente es una preocupación de los pacientes y sus familiares en el caso de pediatría, el conocer si se logrará reducir el número de medicamentos, asociado a lograr disminuir el número de efectos adversos y secundarios a éstos (el principal siendo sedación). De acuerdo a la evidencia encontrada y nuestros hallazgos, este escenario es poco probable a pesar de la realización de cirugía.

Otro hallazgo que vale la pena mencionar es el patrón electroencefalográfico antes y después del procedimiento quirúrgico. Se encontró que previo a la cirugía, los pacientes tenían un predominio de descargas generalizadas, con el patrón de punta onda lenta predominando entre todos los demás. No obstante, una vez realizada la cirugía, se observa tendencia a focalización eléctrica, con patrones localizados a un solo hemisferio, o multifocales, siendo menor la presencia de crisis generalizadas. Lo anterior es importante al apoyar la base fisiológica detrás de la cirugía, cuyo objetivo es interrumpir la principal vía de transmisión de descargas epilépticas entre ambos hemisferios <sup>16</sup>, por lo que este hallazgo puede apoyar a evaluar la efectividad de la técnica. Con relación a si este cambio electroencefalográfico se correlaciona con mejoría de crisis, se observó que de los pacientes con focalidad eléctrica post quirúrgica, 3 de ellos mostraron disminución marcada de las crisis de tipo generalizada, y uno de ellos se reporta sin correlato clínico durante el estudio, aunque la frecuencia de crisis generalizadas disminuyó así como desaparición de las crisis atónicas, no obstante este mismo paciente presentó aparición de nueva semiología de crisis de características focales, previamente no presentes (crisis gelásticas).

Estos hallazgos se pueden comparar con el estudio realizado por Reutens et. al <sup>19</sup>, quienes encontraron que en pacientes con drop attacks, un resultado favorable era mucho más probable si se encontraban la presencia de patrón electroencefalográfico con punta onda lenta generalizada previo a la cirugía en comparación con aquellos sin éste.

Consideramos que el hecho de disminuir crisis generalizadas es importante ya que estas son las que principalmente se asocian con riesgo de lesiones (caídas) y mayor repercusión de actividades diarias, aunque el hecho de aparición de crisis focales puede contribuir al uso de varios FAES persistente a pesar de la cirugía.

No encontramos diferencia en reducción del número de crisis generalizadas entre aquellos pacientes abordados mediante callosotomía completa vs parcial. Sin embargo, dentro de las complicaciones observadas, el único paciente con datos clínicos de síndrome de desconexión fue abordado por callosotomía total, que corresponde con los reportes sobre esta complicación <sup>6,14, 21</sup>

No fue posible valorar parámetros agregados a largo plazo como son la satisfacción de los padres y la calidad de vida, debido a que para ello lo ideal es la entrevista presencial con los pacientes y la aplicación de cuestionarios, lo cual se encontró fuera de los alcances de este trabajo. Como se mencionó con anterioridad, el único factor demostrado como estadísticamente significativo para mejorar la calidad de vida a largo plazo, es la libertad completa de crisis <sup>20</sup>.

Vale la pena hacer mención especial de una paciente cuyos resultados al momento han sido bastante favorables, y que presenta varios de los factores de buen pronóstico mencionados y discutidos previamente. Su edad de inicio de crisis fue a los 12 meses de vida, sin establecerse una etiología conocida (el estudio de neuroimagen resultó sin alteraciones), no contaba con antecedente de espasmos infantiles y sus tipos de crisis eran exclusivamente generalizadas (ausencias, atónicas) y contaba con un electroencefalograma con actividad bilateral independiente severa. El tiempo de espera para la cirugía fue de 6 años, y la cirugía realizada fue callosotomía total. Presentó hemiparesia derecha que fue transitoria y desapareció al primer mes de la cirugía. Posterior a ésta, la paciente tuvo una mejoría de

crisis, con desaparición de las crisis atónicas a 12 meses de su realización, y del resto de crisis a los 5 años, siendo valorada por última ocasión a los 6 años de su cirugía, encontrándose libre de crisis y únicamente con 1 fármaco antiepiléptico. Su último electroencefalograma muestra actividad focal centro parietal derecha y punta onda lenta hemisférica izquierda. Será estimulante dar seguimiento a este caso, ya que se encuentra actualmente pasando el periodo inicial de 5 años tras el cual se ha descrito reducción de la mejoría en crisis atónicas <sup>6</sup>, por lo que, a pesar de los resultados favorables al momento, no se puede descartar reaparición de crisis en un futuro, además que ante la poca evidencia de resultados a largo plazo, proporciona un sujeto de estudio útil para ampliar el conocimiento y estudio de los casos con resultados favorables.

Por todo lo anterior, podemos encontrar resultados a largo plazo con una media de seguimiento de 5 años, favorables para disminución de crisis atónicas, compatible con los estudios existentes, sin reducción del número de fármacos antiepilépticos, y sin lograr encontrar un factor que se asocie con mejor desenlace dada la falta de pacientes y pobre información en el expediente clínico. Es importante tomar este aprendizaje para optimizar esfuerzos en los registros específicos de datos en pacientes con epilepsia, constatando adecuadamente el número de crisis diarias por cada semiología presentada, las indicaciones de los fármacos antiepilépticos y su motivo de retiro o fracaso, para poder establecer datos que sean útiles y permitan la evaluación estadística significativa en el seguimiento de los pacientes.

La posibilidad de poder estandarizar y dar un seguimiento mas preciso a los pacientes que se someten a cirugía de epilepsia en este caso callosotomía debe estructurarse de manera integral en nuestra unidad. Debemos ofertar la posibilidad quirurgica ante datos de refractariedad en el paciente y tras la utilización de múltiples fármacos; lo anterior podría dar paso más adelante en entender la cirugía como un proceso de mejora de calidad de vida para nuestros pacientes.

## CONCLUSIONES

1. La callosotomía resultó ser efectiva en la reducción de crisis generalizadas motoras posterior a su realización, lo cual la coloca como un método a considerarse en etapas más tempranas del proceso de refractariedad.
2. La edad media para que un paciente sea intervenido es muy prolongada, sobre todo en aquellos quienes tienen diagnóstico de síndrome de West e historia de refractariedad bien definida en donde el procedimiento debería considerarse de manera más temprana.
3. La callosotomía logra control sobre las actividad epiléptica generalizada manteniendo actividad focal en el EEG aún posterior a cirugía
4. La mejoría en cuanto a tipo de crisis posterior a callosotomía parece impactar en aquellos pacientes con crisis atónicas , drops o head drops.
5. No se logró establecer una disminución real en el número de farmacos utilizados pre y post callosotomía
6. Nuestro departamento debe generar estrategias que permitan un mejor registro de número de crisis para un seguimiento más puntual, siendo un sesgo el registro de crisis en el expediente por diferentes médicos neurólogos sin el respaldo de un diario de crisis.
7. En el futuro el incremento en el número de pacientes operados de callosotomía nos brindará la oportunidad de realizar estudios que permitan un seguimiento puntual a largo plazo.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD/MES	05/ 20	06/ 20	07/ 20	08/ 20	09/ 20	10/ 20	11/ 20	12/ 20	01/ 21	02/ 21	03/ 21	04/ 21	05/ 21
Diseño del protocolo													
Revisión bibliografía													
Revisión de expedientes													
Presentación de resultados													
Presentación de Tesis													

## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sultana, B., Panzini, M.-A., Veilleux Carpentier, A., Comtois, J., Rioux, B., Gore, G., ... Keezer, M. R. (2021). Incidence and prevalence of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 96(17), 805–817.
- 2.- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., ... French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies: Definition of Drug Resistant Epilepsy. *Epilepsia*, 51(6), 1069–1077.
- 3.- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521.
- 4.- Juan Gómez-Alonso. Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE): ¿un paso en dirección equivocada? *Rev. Neurol* 2011; 52(9); 541-547
- 5.- Dallas, J., Englot, D. J., & Naftel, R. P. (2020). Neurosurgical approaches to pediatric epilepsy: Indications, techniques, and outcomes of common surgical procedures. *Seizure: The Journal of the British Epilepsy Association*, 77, 76–85
- 6.- Graham, D., Tisdall, M. M., & Gill, D. (2016). Corpus callosotomy outcomes in pediatric patients: A systematic review. *Epilepsia*, 57(7), 1053–1068.
- 7.- Fridley, J., Reddy, G., Curry, D., & Agadi, S. (2013). Surgical treatment of pediatric epileptic encephalopathies. *Epilepsy Research and Treatment*, 2013, 720841.
- 8.- Asadi-Pooya, A. A. (2018). Lennox-Gastaut syndrome: a comprehensive review. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 39(3), 403–414.

- 9.- Luat, A. F., Asano, E., Kumar, A., Chugani, H. T., & Sood, S. (2017). Corpus callosotomy for intractable epilepsy revisited: The children's hospital of Michigan series. *Journal of Child Neurology*, 32(7), 624–629.
- 10.- Wong, T.-T., Kwan, S.-Y., Chang, K.-P., Hsiu-Mei, W., Yang, T.-F., Chen, Y.-S., & Yi-Yen, L. (2006). Corpus callosotomy in children. *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 22(8), 999–1011.
- 11.- Garcia-Flores, E. (1987). Corpus Callosum Section for Patients with Intractable Epilepsy. *Stereotactic And Functional Neurosurgery*, 50(1-6), 390-397.
- 12.- Mastrangelo, M. (2017). Lennox–Gastaut syndrome: A state of the art review. *Neuropediatrics*, 48(03), 143–151.
- 13.- Widjaja, E., Jain, P., Demoe, L., Guttman, A., Tomlinson, G., & Sander, B. (2020). Seizure outcome of pediatric epilepsy surgery: Systematic review and meta-analyses: Systematic review and meta-analyses. *Neurology*, 94(7), 311–321.
- 14.- Chan, A. Y., Rolston, J. D., Lee, B., Vadera, S., & Englot, D. J. (2018). Rates and predictors of seizure outcome after corpus callosotomy for drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *Journal of Neurosurgery*, 1–10
- 15.- Zarate-Méndez A, Cervera-Maltos UR, Ramírez-Castañeda V, Hernández-Salazar M, Placencia-Isais N, Lorenzana-Galicia RD, et al. Resultados a mediano plazo en epilepsia refractaria tratada mediante callosotomía. *Arch Neurocién Mex* 2004; 9(1):18-24
- 16.- Van Wagenen WP, Herren RV. Surgical division of commissural pathways in the corpus callosum: relation to spread in an epileptic attack. *Arch Neurol Psychiatr* 1940;44:740–759.
- 17.- Tellez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005;128:1188–1198.

- 18.- Hader WJ, Bezchlibnyk I, Pillay N, et al. Corpus callosotomy, risks and benefits: a systematic review of the evidence. *Epilepsy Curr* 2012;12:S400.
- 19.- Reutens, D. C., Bye, A. M., Hopkins, I. J., Banks, A., Somerville, E., Walsh, J., ... Berkovic, S. F. (1993). Corpus Callosotomy for Intractable Epilepsy: Seizure Outcome and Prognostic Factors. *Epilepsia*, 34(5), 904–909
- 20.- Maragos, G. A., Geropoulos, G., Kechagias, K., Ziogas, I. A., & Mylonas, K. S. (2019). Quality of life after epilepsy surgery in children: A systematic review and meta-analysis. *Neurosurgery*, 85(6), 741–749.
- 21.- Turanlı, G., Yalınzoğlu, D., Genç-Açıkgöz, D., Akalan, N., & Topçu, M. (2006). Outcome and long term follow-up after corpus callosotomy in childhood onset intractable epilepsy. *Child's Nervous System*, 22(10), 1322-1327
- 22.- Cendes F, Ragazzo PC, da Costa V, Martins LF (1993) Corpus callosotomy in treatment of medically resistant epilepsy: preliminary results in a pediatric population. *Epilepsia* 34(5):910–917
- 23.- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005– 2009. *Epilepsia* 2010;51:676–685.
- 24.- Ostendorf, A. P., & Ng, Y.-T. (2017). Treatment-resistant Lennox-Gastaut syndrome: therapeutic trends, challenges and future directions. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 1131–1140.
- 25.- You SJ, Kang H-C, Ko T-S, et al. Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Brain Dev* 2008;30:195–199.

## LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio cuenta con la limitante de ser de tipo retrospectivo y descriptivo, ya que no está en nuestras posibilidades realizar un ensayo clínico aleatorizado, además que éticamente es incorrecto decidir a cuáles pacientes se les realiza o no el procedimiento quirúrgico. Esta es también la razón por la cual en general en la literatura predominan estudios de tipo descriptivo. Por otro lado, la fuente de recolección de datos del estudio fue el expediente clínico, lo que limita la información a lo constatado en el mismo, además de que el tamaño de la muestra es muy pequeño dado el número reducido de intervenciones realizadas sumado al factor de que no fue posible obtener la totalidad de los expedientes.

# ANEXOS:

Formato de solicitud de expedientes en archivo clínico.

FORMA No. 487

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO**  
 Instituto de prevención, Asistencia Médica, Investigación y Enseñanza

**HOJA DE INVESTIGACION RETROSPECTIVA**

Nombre del estudio Respecto a largo plazo en pacientes con epilepsia refractaria postoperada  
 de callosotomía en el Hospital Infantil Edmundo Gómez

Período que cubre \_\_\_\_\_

Autorizado por \_\_\_\_\_ Fecha solicitud 13/04/21

Dirigido por Dr. Eduardo Barragán Pérez Revisión por Emanuel Alarcón

REGISTRO	NOMBRE	FECHA EGRESO	HISTOR. ENTREG.	HISTOR. RECL.	REGISTRO	NOMBRE	FECHA EGRESO	HISTOR. ENTREG.	HISTOR. RECL.
767225	Daniel Venegas Díaz								
774027	Francisco Rodríguez Gómez								
676312	Avalos Dionisio Raúl								
✓ 762665	Rubén Zavala Pérez								
739400	L. Hernández Juan E.								
742686	Mayo Becerra								
774433	Aparicio Aguilar Roberto								
✓ 766596	Flores Yescá Fernanda								
✓ 794956	Saldazano Peña Diego								
✓ 796013	Martínez Rosas Jonathan								
✓ 821695	López Rivera Quetzaly								
✓ 796790	Pedraza Estrella Alexa								
746856	Santiago Rubio Chávez								
✓ 824806	Rodríguez Arreola Damián								
✓ 794998	Vives González Ana Karen								
✓ 828632	Oropeza Hernández Anli								
✓ 826140	San Juan Trejo Arriely								

3-May-21

NOTA: Las Historias NO Saldrán del Departamento de Bioestadística.