



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

TÍTULO DE LA TESIS

**IDENTIFICACIÓN DE LA EDAD DE PRESENTACIÓN DE LAS
CRISIS EPILÉPTICAS, ASÍ COMO SUS CARACTERÍSTICAS
CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS, EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA
CON EPILEPSIA NO SINDROMÁTICA REFRACTARIA.**

PRESENTA:

DRA. MÓNICA SUÁREZ HERNÁNDEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. MATILDE RUÍZ GARCÍA

CO TUTORA DE TESIS

DRA. LILIANA CARMONA APARICIO



Ciudad de México 2023.



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.

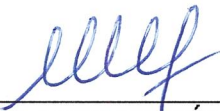
«IDENTIFICACIÓN DE LA EDAD DE PRESENTACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS, ASÍ COMO SUS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS, EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON EPILEPSIA NO SINDROMÁTICA REFRACTARIA»



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DRA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUÍZ GARCÍA
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. MATILDE RUÍZ GARCÍA
TUTORA DE TESIS



DRA. LILIANA CARMONA APARICIO
COTUTORA DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A Dios: gracias por ser mi guía, mi refugio, por tu comprensión, tu compañía en todos mis proyectos, por amortiguar los golpes de manera evidente y amarme sin juzgar.

A mis padres: por enseñarme amar y a dar lo mejor de mi esfuerzo. Papi y Mami, no bastan las palabras para agradecerles el permanente e incondicional apoyo y los consejos en los días difíciles, son inigualables.

A Alejandro: mi hijo, porque de cierta manera comprendiste que tu mami se tenía que alejar por algunos días, eres mi razón de crecer en lo personal y lo profesional, eres el ser más amado de mi corazón.

A mis profesores: gracias a todos los médicos que fueron parte de mi formación, gracias por sus enseñanzas en el plano de lo profesional y lo personal. Doctores; Ruíz, Munive, Herrera, Hernández, Dávila, Rosario y Liliana Carmona, me llevo no solo conocimientos sino también agradables recuerdos. Mi sincera gratitud por siempre.

A mis compañeras Karla, Kadie, Alexis, Dalia: gracias por su amistad, compañía y apoyo a través de estos años que fueron tan complicados y a la vez tan agradables, de todos aprendí algo, son parte de mi familia y siempre estarán en mi corazón.

A las enfermeras: por su paciencia para conmigo y por sus enseñanzas, por atender a los niños con calidad y calidez.

A los pacientes y sus padres: gracias porque sin su confianza no hubiese podido desarrollarme como profesional.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	III
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VI
1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	4
3.1. DEFINICIÓN DE EPILEPSIA	4
3.2. CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS.....	4
3.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS.....	6
3.4. ETIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS POR EDAD	8
3.5. EPILEPSIA REFRACTARIA.....	9
3.6. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA NO SINDROMÁTICA REFRACTARIA....	12
3.7. EDAD DE INICIO DE LA EPILEPSIA NO SINDROMÁTICA REFRACTARIA A TRATAMIENTO	14
4. JUSTIFICACIÓN.....	16
5. PREGUNTA CIENTÍFICA	17
6. OBJETIVOS.....	17
6.1. OBJETIVO GENERAL	17
6.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	18
7. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
7.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.....	18
7.2. UBICACIÓN ESPACIAL Y TEMPORAL	18
7.3. ESTRATEGIA DE TRABAJO	18
7.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
7.4.1. Criterios de inclusión	19
7.4.2. Criterios de exclusión	19
7.5. TIPO DE ESTUDIO.....	19
7.6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....	20

7.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
7.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS	22
8. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	23
9. DISCUSIÓN.....	31
10. CONCLUSIÓN	33
11. BIBLIOGRAFÍA	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Segundo nivel de clasificación de las crisis epilépticas. ILAE, 2017 (3).....	5
Figura 2 Niveles de clasificación de epilepsia. Tomado de ILAE, 2017 (11).....	6
Figura 3. Etiología de los casos de epilepsia no sindromática refractaria.....	25
Figura 4 Distribución por sexo de los casos de epilepsia no sindromática refractaria a tratamiento farmacológico, según grupo de edad de inicio de las crisis.	28
Figura 5. Comparación entre la mediana de la edad entre neonatos, en función de la presencia de la resistencia al tratamiento.	29
Figura 6. Contraste entre la mediana de la edad entre menores de 1 a 11 meses, en función de la presencia de resistencia al tratamiento.	29
Figura 7. Comparación entre la mediana de las edades en el grupo de 1 a 6 años de acuerdo con la presencia de refractariedad a los FAE.	30
Figura 8. Contraste entre las medianas de edad de los individuos mayores de 7 años, de acuerdo con la presencia de epilepsia refractaria.....	30

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Etiología de las crisis epilépticas por grupos de edad.	9
Tabla 2. Causas de epilepsia refractaria o farmacorresistente.	10
Tabla 3. Fármacos antiepilépticos por su mecanismo de acción.	12
Tabla 4. Combinaciones de FAE recomendadas en pacientes con epilepsia.....	13

Tabla 5. Riesgo de epilepsia refractaria.	15
Tabla 6. Variables de estudio.....	20
Tabla 7. Antecedentes heredofamiliares de epilepsia registrados con mayor frecuencia entre los casos de epilepsia no sindrómica refractaria.	24
Tabla 8. Tipo de crisis epilépticas presentadas al momento del diagnóstico de los pacientes con epilepsia refractaria no sindrómica.	24
Tabla 9. Hallazgos por resonancia magnética en pacientes con epilepsia refractaria no sindrómica.....	26
Tabla 10. Principales características de la población estudiada.....	27

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

EEG	Electroencefalográfico
FAE	Fármaco antiepiléptico
INP	Instituto Nacional de Pediatría
ILAE	International League Against Epilepsy (Liga Internacional contra la Epilepsia)
OMS	Organización Mundial de la Salud
VNS	<i>Vagusnervestimulator</i> (estimulador del nervio vago)
GBP	Gabapentina
PGB	Pregabalina
CZP	Clonazepam
TPM	Topiramato
VPA	Valproato
LTG	Lamotrigina
CBZ	Carbamazepina
PTH	Fenitoína
OXC	Oxcarbazepina
LEV	Levetiracetam
PB	Fenobarbital
PRM	Primidona
MSIE	Muerte Súbita Inesperada en Epilepsia

1. RESUMEN

Antecedentes: La epilepsia refractaria o farmacorresistente se describe como la falta de control de las crisis posteriores a dos esquemas con fármacos antiepilépticos (FAE), tolerados y administrados apropiadamente (como monoterapia o en combinación). La evolución de los pacientes con epilepsia no sindrómica refractaria se ha asociado con múltiples variables, como la edad de inicio o presentación, las alteraciones morfológicas, el apego al tratamiento, entre otros. Dichas características en nuestra población de estudio, pacientes pediátricos atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, no han sido descritas.

Objetivo: Identificar la edad de presentación de las crisis epilépticas, así como sus características clínicas y terapéuticas, en población pediátrica con epilepsia no sindrómica refractaria, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, del 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2017.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal, en pacientes pediátricos de ambos sexos con diagnóstico de epilepsia no sindrómica refractaria, que fueron atendidos en el INP, en el periodo del 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2017. Se determinó la edad de inicio o presentación de las crisis, los antecedentes familiares de epilepsia, la etiología de las crisis, el tipo de crisis, el diagnóstico final, el desarrollo psicomotor, los hallazgos derivados de los estudios electroencefalográficos y tomográficos, así como el régimen terapéutico y en general variables clínicas-epidemiológicas de la población de estudio. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables de estudio.

2. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes en la población pediátrica, se caracteriza por crisis espontáneas recurrentes, donde su prevalencia oscila entre el 0.5 y el 1 %, en los países desarrollados, llegando a ser mayor en los países en desarrollo (1). En México, la prevalencia estimada es de 349 a 680, por cada 100,000 habitantes en la población general, de 180 a 400 por cada 100,000 habitantes en la población infantil, por lo que, la epilepsia es considerada dentro de las principales enfermedades vinculadas a la mortalidad por enfermedades no infecciosas de la población pediátrica en nuestro país (2).

De acuerdo con la más reciente clasificación de epilepsia de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) de 2017, los tipos de epilepsia se clasifican en: inicio focal, inicio generalizado e inicio no clasificado. Esta clasificación permite elegir los fármacos antiepilépticos (FAE) apropiados para cada caso (3), donde el objetivo del tratamiento antiepiléptico es el control de dichas crisis, y aunque la mayoría de los pacientes diagnosticados con esta enfermedad suelen conseguir un buen control de dichas crisis (4); en algunos de ellos persisten las crisis a pesar de la administración regular y prolongada de FAE en dosis adecuadas, ya sean solos o en combinación (5).

La epilepsia refractaria es aquella que no responde adecuadamente al tratamiento con FAE. Las definiciones existentes de epilepsia farmacorresistente se centran en el número de fracasos de los FAE, en el punto final (alcanzar la libertad de crisis o una frecuencia tolerable de éstas), y en el tiempo para lograr este punto final (6). Se estima que entre el 7 y el 20% de la población pediátrica que padece epilepsia cursa con un cuadro refractario a los FAE (7).

En la práctica clínica, la resistencia a los medicamentos se puede identificar solo después del fracaso de varios FAE. Es difícil predecir en el momento del diagnóstico quién desarrollará epilepsia refractaria, a excepción de algunos síndromes epilépticos, como el síndrome de West, de Lennox-Gastaut, etc., por lo que, en su ausencia, la probabilidad es aún menor (6). No obstante, diversos estudios han identificado factores de riesgo relacionados para la resistencia a los FAE, como la edad de inicio de las crisis, la presencia de hallazgos anormales en los estudios electroencefalográficos, la presencia de déficits neurológicos o de discapacidad intelectual al momento del

diagnóstico, la etiología de cada caso, la presencia de crisis de alta frecuencia y la falta de respuesta al primer FAE; estos suelen ser los más predictivos (8).

Por lo anterior, es de nuestro interés identificar la edad de presentación de las crisis epilépticas, así como sus características clínicas y terapéuticas, en población pediátrica con epilepsia no sindrómica refractaria; con el fin de generar evidencia que contribuya a aumentar las evidencias disponibles sobre la población atendida en esta unidad hospitalaria y con ello aportar elementos para la toma de decisiones en el ámbito clínico.

3. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

3.1. DEFINICIÓN DE EPILEPSIA

El concepto clínico y epidemiológico de epilepsia recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE; International League Against Epilepsy, ILAE por sus siglas en inglés), la refiere como una enfermedad crónica, resultado de una descarga brusca y anormal de la actividad eléctrica de neuronas corticales, que se manifiesta por crisis recurrentes, espontáneas, excesivas e impredecibles conocidas como crisis epilépticas. La actividad eléctrica anormal es detectable por estudios de electroencefalografía hasta en un 80% de los casos y es este el método básico de diagnóstico de epilepsia. Por otro lado, un 5% de la población puede tener una crisis epiléptica, no asociada a fiebre, en algún momento de su vida; el 50% de estas se presentarán durante la infancia y adolescencia (9).

La ILAE definió recientemente el estado epiléptico como la presencia de crisis epilépticas por un período de tiempo igual o mayor a 5 minutos, que resulta de la falla en los mecanismos responsables en la terminación de una crisis o en los mecanismos desencadenantes de una crisis. Es una afección que puede tener consecuencias a largo plazo (especialmente si su duración es superior a 30 minutos), incluida la muerte neuronal, la lesión neuronal y la alteración de las redes neuronales, según el tipo y la duración de las convulsiones (10).

3.2. CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS

En 2017, la ILAE actualizó la clasificación y la terminología de las crisis y la epilepsia, este nuevo esquema incorpora avances en la comprensión de las epilepsias (3,9,11). Se trata de una clasificación multinivel que pretende ser aplicable en distintos contextos clínicos y la ILAE considera que se debe procurar hacer un diagnóstico en los tres niveles además de determinar la etiología de la epilepsia en cada individuo (11).

- *Primer nivel*, sobre el tipo de crisis epiléptica. Se asume que el médico ha establecido el diagnóstico definitivo de crisis epilépticas y no se trata de un algoritmo diagnóstico para distinguir entre los eventos epilépticos y los no

epilépticos. Se clasifican en función de su origen estructural: origen focal, generalizado o desconocido.

- *Segundo nivel*, sobre el tipo de epilepsia. Se aplica la clasificación de epilepsias focales y generalizadas, se incluye una nueva categoría de epilepsia combinada focal y generalizada, y también se incluye una categoría desconocida. Muchos casos de epilepsia incluirán varios tipos de crisis epilépticas.
- *Tercer nivel*, sobre el diagnóstico de un síndrome epiléptico (*epilepsia sindromática*). Se trata de un conjunto de características que incluyen crisis epilépticas y hallazgos electroencefalográficos y de imagen que tienden a ocurrir de forma conjunta. Para la clasificación en este nivel se deben conocer las características clínicas y electroencefalográficas que permiten el reconocimiento de síndromes electro-clínicos específicos por edad. Algunos síndromes epilépticos bien reconocidos son; la epilepsia de ausencia de la infancia, el Síndrome de West o el Síndrome de Dravet; sin embargo no se ha establecido una clasificación formal de los síndromes por la ILAE (Figura 1)(12).

Estos niveles de clasificación deben siempre explorar etiologías específicas de las crisis epilépticas y la presencia de comorbilidades en los pacientes (Figura 2).

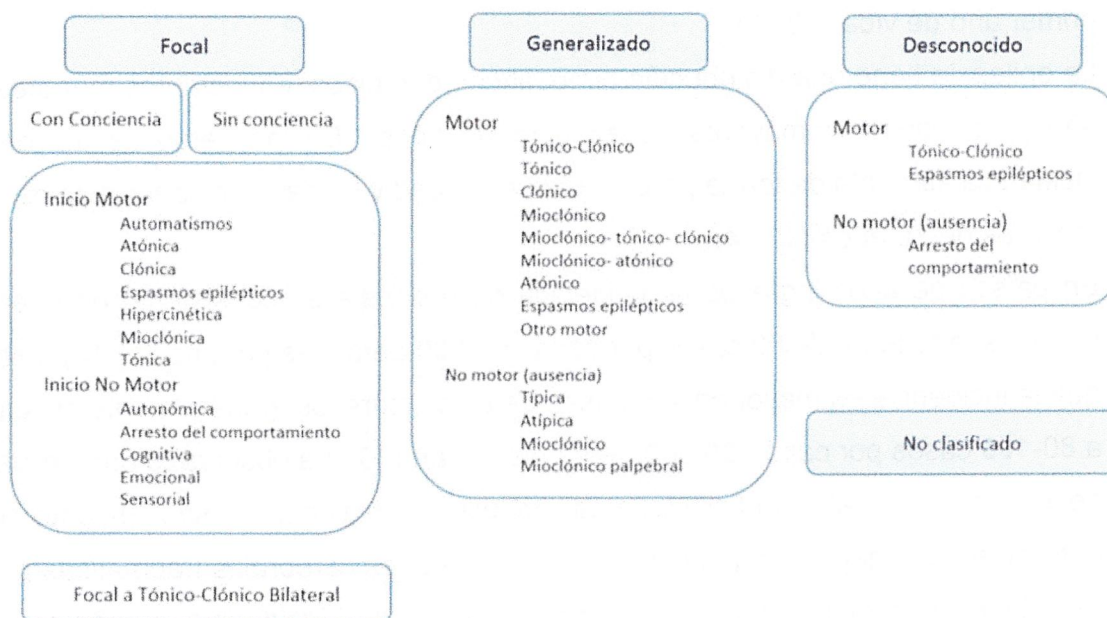


Figura 1. Segundo nivel de clasificación de las crisis epilépticas. ILAE, 2017 (3)

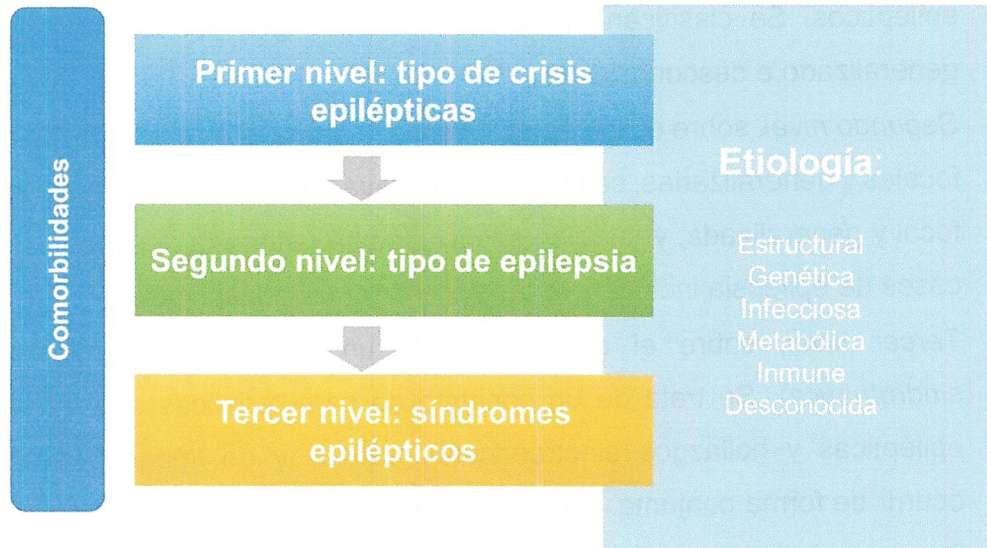


Figura 2. Niveles de clasificación de epilepsia. Tomado de ILAE, 2017 (11)

3.3. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS

Se estima que la epilepsia afecta a más de 65 millones de personas en todo el mundo, tiene mayor incidencia en hombres que en mujeres, hasta en dos tercios de todos los casos se trata de una epilepsia de tipo focal, y se sabe que esta entidad nosológica afecta principalmente a la población infantil, alcanzando su pico máximo durante el primer año de vida (10,13).

La epilepsia tiene una distribución bimodal con dos picos: en lactantes menores de 1 año y en personas mayores de edad (> 50 años). En las personas mayores, la incidencia aumenta de forma proporcional a la edad y la mayor incidencia se da en los mayores de 70 años (12,14).

En países de altos ingresos la incidencia de epilepsia es consistente en diferentes regiones, alrededor de 50 casos por cada 100 000 personas por año (12,14); mientras que la incidencia es mayor en los países de bajos ingresos, generalmente es superior a 80-100 casos por cada 100 000 personas por año. Se ha observado que un sistema de servicios de salud deficiente, una inadecuada higiene, un saneamiento básico deficiente y un mayor riesgo de infecciones y lesiones cerebrales traumáticas pueden contribuir al aumento en la incidencia (15,16). La incidencia aumenta en las

poblaciones socioeconómicas más bajas, y la prevalencia en América Latina y el Caribe es de 17.8 por cada 1 000 personas (13).

En Italia, la incidencia de epilepsia es de 48.35 casos por cada 100 000 personas por año y es comparable con los datos registrados en otros países industrializados, donde el pico de incidencia ocurre en los menores de 15 años (50.14 casos por cada 100 000 personas por año), especialmente en el primer año de vida con una incidencia de 92.8 por cada 100 000 personas por año. A este respecto, debe tenerse en cuenta que el SNC inmaduro del niño es más susceptible a las crisis y al mismo tiempo refractario a las consecuencias de un ataque agudo (17).

En Estados Unidos la incidencia anual de epilepsia en niños oscila entre 41-187 por cada 100 000 niños. Cada año, cerca de 150 000 niños y adolescentes experimentan su primera crisis no provocada y aproximadamente 30 000 de ellos son diagnosticados con epilepsia (17). Un estudio estimó que la prevalencia general es de 6.8 por cada 1 000 niños y la incidencia es de 104 por cada 100 000 niños (18).

Independientemente de la ubicación geográfica, la prevalencia global de epilepsia suele ser entre 4 y 12 por cada 1 000 personas (19), mientras que la prevalencia ajustada por edad varía de 2.2-41 por cada 1 000 personas, según el país (13).

La mortalidad prematura en personas con epilepsia plantea un gran problema de salud pública ya que algunas muertes son prevenibles. Las comorbilidades son la causa más importante de muerte (20). La tasa de mortalidad en las personas afectadas por epilepsia es de 2 a 4 veces mayor que el resto de la población y de 5 a 10 veces mayor en los niños (21).

Al igual que la incidencia y prevalencia, la mortalidad por epilepsia en los países de bajos ingresos es en general más alta que en los países de altos ingresos, pero sus causas difieren (22). Las muertes por causas externas (v. gr., accidentes) parecen ser más frecuentes en países de bajos ingresos que en países de altos ingresos; hasta un tercio de todas las muertes prematuras son directas (v. gr., estado epiléptico, lesiones, muerte súbita inesperada en la epilepsia, MSIE), y el resto son indirectas (v. gr., neumonía por aspiración, suicidio, ahogamiento) atribuibles a la epilepsia (23).

El riesgo de muerte temprana en niños sin comorbilidad neurológica es similar a la población general y muchas muertes no están relacionadas con la epilepsia, sino con

la discapacidad neurológica preexistente. Este aumento de riesgo es una consecuencia de la presencia de alteraciones neurometabólicas letales, complicaciones sistémicas (consecuencia de la neuro-discapacidad) o muerte directamente relacionada con las crisis epilépticas, en este último se incluye la MSIE, cuya mortalidad es de aproximadamente 1.1–2 casos / 10,000 niños por año (21) y que representa la causa más común de muerte relacionada con la epilepsia en los niños en quienes las tasas globales de mortalidad son entre 2.7 y 6.9 muertes por 1 000 niños cada año y la probabilidad de que esto ocurra aumenta si la epilepsia persiste hasta la edad de adultos jóvenes (21,24).

En los países de altos ingresos, más de dos tercios de las personas con epilepsia logran una remisión a largo plazo, generalmente en el primer año después de haberse establecido el diagnóstico. El buen pronóstico general a menudo se atribuye al uso generalizado de medicamentos antiepilépticos. Aunque se ha reportado que pacientes con este padecimiento, en países de bajos ingresos entran en remisión a largo plazo sin medicación, lo que respalda la sugerencia de que el pronóstico en algunos es independiente de los medicamentos (25).

En México, la incidencia de epilepsia se reporta en 400 a 800 por cada 100 000 niños, con una prevalencia estimada de entre 349-680 por cada 100 000 habitantes en la población general y entre 180 a 400 por cada 100 000 habitantes en la población infantil. Es considerada dentro de las principales enfermedades vinculadas a la mortalidad por enfermedades no infecciosas de la población infantil en México (2).

3.4. ETIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS POR EDAD

Las principales causas de epilepsia y crisis epilépticas en neonatos incluyen los efectos de la encefalopatía hipóxico isquémica, la presencia de infecciones sistémicas o del sistema nervioso central, alteraciones del balance hidroelectrolítico, déficit de vitamina B6, errores congénitos del metabolismo, hemorragia o malformaciones del sistema nervioso central. En lactantes y niños se agrega además la fiebre y las intoxicaciones como las principales causas; mientras que en adultos las crisis epilépticas se asocian principalmente a la supresión del efecto de los FAE, a la presencia de neoplasias y a eventos de traumatismo craneoencefálico (26) (Tabla 1).

Tabla 1. Etiología de las crisis epilépticas por grupos de edad.

Grupo de edad	Etiología
Neonatos	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía hipóxica isquémica • Infección sistémica o del sistema nervioso central • Alteraciones hidroelectrolíticas • Déficit de piridoxina • Errores congénitos del metabolismo • Hemorragia cerebral • Malformaciones del sistema nervioso central
Lactantes y niños	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Infección sistémica y del sistema nervioso central • Alteraciones hidroelectrolíticas • Intoxicaciones • Epilepsia
Adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> • Supresión o niveles bajos de FAE*, en niños con diagnóstico de epilepsia • Traumatismo craneal • Neoplasias • Epilepsia

*FAE: fármacos antiepilépticos

Tomado de Huff, 2020. (27)

La epilepsia sintomática es aquella que se debe a lesiones cerebrales que desencadenan las crisis epilépticas, por lo que en este tipo de epilepsia se puede presentar en encefalopatías crónicas de origen prenatal, perinatal, posnatal o metabólico (27).

3.5. EPILEPSIA REFRACTARIA

El término epilepsia refractaria se refiere a aquellos casos de epilepsia en los que no existe una respuesta adecuada al tratamiento con FAE. Los fármacos antiepilépticos se han mantenido como primera línea de tratamiento en epilepsia; sin embargo, un tercio de los pacientes tratados con medicamentos presentará una epilepsia no controlada; de acuerdo a lo observado en múltiples cohortes prospectivas en las que se demostró que, a pesar de la aparición sucesiva de nuevos fármacos, el control de crisis es improbable desde el tercer fármaco en adelante. Hasta la fecha no existe una definición simple de "refractariedad", que garantice una total precisión respecto de cuáles epilepsias son resistentes y cuáles no lo son. El concepto actual se encuentra basado en la propuesta de ILAE (2010), que a través de un consenso buscó unificar

las definiciones de epilepsia “refractaria”, “farmacorresistente” o “intratable”. De acuerdo a este, puede definirse como fracaso en alcanzar una libertad sostenida de crisis, aquellos casos en los que tras el ensayo terapéutico adecuado de 2 antiepilépticos elegidos y usados apropiadamente, y bien tolerados por el paciente persisten las crisis (28). La fisiopatología de la refractariedad incluye diversos factores que tienen alta variabilidad interindividual e intraindividual. Se han descrito factores de riesgo ambientales y genéticos; éstos interactúan mediante diversos mecanismos, y pueden relacionarse con el paciente (edad, sexo), con la enfermedad (etiología de la epilepsia, comorbilidades) o con los fármacos utilizados (sitio de acción). Existen diversas hipótesis sobre la etiología (28).

La etiología de la epilepsia refractaria es variable, dependiendo sobre todo de la edad del paciente y del área geográfica en la que se encuentre; en países desarrollados, las enfermedades perinatales y las anomalías en el desarrollo cortical son la principal causa de resistencia a tratamiento; en los países tropicales las infecciones e infestaciones del SNC y la asfixia perinatal son causa muy frecuente de epilepsia refractaria (28). Algunas causas de epilepsia refractaria se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Causas de epilepsia refractaria o farmacorresistente.

Causa	Detalle
Diagnóstico erróneo	<ul style="list-style-type: none"> • Cuadros «imitadores», como síncope, crisis psicógenas, movimientos anormales, etc. • Ausencia de efectos de la medicación en dosis ascendente y la presencia repetida de un EEG normal sugieren que los episodios no son crisis epilépticas. Una anamnesis dirigida proporciona en muchas ocasiones datos indicadores de patología no epiléptica.
Incumplimiento de tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • El 24% de los pacientes no tienen un adecuado apego al tratamiento, por lo que es importante verificar la adherencia al tratamiento mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos, antes de sustituirlo por ineficacia. • Los aspectos que mayor frecuencia se asocian al incorrecto cumplimiento son el desarrollo de efectos secundarios, la toma de numerosos medicamentos a lo largo del día, olvido, o el paciente no comprende que el tratamiento es continuo.
Tratamiento inadecuado	<ul style="list-style-type: none"> • El antiepiléptico administrado no es el apropiado para el tipo de crisis que el paciente presenta.

Adaptado de Glauser *et al.*, 2016 (29).

En el año 2010, la ILAE estandarizó la definición de epilepsia farmacorresistente. Esta nueva propuesta permite clasificar la respuesta terapéutica en tres grupos: libertad de crisis epilépticas (epilepsia controlada), fallo terapéutico (epilepsia farmacorresistente) y respuesta indeterminada (sus características no permiten definir su condición de control o farmacorresistencia). Esta definición se fundamenta en dos grandes dominios: el dominio de los medicamentos utilizados y el dominio de libertad de crisis (30).

Sobre el primer dominio, el fármaco antiepiléptico (FAE) utilizado debe ser apropiado para el tipo de epilepsia y el tipo de crisis epiléptica de cada paciente; también debe ser correctamente administrado, lo que deriva en dosis terapéuticas por un lapso de tiempo prolongado y que sea apropiadamente tolerado. La suspensión de un medicamento debido a efectos adversos no debe formar parte del concepto de fallo terapéutico (30).

El segundo dominio de la definición de epilepsia farmacorresistente hace referencia a la libertad de crisis, esta se define como la ausencia de crisis epilépticas durante al menos tres veces el período máximo libre de crisis durante el último año, o 12 meses, cualquiera de los dos que sea más largo (30).

La definición actual considera que un paciente presenta epilepsia farmacorresistente cuando no logra la libertad de crisis epilépticas después de haber utilizado al menos dos tratamientos apropiados y adecuados (en monoterapia o biterapia). La decisión de considerar fallo terapéutico después de haber utilizado al menos dos tratamientos se fundamenta en algunos estudios que demostraron que la probabilidad de lograr libertad de crisis disminuye significativamente según el número de medicamentos utilizados previamente(30,31).

Kwan y Brodie demostraron que en el 47% de los pacientes la epilepsia se puede controlar con un solo medicamento, el 13% va a necesitar cambiar a un segundo FAE para lograr el control de las crisis y solamente un 4% se controlará con un tercer FAE o la combinación de dos FAE. Estos datos son similares a los descritos recientemente por Brodie *et al*, quienes documentaron que el 49.5% de los pacientes está libre de

crisis después del primer régimen de FAE, y solamente el 13.3% y el 3.7% logran el control de las crisis después del segundo y tercer régimen, respectivamente (30,31). Existe un grupo adicional de pacientes que puede clasificarse con una «respuesta indeterminada», la cual se presenta cuando no se han cumplido los criterios de la definición, ya sea para el dominio de medicamentos o para el dominio de libertad de crisis; pero posteriormente, durante el seguimiento, estos pacientes se podrán clasificar como controlados o como farmacorresistentes (31).

3.6. TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA NO SINDROMÁTICA REFRACTARIA

El tratamiento inicial de la epilepsia en población pediátrica depende del momento en el que se presenta el ataque epiléptico. Para el control del paciente con un primer episodio de crisis epiléptica y que llega al hospital durante el episodio agudo, el tratamiento se da en 3 fases: estabilización del paciente, tratamiento inicial con benzodiacepinas para el control del episodio, las de primera elección el diazepam y lorazepam por vía intravenosa. Para la segunda fase o fase de mantenimiento, se puede utilizar el fármaco que utilizaba el paciente (si es que ya estaba en tratamiento) o iniciar alguno de los siguientes: fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, ácido valproico y levetiracetam (32).

Debido a que, en el control y mantenimiento de las crisis epilépticas, el enfoque farmacológico es el más utilizado, es importante conocer los principales fármacos usados para el tratamiento de este padecimiento, así como su mecanismo de acción. La Tabla 3 muestra los principales fármacos antiepilépticos clasificados según su mecanismo de acción y generación. Nótese que algunos pueden tener más de un mecanismo de acción.

Tabla 3. Fármacos antiepilépticos por su mecanismo de acción.

Mecanismo de acción	FAE Primera generación	FAE Segunda generación	FAE Tercera generación
Inhibición del canal de sodio	Carbamazepina, fenitoína.	Lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, zonisamida	Rufinamida, lacosamida, eslicarbazepina
Inhibición de los canales de calcio	Carbamazepina	Topiramato, felbamato	-

L			
Inhibición de los canales de calcio N y P/Q	-	Gabapentina, pregabalina, lamotrigina, oxcarbazepina, zonisamida	-
Inhibición de los canales de calcio T talámicos	Etosuximida	Zonisamida	-
Activación de canales de potasio	-	Oxcarbamecequina, topiramato	Retigabina
Facilitación gabaérgica	Benzodiacepinas, fenobarbital, valproato	Vigabatrina, tiagabina, gabapentina, topiramato	Estiripentol
Inhibición glatamérgica	Fenobarbital, carbamazepina, valproato	Topiramato, lamotrigina, gabapentina, oxcarbazepina, pregabalina	Perampanel
Fijación a SV2A		Levetiracetam	Brivaracetam

Adaptado de Herranz *et al.* 2008. (33).

En los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, se recomienda utilizar el tratamiento farmacológico de mayor eficacia y menos efectos secundarios, ajustando a una dosis óptima con incrementos graduales; al tener dosis máxima del fármaco con crisis sin control se adiciona otro FAE de primera línea (34). La Tabla 4 muestra una serie de combinaciones recomendadas para estos pacientes.

Tabla 4. Combinaciones de FAE recomendadas en pacientes con epilepsia.

Eficacia comprobada		Eficacia probable		Eficacia dudosa o nula	
CBZ + VPA		CBZ + TPM		CBZ + LTG	
CBZ + VGB		CZP + PTH		CBZ + PTH	
ESM + VPA		LTG + TPM		LTG + PTH	
LTG + VPA		PB + TPM			
PB + PTH					
PTH + VPA					
GBP	Gabapentina	CBZ	Carbamazepina		
PGB	Pregabalina	PTH	Fenitoína		
CZP	Clonazepam	OXC	Oxcarbazepina		
TPM	Topiramato	LEV	Levetiracetam		
VPA	Valproato	PB	Fenobarbital		
LTG	Lamotrigina	PRM	Primidona		
		VGB	Vigabatrina		
		ESM	Etosuximida		

Adaptado de Park *et al.*, 2019. (35).

La clasificación de un caso de epilepsia como refractaria a tratamiento es válido solo en el momento de la evaluación, y no implica que el paciente no logrará un control de sus crisis, más adelante en el curso de la enfermedad. La importancia de diagnosticar adecuadamente a los pacientes con epilepsia refractaria estriba en la posibilidad de ofrecerle opciones de tratamiento específicas(36).

El concepto de farmacorresistencia adquiere importancia a medida que se dispone de más recursos terapéuticos, puesto que plantea la necesidad de establecer criterios de indicación y de tiempos de introducción de cada uno de ellos: fundamentalmente los FAE clásicos y nuevos así como el tratamiento quirúrgico, pero también de otras alternativas, como la dieta cetogénica, radiocirugía, corticoesteroides, inmunoglobulinas y estimulación del nervio vago (37).

3.7. EDAD DE INICIO DE LA EPILEPSIA NO SINDROMÁTICA REFRACTARIA A TRATAMIENTO

Aunque la mayoría de los pacientes responden bien al tratamiento se han identificado factores relacionados con la epilepsia refractaria al tratamiento, entre los cuales se encuentran (28,38):

- Comienzo de la epilepsia antes de los 3 años.
- Signos de encefalopatía.
- Antecedentes de crisis febriles complejas.
- Asociación de varios tipos de crisis.
- Crisis epilépticas que evolucionan a crisis bilaterales.
- Inicio de la epilepsia con crisis de alta frecuencia.
- Crisis focales con alteración del estado de alerta (28,38).

Además, se contemplan alteraciones electroencefalográficas y de estudios de neuroimagen, donde, el cerebro inmaduro es más susceptible de presentar crisis epilépticas que el cerebro adulto, por una mayor conectividad dendrítica y una diferencia en la densidad de receptores de neurotransmisores. Los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria presentan mayor riesgo de discapacidad

intelectualo retraso del neurodesarrollo, asociado a una mayor morbimortalidad (28,38).

Ramos Lizana *et al.*(2009) realizaron un estudio prospectivo de cohorte para investigar los factores predictores de epilepsia refractaria; incluyeron 343 pacientes con epilepsia, en quienes el tiempo promedio de seguimiento fue de 4.8 años. La edad del diagnóstico de epilepsia fue un factor predictor significativo para desarrollar epilepsia refractaria. El riesgo de desarrollar epilepsia refractaria en función de la etiología y la edad de diagnóstico hallado en el estudio se muestra en la Tabla 5 (39).

Tabla 5. Riesgo de epilepsia refractaria.

Predictor	Riesgo de desarrollar epilepsia refractaria (%) (IC al 95%)		
	A los 2 años	A los 6 años	A los 10 años
Epilepsia de etiología genética	1 % (IC: 0-2)	2 % (IC:0-2)	2 % (IC:0-2)
Epilepsia de etiología sindrómica	9 % (IC: 5-13)	13 % (IC: 9-18)	20 % (IC: 12-28)
Edad de inicio <1 año	12% (IC: 4-20)	20 % (IC: 10-30)	33 % (IC:17-49)
Edad de inicio >1 año	3% (IC: 1-5)	5% (IC: 2-8)	7% (IC: 3-11)

Adaptado de Ramos-Lizana *et al.*, 2009 (39).

Berget *al.*(2001) realizaron un estudio prospectivo para identificar los factores relacionados con el desarrollo de epilepsia refractaria. El estudio incluyó a 613 niños con nuevo diagnóstico de epilepsia en un centro de neurología pediátrica de Connecticut. La media de seguimiento fue de 4.8 años. 60 de los niños fueron clasificados con epilepsia intratable, de los cuales el 34.6% de los pacientes cursaron con epilepsia criptogénica (origen desconocido) y el 2.7% con la forma idiopática

(genético). Los resultados mostraron que el riesgo de epilepsia intratable es mayor cuando la edad de inicio de esta es en pacientes de menos de 5 años ($p < 0.001$). Otros factores asociados fueron la epilepsia sindrómica e historia de crisis neonatales (40). Ochoa Gómez *et al.* (2000) realizaron un estudio de cohorte para analizar la epilepsia de acuerdo con la edad de inicio, tipo y causas en una unidad pediátrica de neurología en Zaragoza, España. El estudio incluyó a 4,595 niños atendidos durante el periodo del 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre de 2010, donde se estableció el diagnóstico de epilepsia en 605 (13.17 %), 277 (45.79 %) epilepsias sintomáticas (secundarias – estructural metabólicas), 156 (25.79 %) idiopáticas (genética) y 172 (28.43 %) criptogénicas (origen desconocido). La epilepsia de ausencias y la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales son los síndromes epilépticos idiopáticos con mayor prevalencia, y las encefalopatías prenatales las epilepsias sintomáticas (secundarias) más prevalentes. La duración media del seguimiento fue de 6.21 años. La edad de inicio más frecuente en los pacientes con epilepsia refractaria fue antes del primer año de edad (46.83 %), seguido del rango de edad de 1-3 años (31.68 %) y de 3-6 años (15.52 %). Cuando se analizó la relación entre la edad de inicio y la epilepsia refractaria, se demostró que existía una relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) (41).

4. JUSTIFICACIÓN

La epilepsia es considerada como un problema de salud pública, debido a que es una enfermedad frecuente, crónica, que puede llegar a ser incapacitante y que, *per se*, trae consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales, que derivan en un considerable impacto social, económico y que, en consecuencia, afecta la calidad de vida del paciente. Los factores causales de epilepsia pueden obedecer a eventos ocurridos en el período prenatal, perinatal o postnatal (genéticos o adquiridos), que pueden expresarse clínicamente en edades tempranas y requieren atención neuro pediátrica y el uso de estudios complementarios que contribuyan a definir su etiología y naturaleza.

En la actualidad, se enfatiza en el concepto de «calidad de vida» y se considera como éxito terapéutico no solo el control total o disminución significativa de las crisis, sino

también la ausencia de efectos adversos, que interfieran en el proceso de rehabilitación o inserción social del paciente pediátrico. Aunque existe una amplia gama de estrategias terapéuticas para tratar la epilepsia, alrededor del 30 % de los pacientes con esta enfermedad no responden al tratamiento, proporción que en la población pediátrica puede ser mayor. Ante este panorama, los pacientes que cursan con epilepsia pueden, aún con tratamiento a base de fármacos antiepilépticos, presentar crisis epilépticas; ante lo que se deben evaluar diversas causas como: error diagnóstico, incumplimiento de tratamiento y tratamiento inadecuado; así como otros factores asociados a la falta de control como la edad de inicio o de presentación de las crisis, el tipo de las crisis, el patrón electroencefalográfico, la presencia de epilepsia sintomática o de estados epilépticos; además deben realizarse estudios de neuroimagen para determinar si se trata de una epilepsia resistente a fármacos o de un proceso diferente.

En la población pediátrica con epilepsia no sindromática refractaria, atendida en el INP, se desconoce la edad de inicio de las crisis epilépticas, así como las características clínico-epidemiológicas y terapéuticas de esta población, así de cómo se distribuyen los factores previamente mencionados, particularmente la etiología. Por lo cual, es de nuestro interés describir estos elementos en la población de estudio.

5. PREGUNTA CIENTÍFICA

¿Cuál es la edad de presentación de las crisis epilépticas, así como sus características clínicas y terapéuticas de los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento, que son atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría?

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Identificar la edad de presentación de las crisis epilépticas, así como sus características clínicas y terapéuticas, en población pediátrica con epilepsia no sindromática refractaria, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, del 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2017.

6.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- 6.2.1. Identificar la edad de inicio o presentación de crisis epilépticas, en la población pediátrica con epilepsia no sindrómica, farmacorresistente.
- 6.2.2. Determinar las características demográficas y clínicas referidas al sexo, los antecedentes heredofamiliares, patológicos, la etiología, la edad de inicio de crisis, el tipo de crisis, comorbilidades, el lugar de procedencia, la edad etc., de la población pediátrica con epilepsia no sindrómica.
- 6.2.3. Describir los principales hallazgos derivados de los estudios electroencefalográficos, de gabinete y de imagen (Tomografía y Resonancia magnética), realizados en la población de estudio.
- 6.2.4. Describir el régimen de fármacos antiepilépticos administrados en la población de estudio de acuerdo a la edad de inicio de las crisis.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo, retrolectivo, unicéntrico y homodémico.

7.2. UBICACIÓN ESPACIAL Y TEMPORAL

El presente estudio se llevó a cabo con la información recabada de los expedientes clínicos de pacientes con epilepsia no sindrómica refractaria, atendidos por el Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría, entre el 1 de enero del 2008 al 31 de diciembre del 2017.

7.3. ESTRATEGIA DE TRABAJO

En esta investigación se diseñó una hoja de captura, que nos permitió recolectar la información correspondiente a las variables del estudio. Los datos obtenidos provinieron de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos diagnosticados con epilepsia en el periodo de estudio definido previamente y atendidos por el Servicio de

Neurología del INP. La información fue capturada en una base de datos realizada y validada bajo supervisión de la Dra. Carmona, y finalmente la información se analizó mediante un análisis estadístico de tipo descriptivo.

7.4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.4.1. Criterios de inclusión

- 7.4.1.1. Pacientes que hayan asistido a la consulta externa de la Clínica de Epilepsia, del Instituto Nacional de Pediatría, desde el 1 de enero 2008 al 31 de diciembre de 2017.
- 7.4.1.2. Diagnosticados con epilepsia no sindromática.
- 7.4.1.3. Que contaron con tratamiento antiepiléptico, sea biterapia o politerapia, durante al menos seis meses.
- 7.4.1.4. Con manejo terapéutico de forma continua.
- 7.4.1.5. Que hayan sido refractarios a tratamiento.

7.4.2. Criterios de exclusión

- 7.4.2.1. Aquellos casos que, aunque inicialmente fueron diagnosticados como epilépticos, se modificó este diagnóstico.
- 7.4.2.2. Pacientes que no contaron con información clínica suficiente que permitiera definir el control de crisis, bajo tratamiento terapéutico.

7.5. TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo unicéntrico, hemodémico.

7.6. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

Las variables del estudio son descritas a continuación (Tabla 6).

Tabla 6. Variables de estudio.

Variable	Tipo	Unidad de medición	Definición conceptual	Definición operacional
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino 	Se refiere la anatomía del sistema reproductivo y a las características sexuales secundarias.	Sexo de los pacientes con base en las características sexuales.
Edad de inicio de crisis epilépticas	Cuantitativa discreta	Años	Del latín <i>aetas</i> refiere al tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Tiempo de vida al momento del inicio de síntomas epilépticos.
Antecedentes familiares de epilepsia	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No • Desconocido 	Cosa, hecho o circunstancia que es anterior a otra semejante o de su misma clase, a la que condiciona, influye o sirve de ejemplo.	Historia familiar de epilepsia entre los participantes.
Etiología	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Desconocida 	La etiología (del griego <i>αιτιολογία</i> , "dar una razón de algo" (<i>αίτια</i> "causa" + <i>-λογία</i>) es la ciencia que estudia las causas de las cosas.	Causa de la epilepsia de acuerdo con la clasificación de Liga Contra la Epilepsia de 2017.
Tipo de crisis	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Focal • Generalizada • No especificado 	Grupo de elementos de un conjunto que tiene características comunes.	Clase de crisis epilépticas que presentaban los pacientes.
Patrón electroencefalográfico	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Anormal • No se realizó 	Registro de superficie de la actividad eléctrica de la corteza cerebral.	Clasificación de la actividad eléctrica en: Normal Anormal No se realizó
Hallazgos tomográficos	Nominal	Los posibles hallazgos incluyen: <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Fractura • Edema 	"Tomografía axial computarizada, conocida por las siglas TAC o por la denominación escáner, es una técnica de	Clasificación de los hallazgos tomográficos en: normales, fractura, edema, hematoma, isquemia, etc.

		<ul style="list-style-type: none"> • Hematoma epidural • Hematoma subdural • Hematoma intraparenquimatoso • Isquemia • Hemorragia sub-aracnoidea • Contusión hemorrágica • No se realizó 	<p>diagnóstico utilizada en medicina.</p> <p>Tomografía viene del griego tomos que significa corte o sección y de grafía que significa representación gráfica. Por tanto, la tomografía es la obtención de imágenes de cortes o secciones de algún objeto.</p>	
Hallazgos en la resonancia magnética	Nominal	Hemorragia subdural, Calcificaciones periventriculares, Lesión hipodensa frontal, entre otras.	Técnica de imágenes médicas que utiliza un campo magnético y ondas de radio generadas por computadora para crear imágenes detalladas de los órganos y tejidos del cuerpo.	Es una técnica de imágenes médicas que utiliza un campo magnético y ondas de radio generadas por computadora para crear imágenes detalladas de los órganos y tejidos del cuerpo.
Tipo de terapia	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia • Biterapia • Politerapia 	Clasificación del tratamiento brindado a los pacientes según el número de fármacos prescritos.	Estrategias de tratamiento
Control de las crisis epilépticas	Categórica	<ul style="list-style-type: none"> • Control absoluto/control • Sin control (persistencia de las crisis) 	Se refiere al grado en el que se ha disminuido el número de crisis epilépticas asumiendo que los fármacos indicados han sido adecuados.	El control absoluto indica ausencia de crisis epilépticas (no refractaria) y la persistencia de las crisis indica refractariedad al tratamiento.

7.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron ordenados y sistematizados utilizando el programa Excel 2019, mientras que para el análisis estadístico se utilizó el *software* Stata/IC 15.1, Windows.

Los datos primarios corresponden al periodo de 2008 al 2017, por lo que, los casos de epilepsia se codificaron en tres tipos de acuerdo a su etiología del modo siguiente: de etiología desconocida (antes criptogénico), etiología genética (antes idiopático) y los de etiología estructural, metabólica, inmune o infecciosa (antes sintomática); lo anterior con el fin de generar resultados concordantes con la más reciente clasificación etiológica de la ILAE en 2017.

Se utilizó estadística descriptiva, donde las variables cuantitativas con distribución normal, se reportaron en media y desviación estándar (\pm), mientras que las variables cuantitativas con distribución no normal fueron reportadas en mediana y rango intercuartílico (RIC). Para determinar la normalidad en la distribución de las frecuencias, se realizó una prueba Kolmogorov-Smirnov en los grupos con más de 50 observaciones y una prueba de Shapiro-Wilk en aquellos con menos de 50. Las variables categóricas se describieron en porcentajes.

7.8. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se apoyó de bases previamente elaboradas en el Proyecto INP 014/2012 y 059/2018, cuyo objetivo fue realizar la caracterización clínica-terapéutica de la población con epilepsia, así como la determinación del costo-efectividad de las estrategias terapéuticas en el manejo de dichos pacientes, atendidos en el Servicio de Neurología, del Instituto Nacional de Pediatría. Este estudio no representó un riesgo para la salud, al tratarse de un estudio retrospectivo y retrolectivo. Por esto, no fue necesaria la obtención de consentimiento informado, como establece la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Categoría II.

Los procedimientos se apegaron a las normas éticas vigentes nacionales e internacionales, al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, y a la declaración de Helsinki, realizada en la Asamblea Médica Mundial y a su última enmienda realizada en el 2014, en Brasil.

La base de datos que concentró la información personal de los participantes, así como su información de contacto, existió en una única copia resguardada por el investigador principal y fue manejada con estricta confidencialidad. De la misma forma, ningún

producto de la investigación expuso la identidad de los individuos partícipes y estos solo fueron utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. Los autores del estudio declararon no tener ningún conflicto de interés ético, económico, médico o farmacológico en el presente proyecto.

8. RESULTADOS

8.1. Características demográficas, clínicas e identificación de la edad de inicio de las crisis epilépticas en población pediátrica con epilepsia no sindromática.

Entre el primero de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2017, se registraron 663 nuevos pacientes para el control y seguimiento de epilepsia por el Servicio de Neurología del Instituto Nacional de Pediatría, 111 fueron excluidos al presentar un diagnóstico de epilepsia sindromática.

De los 552 restantes, 183 (33.1 %) cumplieron criterios de inclusión, es decir fueron identificados como pacientes epilépticos, no sindromáticos, refractarios al tratamiento farmacológico, 94 (51.3 %) pacientes fueron del sexo masculino y 89 (48.6 %) del sexo femenino.

Un total de 13 (7.1 %) presentaron la primera crisis en el periodo neonatal (mediana de 14 días de edad [RIC 2-15]); 59 pacientes (36.6 %) la presentaron en el primer año de vida (mediana de 5 meses [RIC 3 – 8]); 67 pacientes (34.9 %) tuvieron su primer episodio entre el 1er y 6° año de vida (mediana de 3 años [RIC 1 – 4]); y 28 pacientes (15.3 %) presentaron la primera crisis después de cumplir 7 años de edad (mediana de 9 años [RIC 8 – 11]). En el resto de pacientes la edad de inicio de las crisis no fue consignada en el expediente o era desconocida.

En 48 (26.2 %) expedientes se encontró que contaban con, al menos, un familiar con epilepsia. De los pacientes con antecedentes familiares de epilepsia, 3 (4.9 %) refirieron contar con 3 familiares con epilepsia y 5 registraron tener 2 familiares con epilepsia. Las relaciones de familiares con epilepsia más frecuentes fueron: madre

(12.6%), tía materna (11.5%) y primo materno (10.9%) (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

Tabla 7. Antecedentes heredofamiliares de epilepsia registrados con mayor frecuencia entre los casos de epilepsia no sindrómica refractaria.

Familiar con epilepsia	No. pacientes	Porcentaje
Madre	23	12.6%
Tía Materna	21	11.5%
Primo Materno	20	10.9%
Tío Materno	20	10.9%
Tío Paterno	19	10.4%
Hermano	13	7.1%
Padre	12	6.6%

Un total de 59 (32.2 %) pacientes presentaron crisis focales motoras, seguido por 57 (31.1 %) que presentaron crisis focales a generalizadas, el resto del tipo de crisis identificadas se describen en la Tabla 8.

Tabla 8. Tipo de crisis epilépticas presentadas al momento del diagnóstico de los pacientes con epilepsia refractaria no sindrómica.

Tipo de crisis	Frecuencia	Porcentaje
Crisis focales motoras	59	32.2%
Crisis focales a bilaterales tónico-clónicas	57	31.1%
Crisis focales con estado de alerta alterado	39	21.3%
Crisis generalizadas no motoras	13	7.1%
Crisis generalizadas motoras	9	4.9%
Crisis no clasificada	5	2.7%
Crisis focales no motoras	1	0.5%

Posteriormente, en su último diagnóstico, 160 (87.4 %) de los pacientes fueron diagnosticados con epilepsia focal, 5 (2.7 %) con epilepsia generalizada, en 17 (9.2 %) no se estableció el diagnóstico y en 1 (0.5 %) no se consignó en el expediente.

En 101 casos (55.2%) la etiología fue clasificada como estructural, metabólica, inmune o infecciosa -antes sintomática-, en 37 casos (20.2%) fue genética -antes idiopático-,

en 28 casos (15.3%) fue de etiología desconocida -antes criptogénica-, y en 17 casos esto no se encontró consignado en el expediente (9.3%) (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.3**).

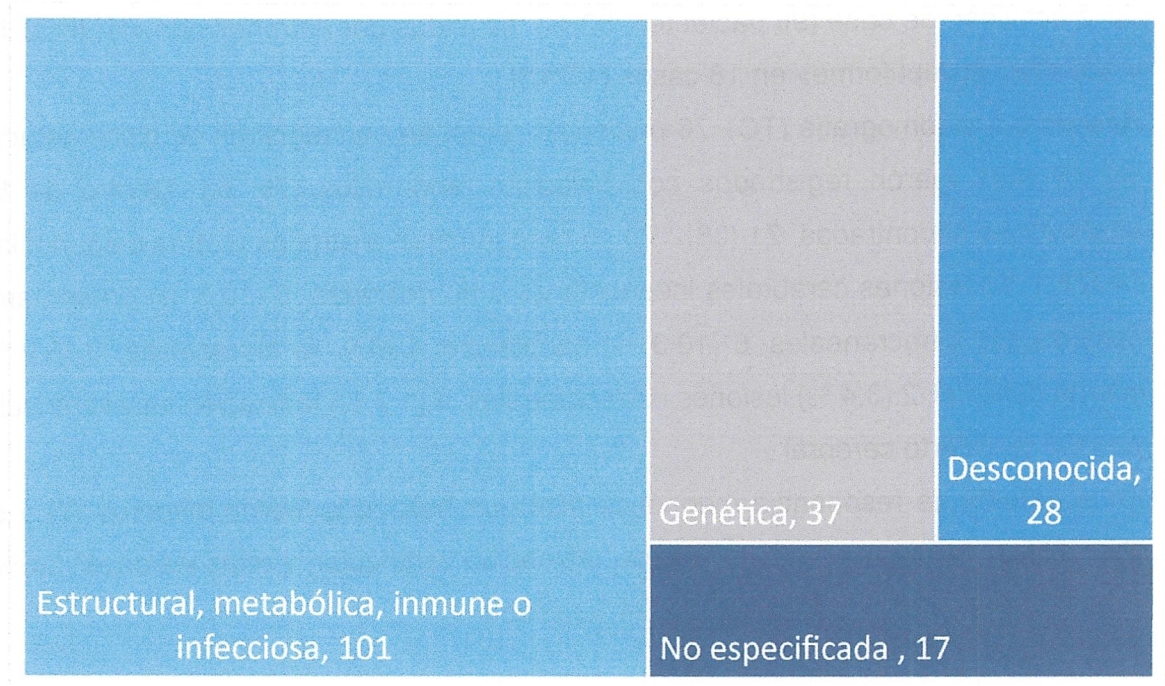


Figura 3. Etiología de los casos de epilepsia no sindrómica refractaria.

En su evaluación neurológica, 45 pacientes (24.5 %) tuvieron un desarrollo psicomotor normal, hasta los 6 años de edad; 126 (68.5 %) anormal y en 12 (6.5 %) esto no fue consignado en el expediente. Solo 68 pacientes (37.5 %) reportaron asistencia escolar, 15 (8.1 %) negaron asistir y en el resto no se consignó en el expediente.

En 61 pacientes (33.3 %) se reportó ausencia de comorbilidades psiquiátricas, en 22 (12 %) casos no se consignó la presencia de comorbilidades psiquiátricas, y en 100 casos (54.6 %) se reportó su presencia. Entre estos últimos, del total de las patologías, las más reportadas fueron retraso mental (27.2 %) y trastorno del aprendizaje (19.8 %).

8.2. Principales hallazgos derivados de los estudios electroencefalográficos, de gabinete y de imagen, en la población de estudio.

Un total de 114 pacientes (62.2 %) contaban con registros sobre un último electroencefalograma (EEG); de los cuales 108 (94.7 %) tuvieron registros anormales. Entre los pacientes con EEG anormales predominan las alteraciones por lentificación de la actividad de base (90 pacientes, 82 %), seguidas por patrones con «lentificación y actividad epileptiforme» en 18 casos (17.4 %).

Respecto a la tomografía (TC), 76 pacientes contaban con registros de dicho estudio, 58 de ellos fueron registrados con hallazgos anormales (76 %). Dentro de las alteraciones encontradas, 21 (36.2 %) correspondieron a atrofas u otras disgenesias, 14 (24.1 %) lesiones cerebrales inespecíficas o no definidas, 6 (10.3 %) presentaron hemorragias intracraneales, 6 (10.3 %) neoplasias, 4 (6.9 %) hidrocefalia, 3 (5.2 %) edema cerebral, 2 (3.4 %) lesiones extracraneales, 1 (1.7 %) tabicación intraventricular y 1 (1.7 %) infarto cerebral.

En el estudio de resonancia magnética (RM) los hallazgos fueron diversos (7) y se observó predominio de “calcificaciones, tabicación ventricular, y otras lesiones” (25%), seguido por “lesiones por atrofia” (22.4 %) (Tabla 9).

Tabla 9. Hallazgos por resonancia magnética en pacientes con epilepsia refractaria no sindromática.

Hallazgo en resonancia magnética	Frecuencia	Porcentaje
Calcificaciones, tabicación ventricular, y otras lesiones	15	25 %
Lesiones por atrofia cortical o córticosubcortical	13	22.4 %
Quistes y otras tumoraciones	11	18.9 %
Lesiones hemorrágicas	5	8.6 %
Hidrocefalia	4	6.8 %
Edema cerebral	3	5.1 %
Microcefalia	3	5.1 %
Cambios postquirúrgicos	2	3.4 %
Leucomalacia	2	3.4 %

8.3. Principales regímenes terapéuticos en la población de estudio.

Con respecto al tipo de tratamiento farmacológico, los pacientes estudiados fueron manejados terapéuticamente con biterapia y politerapia, con predominio de politerapia en un 51.6% (95). El rango intercuartil del número de FAE usados fue de 2 – 3. Los fármacos más frecuentemente empleados fueron: ácido valproico y sus sales (85; 46.2

%), fenitoína sódica (30; 16.3 %), levetiracetam (26; 14.1 %) y oxcarbazepina (10; 5.4 %).

Las combinaciones más continuamente empleadas fueron ácido valproico/fenitoína sódica (23.5 %) y ácido valproico/levetiracetam (17.6 %).

8.4. Hallazgos relevantes en la población de estudio.

Las características clínicas, demográficas y terapéuticas más representativas en la población de estudio que se han descrito en este estudio, se listan en la Tabla 10.

Tabla 10. Principales características de la población estudiada.

Epilepsia no sindrómica refractaria	n=183 observaciones
Grupos etarios	33 % de 1 a 6 años 32.1 % lactantes
Sexo	51.3 % niños 48.6% niñas
Antecedente familiar de epilepsia	26.2 % presente
Desarrollo psicomotor	68.5 % anormal 24.5 % normal
Tipo de crisis	32.2 % focales motoras 31.1 % focales a generalizadas
Tipo de epilepsia	87.5 % focal 2.7 % generalizada
Electroencefalograma	84.8 % con actividad de base anormal
Tomografía computarizada	58.7 % no realizada, 76 % hallazgos anormales
Resonancia magnética	22.4 % con lesiones por atrofia, y 18.9 % correspondientes a quistes y otras tumoraciones
Forma de tratamiento	51.6 % politerapia.
Número de FAE	Mediana = 2 RIC 2 – 3
FAE más frecuentes	46.2 % ácido valproico 16.3 % fenitoína sódica 14.1 % levetiracetam
Combinaciones más frecuentes	4.9 % VPA + LEV 2.1 % VPA + CBZ

Respecto a la edad de inicio de las crisis epilépticas, se identificaron 3 grupos de edad de inicio: recién nacidos, 1-11 meses, 1-6 años y mayores de 6 años. En los grupos de edad de recién nacidos, de 1-11 meses y de 1-6 años de edad las mujeres representaron una menor proporción respecto a los hombres, mientras que en mayores de 6 años hubo predominio del sexo femenino (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**).

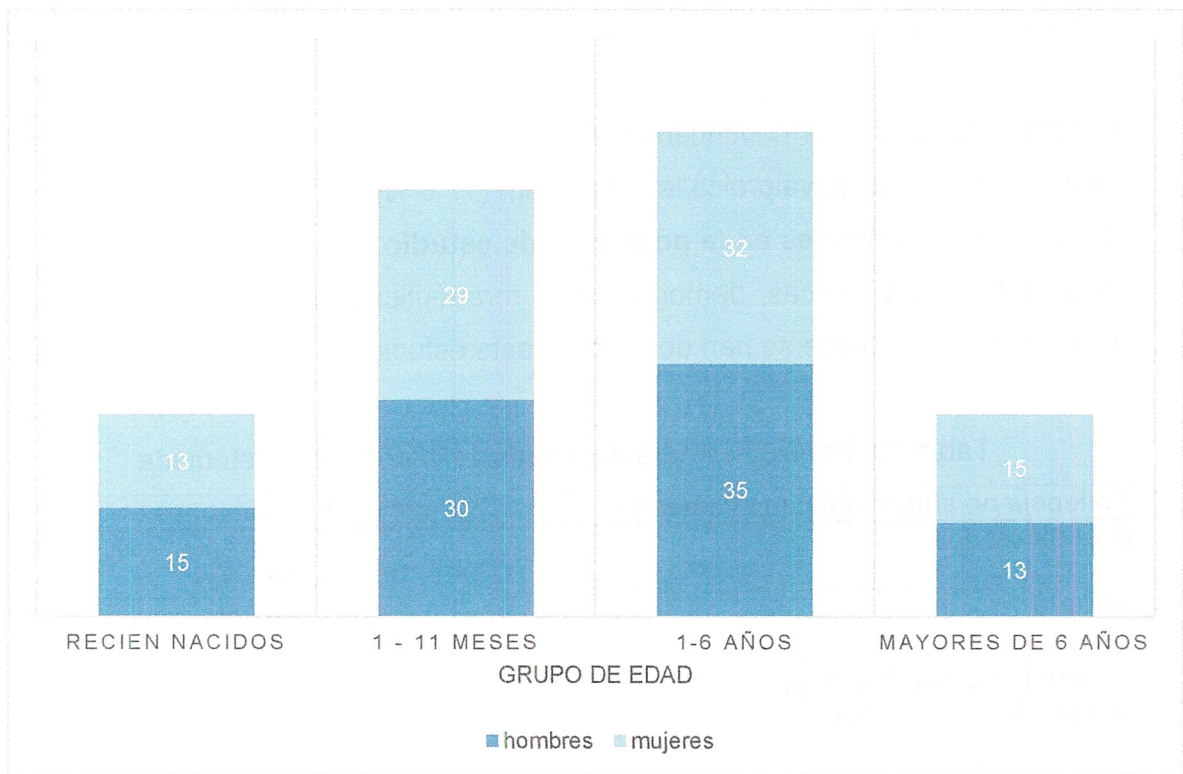


Figura 4 Distribución por sexo de los casos de epilepsia no sindrómica refractaria a tratamiento farmacológico, según grupo de edad de inicio de las crisis.

En los pacientes neonatos con epilepsia no refractaria, la edad de inicio de la epilepsia tiende a ser menor en comparación con los que presentaban epilepsia refractaria: donde la mediana de edad del inicio de la enfermedad fue a los 4 días [RIC 1.28 – 11.75], en comparación con los recién nacidos con epilepsia refractaria en quienes la mediana de edad de inicio fue a los 14 días de edad [RIC 3 – 15] (Figura 5). Esta tendencia también se observó entre los participantes de 1 a 11 meses; en aquellos con epilepsia no refractaria la edad de inicio fue significativamente menor (mediana de 4 meses [RIC 3 – 6]) a la de los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento (mediana de 5 meses [3 – 8]); (Figura 6).

En el grupo de 1 a 6 años, no se observa una tendencia a ser diferentes (mediana de edad de inicio de 2 años [RIC 1 – 3] vs 3 años [RIC 1 – 4]; (Figura 7). De forma similar como se encontró en los individuos mayores de 6 años, donde no se observaron diferencias entre las medianas (11 años [RIC 8 – 12] vs 9 años [RIC 8 – 11]; (Figura 8).

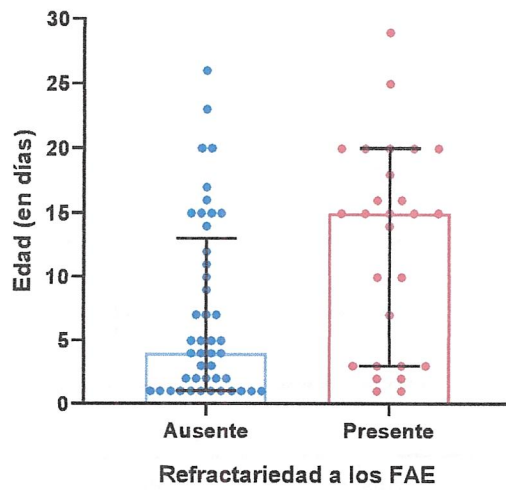


Figura 5. Comparación entre la mediana de la edad entre neonatos, en función de la presencia de la resistencia al tratamiento. Cada punto representa un participante. Las barras representan la mediana y las líneas el RIC.

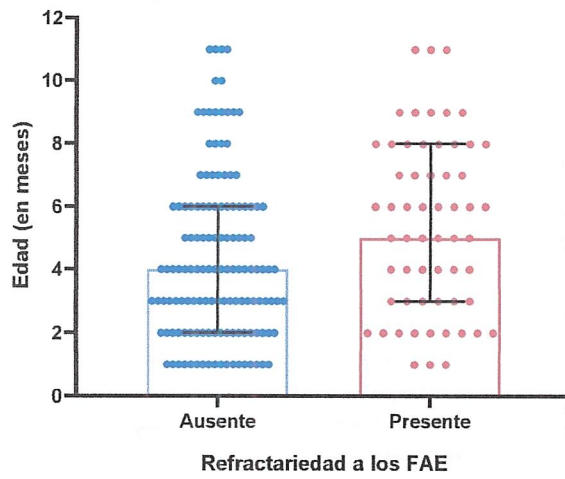


Figura 6. Contraste entre la mediana de la edad entre menores de 1 a 11 meses, en función de la presencia de resistencia al tratamiento. Cada punto representa un participante. Las barras representan la mediana y las líneas el RIC.

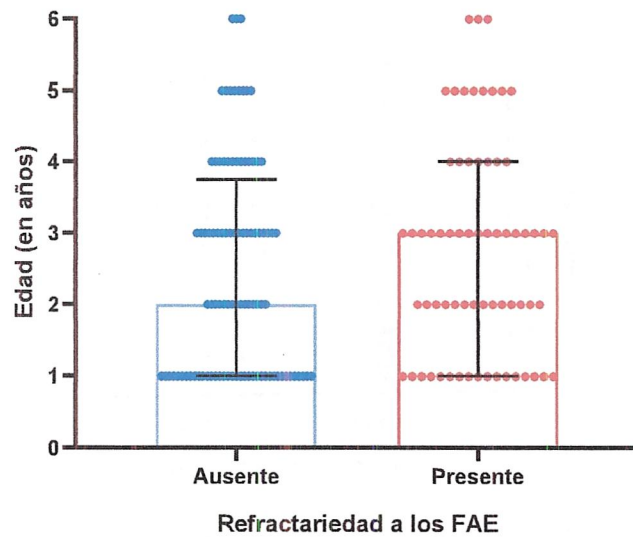


Figura 7. Comparación entre la mediana de las edades en el grupo de 1 a 6 años de acuerdo con la presencia de refractariedad a los FAE. Cada punto representa un participante. Las barras representan la mediana y las líneas el RIC.

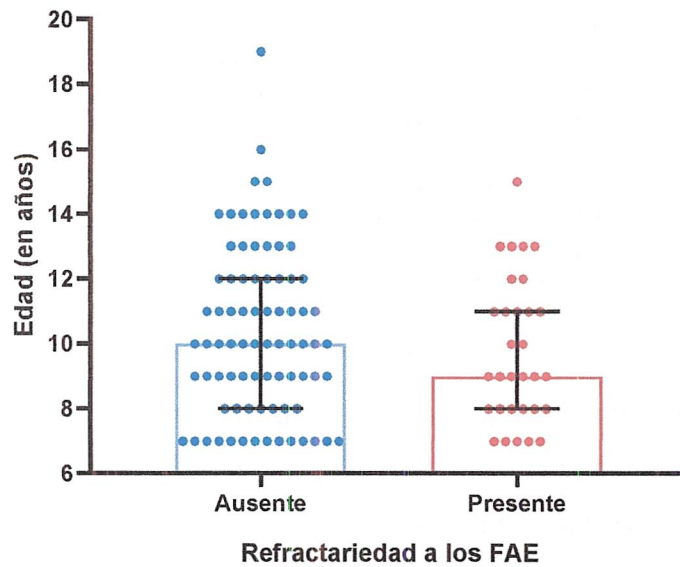


Figura 8. Contraste entre las medianas de edad de los individuos mayores de 7 años, de acuerdo con la presencia de epilepsia refractaria. Cada punto representa un participante. Las barras representan la mediana y las líneas el RIC.

9. DISCUSIÓN

En el presente estudio se describieron las características clínico epidemiológicas y se evaluó la edad de presentación de crisis epilépticas, en pacientes pediátricos con epilepsia no sindrómica refractaria del INP. De forma consistente con lo hallado por Ochoa et. al. y Ramos et. al. en estudios de cohorte donde la edad más temprana de inicio fue un factor predictor de refractariedad (39,41), en nuestro estudio encontramos que la edad de presentación en casi la mitad de los pacientes fue antes del año de edad (49.3 %); además, dichos autores, identificaron que existe una mayor frecuencia de refractariedad en pacientes que iniciaron crisis durante el primer año de vida, donde el 46.8 % de sus pacientes iniciaron en el primer año de vida, el 15.5 % entre los 3-6 años y el 11.1 % entre los 10-14 años. En nuestro trabajo el 47.5 % de los pacientes refractarios iniciaron sus crisis durante el primer año de vida; esta diferencia en los hallazgos puede relacionarse con la mayor prevalencia de defectos al nacimiento en México, o bien con el tamaño de la muestra, ya que en dicho estudio de cohorte se estudiaron un total de 605 pacientes (41).

Diversos estudios reportan que un factor pronóstico importante en pacientes con epilepsia es la edad de inicio de las crisis, la cual está asociada a una evolución desfavorable (v. gr. refractariedad, alteraciones del neurodesarrollo e incluso la muerte) cuando el comienzo de las crisis es más precoz (42). En este sentido, en el presente trabajo se presentaron hallazgos divergentes; por una lado la mediana de edad de inicio de las crisis epilépticas entre pacientes resistentes a tratamiento fue significativamente mayor en los grupos de neonatos y de 1 a 11 meses, mientras que esta diferencia no fue significativa en los grupos de 1-6 años y de mayores de 6 años; esto por un lado puede responder al tamaño de la muestra de los pacientes con epilepsia refractaria y por otra parte puede guardar relación con el tiempo de seguimiento de cada paciente, ya que la evolución de aquellos pacientes neonatos y lactantes durante la infancia y preadolescencia aun es desconocida.

Aunque de forma global la etiología estructural / metabólica (sintomática) no es la causa más frecuente de epilepsia (41), en los pacientes con epilepsia refractaria del presente estudio esta sí fue la causa más frecuente. En comparación con lo encontrado en nuestro estudio, Malik y cols. encontraron que la etiología de la epilepsia

más frecuente entre pacientes con epilepsia refractaria fue la de origen desconocido (43), lo cual puede deberse a diferencias en las características epidemiológicas de las enfermedades asociadas con epilepsia en pacientes del INP; por ello sería pertinente realizar un análisis más amplio de las características clínico-epidemiológicas de los participantes, de manera que se interrogue acerca de otros factores prenatales y perinatales que pueden ser la causa subyacente de la mayor frecuencia de casos de etiología estructural / metabólica.

Por su parte, Berg y cols. hallaron que la epilepsia refractaria fue más común entre pacientes con etiología estructural / metabólica (antes sintomática) (40), lo cual está asociado con nuestro hallazgo de que la etiología estructural / metabólica (antes sintomática) fue la más frecuente en pacientes con epilepsia refractaria.

En relación con el patrón electroencefalográfico (EEG), según la edad de inicio de las crisis, la mayoría de los pacientes que contaban con un último EEG tuvieron registros «anormales» (63 %), entre los que predominaron las alteraciones de la actividad de base por lentificación (42 %); se encontró una mayor frecuencia de hallazgos anormales entre los sujetos en el grupo de 7 años o más. Algunos estudios previos han reportado EEG anormales con mayor frecuencia entre los pacientes con epilepsia refractaria en comparación con los que presentan epilepsia no refractaria a tratamiento (40), sin embargo, no todos han encontrado tales hallazgos sobre que EEG anormales sean predictores de refractariedad (39).

En lo que respecta a los hallazgos tomográficos, es importante resaltar que solo a menos de la mitad de los pacientes se les realizó TC (41.3 %), que sólo 31% contaban con resultados de estudios por resonancia magnética, y que la mayoría de quienes contaban con dicho estudio tuvieron hallazgos anormales, entre los que fueron más frecuentes las lesiones por atrofia u otras disgenesias (36.2 %) y lesiones referidas como “inespecíficas” (24.1 %). Esto es consistente con lo reportado por la literatura, que reporta que la presencia de anomalías anatómicas en los estudios de imagen se asocia con mayor riesgo de epilepsia refractaria (39). Lo anterior también pone de manifiesto la necesidad de ampliar la cobertura de los estudios paraclínicos en la mayoría de los pacientes con sospecha de refractariedad.

Por otro lado, en relación con el tratamiento prescrito a los pacientes según la edad al inicio de las crisis, la mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria reciben ácido valproico o una sal de ácido valproico, como fenitoína sódica o levetiracetam, con una mínima proporción de pacientes que reciben otro fármaco (44).

Los hallazgos del presente estudio están de acuerdo con lo reportado en un meta análisis reciente sobre la epidemiología de la epilepsia refractaria, en el que se concluyó que variables como la presencia de epilepsia sintomática (ahora estructural y metabólica), los hallazgos anormales de neuroimagen, los resultados anormales de electroencefalograma (tanto trazos con lentificación de la actividad de base), entre otros, se asociaron a un mayor riesgo de epilepsia refractaria (8,45).

10. CONCLUSIÓN

En el presente estudio se describieron las características clínico epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes pediátricos atendidos en el INP; se identificó que cerca de la mitad de los pacientes con epilepsia no sindromática refractaria a FAE debutaron con crisis antes del primer año de edad, y más del 80 % lo hizo antes de los 7 años. La mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria del INP presentaron anomalías electroencefalográficas e imagenológicas por tomografía, con predominio de etiología estructural / metabólica. Entre los pacientes menores de 12 meses con epilepsia refractaria la edad de comienzo de crisis epilépticas fue mayor que la de aquellos con epilepsia no refractaria. No obstante, debido a la distribución de las observaciones de cada grupo de edad y a las características variables de las consignaciones en cada expediente clínico, las implicaciones de estos resultados deben ser contemplados con precaución.

Finalmente, es posible concluir que se deben implementar mejoras a las estrategias diagnósticas y de seguimiento de los pacientes estudiados; ya que, si bien los hallazgos aquí presentados orientan sobre algunas de las características clínico-epidemiológicas de la epilepsia no sindromática refractaria en los pacientes del INP, aún persisten oportunidades de investigación al respecto.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Hauser WA. Epidemiology of epilepsy in children. *Neurosurg Clin N Am.* 1995 Jul;6(3):419–29.
2. Cruz-Cruz MDR, Gallardo-Elías J, Paredes-Solís S, Legorreta-Soberanis J, Flores-Moreno M, Andersson N. Factores asociados a epilepsia en niños en México: un estudio caso-control. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017 Sep;74(5):334–40.
3. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):522–30.
4. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: An epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(10):1376–81.
5. Brodie MJ. Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure.* 2010;19(10):650–5.
6. Berg AT. Identification of Pharmacoresistant Epilepsy. *Neurol Clin.* 2009;27(4):1003–13.
7. Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Soraas CL, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: A nationwide cohort study. *Pediatrics.* 2017;139(5).
8. Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Jul;98(30):e16402.
9. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia.* 2017;58(4):531–42.
10. Saiz Díaz RA. Conceptos básicos de la epilepsia infantil. *Neurol Supl.* 2008;4(3):30–4.
11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58(4):512–21.
12. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology.* 2017 Jan;88(3):296–303.
13. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res.* 2009 Jul;85(1):31–45.
14. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2011 Sep;77(10):1005–12.

15. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity--the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):958–62.
16. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin*. 2016;34(4):837–47.
17. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015 Jun;17(2):117–23.
18. Kim H, Thurman DJ, Durgin T, Faught E, Helmers S. Estimating Epilepsy Incidence and Prevalence in the US Pediatric Population Using Nationwide Health Insurance Claims Data. *J Child Neurol*. 2016 May;31(6):743–9.
19. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:113–33.
20. Keezer MR, Bell GS, Neligan A, Novy J, Sander JW. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology*. 2016 Feb;86(8):704–12.
21. Berg AT, Nickels K, Wirrell EC, Geerts AT, Callenbach PMC, Arts WF, et al. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):124–31.
22. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hesdorffer DC, Masanja H, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(1):6–16.
23. Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: A call for action. *Neurology*. 2016 Feb;86(8):779–86.
24. Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Loddenkemper T, et al. Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2017;70:7–15.
25. Bell GS, Neligan A, Giavasi C, Keezer MR, Novy J, Peacock JL, et al. Outcome of seizures in the general population after 25 years: a prospective follow-up, observational cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 Aug;87(8):843–50.
26. Huff JS, Murr N. Seizure. *StatPearls*. 2020.
27. Ochoa-Gómez L, López-Pisón J, Fuertes-Rodrigo C, Fernando-Martínez R, Samper-Villagrasa P, Monge-Galindo L, et al. Estudio descriptivo de las epilepsias sintomáticas según edad de inicio controladas durante 3 años en una Unidad de Neuropediatría de referencia regional. *Neurología*. 2017 Sep 1;32(7):455–62.
28. López-Pisón J, García Oguiza A, Sáenz de C. A, Cáceres A, Eiras J, Bertol V, et al. Epilepsias refractarias en pediatría. Diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediátrica*

- Española. 2007;65(4):157–64.
29. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 16(1):48–61.
 30. Nair DR. Management of Drug-Resistant Epilepsy. *Continuum (Minneap Minn).* 2016 Feb;22(1 Epilepsy):157–72.
 31. Espinosa Jovel CA, Sobrino Mejía FE. Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos. *Rev Neurol.* 2015;61(04):159.
 32. Minardi C, Minacapelli R, Valastro P, Vasile F, Pitino S, Pavone P, et al. Epilepsy in Children: From Diagnosis to Treatment with Focus on Emergency. *J Clin Med.* 2019;8(1):39.
 33. Fernández JLH. Tratamiento antiepiléptico. Vigilancia y controles. *Protoc diagnóstico Neurol.* 2008;7:52–9.
 34. Expert Committee on Pediatric Epilepsy IA of P. Guidelines for diagnosis and management of childhood epilepsy. *Indian Pediatr.* 2009 Aug;46(8):681–98.
 35. Park KM, Kim SE, Lee BI. Antiepileptic Drug Therapy in Patients with Drug-Resistant Epilepsy. *J Epilepsy Res.* 2019;9(1):14–26.
 36. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia.* 2015 Sep;30(7):439–46.
 37. Dalic L, Cook MJ. Managing drug-resistant epilepsy: Challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:2605–16.
 38. Oskoui M, Webster RI, Zhang X, Shevell MI. Factors predictive of outcome in childhood epilepsy. *J Child Neurol.* 2005 Nov;20(11):898–904.
 39. Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. Early prediction of refractory epilepsy in childhood. *Seizure.* 2009 Jul;18(6):412–6.
 40. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology.* 2001 Jun;56(11):1445–52.
 41. Ochoa-Gómez L, López-Pisón J, Lapresta Moros C, Fuertes Rodrigo C, Fernando Martínez R, Samper-Villagrasa P, et al. Estudio de las epilepsias según la edad de inicio, controladas durante 3 años en una unidad de neuropediatría de referencia regional. *An Pediatría.* 2017 Jan;86(1):11–9.
 42. Durá-Travé T, Yoldi-Petri M, Hualde-Olascoaga J, Etayo-Etayo V. Epilepsias y

- síndromes epilépticos durante el primer año de vida. *Neurologia*. 2009;48(6):281–4.
43. Malik MA, Hamid MH, Ahmed TM, Ali Q. Predictors of intractable childhood epilepsy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008 Mar;18(3):158–62.
 44. Yoo JY, Panov F. Identification and Treatment of Drug-Resistant Epilepsy. *Contin Lifelong Learn Neurol*. 2019 Apr;25(2):362–80.
 45. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018 Dec;59(12):2179–93.