

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA "DR SILVESTRE FRENK FREUND"  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



**“Cuantificación de los niveles séricos de antiepilépticos en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento”**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:

**NEUROLOGÍA PEDIATRICA**

**Número de registro: R-2015-3603-12**

**PRESENTA**

***Dr. Miguel Arnulfo Perfecto Arroyo***

Médico Cirujano. Especialista en Pediatría. Residente del 2° año de la especialidad de Neurología Pediátrica.

Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS.

Tel. 56276900 ext. 22264

Matrícula: 99336988

e-mail: [drmpfectoneuroped@icloud.com](mailto:drmpfectoneuroped@icloud.com)

**TUTORES**

***Dr Jesús Darío Rayo Mares***

Médico Especialista en Neurología

Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS.

Tel. 56276900 ext. 22264

Matrícula: 8369976

e-mail: [drambeket@gmail.com](mailto:drambeket@gmail.com)

***Dra. Julia Rocío Herrera Márquez***

Médico Especialista en Endocrinología

División de Investigación

Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS

Tel 56276900 ext 22306

Matrícula: 12005029

e-mail: [rocío.herrmar@gmail.com](mailto:rocío.herrmar@gmail.com)

MEXICO, DF.

JULIO, 2015.



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE PEDIATRIA "DR SILVESTRE FRENK FREUND"  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**"Cuantificación de los niveles séricos de antiepilépticos en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento".**

***<sup>1</sup>Miguel Arnulfo Perfecto Arroyo,<sup>1</sup>Jesús Darío Rayo Mares <sup>2</sup>Dra. Julia Rocío Herrera Márquez***

<sup>1</sup>Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). <sup>2</sup>Unidad de División de Investigación del Hospital de Pediatría CMN SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

***Departamentos donde se realizará el proyecto.***

***<sup>1</sup>Dr. Miguel Arnulfo Perfecto Arroyo***

Médico Cirujano. Especialista en Pediatría. Residente del 2º año de la especialidad de Neurología Pediátrica.

Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS.

Tel. 5535769854

Matrícula: 99336988

e-mail: drmpertoneuroped@icloud.com

***<sup>1</sup>Dr. Jesús Darío Rayo Mares***

Médico Especialista en Neurología

Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN SXXI del IMSS.

Matrícula: 8369976

e-mail: drambeket@gmail.com

***<sup>2</sup>Dra. Julia Rocío Herrera Márquez***

Medico especialista en Endocrinología Pediátrica

División de Investigación del Hospital de Pediatría CMN SXXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tel 56276900 ext 22306

Matrícula: 12005029

e-mail: rocío.herrmar@gmail.com

## INDICE

RESUMEN.....	5
ANTECEDENTES GENERALES.....	8
ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	11
JUSTIFICACION.....	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
OBJETIVO GENERAL.....	19
HIPOTESIS.....	19
MATERIAL Y METODOS.....	20
RESULTADOS.....	26
DISCUSION.....	30
CONCLUSIONES.....	32
REFERENCIAS.....	33
ANEXO 1.....	37
ANEXO 2.....	38
ANEXO 3.....	39

## **Tema Prioritario IMSS**

Enfermedades crónicas

### **Justificación Tema Prioritario**

La epilepsia es un trastorno cerebral crónico, caracterizado por la predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de dicha condición. Además se considera el evento paroxístico más frecuente en la infancia y ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas y la segunda causa de consulta neurológica.

La fisiopatología de la epilepsia implica la compleja interacción de múltiples factores causales, por lo tanto, es de suma importancia que se determine el diagnóstico preciso, ya que con base en éste se deberá establecer el tratamiento específico; sin embargo en la práctica clínica es frecuente encontrar a pacientes que parecen tener un desorden epiléptico idéntico en los cuales uno responde a tratamiento y otro no.

A pesar del avance científico en la terapéutica de los pacientes epilépticos, se calcula que 30% de los pacientes no responden a los fármacos antiepilépticos (FAE) disponibles en la actualidad; a dicha condición se conoce como epilepsia farmacorresistente.

Por lo anterior, y atendiendo a la definición de epilepsia farmacorresistente, el conocimiento de los niveles en sangre de los FAE, resultan imprescindibles para el control de la enfermedad, permitiendo tener un sustento para la selección farmacológica y a su vez nos permite generar hipótesis en la génesis de esta entidad, teniendo en cuenta los estudios genéticos en los que se ha encontrado una disminución de los FAE en el tejido cerebral, con base en la “hipótesis del transportador”, por lo que resulta de interés la cuantificación de los FAE y a su vez realizar una comparación entre los pacientes que responden a tratamiento farmacológico y los pacientes farmacorresistentes.

## RESUMEN

**Antecedentes:** La epilepsia es un trastorno cerebral crónico, caracterizado por la predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de dicha condición. Además se considera el evento paroxístico más frecuente en la infancia y ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas y la segunda causa de consulta neurológica. A pesar del avance científico en la terapéutica de los pacientes epilépticos, se calcula que 30% de los pacientes no responden a los fármacos antiepilépticos disponibles en la actualidad; a dicha condición se conoce como epilepsia farmacorresistente.

**Objetivos:** Comparar la cuantificación de los niveles séricos de los antiepilépticos en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento, atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI".

**Metodología:** Estudio transversal, analítico, observacional. Estrategia de muestreo: se hizo a conveniencia debido a que solo se cuenta con 20 pacientes en el servicio de neurología pediátrica. Y se incluyeron a 20 pacientes con epilepsia no farmacorresistente. Previa firma de consentimiento informado por los padres de los pacientes, se tomaron 3 ml de sangre periférica para la cuantificación de FAE (valproato de magnesio). Los resultados de la cuantificación de los FAE se analizaron de acuerdo a los niveles séricos que presenten ambos grupos, así como las características clínicas y demográficas de los pacientes se capturaron en una base de datos en formato Access. Las diferencias estadísticamente significativas entre las medias de cada uno de los grupos se evaluaron a través de la prueba de T-student, con un valor significativo de p se estableció en  $< 0.05$ .

**Recursos y experiencia:** La Unidad de Neurología Pediátrica del HP CMN SXXI cuenta con los recursos y la infraestructura necesaria así como el personal capacitado con una experiencia de más de 20 años en el estudio de las

enfermedades neurológicas, particularmente en el estudio de los mecanismos fisiopatológicos de la epilepsia farmacorresistente.

**Resultados:** Durante el periodo del 1 de diciembre de 2014 al 31 de Mayo del 2015, en el servicio de neurología del Hospital de Pediatría CMN SXXI se atendieron en la consulta externa 586 pacientes con el diagnóstico de epilepsia, se identificaron 20 pacientes con el diagnóstico de epilepsia farmacorresistente y no farmacorresistentes, que cumplieron los criterios de inclusión y que además los padres aceptaron a participar en el proyecto. Se realizaron 2 grupos: pacientes con epilepsia farmacorresistente (Grupo A) y epilepsia no farmacorresistente (Grupo B). Todos los pacientes tenía manejo con valproato de magnesio a dosis terapéuticas, sin embargo ninguno se encontraba con manejo con fenitoína o carbamazepina. Del grupo A, 14 (70%) correspondieron al sexo femenino y 6 (30%) al sexo masculino. La edad media al diagnóstico fue 61 meses  $\pm$  31.98; 13 (65%) pacientes tenían manejo con más de 3 fármacos antiepilépticos y 7 (35%) pacientes tenían manejo con 2 fármacos antiepilépticos. En el grupo B, 13 (65%) pacientes correspondían al sexo femenino y 7 (35%) al sexo masculino. La edad media al diagnóstico fue de 57.6  $\pm$  57.1 meses. Todos los pacientes tenían monoterapia con valproato de magnesio. Las características demográficas y las variables estudiadas se presentan a continuación. En relación al tipo de epilepsia en el grupo A, 18 (90%) pacientes correspondían a etiología criptogénica y 2 (10%) pacientes a idiopática. El tipo de epilepsia más frecuente fue generalizada (80%), seguido de focal (15%) y solo 1 paciente presentaba espasmos infantiles que representaba el 5%. Todos los pacientes presentaban actividad paroxística en el electroencefalograma. Los hallazgos en EEG mostraron los siguientes resultados: focal (10%), multifocal (15%) generalizados (45%), focal y generalizado: (30%). En relación al tipo de epilepsia en el grupo B, 19 (95%) pacientes correspondían a etiología criptogénica y 1 (5%) pacientes a idiopática. El tipo de epilepsia más frecuente fue generalizada (50%), seguido de focal (35%) y 3 pacientes presentaban espasmos infantiles que representaba el 15%. 90% de los pacientes presentaban actividad paroxística en el electroencefalograma y 2

(10%) tenía datos de inmadurez bioeléctrica cerebral. Los hallazgos en EEG mostraron los siguientes resultados: focal (25%), multifocal (15%) generalizados (30%), focal y generalizado: (20%). De acuerdo a los resultados obtenidos de niveles séricos de ácido valproico en pacientes con epilepsia farmacorresistente y no farmacorresistente no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa. No se pudo determinar los niveles séricos de fenitoína y carbamazepina, ya que dichos fármacos no eran parte del esquema de manejo de los pacientes incluidos en el estudio.

**Conclusiones:** Las concentraciones séricas de ácido valproico son iguales en pacientes con epilepsia farmacorresistente en comparación con los pacientes con epilepsia no farmacorresistente. Los pacientes femeninos presentaron mayor frecuencia de epilepsia, ya sea farmacorresistente o no farmacorresistente. El fármaco más utilizado en epilepsia farmacorresistente y no farmacorresistente es valproato de magnesio. Las concentraciones séricas de ácido valproico son iguales en pacientes con epilepsia farmacorresistente en comparación con los pacientes con epilepsia no farmacorresistente.

## ANTECEDENTES GENERALES

El término epilepsia proviene del griego y significa “apoderarse de”. Desde el inicio de su conocimiento, esta enfermedad fue adquiriendo varias connotaciones desde “mal de caída” hasta que en 1973 la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés: International League Against Epilepsy) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicaron un diccionario de epilepsia en el que se define a ésta como “una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales, asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas y paraclínicas”.<sup>1,2</sup> Sin embargo en el 2005, la ILAE y el Buró Internacional a favor de la Epilepsia (IBE, por sus siglas en inglés) plantearon nuevas propuestas para redefinir esta entidad, considerando a la epilepsia como un “trastorno cerebral caracterizado por la predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de dicha condición”; dicha definición requiere de al menos una crisis epiléptica.<sup>1-5</sup>

### **Epidemiología**

La epilepsia se considera el evento paroxístico más frecuente en la infancia y ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas, precedida por el retraso mental y la segunda causa de consulta neurológica.<sup>1,3,6,7</sup>

De acuerdo a los reportes publicados por la ILAE, la prevalencia oscila entre 4 y 10 por cada 1 000 habitantes y la incidencia entre 20 y 70 por cada 100 000 habitantes por año. La tasa de prevalencia es más elevada en los países latinoamericanos en comparación con países industrializados.<sup>1-5</sup>

En los estudios epidemiológicos publicados por Hauser y colaboradores, se calcula una incidencia aproximada de dos millones de personas epilépticas en Estados Unidos de América (EUA), y se calcula que cada año se sumarán 44 casos nuevos por 100 000 individuos.<sup>17</sup>

En México la cifra aproximada es de 1.5 a 2 millones de habitantes, con una prevalencia de 10 a 20 en 1000 habitantes.<sup>6,17</sup>

Alrededor del 66% tienen un inicio en la infancia (la mayoría en el primer año de vida) y es en este periodo en el que esta enfermedad asume las formas mas diversas. En general se acepta que el 5% de la población tendrá una crisis convulsiva a lo largo de su vida, mientras que la frecuencia de epilepsia oscila entre el 1 y 3%.<sup>10-15</sup>

## **Etiopatogenia**

Hughlings Jackson, neurólogo inglés en 1870, planteó que las convulsiones provenían de “descarga excesiva y desordenada de los tejidos cerebrales sobre los músculos”, afirmación que ha sido confirmada por la electrofisiología actual. Actualmente el proceso epiléptico se identifica por la aparición de espigas epilépticas interictales o descargas paroxísticas de diversa morfología en el electroencefalograma (EEG). La actividad interictal se transforma algunas veces en descargas repetitivas, las cuales pueden ser focales o se pueden propagar a otras áreas del cerebro con intensidad variable. La actividad paroxística se conoce en la clínica como crisis convulsiva. Las crisis convulsivas también conocidas como epilépticas se definen como la presencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica, la cual es desencadenada por cambios en la excitabilidad de un conjunto de neuronas.<sup>8,10,11</sup>

Existen en la actualidad estudios con modelos experimentales de epilepsia que semejan a la epilepsia humana, en los cuales se concluye lo siguiente:

La epilepsia puede originarse en neuronas capaces de producir descargas intrínsecas como son algunas del hipocampo y de la corteza cerebral.

La descarga epiléptica puede ser secundaria a una falla de los mecanismos inhibitorios específicamente del ácido gamma aminobutírico (GABA) o bien a un exceso de estímulos excitatorios: glutamato y aspartato.

Las crisis epilépticas se inician cuando grupos neuronales se despolarizan y los potenciales de acción se sincronizan anormalmente, lo que interfiere con la función normal del sistema nervioso.<sup>1,2,5,10-15</sup>

La actividad epiléptica es precedida por excitación sináptica con características de cascada, la cual parece ser secundaria a un déficit del sistema inhibitorio GABAérgico, o bien a cambios iónicos de sodio (Na<sup>+</sup>), potasio (K<sup>+</sup>) y calcio (Ca<sup>2+</sup>), ya sean intra o extracelulares que pueden favorecer la aparición de las crisis epilépticas.<sup>15</sup>

Existen algunas reglas fundamentales para llevar a cabo un buen tratamiento antiepiléptico, como son:

- a) Registro de las crisis
- b) Monoterapia
- c) Dosificación adecuada.
- d) Educación médica e higiénica
- e) Vigilancia periódica.

A pesar del avance científico en la terapéutica de los pacientes epilépticos, así como las reglas fundamentales para el buen tratamiento, diversos estudios reportan que 30% de los pacientes no responden a los FAE disponibles en la actualidad; a dicha condición se conoce actualmente como epilepsia farmacorresistente.<sup>15,16</sup>

## ANTECEDENTES ESPECIFICOS

La epilepsia farmacorresistente, es conocida también como epilepsia refractaria o intratable, se define por “la presencia de crisis epilépticas a pesar de la utilización adecuada de FAE”, o bien “la persistencia de crisis a pesar de dos FAE a dosis máximas toleradas”, sin embargo en la literatura existen diversas propuestas para la definición de esta entidad, las cuales incluyen: cantidad y dosis de fármacos, número de crisis, tiempo libre de crisis.<sup>15,16-18</sup>

### Criterios para epilepsia farmacorresistente utilizados en distintos estudios

	Arts colaboradores	y Kwan colaboradores	y Camfield	Engel
<b>C o h o r t e estudiada</b>	Niños Todas las crisis	Adultos	Niños Todas las epilepsias	Menores de 12 años EMT*
<b>No. De FAE</b>	2	2	3	2
<b>Frecuencia de crisis/ periodo de tiempo</b>	6 meses	12 meses	1 en 2 meses	2 crisis en 4 meses o crisis frecuentes en 2 años consecutivos
<b>Momento de evaluación</b>	2 años después del diagnóstico	Hasta el momento del estudio	En el último del año	En cualquier momento

\*EMT= Esclerosis mesial del lóbulo temporal

En el año 2009, La ILAE publicó un consenso para definir a la epilepsia farmacorresistente o refractaría como:

La falla a dos esquemas de FAE tolerados y elegidos adecuadamente (en mono o politerapia) para alcanzar la libertad sostenida de crisis epilépticas. Considerando además el término de farmacorresistencia como un concepto dinámico y no estático. La presencia de epilepsia farmacorresistente tiene varias dimensiones que implican la presencia de crisis epilépticas intratables, efectos adversos por uso de múltiples FAE, deterioro cognitivo, disfunción social, dependencia, limitaciones en el estilo de vida, baja calidad de vida, incremento en la morbilidad y mortalidad en quienes la presentan.<sup>1,15</sup>

Estudios realizados por Schmidt y Lösche definieron la presentación clínica de epilepsia farmacorresistente proponiendo tres tipos:

1. La epilepsia farmacorresistente continua de novo donde el paciente es resistente a tratamiento desde el inicio de la enfermedad y persiste así en el tiempo.
2. La epilepsia farmacorresistente reversible o con un patrón intermitente con periodos de remisión y exacerbación de crisis.
3. La epilepsia con farmacorresistencia de inicio retardado con crisis persistentes después de un periodo inicial de control.

Se han descrito que los mecanismos involucrados en la farmacorresistencia pueden ser intrínsecos o adquiridos, considerando factores genéticos, relacionados con la enfermedad y con los fármacos.<sup>19,20,25</sup>

## **Factores Genéticos**

La hipótesis que relacionan a la farmacorresistencia con factores genéticos consisten en la hipótesis del transportador, la cual sugiere que las concentraciones de FAE se encuentran disminuidas a nivel del tejido cerebral epiléptico por una sobreexpresión de proteínas transportadoras de la familia de las glicoproteínas y la hipótesis diana, la cual sugiere que factores genéticos alteran la estructura o función de los sitios de acción de los FAE en la zona epileptogénica y producen una disminución del efecto de los mismos.<sup>19-21</sup>

En la década de 1970, Victor Ling identificó el primer transportador multidroga, también referido como una proteína de resistencia a múltiples drogas, en células cancerígenas resistentes a quimioterapia y acuñó el término Glucoproteína-P (permeabilidad). Desde entonces se han identificado varios transportadores de drogas como la familia de proteínas multidrogas resistente (MRPs) y la proteína resistente del cáncer de mama (BCRP).<sup>25</sup>

Varios FAE son agentes lipofílicos y, por lo tanto, posibles sustratos de la familia de transportadores ABCB1 (ATP-bindingcassettesubfamily B member 1), también conocido como MDR1 y Glucoproteína P-170. En pacientes con epilepsia un fenotipo de farmacorresistencia se asocia con incremento de niveles de ABCB1 dañado en tejido cerebral debido a un polimorfismo en dicho gen. En los pacientes con epilepsia farmacorresistente existe, por lo tanto, una sobreexpresión de los transportadores de proteínas en el tejido cerebral y se han considerado al menos dos mecanismos posibles: sobreexpresión heredada que ocurre como resultado del polimorfismo genético y la sobreexpresión adquirida o inducida como resultado de factores relacionados a la epilepsia como el descontrol de las crisis.<sup>22-24</sup>

Se han descrito que se produce un incremento en la expresión de Glucoproteína-P, transitorio y regionalmente restringido, después de la actividad epiléptica intensa, lo cual podría suceder como un mecanismo de defensa para proteger al cerebro durante la apertura transitoria de la barrera hematoencefálica, lo cual típicamente ocurre en respuesta a la actividad epiléptica.<sup>24-27</sup>

Sin embargo, los FAE también podrían inducir directamente la sobreexpresión de múltiples transportadores para prevenir la toxicidad de estas sustancias en el cerebro del paciente con epilepsia, lo que perpetuaría la farmacorresistencia. Esta sobreexpresión es regional y selectiva, afecta exclusivamente a las zonas epileptogénicas del cerebro. Lo anterior explicaría por qué los pacientes con epilepsia farmacorresistente, tratados con dosis máximas toleradas de los FAE, presentan niveles séricos elevados, pero falta la eficacia o respuesta a tratamiento.<sup>18,24-25</sup>

Las epilepsias idiopáticas o heredadas son, por definición, sensibles a tratamiento con FAE, sin embargo algunas epilepsias determinadas genéticamente se asocian a refractariedad o pobre respuesta a tratamiento, tanto las asociadas a canalopatías como la epilepsia mioclónica severa de Dravet, y la epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal; las epilepsias no asociadas a canales iónicos como esclerosis tuberosa, síndrome de Rett y algunas displasias y las epilepsias mioclónicas progresivas como la enfermedad de Lafora, mitocondriopatías y sialidosis, entre otras.<sup>1-3</sup>

### **Factores relacionados con las epilepsias**

De acuerdo a su etiología, en muchas de las epilepsias idiopáticas la respuesta a un FAE adecuado es muy buena mientras que en las encefalopatías epilépticas y en las epilepsias catastróficas, las crisis son altamente refractarias. Trabajos realizados por Sermah y colaboradores correlacionaron la respuesta al tratamiento en 2,200 pacientes con epilepsia de acuerdo a los hallazgos de imágenes cerebrales. Cuarenta y dos por ciento de los pacientes sin lesiones o epilepsias criptogénicas se encontraban libres de crisis mientras que solo 25% de los pacientes con lesiones estructurales o epilepsias sintomáticas permanecían libres de crisis.<sup>26,27</sup>

Las crisis epilépticas parciales o focales son diversas, poco diferenciadas y comprendidas, tienen reputación de intratables y conllevan a cirugía en adultos, siendo más frecuente la epilepsia mesial del lóbulo temporal. La epilepsia mesial del lóbulo temporal es la epilepsia focal más altamente refractaria. Los pacientes

derivados para cirugía pueden tener un tiempo variable de buen control de las crisis aun con dosis bajas o irregulares, sin embargo la mayoría se hacen refractarios antes de 8 años, muchos no fallan con el segundo FAE sino entre 9 y 34 años después del diagnóstico, por lo que debe considerarse como un grupo diferente.<sup>10,15,17,18</sup>

Brodie y Kwan en el año 2000 determinaron que el predictor más importante para farmacorresistencia es la ausencia de respuesta temprana al tratamiento, definida como la reducción de 75 a 100% de la frecuencia de las crisis en los primeros tres meses del inicio de la terapia. Los pacientes que no respondieron al primer FAE tuvieron la más baja posibilidad de éxito futuro con otro FAE (11%) cuando se comparó con los que fallaron por intolerancia a efectos secundarios o reacciones idiosincrásicas. Estos resultados sugieren que la farmacorresistencia tendría más relación con factores individuales que están presentes desde el inicio de la epilepsia más que con una condición adquirida a través del efecto de repetidas crisis.<sup>23,25-27</sup>

Este concepto es respaldado por estudios que han demostrado que pacientes con presencia de crisis epilépticas por varios años antes de iniciar un tratamiento médico muestran aproximadamente el mismo porcentaje de refractariedad a diferencia de quienes son tratados desde el inicio de la enfermedad, en donde las crisis no parecen tener un efecto acumulativo o negativo en la respuesta a los FAE. Sin embargo, una historia de múltiples crisis antes del tratamiento es un signo de alarma para el clínico. Otros estudios (Hitiris y colaboradores) estudiaron a 780 pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia a los que se dio seguimiento por 20 años, se consideró el tiempo de un año como libre de crisis. Los pacientes que presentaron más de 10 crisis antes del inicio del tratamiento tenían el doble de probabilidad para desarrollar epilepsia refractaria.<sup>28-30</sup>

La presencia de múltiples crisis antes del tratamiento, una vez iniciado el mismo y crisis clusters, son predictores de farmacorresistencia y pobre pronóstico.<sup>28-30</sup>

### **Factores relacionados con los fármacos**

Los FAE poseen principalmente dos tipos de mecanismos de acción: sobre los canales iónicos o sobre neurotransmisores. La resistencia asociada a fármacos puede ser adquirida y ha sido poco estudiada, ya que se cree involucra mecanismos de plasticidad del blanco molecular donde actúan los FAE.<sup>22-24</sup>

## JUSTIFICACION

La epilepsia es un trastorno cerebral crónico, caracterizado por la predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de dicha condición. Además se considera el evento paroxístico más frecuente en la infancia y ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas y la segunda causa de consulta neurológica.

La fisiopatología de la epilepsia implica la compleja interacción de múltiples factores causales, por lo tanto, es de suma importancia que se determine el diagnóstico preciso, ya que con base en éste se deberá establecer el tratamiento específico; sin embargo en la práctica clínica es frecuente encontrar a pacientes que parecen tener un desorden epiléptico idéntico en los cuales uno responde a tratamiento y otro no.

A pesar del avance científico en la terapéutica de los pacientes epilépticos, se calcula que 30% de los pacientes no responden a los FAE disponibles en la actualidad; a dicha condición se conoce como epilepsia farmacorresistente.

Por lo anterior, y atendiendo a la definición de epilepsia farmacorresistente, el conocimiento de los niveles en sangre de los FAE, resultan imprescindibles para el control de la enfermedad, permitiendo tener un sustento para la selección farmacológica y a su vez nos permite generar hipótesis en la génesis de esta entidad, teniendo en cuenta los estudios genéticos en los que se ha encontrado una disminución de los FAE en el tejido cerebral, con base en la “hipótesis del transportador”, por lo que resulta de interés la cuantificación de los FAE y a su vez realizar una comparación entre los pacientes que responden a tratamiento farmacológico y los pacientes farmacorresistentes.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El conocimiento de los niveles en sangre de los FAE, resultan imprescindibles para el control de la epilepsia farmacorresistente, además de tener sustento genético que han permitido generar hipótesis en la génesis de esta entidad, con base a la disminución de los FAE en el tejido cerebral, y de forma inversa en los niveles séricos por lo que resulta de interés la cuantificación de los FAE y a su vez realizar una comparación entre los pacientes que responden a tratamiento farmacológico y los pacientes farmacorresistentes, por lo que hicimos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los niveles séricos de los antiepilépticos (carbamazepina, valproato de magnesio, fenitoína) de pacientes con epilepsia farmacorresistente atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI” en el periodo comprendido del 1° Diciembre del 2014 al 31 de Mayo del 2015?

## **OBJETIVOS GENERALES**

Cuantificar los niveles séricos de los antiepilépticos (carbamazepina, valproato de magnesio, fenitoína) de pacientes con epilepsia farmacorresistente atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

Cuantificar los niveles séricos de los antiepilépticos (carbamazepina, valproato de magnesio, fenitoína) de pacientes con epilepsia no farmacorresistente, atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

## **OBJETIVO ESPECIFICOS**

1. Describir las características epidemiológicas de los pacientes incluidos al estudio.
2. Determinar los niveles séricos de los antiepilépticos de pacientes con epilepsia farmacorresistente y epilepsia no farmacorresistente.
3. Comparar la cuantificación de los niveles séricos de los antiepilépticos (carbamazepina, valproato de magnesio, fenitoína) en pacientes con epilepsia farmacorresistente y epilepsia no farmacorresistente, atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

## **HIPÓTESIS**

Los niveles séricos de los antiepilépticos (valproato de magnesio, carbamazepina, fenitoína) serán iguales o mayores en pacientes con epilepsia farmacorresistente en comparación con los niveles séricos de los pacientes con epilepsia no farmacorresistente del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Diseño del proyecto**

**Tipo de Estudio:** transversal, analítico.

### **Ubicación espacio-temporal**

Del 1° de Diciembre de 2014 al 31 de Mayo de 2015.

### **Universo de trabajo**

**Población fuente:** Todos los pacientes con epilepsia atendidos en el servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría CMN "Siglo XXI", IMSS.

**Población elegible:** Todos los pacientes con epilepsia farmacorresistente y epilepsia no farmacorresistente, atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS

### **Criterios de selección**

#### **Criterios de inclusión del paciente con epilepsia farmacorresistente**

- ✓ Todos los pacientes que acudan a consulta externa del servicio de Neurología con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente, sin lesión estructural por estudio de neuroimagen.
- ✓ Pacientes con edad comprendida de 1 mes hasta 16 años 11 meses, sin antecedentes de asfixia perinatal o injuria al sistema nervioso central.
- ✓ Género femenino o masculino
- ✓ Carta de consentimiento informado de padres o tutores

### **Criterios de inclusión del paciente con epilepsia no farmacorresistente**

- ✓ Todos los pacientes que acudan a consulta externa del servicio de Neurología con diagnóstico de epilepsia no farmacorresistente, sin lesión estructural por estudio de neuroimagen.
- ✓ Pacientes con edad comprendida de 1 mes hasta 16 años 11 meses, sin antecedentes de asfixia perinatal o injuria al sistema nervioso central.
- ✓ Género femenino o masculino
- ✓ Carta de consentimiento informado de padres o tutores

### **Criterios de exclusión**

- ✓ Pacientes con discrasias sanguíneas
- ✓ Pacientes con tratamiento con anticoagulantes
- ✓ Pacientes con daño hepático o renal.

### **Criterios de eliminación**

- ✓ Cuando el paciente lo solicite.
- ✓ Pacientes con estudios incompletos.

### **Estrategias de muestreo:**

- ✓ Se hizo a conveniencia debido a que solo se cuenta con 20 pacientes en el servicio de neurología pediátrica. Y se incluyeron a 20 pacientes con epilepsia no farmacorresistente.

## VARIABLES

Variable	Definición	Tipo	Escala	Unidad de medida
<b>Epilepsia farmacorresistente</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> Falla a dos esquemas de FAE tolerados y elegidos adecuadamente para alcanzar la libertad sostenida de crisis epilépticas.</p> <p><b>Definición operacional:</b> Número de FAE para lograr control de crisis epilépticas</p>	Cualitativa	Dicotómica	Presente o ausente
<b>Género</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> Condición biológica que distingue al sexo masculino del femenino</p> <p><b>Definición operacional:</b> Características físicas para distinguir al hombre de la mujer.</p>	Nominal	Dicotómica	Masculino o femenino
<b>Edad</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> Número de meses ó años completos a partir de la fecha de nacimiento.</p> <p><b>Definición operacional:</b> Tiempo transcurrido entre el nacimiento y momento de la evaluación.</p>	Cuantitativa	Continua	Años de vida
<b>Concentraciones séricas de fármacos antiepilépticos</b>	<p><b>Definición conceptual:</b> Concentraciones sanguíneas de FAE: carbamazepina, valproato de magnesio, fenitoína,</p> <p><b>Definición operacional:</b> Prueba de laboratorio para cuantificar la concentración de FAE</p>	Cuantitativa	Continua	pg/ml

## **Recolección de la información**

Previa aprobación del comité local de Investigación y de Ética en Investigación de la UMAE, se realizó un estudio transversal de tipo analítico, observacional, prolectivo en el Servicio de Neurología Pediátrica del HP CMN SXXI, donde se incluyeron 20 pacientes con epilepsia farmacorresistente y 20 pacientes con epilepsia no farmacorresistente. En el trabajo de investigación se realizó una base de datos en formato Microsoft Office Excel en donde se capturaron todos los antecedentes personales, características clínicas, fármacos administrados.

## **Técnicas y procedimientos**

Se invitó a los padres y adolescentes a participar en el proyecto de investigación de los pacientes con epilepsia refractaria y epilepsia no refractaria, al aceptar y firmar el consentimiento informado, se obtuvo una muestra de sangre 3 ml, la cual se proceso en el laboratorio de nuestra unidad, como parte del seguimiento de los pacientes con epilepsia de nuestra institución.

Los datos de la cuantificación sérica de los FAE se capturaron en una base de datos realizada con el paquete de Microsoft office Excel, donde se incluyó las características clínicas y datos demográficos del paciente.

## **Análisis estadístico**

El análisis se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 21.0. Los resultados se expresaron en medias. Las diferencias estadísticamente significativas entre las medias se evaluaron a través de la prueba T- student. Un valor de  $p < 0.05$  se considera con significancia estadística.

## **Logística: (Recursos: Humanos, materiales y financieros)**

### **Recursos humanos**

Investigador principal:

Análisis de expediente clínico y elección de los pacientes para la toma de muestra sanguínea.

Investigador responsable:

Función: revisión de captura de los resultados y revisor metodológico de la investigación.

Químicos: Toma de muestras sanguíneas

### **Recursos materiales**

Se requiere de hojas en blanco, lápices. Así como computadora para la captura de datos en el programa SPSS 21. Fotocopiadora, marcadores indelebles.

### **Recursos financieros**

La realización del análisis de laboratorio para la medición de los niveles séricos de ácido valproico, fenitoína y carbamazepina se solicitaron como parte del protocolo de estudio de pacientes con epilepsia de la institución, los cuales se procesaron en el laboratorio del hospital, lo cual no comprometió costos del proyecto.

## **Consideraciones éticas**

El protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Washington 2003. Así como con las pautas internacionales para la investigación médica, con seres humanos, adoptada por la OMS y el Consejo de Organizaciones Internacionales con Seres Humanos. En México cumple con lo establecido por la ley General de Salud, en Materia de Investigación para la Salud. El proyecto se considero de riesgo mínimo dado que los procedimientos se realizarán de rutina en la consulta de pediatría.

Además el protocolo se evaluó y fue aprobado por el Comité Local de Investigación de la UMAE HP CMNSXXI.

Se anexa el formato de consentimiento y asentimiento informado para participación en protocolos de investigación clínica. (Anexo 1 y 2)

## RESULTADOS

Durante el periodo del 1 de diciembre de 2014 al 31 de Mayo del 2015, en el servicio de neurología del Hospital de Pediatría CMN SXXI se atendieron en la consulta externa 586 pacientes con el diagnóstico de epilepsia, se identificaron 20 pacientes con el diagnóstico de epilepsia farmacorresistente y no farmacorresistentes, que cumplieron los criterios de inclusión y que además los padres aceptaron a participar en el proyecto.

Se realizaron 2 grupos: pacientes con epilepsia farmacorresistente (Grupo A) y epilepsia no farmacorresistente (Grupo B). Todos los pacientes tenía manejo con valproato de magnesio a dosis terapéuticas, sin embargo ninguno se encontraba con manejo con fenitoína o carbamazepina. Del grupo A, 14 (70%) correspondieron al sexo femenino y 6 (30%) al sexo masculino. La edad media al diagnóstico fue 61 meses +/- 31.98; 13 (65%) pacientes tenían manejo con más de 3 fármacos antiepilépticos y 7 (35%) pacientes tenían manejo con 2 fármacos antiepilépticos. En el grupo B, 13 (65%) pacientes correspondían al sexo femenino y 7 (35%) al sexo masculino. La edad media al diagnóstico fue de 57.6 +/-57.1 meses. Todos los pacientes tenían monoterapia con valproato de magnesio. Las características demográficas y las variables estudiadas se presentan a continuación. Tablas 1 y 2.

**Tabla 1. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con epilepsia farmacorresistente (Grupo A).**

Variable	Grupo A (n=20)
Sexo (M/F)	6/14
Edad (meses)	97.25 (+/-51)
Edad al diagnóstico (meses)	61 (+/- 31.98)
Número de FAEs (> 3)	65% (n=13)
Número de FAEs (< 2)	35% (n=7)
Retraso del desarrollo	65% (n=13)

**Tabla 2. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes con epilepsia No farmacorresistente (Grupo B).**

Variable	Grupo B (n=20)
Sexo (M/F)	7/13
Edad (meses)	68.1 (+/- 44.317)
Edad al diagnóstico (meses)	57.6 (+/-57.1)
Número de FAEs	1
Retraso del desarrollo	55% (n=11)

En relación al tipo de epilepsia en el grupo A, 18 (90%) pacientes correspondían a etiología criptogénica y 2 (10%) pacientes a idiopática. El tipo de epilepsia más frecuente fue generalizada (80%), seguido de focal (15%) y solo 1 paciente presentaba espasmos infantiles que representaba el 5%. Todos los pacientes presentaban actividad paroxística en el electroencefalograma. Los hallazgos en EEG mostraron los siguientes resultados: focal (10%), multifocal (15%) generalizados (45%), focal y generalizado: (30%). Tabla 3.

**Tabla 3. Características según el tipo de epilepsia (etiología y clasificación) y hallazgos por EEG. Grupo A**

Variable	Grupo A
<b>Epilepsia: Etiología</b>	
Criptogénica	90% (n=18)
Idiopática	10% (n=2)
<b>Epilepsia: Clasificación</b>	
Focal	15% (n=3)
Generalizada	80% (n=16)
Espasmos	5% (n=1)
<b>EEG: Hallazgos</b>	
Focal	10% (n=2)
Multifocal	15% (n=3)
Generalizada	45% (n=9)
Focal y Generalizada	30% (n=6)

En relación al tipo de epilepsia en el grupo B, 19 (95%) pacientes correspondían a etiología criptogénica y 1 (5%) pacientes a idiopática. El tipo de epilepsia más frecuente fue generalizada (50%), seguido de focal (35%) y 3 pacientes presentaban espasmos infantiles que representaba el 15%. 90% de los pacientes presentaban actividad paroxística en el electroencefalograma y 2 (10%) tenía datos de inmadurez bioeléctrica cerebral. Los hallazgos en EEG mostraron los siguientes resultados: focal (25%), multifocal (15%) generalizados (30%), focal y generalizado: (20%). Tabla 4.

**Tabla 4. Características según el tipo de epilepsia (etiología y clasificación) y hallazgos por EEG. Grupo B**

<b>Variable</b>	<b>Grupo B</b>
<b>Epilepsia: Etiología</b>	
<b>Criptogénica</b>	95% (n=19/20)
<b>Idiopática</b>	5% (n=1/20)
<b>Epilepsia: Clasificación</b>	
<b>Focal</b>	35% (n=7)
<b>Generalizada</b>	50% (n=10)
<b>Espasmos</b>	15% (n=3)
<b>EEG: Hallazgos</b>	
<b>Focal</b>	25% (n=5)
<b>Multifocal</b>	15% (n=3)
<b>Generalizada</b>	30% (n=6)
<b>Focal y Generalizada</b>	20% (n=4)
<b>Inmadurez</b>	10% (n=2)

De acuerdo a los resultados obtenidos de niveles séricos de ácido valproico en pacientes con epilepsia farmacorresistente y no farmacorresistente no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa. No se pudo determinar los niveles séricos de fenitoína y carbamazepina, ya que dichos fármacos no eran parte del esquema de manejo de los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla 5. Valores séricos de fármacos antiepilépticos de los grupos en estudio.**

Niveles séricos de FAE	Grupo A n=20	Grupo B n=20	*p
Acido Valproico	93.13 (+/-36.95)	90.25 (+/-35.46)	0.409
Fenitoína	ND**	ND**	ND**
Carbamazepina	ND**	ND**	ND**

\*Prueba t de Student. \*\*No determinado

## DISCUSION

La epilepsia ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas, precedida por el retraso mental y la segunda causa de consulta neurológica. La prevalencia oscila entre 4 y 10 por cada 1 000 habitantes y la incidencia entre 20 y 70 por cada 100 000 habitantes por año. La tasa de prevalencia es más elevada en los países latinoamericanos en comparación con países industrializados. Se calcula una incidencia aproximada de dos millones de personas epilépticas en Estados Unidos de América y en México la cifra aproximada es de 1.5 a 2 millones de habitantes, con una prevalencia de 10 a 20 en 1000 habitantes.<sup>1-3</sup>

La epilepsia farmacorresistente, conocida también como epilepsia refractaria o intratable, se define por la presencia de crisis epilépticas a pesar de la utilización adecuada de FAE, o bien la persistencia de crisis a pesar de dos FAE a dosis máximas toleradas. Se han descrito que los mecanismos involucrados en la farmacorresistencia pueden ser intrínsecos o adquiridos, considerando factores genéticos, relacionados con la enfermedad y con los fármacos.<sup>1-3</sup>

El propósito de nuestro estudio fue cuantificar los niveles séricos de los fármacos antiepilépticos para el tratamiento de los pacientes con epilepsia farmacorresistente, observando que en todos los casos el fármaco de elección es valproato de magnesio, ya sea sólo o en combinación, siendo levetiracetam, topiramato y lamotrigina los fármacos más utilizados en nuestra unidad. Además valproato de magnesio es utilizado como fármaco de primera elección en monoterapia en epilepsia no farmacorresistente, con resultados exitosos.<sup>17-19</sup>

Una de las debilidades observada en nuestro estudio fue no contar con la disponibilidad de cuantificar los niveles séricos de carbamazepina en el momento del estudio, a su vez los pacientes escogidos en nuestro estudio no contaban con biterapia o politerapia con valproato de magnesio - fenitoina, ya que dicha combinación se contraponen por la farmacocinética y farmacodinamia propias de los medicamentos. Además en nuestra unidad no contamos con la medición de niveles séricos de otros FAE utilizados para el tratamiento de pacientes farmacorresistentes.<sup>15</sup>

También se observó un riesgo mayor para desarrollar epilepsia en las mujeres así como los pacientes con antecedentes de retraso del desarrollo, no habiendo diferencias en ambos grupos, como lo reportado en diversos estudios.<sup>2,4,5</sup>

En la actualidad los estudios en relación a epilepsia se centran en el grupo de pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico. Siendo ya bien estudiado el grupo de pacientes con epilepsia y lesión estructural, teniendo cerca de 4 veces más riesgo de desarrollo de epilepsia farmacorresistente. Existe otro subgrupo de pacientes con síndromes epilépticos determinadas genéticamente que se asocian a refractariedad o pobre respuesta a tratamiento. Diversos autores han apoyan la hipótesis del transportador, que relacionan a la farmacorresistencia con factores genéticos, la cual sugiere que las concentraciones de FAE se encuentran disminuidas a nivel del tejido cerebral epiléptico por una sobreexpresión de proteínas transportadoras de la familia de las glicoproteínas y la hipótesis diana, la cual sugiere que factores genéticos alteran la estructura o función de los sitios de acción de los FAE en la zona epileptogénica y producen una disminución del efecto de los mismos. Además los FAE son agentes lipofílicos y posibles sustratos de la familia de transportadores ABCB1. En pacientes con epilepsia un fenotipo de farmacorresistencia se asocia con incremento de niveles de ABCB1 dañado en tejido cerebral debido a un polimorfismo. Finalmente es importante mencionar que es el primer estudio realizado con esta cohorte metodológica y tomando en cuenta los resultados observados, concluimos que no hay diferencia en la cuantificación de niveles serios de valproato en ambos grupos, lo que nos permite plantear nuevas hipótesis en la génesis de dicha condición, tomando en cuenta los estudios relacionados como la teoría del transportador, sugerimos la realización de estudios con el objetivo de identificar polimorfismos específicos que tuvieran asociación con la epilepsia farmacorresistente de etiología aún desconocida.<sup>31-34</sup>

## **CONCLUSIONES**

1. Las concentraciones séricas de ácido valproico son iguales en pacientes con epilepsia farmacorresistente en comparación con los pacientes con epilepsia no farmacorresistente.
2. Los pacientes femeninos fueron el género que más frecuentemente desarrollaron epilepsia, ya sea farmacorresistente o no farmacorresistente.
3. La mayoría de pacientes con epilepsia tiene antecedente de retraso del desarrollo.
4. El fármaco más utilizado en epilepsia farmacorresistente y no farmacorresistente es valproato de magnesio.

## REFERENCIAS

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–472.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991;32:429–445.
3. Villanueva V, Sanchez-Alvarez JC, Pena P, et al. Treatment initiation in epilepsy: an expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav* 2010;19:332–342.
4. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965–972.
5. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429–434.
6. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102–1108.
7. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671–675.
8. Harding G. The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:433–438.
9. Wilden JA, Cohen-Gadol AA. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician* 2012;86:334–340.
10. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. *Dutch study of epilepsy in childhood. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:595–600.
11. Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics* 2012;130:e501–e506. *Epilepsia*, 55(4):475–482, 2014 doi: 10.1111/epi.12550
12. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990;85:1076–1085.

13. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317–322.
14. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271–1274.
15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. (2010) 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.
16. Sinclair DB1, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau- Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 2005;32:300–306.
17. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2012;107:113–133.
18. Rajna P, Solyom A. Oligoepilepsy: a real entity or the benign form of epileptic disorder?. *Ideggyogy Sz* 2011;64:344–349.
19. Geithner J, Schneider F, Wang Z, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow-up. *Epilepsia* 2012;53:1379–1386.
20. Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, et al. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg* 2012;116:1035–1041.
21. Kim W, Stramotas S, Choy W, et al. Prognostic factors for post- operative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. *J Clin Neurosci* 2011;18:877–880.
22. Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. *Ann Neurol* 2011;70:566–573.
23. Goellner E, Bianchin MM, Burneo JG, et al. Timing of early and late seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2013;54:1933–1941.
24. Buckingham SE, Chervoneva I, Sharan A, et al. Latency to first seizure after temporal lobectomy predicts long-term outcome. *Epilepsia* 2010;51:1987–1993.

25. Schmidt D, Baumgartner C, Loscher W. The chance of cure following surgery for drug-resistant temporal lobe epilepsy. What do we know and do we need to revise our expectations? *Epilepsy Res.* 2004; 60: 187-201.
26. Penfield W, Steelman H. The treatment of focal epilepsy by cortical excision. *Ann Surg.* 1947; 126:740-62.
27. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain.* 2005; 128: 1188-98.
28. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernández-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain.* 2007; 130: 334-45.
29. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain.* 2004; 127: 2018-30.
30. Kossof EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Bergqvist AGC, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia* 2009; 50: 304-317.
31. French JA. Refractory epilepsy: Clinical overview. *Epilepsia* 2007; 48(Suppl 1).
32. Mann M, Pons G. Various pharmacogenetics aspects of antiepileptic drug therapy: A review. *CNS Drugs* 2007; 21: 143 - 164.
33. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with polymorphism in the drug - transporter gene ABCB1. *N Eng J Med* 2003; 348: 1442 - 1448.
34. Bazil CW, Pedley TA. Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26: 38 - 52.

# ANEXO 1



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA  
SERVICIO DE NEUROLOGIA

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

Por medio de la presente autorizo que mi hijo (a) \_\_\_\_\_

No afiliación \_\_\_\_\_ participe en el protocolo de investigación titulado:

***“Cuantificación de los niveles séricos de antiepilépticos en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento”.***

Registrado ante el Comité local de Investigación en Salud con el número: \_\_\_\_\_

**Propósito del estudio.** La epilepsia es un trastorno cerebral crónico, caracterizado por la predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de dicha condición. Además se considera el evento paroxístico más frecuente en la infancia y ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas y la segunda causa de consulta neurológica.

Esta entidad implica la compleja interacción de múltiples factores causales. En la práctica clínica es frecuente encontrar a pacientes que parecen tener un desorden epiléptico idéntico en los cuales uno responde a tratamiento y otro no. A pesar del avance científico en la terapéutica de los pacientes epilépticos, se calcula que 30% de los pacientes no responden a los fármacos antiepilépticos (FAE) disponibles en la actualidad; a dicha condición se conoce como epilepsia farmacorresistente.

Por lo anterior, el conocimiento de los niveles en sangre de los FAE, resultan imprescindibles para el control de la enfermedad, permitiendo tener un sustento para la selección farmacológica y a su vez nos permite generar hipótesis en la génesis de esta enfermedad,

Estamos invitando a participar a su hijo (a) en un estudio de investigación que se lleva a cabo en este hospital, cuyo objetivo es: cuantificar los niveles séricos de los antiepilépticos (carbamazepina, valproato de magnesio, fenitoína) de pacientes con epilepsia farmacorresistente y epilepsia no farmacorresistente.

**Procedimientos.** Si usted acepta que su hijo(a) participe en el estudio, ocurrirá lo siguiente:

1. Le solicitaremos información acerca de la enfermedad de su hijo(a), como: tiempo de duración de la enfermedad, causas y/o factores desencadenantes y síntomas que ha presentado.
2. Evaluaremos el grado de progresión y severidad de la enfermedad de su hijo(a), así como se realizará una clasificación en relación a respuesta a fármacos antiepilépticos mediante la aplicación de una escala clínica la cual se utiliza por organismos internacionales para el estudio de la epilepsia. (Liga internacional contra la epilepsia).
3. Solicitaremos estudios de muestras de sangre para determinar los niveles de fármacos antiepilépticos que su hijo(a) tenga como tratamiento para control de su enfermedad, dicho procedimiento se realizará en el laboratorio de nuestra unidad. Además de ser un estudio indispensable para el control de la enfermedad, por lo que no conlleva riesgos adicionales al ya establecido para toma de muestras sanguíneas, como son dolor y equimosis (moretones) en sitio de punción.

**Posibles riesgos y molestias.** Se trata de un estudio que tiene riesgo mínimo, ya que como lo hemos comentado antes, sólo realizaremos una exploración neurológica, misma que rutinariamente se realiza cada vez que su hijo(a) acude a consulta como parte de la atención médica que se le brinda, y se realizará punción venosa para extracción de 3 ml de muestra sanguínea para determinación de niveles farmacológicos de antiepilépticos, lo cuales se solicitan de forma rutinaria para control de la patología de base de su hijo (epilepsia), este último procedimiento puede causar dolor o equimosis en sitio de punción.

**Criterios de eliminación del estudio.** El paciente se eliminará del estudio cuando se le solicite.

**Posibles Beneficios que recibirá al participar en este estudio.** Un posible beneficio de la participación de su hijo(a) en este estudio, es que podremos detectar poca respuesta al tratamiento con la medición de dichos niveles de fármacos en sangre, lo que permitirá modificar el plan de manejo en su hijo(a), permitiendo de esta forma un adecuado control y por consiguiente disminución de las complicaciones que pueda presentar en el curso de la enfermedad. No recibirá un pago por su participación en este estudio, pero su participación tampoco le ocasionará gastos.

**Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento.** Durante el curso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de que su hijo continúe participando en este estudio; por ejemplo, si hubiera cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubiera nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le proporcionamos información nueva, le solicitaremos su consentimiento para seguir participando en este estudio.

**Participación o retiro.** La participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide que su hijo no participe, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS.

**Privacidad y confidencialidad.** La información proporcionada que pudiera ser utilizada para identificar a su hijo(a) (nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial, al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, y de sangre para garantizar su privacidad. El equipo de investigadores, su médico tratante en el servicio y las personas que estén involucradas en el cuidado de la salud de su hijo, sabrán que está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información personal que nos proporcione durante su participación en este estudio, a menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar, o si lo requiere la ley. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados (por ejemplo en conferencias), no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hijo o de usted, por lo que nos comprometemos a proteger su identidad. Para lograr esto, le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

**Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.** Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio puede comunicarse con los investigadores responsables del área clínica del proyecto: la Dr. Miguel Arnulfo Perfecto Arroyo y el Dr. Dario Rayo Mares, ambos se puede localizar de lunes a viernes en los consultorios del servicio de Neurología, o bien, al teléfono 56376900 ext. 22264, en un horario de 8 a 15 horas.

**Personal de contacto para dudas sobre los derechos de su hijo como participante en un estudio de investigación.** Si usted tiene dudas o preguntas sobre los derechos de su hijo al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los teléfonos 56 27 69 00 extensión 21230, de 9:00 a 16:00 horas, o si lo prefiere al correo electrónico. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del bloque B, Unidad de Congresos, piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México, D.F.

#### **Declaración de Consentimiento Informado**

Se me ha explicado con claridad en qué consiste el estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en que participe mi hijo(a) en la investigación que aquí se describe.

Nombre y Firma de la Madre o Tutor o representante legal

---

Nombre y Firma del Padre o Tutor o representante legal

---

Nombre y firma del encargado de obtener el consentimiento informado

---

Mi firma como testigo certifica que el padre/tutor/madre firmó este documento de consentimiento informado en mi presencia de manera voluntaria.

Nombre, dirección y relación del testigo con el paciente

Testigo1 \_\_\_\_\_

Testigo 2 \_\_\_\_\_

## ANEXO 2



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CNETRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA  
SERVICIO DE NEUROLOGIA  
CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO**

Lugar y Fecha \_\_\_\_\_

***“Cuantificación de los niveles séricos de antiepilépticos en pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento”.***

Te estamos invitando a participar en un estudio en donde nos interesa conocer los niveles de los fármacos que reciben los niños que tienen epilepsia (refractaria y no refractaria) para el control de su enfermedad.

**Si aceptas participar, vamos a realizar las siguientes actividades:**

1. Te realizaremos unas preguntas acerca de cómo has estado de tu salud o si tienes algún malestar.
2. Te vamos a revisar con la finalidad de detectar como te encuentras físicamente.
3. Después se realizará en un área especial del hospital (laboratorio clínico) la obtención de muestra de sangre necesaria para conocer las concentraciones de los fármacos que necesitas para el control de tu enfermedad, lo cual puede condicionar dolor en el sitio de la punción.

**La ayuda que te podemos dar si aceptas participar en este estudio es la siguiente:**

Si detectamos que hubiera algún problema, te podemos modificar el tratamiento para lograr el control o bien la disminución de las crisis convulsivas de la enfermedad que tienes.

Este estudio tiene un **riesgo mínimo**, ya que sólo se realizarán pruebas de rutina que son indispensables para el buen control de tu enfermedad.

Te comentamos que la participación en el estudio es totalmente voluntaria. Por esta razón, en caso que no desees participar, no habrá problema ya que te seguiremos dando la atención en este Hospital como la has venido recibiendo hasta el momento.

Finalmente te aseguramos que no daremos a conocer tu nombre o el de tus papás y que toda la información que nos des, sólo tendrá un número.

Puedes preguntar todas las dudas que tengas a la Dr. Miguel A Perfecto Arroyo o el Dr Dario Rayo Mares del servicio de Neurología.

Si aceptas participar, por favor anota tu nombre a continuación:

**Nombre del paciente:** \_\_\_\_\_



Fecha de última crisis convulsiva: \_\_\_\_\_

Tratamiento farmacológico previo: \_\_\_\_\_

Tratamiento farmacológico actual (Incluir dosis ponderal) \_\_\_\_\_

Hallazgos en estudios de neuroimagen: \_\_\_\_\_

Hallazgos en estudios de electroencefalograma \_\_\_\_\_

**NIVELES SERICOS DE FARMACOS ANTIEPILEPTICOS**

<b>VALPROATO DE MG</b>	<b>CARBAMAZEPINA</b>	<b>FENITOINA</b>