



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

**ETIOLOGÍA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA
EN LA INFANCIA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

PRESENTA:

DR CESAR ROGELIO OLVERA GARCIA

TUTORA: DRA GABRIELA ARENAS ORNELAS

CIUDAD DE MEXICO, AGOSTO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

México, Cd. Mx. a 27 de Julio de 2016

DR. CARLOS LAVALLE MONTALVO
Jefe de la División de Estudios de Posgrado
P r e s e n t e

LIBERACION DE TESIS

Por medio de la presente me permito certificar que la tesis del (la) Dr.(a.):

CESAR ROGELIO OLVERA GARCÍA que lleva como título:

ETIOLOGIA, CARACTERISTICAS CLINICAS Y TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA EN LA

INFANCIA

cumple con los requisitos establecidos para poder presentar el Examen Final de

Especialización en: PEDIATRIA

De resultar aprobado(a), podrá efectuar el trámite para la obtención del
Grado de Especialista.

Atentamente:

Dr.(a) GABRIELA ARENAS ORNELAS

Asesor de Tesis

Dr.(a) RENE GARCIA SANCHEZ

Jefe de Enseñanza



INFORMACIÓN GENERAL

Unidad Médica: Hospital Regional General Ignacio Zaragoza

Título: Etiología, características clínicas y tratamiento de la epilepsia refractaria en la infancia

PERSONAL ADSCRITO	NOMBRE
Investigador responsable	Dr Cesar Rogelio Olvera Garcia
Investigador asociado	Dra Gabriela Arenas Ornelas

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

La epilepsia farmacorresistente en la población pediátrica se convierte cada vez más en un tema de interés, hasta el momento permanece infradiagnosticada y con pocos reporte en la literatura pediátrica, sin embargo se trata de una elevada morbimortalidad la cual genera un problema de salud pública que se traduce en gastos por hospitalizaciones frecuentes, tratamientos crónicos y las múltiples comorbilidades que de ello desprenden, indentificar, y describir a esta población así como sus oportunidades de mejora es el objetivo de este estudio con el fin de generar sugerencias individualizadas a la población de este hospital

ANTECEDENTES.

La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todos los grupos de edad, se estima que unos 50 millones de personas la padecen. La proporción estimada de la población general con epilepsia activa oscila entre 4 y 10 por 1000 personas, se diagnostican anualmente unos 2,4 millones de casos de epilepsia Sin embargo, algunos estudios realizados en países de ingresos bajos y medianos sugieren una proporción mucho mayor, entre 7 y 14 por 1000 personas. Esto se debe probablemente al mayor riesgo de enfermedades endémicas tales como el paludismo o la neurocisticercosis; la mayor incidencia de traumatismos relacionados con accidentes de tránsito; traumatismos derivados del parto; y variaciones en la infraestructura médica, la disponibilidad de programas de salud preventiva y la atención accesible

Hasta un 10% de la población mundial sufre una convulsión a lo largo de su vida y el 70% de los casos responden a tratamiento, sin embargo Cerca del 80% de los pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos y de estos tres cuartas partes no reciben el tratamiento que necesitan, lo que convierte a esta enfermedad en la causa neurológica de defunción

más común.

Es uno de los trastornos reconocidos más antiguos del mundo, sobre el cual existen registros escritos que se remontan al 4000 a. C. Durante siglos, el temor, la incomprensión, la discriminación y estigmatización social han rodeado a esta enfermedad. Esta estigmatización persiste hoy en día en muchos países del mundo y puede influir en la calidad de vida de las personas con epilepsia y sus familias.

Definiciones

Crisis epiléptica: son los signos y síntomas transitorios producidos por una descarga anormal, excesiva o hipersincrónica, de un grupo neuronal, principalmente en la corteza cerebral.

Convulsi. n: se trata de la manifestación motora de la actividad epiléptica debida a la contracci. n involuntaria de la musculatura esquelética

Epilepsia: Alteración cerebral caracterizada por la predisposición para generar crisis epilépticas, con las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que de ello se desprenden.

La clasificación actual de la International League Against Epilepsy (ILAE) define que un individuo tiene epilepsia cuando existe :

- Al menos dos ataques no provocados que se producen con más de 24 horas de diferencia.
- Una CE y una probabilidad alta de padecer más ataques similares (por ejemplo, mayor o igual del 60 por ciento), en los próximos 10 años.
- El paciente cumple los criterios diagnósticos de un Síndrome epiléptico.

Síndrome epiléptico: restringirá a un grupo de entidades clínicas que se identifican de forma fiable por un grupo de características electroencefalográficas y clínicas particulares

Epilepsia farmacorresistente: se trata de aquella en que a pesar de haber probado dos regímenes terapéuticos (apropiados y bien tolerados), ya sea como monoterapia o en combinación, no se consigue mantener al paciente libre de crisis convulsivas

Epilepsia en la edad pediátrica

Se estima que en estados unidos existe una incidencia acumulada de un 10.2/ 1000 en la población de 0- 17 años (1%) y una prevalencia de 6.3 /1000 (0.6%) en edad pediátrica alcanzando su pico durante el primer año de vida, para luego descender progresivamente . La incidencia en los países desarrollados es mayor en los primeros meses de vida, sobre todo en el período postnatal inmediato, cae significativamente después del primer año de vida, es estable durante la primera década, y luego cae de nuevo en la adolescencia

Del 2 a 5 por ciento de toda la población infantil tendrá convulsiones febriles, un 3-6% desarrollarán más tarde una epilepsia. Otras CE provocadas se presentarán entre el 0,5-1% de los niños y adolescentes (más en periodo neonatal) con un riesgo mayor de desarrollar epilepsia posteriormente.

Los varones tienen un mayor riesgo de epilepsia que las mujeres . No existen diferencias raciales significativas. La incidencia es mayor en los grupos socioeconómicos más bajos.

Etiopatogenia

El tipo más frecuente de epilepsia, que afecta a 6 de cada 10 personas, es la epilepsia idiopática, es decir, la que no tiene una causa identificable. La epilepsia con causas conocidas se denomina epilepsia secundaria o sintomática.

Dichas causas pueden consistir en:

- Daño cerebral por lesiones prenatales o perinatales (por ejemplo, asfixia o traumatismos durante el parto, bajo peso al nacer)
- Malformaciones congénitas o alteraciones genéticas con malformaciones cerebrales asociadas
- Trauma craneoencefálico
- Hipoxia cerebral
- Infecciones cerebrales como las meningitis y encefalitis o la neurocisticercosis;
- Algunos síndromes genéticos;
- Los tumores cerebrales.

De lo anterior se deduce que La epilepsia es un padecimiento con una etiología multifactorial.

El papel de los procesos inmunológicos e inflamatorios ha cobrado gran importancia en la última década, por mucho tiempo, se mantuvo la creencia de que las neuronas epilépticas eran las iniciadoras de las convulsiones. Sin embargo, evidencias recientes han puesto de manifiesto la importancia de la relación entre las células cerebrales, tanto neuronas como células gliales, así como células pertenecientes al sistema inmunitario. Tal es el caso de las epilepsias autoinmunes así como de los hallazgos de Estudios histológicos realizados en el tejido cerebral los cuales han demostrado la inducción de varias vías de señalización inflamatorias, la sobreexpresión de genes de quimiocinas y citocinas pro-inflamatorias, así como una prominente activación de la microglia y de los astrocitos. La presencia de células inmunes periféricas en el tejido cerebral y la activación de la vía de señalización de receptores tipo Toll (TLR)

La epilepsia farmacorresistente, de acuerdo a la ILAE la ha definido al paciente con epilepsia resistente a fármacos como aquel en el que no se han controlado las crisis tras el tratamiento adecuado con dos fármacos antiepilépticos tolerados, adecuadamente elegidos y pautados (bien en monoterapia o en combinación), entendiéndose como falta de control cuando aparezcan crisis a lo largo de un año o la sufra en un tiempo inferior a tres veces el intervalo entre crisis que mostraba antes de iniciar el tratamiento

Debido a las definiciones no estandarizadas así como diagnósticos erróneos, la incidencia y la prevalencia de la epilepsia farmacorresistente son inciertos. Las estimaciones de la incidencia de epilepsia farmacorresistente varía entre el 6 y el 23 % en pacientes más o menos graves.

Ningún factor de riesgo aislado se ha demostrado por sí solo ser necesario para ocasionar resistencia a fármacos, pero una combinación de estos factores puede ayudar a definir los pacientes que son propensos a no responder a tratamiento médico.

- La respuesta al primer tratamiento epiléptico el más importante factor predictivo de desarrollar epilepsia farmacorresistente. Con cada ensayo fallido el riesgo aumenta.

- Un alto número de crisis epilépticas antes del diagnóstico y de comenzar tratamiento es otro factor de riesgo identificado.

- La etiología subyacente y clasificación de crisis epiléptica también. Epilepsias idiopáticas generalizada y focal tienen mejor pronóstico que las epilepsias sintomáticas y criptogénicas. Ciertos síndromes epilépticos son casi inevitablemente intratables por ejemplo síndrome de Ravet, síndrome de Lennox-Gastaut.

- Alteraciones estructurales

- Otros hallazgos menos consistentes asociados incluyen una presentación con estatus epiléptico, una mayor duración de la epilepsia, antecedentes familiares de epilepsia, una historia de convulsiones febriles y los hallazgos anormales del electroencefalograma

Algunos estudios sugieren que la edad de presentación puede ser un factor en el desarrollo de epilepsia farmacorresistente. El inicio del periodo de tiempo neonatal se ha asociado con epilepsia farmacorresistente en al menos una serie. El riesgo variable por grupo de edad probablemente se relaciona con la etiología subyacente que también varía según la edad.

Los pacientes con ER deben tener una evaluación exhaustiva que en muchos casos debe incluir más pruebas para confirmar el diagnóstico de epilepsia y definir mejor el síndrome epiléptico. En la mayoría de los casos, la evaluación de la ER incluirá la monitorización vídeo-EEG (VEEG) y resonancia magnética.

El tratamiento antiepiléptico en mono o politerapia pueden ser beneficiosos en las personas con ER. Es importante revisar con el paciente los tratamientos anteriores y sus efectos secundarios para evaluar si la dosis era la adecuada o si los efectos adversos dependían de una dosis excesiva. Los ensayos de FAE secuenciales tienen una pequeña probabilidad de remisión en pacientes que ya han fallado dos o más regímenes de FAE. Este enfoque puede producir tasas de remisión estimado en 4 a 6 por ciento anual, o una tasa acumulada de 14 a 20 por ciento . Entre los que no se consigue control total de crisis, una reducción sustancial en la frecuencia de crisis o disminución de la severidad de las crisis es posible y puede mejorar la calidad de vida de una forma sustancial .

La elección de un FAE con un mecanismo de acción alternativo puede mejorar la respuesta en los ensayos futuros. Algunos autores sugieren que las combinaciones de fármacos que emplean los antiepilépticos con diferentes mecanismos de acción también pueden ser más eficaces, aunque ninguna de estas pautas de tratamiento se ha evaluado de forma sistematizada.

Prácticamente todas las combinaciones de fármacos antiepilépticos se han utilizado. Ciertas combinaciones deben evitarse cuando mecanismos de acción se solapan y las toxicidades son aditivas, tales como cualquier combinación de fenobarbital, primidona, y benzodiazepinas, depresores todos del sistema nervioso central. La fenitoína y la carbamazepina también tienen mecanismos solapados de acción y por lo general no se dan juntos

Hay casos en los que la interacción sinérgica de dos FAE mejora control de las convulsiones. Los niños con ciertos síndromes de epilepsia generalizada ocasionalmente requieren una combinación de valproato y etosuximida o lamotrigina.

Las intervenciones quirúrgicas se deben considerar, sin importar la edad, en los niños que tienen convulsiones persistentes, que están teniendo un impacto negativo en su calidad de vida o están interfiriendo con su desarrollo cognitivo y psicosocial. Diversos estudios apuntan que la cirugía de la epilepsia temprana, si tiene éxito, se puede asociar mejoría cognitiva .

La estimulación eléctrica del nervio vago (ENV) es un procedimiento que ha demostrado eficacia en la disminución de la frecuencia y severidad de las crisis en pacientes con ER. Se utiliza en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento con fármacos antiepilépticos que no son candidatos a un tratamiento quirúrgico resectivo o que no desean someterse a un tratamiento quirúrgico del cerebro

En la actualidad la dieta cetogénica está volviendo a tener mayor importancia en el tratamiento en las epilepsias refractarias. Se fundamenta se basa en sustituir los hidratos de carbono (HC) de la dieta por lípidos, que se convierten en el principal aporte energético imitando una situación

de ayuno. Con ello se genera un estado de cetosis a expensas del metabolismo de los ácidos grasos.

Algunos síndromes epilépticos, por ejemplo, la encefalitis de Rasmussen y otros, pueden tener una inmunopatogénesis y como tales pueden ser sensibles a la inmunoterapia, como la inmunoglobulina intravenosa y los corticosteroides.

Los corticoides más usados en epilepsia son la prednisona, la prednisolona, la hidrocortisona y el ACTH. El mecanismo de acción de estos fármacos es desconocido, en parte porque no se conoce totalmente la patogénesis de las encefalopatías epilépticas donde se emplean. Existen varias hipótesis sobre su mecanismo de acción, entre las más aceptadas se propone que su efecto antiepiléptico se realiza a través de la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal; la ACTH suprime la síntesis y liberación de la hormona liberadora de corticotropina, que tiene una actividad proconvulsionante a través de un aumento de la excitabilidad neuronal del sistema límbico y tronco del encéfalo. También puede modular varios de los sistemas de neurotransmisores y el crecimiento de neuronal.

La ACTH debe ser administrada por vía intramuscular o subcutánea debido a que es rápidamente degradada por las enzimas proteolíticas del tracto gastrointestinal. La ACTH tiene un papel muy importante en el tratamiento de los espasmos infantiles, donde es considerado fármaco de primera línea. La eficacia de los corticoides en esta entidad es inferior a la de ACTH, si bien tienen la ventaja de poder administrarse por vía oral, durante más tiempo y generalmente se asocian a menos efectos secundarios. Los corticoides se usan también en el tratamiento del síndrome de la punta onda continua durante el sueño (POCS) y en el síndrome de Landau-Kleffner, en asociación a otros FAE y con resultados variables.

La retirada de la corticoterapia debe ser progresiva para evitar los efectos adversos. El uso crónico de estos fármacos se asocia a efectos secundarios potencialmente graves, efectos adversos que limitan su uso

Pronóstico

El pronóstico de la ER a largo plazo es mejor en los niños que en los adultos, especialmente aquellos que no presentan retraso mental, lesión cerebral ni comorbilidades neurológicas.

En un estudio de seguimiento durante 2 años de pacientes recién diagnosticados de epilepsia, se observó remisión de las crisis en el 74 por ciento; de estos, el 24 por ciento posteriormente recayeron. Los niños con epilepsia generalizada idiopática fueron más propensos a tener la remisión. Los que tienen una etiología sintomática remota, antecedentes familiares de epilepsia, convulsiones frecuentes, y lentificación basal en el primer EEG eran menos propensos a tener la remisión.

A nivel neurocognitivo, los niños con ER pueden manifestar una disminución de la función cognitiva y la memoria. Los estudios experimentales demuestran que la actividad excitatoria que acompaña a las crisis y las descargas epileptiformes interictales, causan lesión neuronal, neurogénesis y sinaptogénesis anormal. También se ha observado que en niños con epilepsias mal controladas se puede producir un daño cognitivo, sobre todo cuando las crisis se producen a edades precoces.

Las pruebas neuropsicológicas realizadas en niños con epilepsias focales y síndromes epilépticos generalizados han demostrado un amplio espectro de alteraciones neuropsicológicas y cognitivas que persisten a pesar de un satisfactorio control de crisis.

Los niños con ER tienen un mayor riesgo de alteraciones psicológico-psiquiátricas, conductuales, cognitivas, neurológicas, peor rendimiento académico, trastornos específicos del

aprendizaje y problemas sociales causados por su ER, independiente del control y número de crisis. Estas comorbilidades pueden limitar la calidad de vida de los niños de forma significativa. Alteraciones subclínicas y crisis sutiles frecuentes también pueden tener un impacto negativo en estas áreas. Dentro de los trastornos específicos del aprendizaje el trastorno de déficit de atención e hiperactividad es la comorbilidad más frecuente en los niños con epilepsia, especialmente en ER

JUSTIFICACIÓN.

La epilepsia es una enfermedad con una alta incidencia en la edad pediátrica, se estima una incidencia acumulada a los 20 años de edad de un 1 por ciento de la población siendo la incidencia máxima en el primer año de vida. La mayoría de los niños con epilepsia van a lograr un buen control de crisis con fármacos antiepilépticos (FAE), pero algunos son refractarios a pesar de numerosos medicamentos.

La incidencia real de epilepsia refractaria en la infancia continúa siendo desconocida, con cifras que varían considerablemente de unas publicaciones a otras. Por lo que conocer el número de niños que presentan una epilepsia refractaria en nuestro medio supone un gran desafío desde el punto de vista pediátrico en general y de la neuropediatría en particular.

El primer reto a resolver es el diagnóstico y la evaluación de la ER ya que no existe una definición estandarizada de la epilepsia refractaria y no hay un acuerdo unánime en los criterios que debe cumplir una epilepsia para considerarla resistente a fármacos.

Se conocen múltiples etiologías implicadas en la patogenia de la ER, sin embargo son muchos los pacientes en los que la etiología sigue siendo desconocida, no permitiendo el desarrollo de herramientas terapéuticas individualizadas y adecuadas. En la edad pediátrica este hecho es todavía más llamativo ya que nos enfrentamos a la falta de ensayos clínicos con fármacos antiepilépticos u otro tipo de terapias. Así los neuropediatras, con frecuencia, tratan una enfermedad muy limitante con implicaciones sociales, personales y económicas muy elevadas, pero sin una formación específica en ER y empleando tratamientos no ensayados en edad pediátrica y “fuera de indicación”.

Las comorbilidades tanto neurológicas como no neurológicas en la ER son la norma, complican con frecuencia su manejo y ensombrecen el pronóstico de nuestros pacientes. Los niños con ER frecuentan las consultas de especialidad, pero en muchas ocasiones, acuden a los servicios de Urgencias Pediátricas y precisan ingresos hospitalarios tanto en las plantas de hospitalización como en las unidades de cuidados intensivos. Los ingresos no solo se producen en relación a su epilepsia, también al resto de comorbilidades que se presentan, lo cual implica a numerosos profesionales y especialistas, requiriendo un mejor manejo multidisciplinar.

El desconocimiento de la ER en la edad pediátrica y la escasez de estudios en nuestro medio con niños con ER, justifica la necesidad de estudiar a estos grandes/pequeños olvidados.

Es fundamental averiguar cuál es la incidencia real de la ER en nuestro medio con intención de delimitar estrategias terapéuticas más eficaces. Describir las etiologías más frecuentemente implicadas en la ER, las que requieren un manejo específico y conocer en detalle las nuevas pruebas diagnósticas existentes, avanzando así en la patogenia de esta enfermedad.

Es imprescindible conocer las diferentes opciones terapéuticas en la ER infantil y cuáles son los fármacos antiepilépticos (FAE) con mejor balance eficacia-seguridad.

Además es necesario reconocer aquellos FAE potencialmente perjudiciales para determinados tipos de epilepsia. Así poder indicar tratamientos específicos de forma precoz para intentar

mejorar el perfil evolutivo neurobiológico de estos pacientes y optimizar el manejo de los estatus epilépticos y las descompensaciones en estos niños

Es inevitable aprender a utilizar tratamientos fuera de los FAE clásicos, como los Bromuros, alternativa eficaz para determinadas ER. También ver más allá de los fármacos antiepilépticos y no caer en politerapias con devastadores resultados cognitivos y sistémicos, pudiendo emplear de forma eficaz otros tratamientos, como la dieta cetogénica o plantearse las diferentes opciones terapéuticas que nos ofrece la cirugía de la epilepsia.

El último y más importante de los motivos que justifican este trabajo es intentar mejorar la calidad de vida en un grupo de pacientes crónicos y seriamente afectados, en los que un pequeño avance supone un reto, pero también, una gran victoria en su lucha diaria

HIPÓTESIS.

El estudio de las características clínicas y evolución de la población pediátrica con epilepsia farmacorresistente puede generar conocimiento útil en el manejo multidisciplinario del paciente que se traduzca en una mejoría de sus condiciones de vida y disminución en los costos de atención a la salud por hospitalizaciones y tratamientos, crónicos o complicados

OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, la etiología, el tratamiento de los pacientes en edad pediátrica ingresados en nuestro hospital con el diagnóstico de Epilepsia farmacorresistente

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Delimitar cuál es la incidencia de epilepsia farmacorresistente en la población pediátrica de un hospital de tercer nivel que cumple con los criterios diagnósticos de la ILAE.
2. Descripción de la misma por grupos de edad, sexo, tiempo de evolución, edad al diagnóstico
3. Describir y profundizar en las etiologías encontradas en nuestros pacientes
4. Analizar los motivos de ingreso de dichos pacientes al servicio de urgencias u hospitalización ya sean neurológicos o no neurológicos
5. Analizar los fármacos antiepilépticos (FAE) empleados en nuestros pacientes así como las opciones no farmacológicas usadas
6. Descripción de los casos que ingresan con estatus epiléptico.
7. Investigar variables con más influencia en la estancia de los ingresos con ER.

Proponer mejoras en el manejo de estos pacientes que ayuden a su calidad de vida

DISEÑO

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

La N será total de pacientes valorados con epilepsia quienes cumplan con criterios de farmacorresistencia, en caso de no poderse cubrir en su totalidad se ajustará la muestra para ajustar un intervalo de confianza de 95% con un probabilidad de error de 0.1, con lo que se considerará estadísticamente significativa

UNIDADES DE OBSERVACION

EXPEDIENTE CLÍNICO: se obtendrán los datos de las variables a evaluar a partir de los registros realizados en el expediente de los pacientes: sexo, edad, antecedentes hereditarios de importancia, personales patológicos de hipoxia perinatal, trauma craneoencefálico, neuroinfecciones, tumores de SNC, tipo de crisis y edad de inicio de las mismas, si existe etiología demostrada, clasificación de las mismas. Hallazgos

electroencefalograficos, comorbilidades, ingresos en el tiempo del estudio y causas de los mismo. Presencia de estatus epiléptico, tratamiento actual.

DEFINICION DE GRUPO CONTROL

Se analizaran solo pacientes enfermos en un estudio observacional por lo que no se requiere

CRITERIOS DE INCLUSION

- Mayor de 1 mes y menor de 16 años 11 meses
- Cumple con criterios de farmacorresistencia de acuerdo a la ILAE
- Se encuentra expediente para revisión

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Paciente fuera del grupo de edad, con falta de apego a tratamiento como antecedente de pseudofarmacorresistencia.
- No cumple con la definición de farmacorresistencia

CRITERIOS DE ELIMINACION

Expedientes incompletos en los que no se pueda recabar la informacion requerida.

DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Sexo, edad, antecedentes herdofamiliares de importancia, personales patológicos de hipoxia perinatal, trauma craneo encefalico, neuroinfecciones, tumores de SNC, tipo de crisis y edad de inicio de las mismas, si existe etiologia demostrada, clasificación de las mismas. Hallazgos electroencefalográficos, comorbilidades, ingresos en el tiempo del estudio y causas de los mismo. Presencia de estatus epiléptico, tratamiento actual.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
Sexo	Condición organica que distingue al macho de la hembra	Dato si pertenece al sexo femenino o masculino	Cualitativa	Masculino Femenino
Peso al nacimiento	Masa corporal en gramos al momento del nacimiento	Peso en gramos.	Cuantitativa	< 1000 grs 1001 – 2500 grs 2500 – 3999 grs > 4000 grs

Edad gestacional de nacimiento	Criterio utilizado para estimar la edad gestacional del neonato.	Edad en semanas de gestación establecida por el examen físico del recién nacido.	Cuantitativo	21 – 27 semanas 28 – 36 semanas 37 – 41 semanas > 41 semanas
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Expresión en años	cuantitativa	1 a 16 años
Antecedentes heredofamiliares	Presencia de familiares de primer grado con epilepsia	Familiar que presenta crisis	Cualitativa	Padre, madre, hermanos.
Hipoxia perinatal	Alteración cerebral derivada de la hipoperfusión en el periodo neonatal	Definida clínicamente por el apgar menor de 6 a los 5 minutos	Cuantitativa	Para especificar en los casos en que corresponda
Trauma craneoencefálico	Las interacciones entre el cráneo, las meninges y el cerebro y el resto del cuerpo que condicionan alteraciones estructurales en el primero	Si tiene antecedente de hospitalización por tce	cualitativo	Leve Moderada Severo
Neuroinfección	A la infección que afecta al SNC y sus envolturas	Describir si presentó encefalitis, meningitis	Cualitativo	Cuenta con antecedente No cuenta con antecedente
Tratamiento según sensibilidad	Es el conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas	Enumeración del antimicrobiano utilizado según la sensibilidad	Cualitativo	Tipo de antibiótico utilizado

Tumores de SNC	Los tumores que se desarrollan en el SNC o sus envolturas infra o supratentorialmente	Describir si cuenta con tumor de SNC, en el caso pertinente describir estirpe	Cualitativo	Cuenta con antecedente Meningioma, astrocitoma, metastásico, etc.
Tipo de crisis	Tipo clínico o electroencefalográfico De acuerdo a la clasificación descrita	Describir si se trata de una crisis focal, generalizada, síndrome epileptico	Cualitativo	Focal, generalizada, Síndrome de West, Síndrome de Lennox-Gastaut
Causa de ingreso	Diagnóstico del paciente a su ingreso a urgencias	Patología que requiere de manejo intrahospitalario, neurológica o no neurológica	Cualitativa	Diagnóstico
Comorbilidades	Patologías no neurológicas asociadas que presenta el paciente	Describir si el paciente cuenta con alguna patología adicional	Cualitativo	Cuadro infeccioso Mal aprovechamiento escolar Retraso mental Discapacidad
Condición del egreso del paciente	Evolución del paciente al momento de su egreso ya sea hacia la mejoría o muerte	Clasificación del paciente al ser egresado	Cualitativo	Mejorado Fallecido

7.7 Definición de variables y unidades de medida.

Sexo, edad, antecedentes herdofamiliares de importancia, personales patológicos de hipoxia perinatal, trauma craneo encefalico, neuroinfecciones, tumores de SNC, tipo de crisis y edad de inicio de las mismas, si existe etiología demostrada, clasificación de las mismas. Hallazgos electroencefalográficos, comorbilidades, ingresos en el tiempo del estudio y causas de los mismo. Presencia de estatus epiléptico, tratamiento actual.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidad de medida
Sexo	Condición organica que distingue al macho de la hembra	Dato si pertenece al sexo femenino o masculino	Cualitativa	Masculino Femenino
Peso al nacimiento	Masa corporal en gramos al momento del nacimiento	Peso en gramos.	Cuantitativa	< 1000 grs 1001 – 2500 grs 2500 – 3999 grs > 4000 grs
Edad gestacional de nacimiento	Criterio utilizado para estimar la edad gestacional del neonato.	Edad en semanas de gestación establecida por el examen físico del recién nacido.	Cuantitativo	21 – 27 semanas 28 – 36 semanas 37 – 41 semanas > 41 semanas
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Expresion en años	cuantitativa	1 a 16 años
Antecedentes heredofamiliares	Presencia de familiares de primer grado con epilepsia	Familiar que presenta crisis	Cualitativa	Padre, madre, hermanos.
Hipoxia perinatal	Alteracion cerebral derivada de la	Definida clinicamente	Cuantitativa	Para especificar en los casos en

	hipoperfusión en el periodo neonatal	por el apgar menor de 6 a los 5 minutos		que corresponda
Trauma craneoencefalico	Las interacciones entre el craneo las meninges y el encefalo y otro cuerpo que condicionan alteraciones estructurales en el primero	Si tiene antecedente de hospitalización por tce	cualitativo	Leve Moderada Severo
Neuroinfección	A la infección que afecta al SNC y sus envolturas	Describir si presento encefalitis, meningitis	Cualitativo	Cuenta con antecedente No cuenta con antecedente
Tratamiento según sensibilidad	Es el conjunto de medios de cualquier clase cuya finalidad es la curación o el alivio de las enfermedades o síntomas	Enumeración del antimicrobiano utilizado según la sensibilidad	Cualitativo	Tipo de antibiótico utilizado
Tumores de SNC	Los tumores que se desarrollan en el SNC o sus envolturas infra o supratentorialmente	Describir si cuenta con tumor de SNC, en el caso pertinente describir estirpe	Cualitativo	Cuenta con antecedente Meningioma, astrocitoma, metastásico, etc.
Tipo de crisis	Tipo clínico o electroencefalográfico De acuerdo a la clasificación descrita	Describir si se trata de una crisis focal, generalizada, síndrome epileptico	Cualitativo	Focal, generalizada, Síndrome de West, Síndrome de Lennox-Gastaut
Causa de ingreso	Diagnóstico del paciente a su ingreso a agencias	Patología que requiere de manejo intrahospitalario,	Cualitativa	Diagnóstico

		neurológica o no neurológica		
Comorbilidades	Patologías no neurológicas asociadas que presenta el paciente	Describir si el paciente cuenta con alguna patología adicional	Cualitativo	Cuadro infeccioso Mal aprovechamiento escolar Retraso mental Discapacidad
Condición del egreso del paciente	Evolución del paciente al momento de su egreso ya sea hacia la mejoría o muerte	Clasificación del paciente al ser egresado	Cualitativo	Mejorado Fallecido

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Se utilizará el formato de recolección de datos en hoja anexa número 1

Prueba piloto.

No es necesaria

Definición del plan de procesamiento y presentación de la información.

Se trata de un estudio retrospectivo longitudinal, descriptiva y observacional y corresponde a una revisión de casos

La información se analizará mediante medidas estadísticas de tendencia central (frecuencias, porcentajes y tasas) y se utilizarán tablas y gráficas para su presentación.

CONSIDERACIONES ETICAS

No se tratará directamente con el paciente sino un análisis de información contenida en expedientes por lo que no se requiere consentimiento

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD NO SE REQUIEREN

PROGRAMA DE TRABAJO.

Junio: entrega de protocolo
Julio - Agosto: Recolección de datos de procesamiento de los mismos
Septiembre: entrega del trabajo final

RECURSOS HUMANOS.

Médico residente de tercer año
Médico adscrito asesor de tesis

RECURSOS MATERIALES.

Material de recolección de datos

- Libros de texto
- Artículos médicos publicados en revistas indexadas
- Boleta de recolección de datos
- Hojas de papel bond tamaño carta y oficio
- Folders tamaño carta
- Lápices
- Lapiceros
- Computadora
- Impresora y tinta de impresora

RECURSOS FINANCIEROS.

Estudio autosustentado, no requiere apoyo externo

DIFUSIÓN.

Interna al servicio de Pediatría al Hospital sede y entrega de copia a acervo de biblioteca central para los fines que convengan.
Distribución en formato electrónico vía TESIUNAM

Referencias

1. Fisher RS¹, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. **ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy**. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475-82. doi: 10.1111/epi.12550. Epub 2014 Apr 14.
2. Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P. and Scheffer, I. E. (2010), **Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009**. *Epilepsia*, 51: 676–685. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
3. Russ SA, Larson K, Halfon N. **A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder**. *Pediatrics* 2012; 129:256.
4. Garcia pedrazo F Millan R. Epidemiologia clinica de la epilepsia. *Revista mexicana de neurociencias*. Enero-Febrero 2010 11(1):82-102
- 5 Organización Mundial de la Salud, Nota descriptiva N° 999, Febrero 2016; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>
- 6 Omar Herrera-Vázquez, Andrea Toledo Rojas y Agnès Fleury Neuroinflamación y epilepsia *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 19(1):24-31, 2016 DOI: 10.1016/j.recqb.2016.02.003
- 7 Kwan, P. et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51 (6), 1069-1077 (2010)
- 8 Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, Laan L, van Donselaar C. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*. 2010 Jul; 51(7):1189-97