

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



“Factores de riesgo de epilepsia refractaria en pacientes de la consulta de neurología pediátrica en el hospital “Dr. José Eleuterio González “en el periodo de marzo del 2022 a agosto del 2023.”

Por

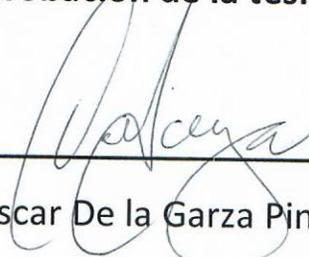
Dra. Frida Guadalupe Reyna De la rosa

**Como requisito para obtener el grado de
especialista en neurología pediátrica**

Diciembre 2023

“Factores de riesgo asociados a epilepsia refractaria en pacientes de la consulta externa de neurología pediátrica en el hospital universitario de Monterrey “Dr. José Eleuterio González” en el periodo de marzo del 2022 a agosto del 2023.”

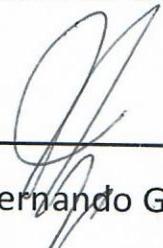
Aprobación de la tesis:



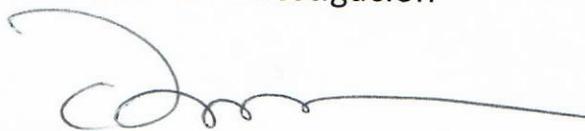
Dr. Oscar De la Garza Pineda
Director de la tesis



Dra. C. Adriana Carlota Cantú Salinas
Coordinadora de enseñanza



Dr. med. Juan Fernando Góngora Rivera
Coordinador de investigación



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de estudios de posgrado

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia por ser el pilar más importante y apoyarme en todo momento

A mis asesores y a todo el personal de neurología pediátrica a mis maestros y compañeros

ÍNDICE

Contenido

CAPÍTULO I	8
RESUMEN	8
CAPÍTULO II	9
INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO III	15
HIPÓTESIS	15
CAPÍTULO IV	16
OBJETIVOS	16
CAPÍTULO V	17
MATERIAL Y MÉTODOS	17
Tipo de estudio	17
Población	17
Criterios	18
Metodología	19
CAPÍTULO VI	20
RESULTADOS	20
CAPÍTULO VII	20
DISCUSIÓN	30
CAPÍTULO VIII	33
CONCLUSIÓN	33
CAPÍTULO IX	34
ANEXOS	34
CAPÍTULO X	36
BIBLIOGRAFÍA	36

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 análisis estadístico de variables	29
---	----

GRÁFICAS

Gráfica 1.- Género	20
Gráfica 2.- Grupo etario.....	20
Gráfica 3.- Edad de inicio de crisis epiléptica.....	21
Gráfica 4.- Etiología de epilepsia.....	21
Gráfica 5.- Tipo de crisis más frecuente.....	22
Gráfica 6.- Presencia de varios tipos de crisis.....	22
Gráfica 7.- Número de crisis al debut de epilepsia.....	23
Gráfica 8.- Síndrome epiléptico diagnosticado.....	23
Gráfica 9.- Regresión del desarrollo posterior al inicio de las crisis.....	24
Gráfica 10.- Fracaso al 1º fármaco anticrisis.....	24
Gráfica 11.- Primera línea de fármaco utilizado.....	25
Gráfica 12.- Segunda línea de fármacos utilizados.....	25

LISTA DE ABREVIATURAS

UANL. Universidad autónoma de nuevo león

ILAE Liga Internacional Contra la Epilepsia

CAPÍTULO I

RESUMEN

Este estudio aporta de manera importante al campo de la neurología los factores predictores de la epilepsia refractaria por la importancia que tiene en la clínica, terapéutica y el pronóstico.

Este tema de investigación necesita un aumento en su estudio debido a que existe muy poca información al respecto.

Se evaluaron los factores de riesgo más frecuentemente estudiados en la literatura universal.

La epilepsia refractaria tiene varias causas y es solamente un signo de la disfunción cerebral, por lo que Identificar los factores puede ayudar a prevenir, diagnosticar y tratar oportunamente a este grupo de pacientes.

Es un estudio retrospectivo, analítico, descriptivo y observacional en él se obtuvo información por medio de los expedientes clínicos sobre los factores de riesgo de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en el periodo de marzo del 2022 a agosto del 2023

En total se incluyeron 100 pacientes divididos en 2 grupos, 50 en el grupo de pacientes con epilepsia refractaria y 50 pacientes con epilepsia no refractaria, los principales factores de riesgo encontrados en el grupo de epilepsia refractaria fueron el género femenino, inicio de epilepsia < 5 años, más de 5 crisis al diagnóstico de la epilepsia, presencia de mixta de crisis, síndrome epiléptico diagnosticado, regresión del desarrollo después de la epilepsia.

Los factores de riesgo evaluados si concuerdan con los descritos en la literatura, el conocimiento de las características clínicas puede predecir el resultado y la identificación oportuna de pacientes con factores de riesgo de epilepsia refractaria ayuda a planificar las opciones de tratamiento si requiere de 2 o 3° línea y disminuir comorbilidades asociadas, además de disminuir los efectos ocasionados por diversos fármacos anticrisis.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

Generalidades de Epilepsia

La epilepsia es la patología neurológica más frecuente en todo el mundo

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud aproximadamente existen 50 millones de personas con la enfermedad en el mundo, con mayor frecuencia en la edad pediátrica

Cruz-Cruz y colaboradores ⁶ En un estudio realizado en México de los factores de riesgo de epilepsia en niños en México un estudio caso-control refiere que la incidencia de la epilepsia en países desarrollados es aproximadamente entre 42 y 61 por 100 000 habitantes,

En México, la prevalencia de epilepsia es de 349 - 680 por 100 000 habitantes en la población general y de 180 - 400 por 100 000 habitantes en la población pediátrica.

Estos pacientes tienen un incremento en desarrollar consecuencias perjudiciales sobre todo a nivel físico, intelectual, psiquiátrico y emocional.

La epilepsia se define como

- Dos o más crisis no provocadas que ocurren con más de 24 horas de diferencia.
- - Una crisis no provocada o refleja y una probabilidad de crisis futuras de al menos un 60% (rango similar al riesgo de recurrencia general, después de dos crisis no provocadas, que aparecen en los próximos 10 años).
- - El diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Existen seis grupos etiológicos: Estructural, genética, Infeccioso, Metabólico, Inmunológico y desconocido

Definición de epilepsia refractaria

A lo largo de la historia de la neurología se han utilizado términos como epilepsia refractaria, farmacorresistente e intratable por lo que fue muy útil la definición para su clasificación, diagnóstico y epidemiología.

Scheffer y colaboradores ⁷ La liga internacional contra la epilepsia define la epilepsia refractaria como el fracaso de dos esquemas de fármacos anticrisis tolerados,

elegidos y utilizados apropiadamente para lograr una ausencia sostenida de convulsiones

Las convulsiones persistentes ocasionan un incremento de despolarización de membrana neuronal, lo que afecta el núcleo celular y pueden provocar alteraciones epigenéticas que resulten en una metilación genómica prolongada, lo que lleva a alteración en la densidad de la histona y cambios en la traducción, por lo que el abordaje de estos mecanismos epigenéticos y conocer los factores de riesgo podrá ser una estrategia eficaz en el tratamiento terapéutico de la epilepsia refractaria¹⁵.

De acuerdo con la literatura internaciones se reporta que existe una prevalencia aproximadamente del 30% de pacientes epilépticos con farmacorresistencia

Factores de riesgo asociados a refractariedad

La etiología de epilepsia refractaria más frecuente reportada en la literatura

Prenatales: amenaza de aborto, preeclampsia, infección de vías urinarias.

Neonatales: encefalopatía hipóxico-isquémica, accidentes cerebro vasculares neonatales, hemorragias intraventriculares

síndromes epilépticos: encefalopatía mioclónica temprana, síndrome de espasmos epilépticos infantiles síndrome de Lennox Gastaut y síndrome de Dravet

Estructural: malformaciones, polimicrogiria y esquizencefalia, displasia cortical focal, hemimegalencefalia, holoprosencefalia. Lisencefalia, Heterotópicas neuronales complejo de esclerosis tuberosa

Infecciosas/inflamatorias: epilepsia posmeningitis/encefalitis, encefalitis de Rasmussen, encefalopatía isquémica hipóxica

Tumores: tumor neuroepitelial disembrionárico (DNET), ganglioglioma, astrocitoma de bajo grado, hematoma hipotalámico, esclerosis temporal mesial,

metabólicas: epilepsia dependiente de piridoxina, deficiencia de biotinidasa, síndrome de deficiencia de GLUT1, acidemia orgánica, trastornos del ciclo de la urea

genéticas: Cromosómico: deleción 1p36, síndrome 4p, cromosoma en anillo 14 y 20, síndrome Inv. dup 15, síndrome de Down, síndrome de Angelman²

Fisiopatología

La diferente evolución de los pacientes con epilepsia refractaria expresa diversos mecanismos de farmacorresistencia.

La epilepsia refractaria tiene un curso evolutivo y progresivo un proceso evolutivo que implica la proliferación glial y dendrítica, una reorganización sináptica secundaria que sería la base de la falta de respuesta a fármaco anticrisis

Estudios en modelos animales muestran que en la farmacorresistencia lo que primero asocia es una alteración en la expresión de los transportadores de múltiples fármacos, así como alteraciones morfológicas en el hipocampo

La sobreexpresión de los transportadores a múltiples fármacos puede ser inducida por convulsiones recurrentes, proporcionando una posible diana para evitar el desarrollo de la epilepsia refractaria

Otras alteraciones, están ligadas a la biodisponibilidad del fármaco, la unión al receptor, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica también son posibles causas de la farmacorresistencia ^{19 27}

Antecedentes

Nasiri y colaboradores¹ Se realizó un estudio similar al nuestro publicado en el Iranian Journal of Child Neurology en julio del 2023 donde analizaron causas y factores de riesgo de epilepsia refractaria en niños con un estudio transversal el cual fue de casos y controles se realizó en pacientes menores de 16 años con epilepsia refractaria vs epilepsia. donde se observaron tasas significativamente incrementadas en antecedente de asfixia neonatal, hospitalización después del nacimiento, convulsiones neonatales y convulsiones en el primer año de vida, antecedentes de espasmo infantil y epilepsia sintomática, además, varios tipos de convulsiones, anomalías en la resonancia magnética cerebral, falta de respuesta al primer fármaco fueron significativamente más frecuentes en pacientes con epilepsia de difícil control.

Pakize karaoğlu y colaboradores² La predicción temprana de epilepsia refractaria nos guiará a la determinación de la opción de tratamiento más oportuna para el paciente. Varios estudios previos han informado sobre factores que pueden predecir la epilepsia refractaria a los medicamentos en un estudio que se realizó en el 2021 en la Facultad de Medicina, Universidad Dokuz Eylül, Esmirna, Turquía el estudio determinaron que los principales factores de riesgo asociados a epilepsia refractaria en la edad pediátrica fueron varios tipos de crisis convulsivas, antecedentes de estado epiléptico,

tener múltiples convulsiones en un día, discapacidad intelectual, y anomalías en la resonancia magnética.

Irawan Mangunatmadja y colaboradores³ En otro estudio que se realizó en Indonesia sobre los factores de riesgo que predicen la intratabilidad en la epilepsia focal en niños menores de 3 años un estudio de cohorte se identificaron que los factores de riesgo de refractariedad más frecuentes fueron la edad inicio de las crisis convulsivas <3 años, antecedentes de encefalopatía, exploración neurológica anormal, origen idiopático, genético y metabólico, Inicio temprano de las crisis convulsivas, número de crisis antes del inicio del tratamiento más de 5, antecedente de crisis febriles complejas, crisis focales, discapacidad intelectual, anomalías estructurales asociadas etiologías estructurales como las displasias corticales, tumores cerebrales y la esclerosis del hipocampo.

Ramos-Lizana y colaboradores⁴ Realizaron un estudio en España en un estudio prospectivo el objetivo fue identificar los factores para epilepsia refractaria. Se realizó un análisis multivariado significativamente estadísticas fueron la edad de inicio < a un año de edad, > de 5 crisis previo al inicio del tratamiento

Tae-Sung Ko y colaboradores⁵ en una revisión retrospectiva en un estudio de Electroencefalograma y predictores clínicos de epilepsia de difícil control en la edad pediátrica, los principales fueron la edad temprana de aparición, factores electroencefalográficos de fondo anormal del EEG que incluye enlentecimiento difuso, asimetría, amplitud anormal, un número elevado de puntas u ondas agudas, y actividad focal de puntas por el contrario, la reactividad a la estimulación fótica y al pico de 3 Hz y las descargas de ondas predijeron buenos resultados en lo que respecta al control de convulsiones parciales, tónicas y mioclónicas; una historia de estatus epiléptico; una etiología sintomática de las convulsiones una resonancia magnética anormal.

Elaine Wirrell y colaboradores ¹¹ realizaron un estudio retrospectivo de Predictores y evolución de la epilepsia refractaria en niños pequeños que se presentan antes de los 36 meses de edad: convulsiones médicamente intratables los predictores significativos en el análisis multivariado fueron la edad menor a 12 meses retraso en el desarrollo en el momento del diagnóstico de epilepsia, anomalía de la neuroimagen y enlentecimiento focal en el EEG inicial.

Ohtsuka 1, H Yoshinaga y colaboradores ¹² en el hospital universitario de Okayama donde se incluyeron 164 pacientes con epilepsia refractaria, los factores que se asociaron a refractariedad futura fueron edad de inicio de crisis < 1 año, debut con estado epiléptico. cambios en el tipo de epilepsia durante el curso clínico y la presencia de convulsiones en la etapa neonatales.

Kwan P, Brodie y colaboradores ¹³ sobre predictores tempranos de epilepsia refractaria en el The New England journal of Medicine se realizó un estudio de 525 pacientes, de los cuales 192 tenían epilepsia refractaria la etiología más frecuente fue la idiopática, la presencia de más de 20 convulsiones antes de iniciar el tratamiento, los pacientes que no tuvieron respuesta favorable al primer medicamento

Pedro belleza y colaboradores ¹⁷ se realizó un estudio en Portugal publicado en el European neurology una revisión de múltiples estudios sobre los factores de riesgo de epilepsia refractaria donde determinaron que los principales factores de riesgo son la epilepsia generalizada, causa estructural principalmente esclerosis del hipocampo, displasia cortical o secundario a hemorragias, aparición temprana de la epilepsia, alta frecuencia de convulsiones al diagnóstico, ausencia de respuesta a los 2 primeros fármacos anticrisis durante los primeros meses.

Anne T. Berg y colaboradores ¹⁹ elaboraron un estudio de casos y controles de los predictores de epilepsia refractaria en pediatría en la Universidad de Yale en donde se observó que los pacientes con epilepsia refractaria siendo estadísticamente significativos es el análisis multivariado la presencia de espasmos infantiles, epilepsia sintomática, antecedentes de estado epiléptico, convulsiones neonatales, inicio de las crisis durante el primer año de vida y microcefalia

Brodie M y colaboradores ²⁰ En un estudio que se realizó en Glasgow sobre epilepsia refractaria se revisaron 30 años de investigaciones prospectivas en la Unidad de Epilepsia de Glasgow en Reino Unido con pacientes con epilepsia refractaria en el cual los factores de riesgo más frecuente en múltiples estudios fueron mayor número de convulsiones previas al tratamiento, mayor número de convulsiones que ocurrieron en los 3, 6 o 12 meses, falta de respuesta al primer fármaco en el cual no se logró disminuir ni controlar las convulsiones en dosis menores al 50%, cuanto mayor es la dosis de fracaso del primer fármaco anticrisis , menos probabilidades había de obtener un buen resultado a largo plazo, también la presencia de antecedentes familiares con epilepsia, convulsiones febriles, más de 10 convulsiones antes del inicio del tratamiento

Merel Wassenaar y colaboradores ²⁷ realizaron una revisión de factores de riesgo de epilepsia médicamente intratable en el 2013 donde encontraron menor edad al inicio de las convulsiones etiología sintomática, mayor número de convulsiones al diagnóstico, los antecedentes médicos, las anomalías epilépticas en el EEG y el fracaso de los fármacos anticrisis se documentaron como factores pronósticos dependientes de refractariedad.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS ALTERNA

- Los factores de riesgo de epilepsia refractaria en pacientes pediátricos del Hospital “Dr. José Eleuterio González” concuerdan con la literatura reportada en países desarrollados

HIPÓTESIS NULA

- Los factores de riesgo de epilepsia refractaria en pacientes pediátricos del Hospital “Dr. José Eleuterio González” no concuerdan con la literatura reportada en países desarrollados

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo primario

- Identificar factores de riesgo de epilepsia refractaria en pacientes pediátricos del Hospital “José Eleuterio González “en el periodo de marzo del 2022 a agosto del 2023.

Objetivos secundarios

- Evaluar los factores de riesgo asociados a epilepsia refractaria
- Identificar las características semiológicas (tipo de crisis) más frecuentes en epilepsia refractaria
- Determinar que etiología de epilepsia es la más frecuente en epilepsia refractaria.
- Identificar alteraciones en resonancia magnética y electroencefalograma

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio: retrospectivo, analítico, descriptivo y observacional

Población

Población y muestra: pacientes de entre 0 y 16 años con diagnósticos de epilepsia refractaria que cumplan la definición de la ILAE atendidos en la consulta de neurología pediátrica en el Hospital “Dr. José Eleuterio González” en el periodo de marzo del 2022 a agosto del 2023

Se calculó el tamaño de muestra tomando en consideración un cálculo de una fórmula de proporción de muestra poblacional durante el periodo de marzo del 2022 a agosto del 2023

Criterios

Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico de epilepsia refractaria de acuerdo con la definición de la ILAE
- Pacientes <16 años.
- Pacientes atendidos en consulta externa de Neurología Pediátrica durante periodo de marzo del 2022 a agosto del 2023
- Pacientes con expedientes clínicos completos

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplan la definición de la ILAE
- Pacientes > 16 años.

Criterios de Eliminación

- Historias clínicas incompletas

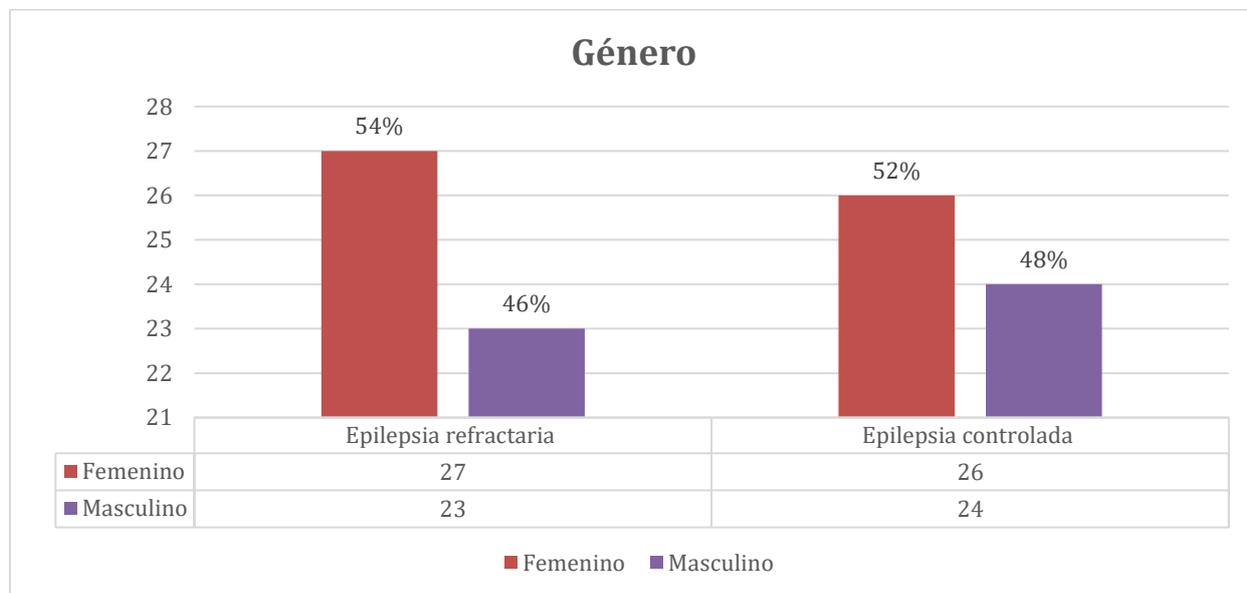
Metodología

El protocolo fue sometido ante la Subdirección de investigación de la Facultad de medicina de la UANL y por el comité de ética en investigación con aprobación de protocolo con el registro NR23-00011

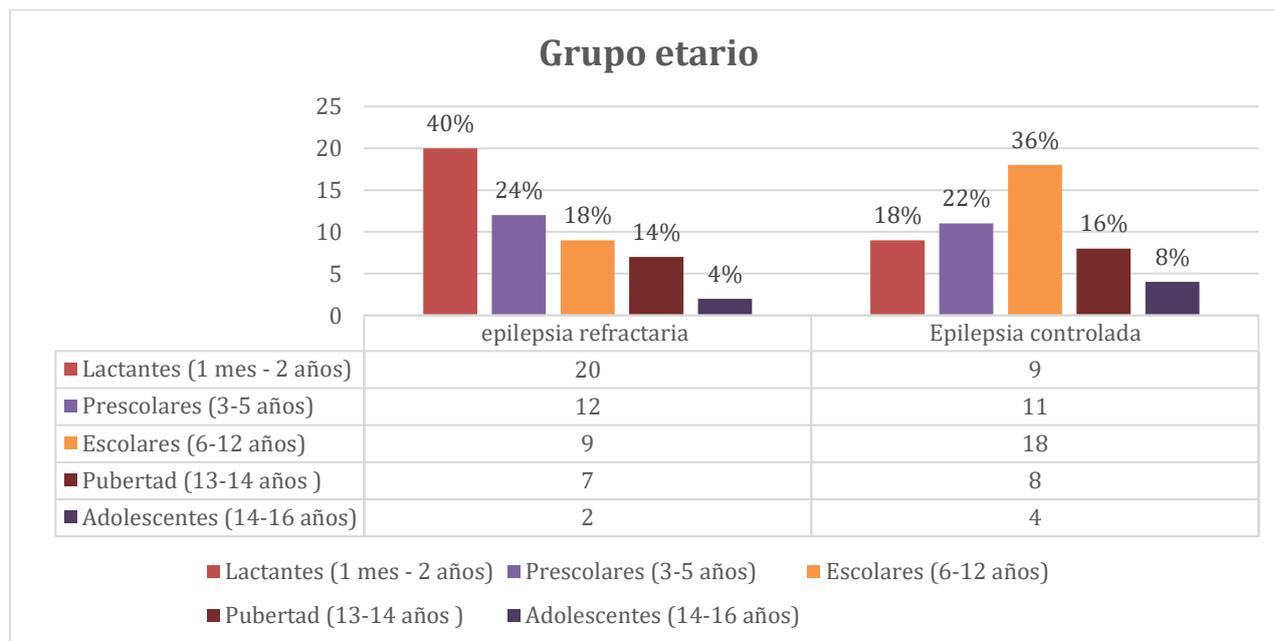
Se analizarán los datos con el Software SPSS V25 y se utilizó estadística descriptiva con frecuencias y medidas de tendencia central, con pruebas paramétricas y no paramétricas esto se basó dependiendo de las características de las variables utilizadas

CAPÍTULO VI

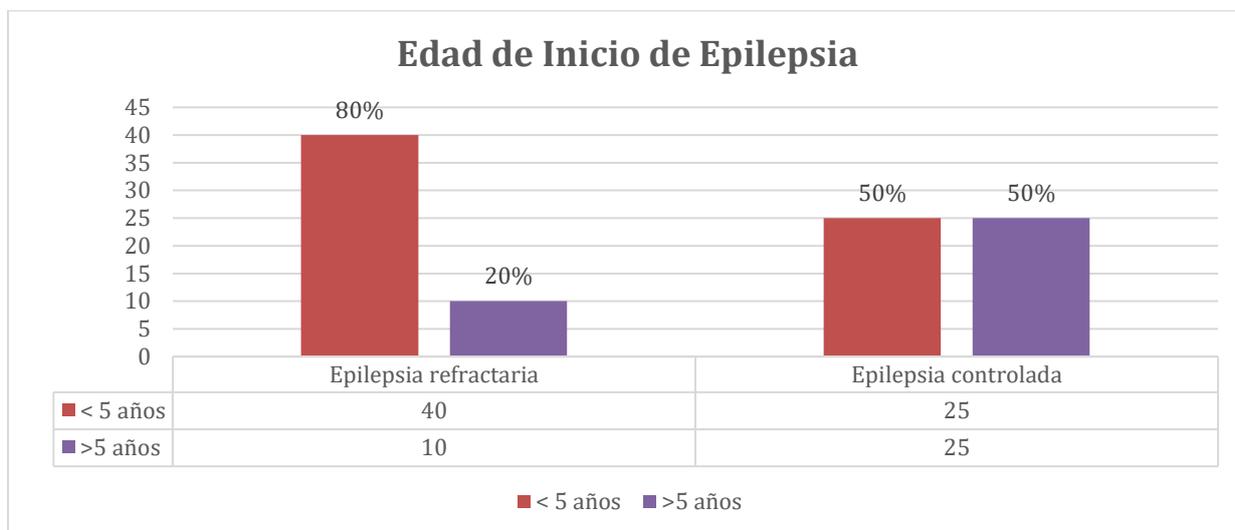
RESULTADOS



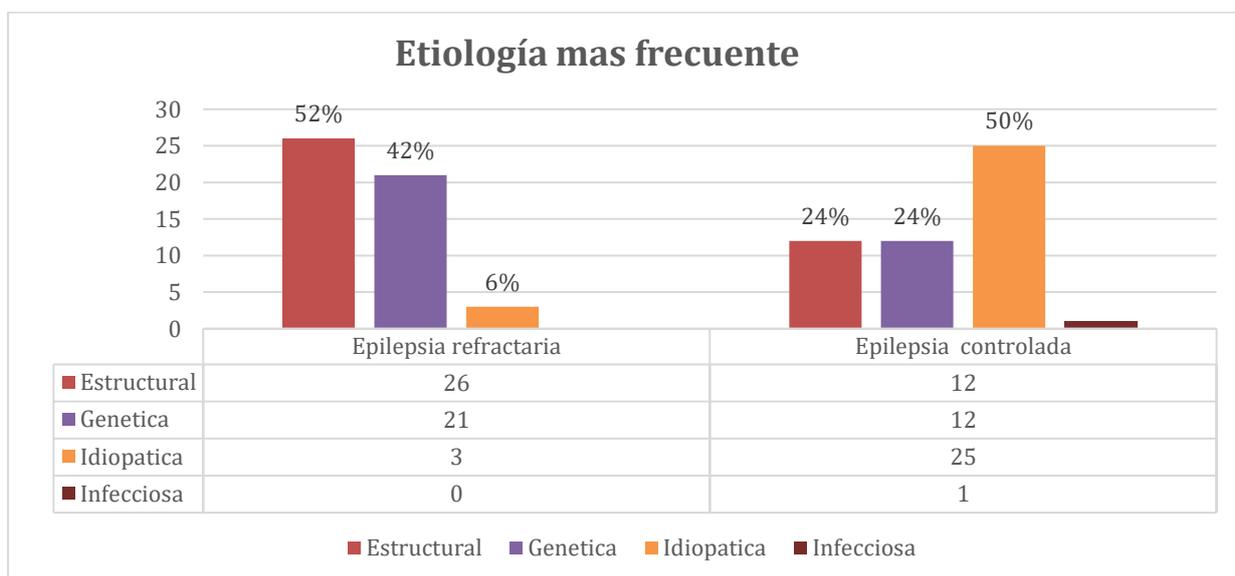
Grafica1.- El género femenino fue el más frecuente en ambos grupos del total de pacientes 53% (n=53).



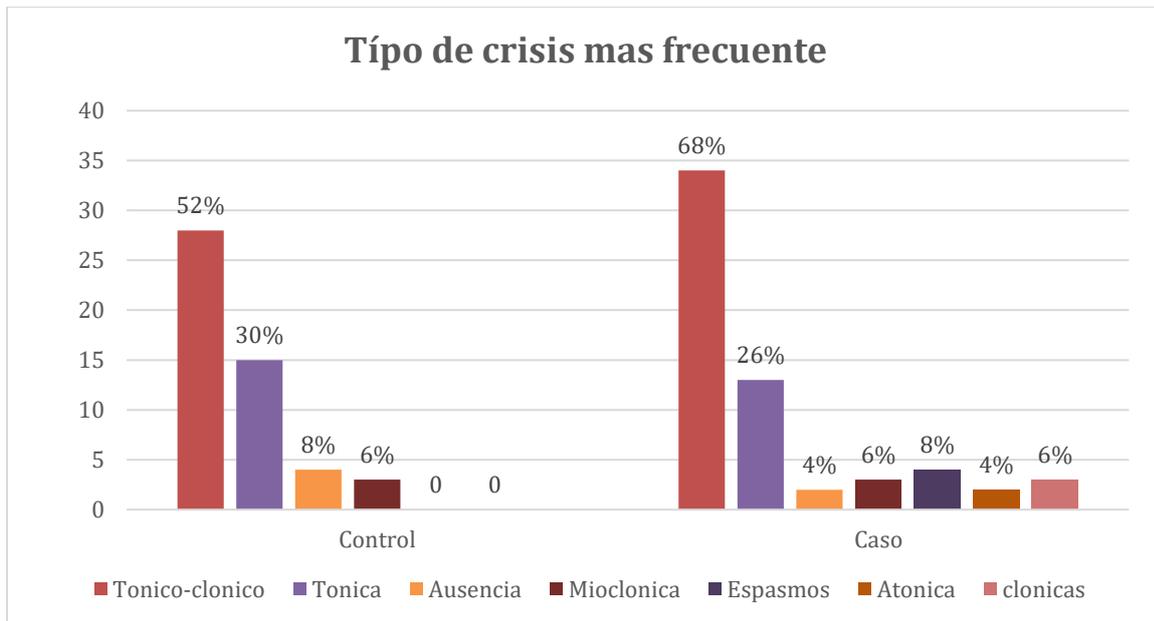
Grafica 2.-El grupo etario más afectado fueron los lactantes en el grupo de pacientes con epilepsia refractaria con 40% (n=27) y en el grupo de epilepsia controlada los escolares 30% (n=18).



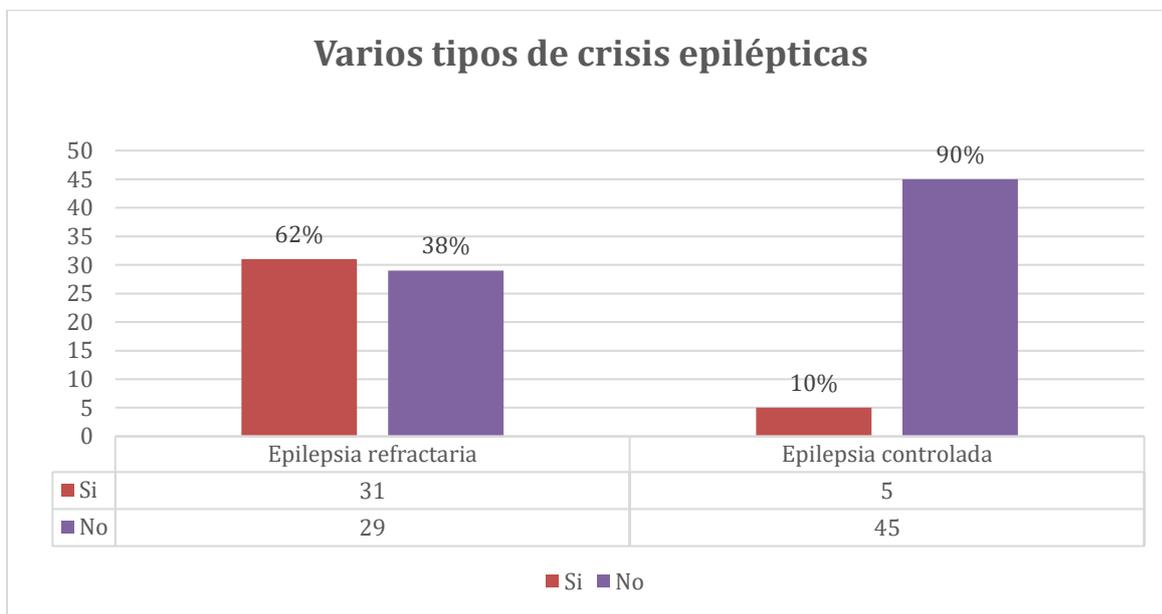
Grafica 3.-La edad de inicio de la crisis epiléptica con inicio antes de los 5 años con 80% (n=40) en los pacientes con epilepsia refractaria a diferencia de los pacientes con epilepsia controlada con un 50% antes de los 5 años y 50 % posterior a los 5 años.



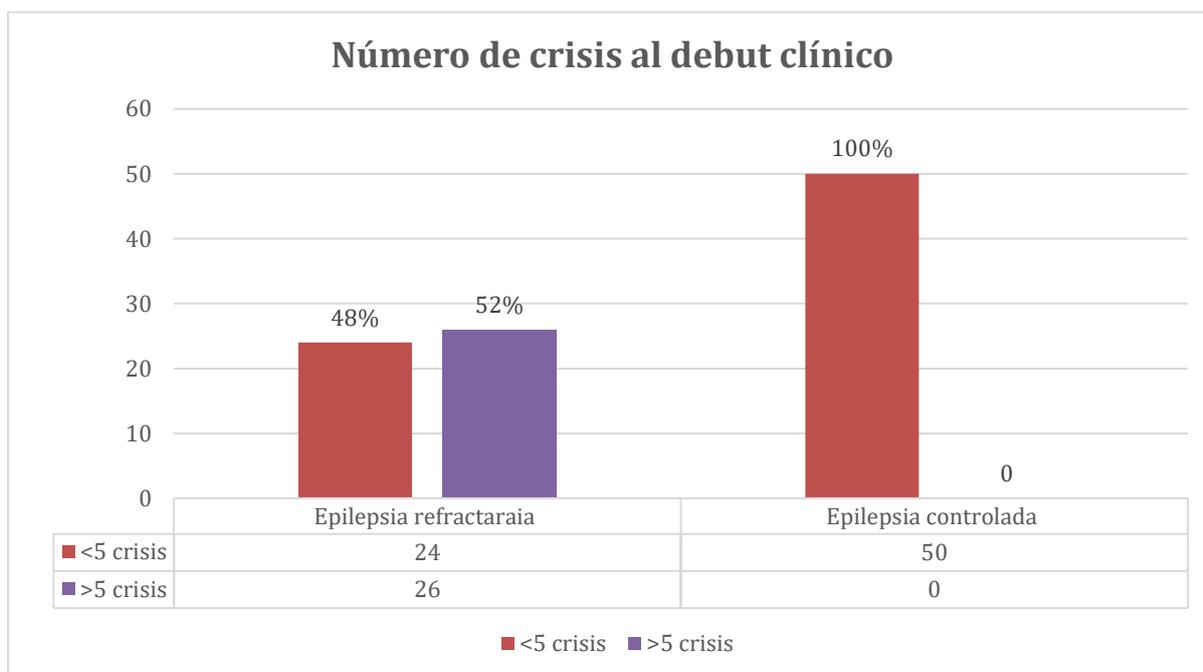
Grafica 4- La etiología más predominante en el grupo de epilepsia refractaria fue la estructural con un 52%(n26) y la idiopática en el grupo controlado con un 50% (n=25).



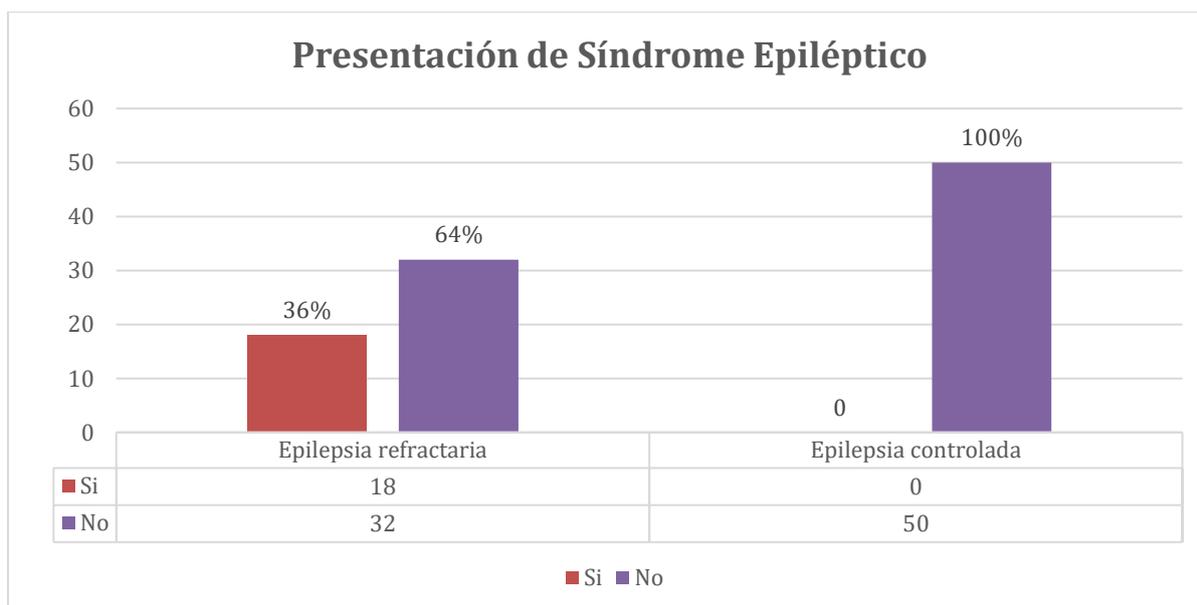
Grafica 5.-El tipo de crisis más frecuente en ambos grupos fue la tonico-clonica con 68%(n=34) en el grupo de casos y 52% (n=28) en el de control, seguido de la tónica, en ambos grupos la crisis generalizada fue la más frecuente con una totalidad de pacientes de 57% (n=57).



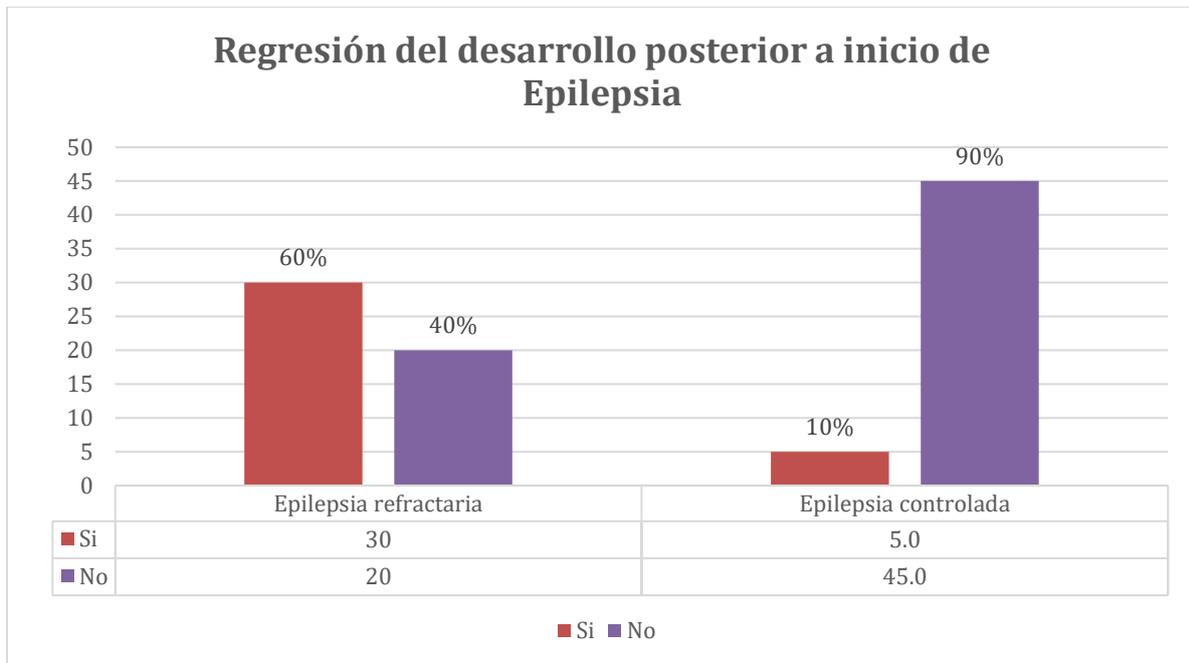
Grafica 6.-Se observó en el grupo de epilepsia refractaria mayor presencia de varios tipos de crisis con 60%(n=31) a diferencia del grupo de epilepsia controlada con un 10% (n=5).



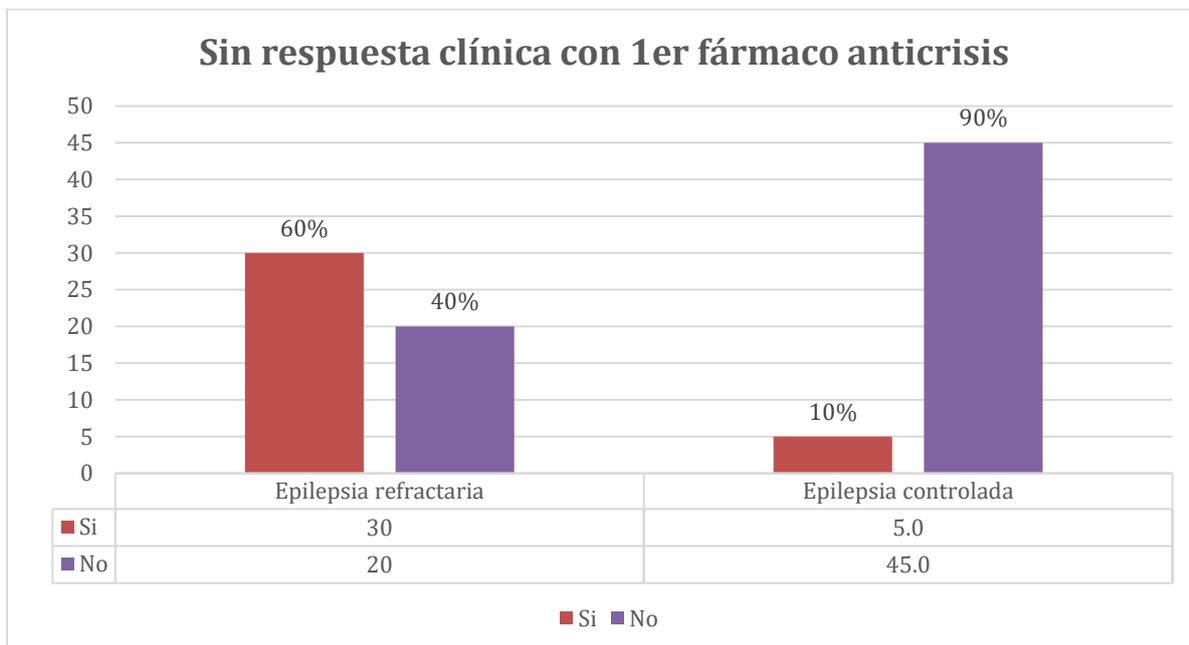
Grafica 7.-Se observaron mayor número de crisis al inicio más de 5 crisis en un 52% (n=26) en el grupo de epilepsia refractaria a diferencia del grupo de epilepsia controlada que un 100% (n=50) presento menos de 5 crisis al inicio de la epilepsia.



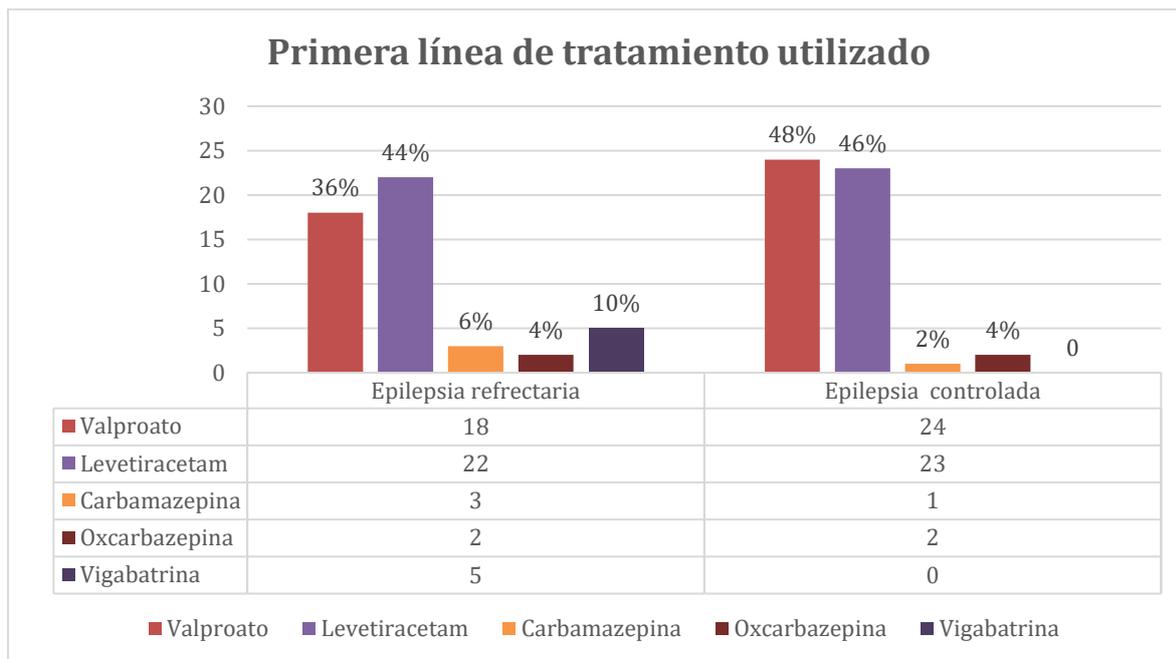
Grafica 8, El diagnóstico de síndrome epiléptico el cual se observo es más frecuente en el grupo de epilepsia refractaria con un 36% (n=18) y un 0% en el grupo de epilepsia controlada



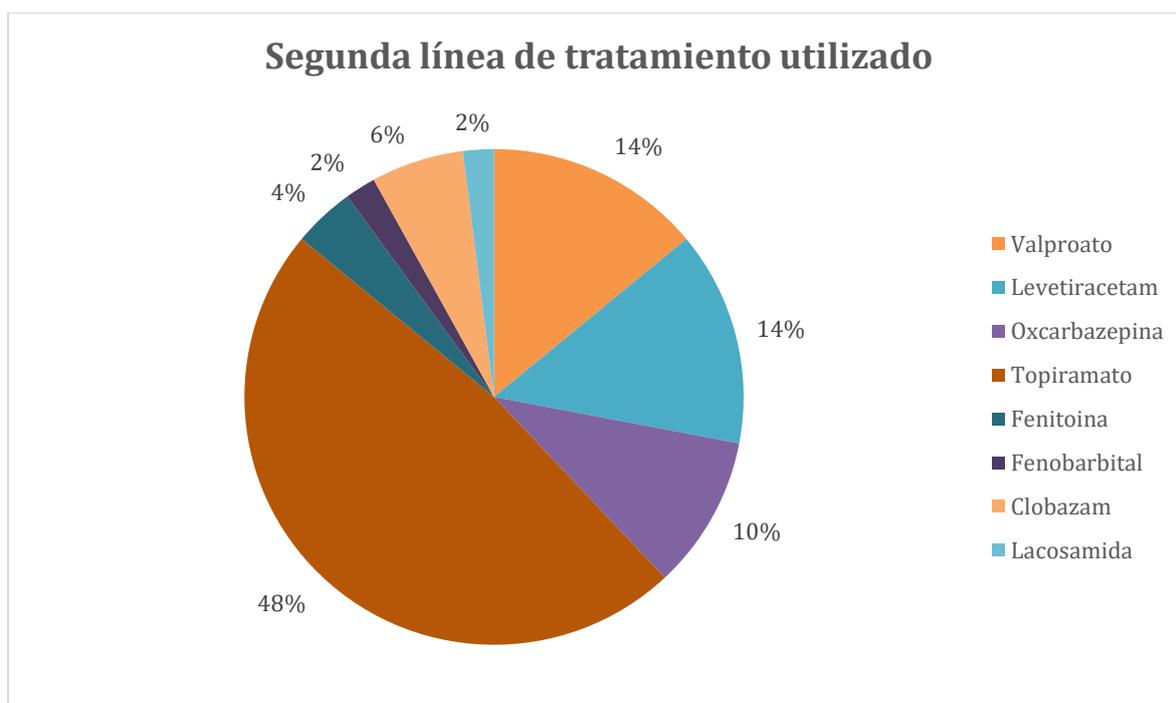
Grafica 9, La regresión del neurodesarrollo después del inicio de las crisis se presentó en el grupo de pacientes con epilepsia refractaria con un 60% (n=30) y en el grupo de epilepsia controlada un 10% (n=5).



Grafica 10.-Se observo mayor falta de respuesta al 1° fármaco al diagnóstico de epilepsia refractaria con un 60% (n=30) a diferencia del grupo de epilepsia controlada con un 10%(n=5)



Grafica 11.- El fármaco más utilizado inicialmente en ambos grupos fue el levetiracetam con una totalidad de 45% (n=45) seguido del valproato de magnesio 42% (n=42)



Grafica 12.- las combinaciones más comunes fueron valproato de magnesio + levetiracetam y en segundo lugar valproato de magnesio + Topiramato

RESULTADOS

En total se incluyeron 100 pacientes divididos en 2 grupos, 50 en el grupo de pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria y el grupo de epilepsia controlada, el género femenino fue el más frecuente en ambos grupos del total de pacientes 53% (n=53), la edad promedio en ambos grupos fue de 6.1 con un (RIC 5-10) el grupo etario más afectado fueron los lactantes en el grupo de casos con 40% (n=27) y en el grupo control los escolares 30% (n=18)

La etiología más predominante en el grupo de epilepsia refractaria fue la estructural con un 52%(n= 26) y la idiopática en el grupo de epilepsia controlada con un 50% (n=25) la edad de inicio de las crisis epilépticas, con inicio antes de los 5 años con 80% (n=40) en el grupo de casos con una $p < 0.001$ con un OR 1.8 lo que nos demuestra que a menor edad de inicio mayor es el riesgo de presentar epilepsia refractaria a diferencia del grupo con epilepsia controlada en el cual un 100%(n=50) iniciaron después de los 5 años.

El tipo de crisis más frecuente en ambos grupos fue la tonico-clonica con 68%(n=34) en el grupo de casos y 52% (n=28) en el de control, seguido de la tónica, en ambos grupos la crisis generalizada fue la más frecuente con una totalidad de pacientes de 57% (n=57).

Se observó en el grupo epilepsia refractaria la presencia de varios tipos de crisis con 60%(n=31) a diferencia del grupo de epilepsia controlada con un 10% (n=5) con una $p < 0.001$ con un OR de 2.8, se observaron mayor número de crisis al inicio más de 5 crisis en un 52% (n=26) en los pacientes con epilepsia refractaria a diferencia del grupo controlado con un 100% (n=50) presento menos de 5 crisis al inicio por lo que ha mayor número de crisis al inicio de epilepsia aumenta el riesgo de epilepsia refractaria con un OR de 2.6.

Se estudiaron los siguientes factores de riesgo fueron el antecedente perinatal el cual se encontró en ambos grupos en un total de 34% (n=34) el más frecuente fue la asfisia neonatal, el antecedente de crisis febril en cual se encontró en ambos grupos en una

totalidad de 10%(n=10), debut con estatus epiléptico en una totalidad del 30% (n=30), focalización al inicio de la crisis las cuales con una totalidad de 31% (n=31) no fueron estadísticamente significativos,

el retraso del neurodesarrollo se vio con mayor frecuencia en el grupo de epilepsia refractaria con un 58% (n=29) el más frecuente fue global con afectación motora y de lenguaje con un 48% (n=24),

El diagnóstico de un síndrome epiléptico el cual se observo es más frecuente en el grupo de epilepsia refractaria con un 36% (n=18) y un 0% en el grupo control, el de mayor frecuencia fue el síndrome de espasmos epilépticos infantiles con un 4% (n=8) seguido de síndrome de Dravet 1.5% (n=3) por lo que tener un síndrome epiléptico aumenta el riesgo de epilepsia refractaria con un $p < 0.05$ con un OR de 2.7,

La regresión del neurodesarrollo después del inicio de las crisis se presentó en el grupo de casos un 60% (n=30) y en el grupo control un 10% (n=5) por lo que es un factor que aumenta el riesgo de epilepsia refractaria con una $p < 0.001$ con un OR 13.3.

En ambos grupos presentaron alteraciones en los estudios de imagen con una totalidad de 58% (n=58) en un 64% (n=32) en el grupo de casos y 52% (n=26) en el grupo control la alteración que más predominio fue zona de gliosis de predominio en la región frontal seguidos de trastornos de la migración neuronal.

En ambos grupos se vio alteración en el primer electroencefalograma con una totalidad de 60% (n=60) un 70% (n=35) respecto al grupo de control con un 50% (n=25) no se encontraron alteraciones significativas en el patrón del sueño 30% (n=15) en el grupo de casos y 16 % (n=8) en el grupo control, la zona epiléptica más frecuente en el electroencefalograma fue la temporal seguida de la frontal, se observó mejoría entre primer EEG y segundo EEG después de tratamiento con una totalidad de 67% (n=67).

El fármaco más utilizado inicialmente en ambos grupos fue el levetiracetam con una totalidad de 45% (n=45) seguido del valproato de magnesio con un 42% (n=42) las

combinaciones más comunes fueron valproato de magnesio + levetiracetam y en segundo lugar valproato de magnesio + topiramato.

El tiempo que paso entre la primera crisis y el inicio de fármaco en la mayor parte de los pacientes de este estudio fue en días de la primera crisis en un 60% (n=30) y el tiempo entre el 1° y 2° fármaco fue de meses con un 48% (n=24) seguido de días en un 40% (n= 20).

Se observo mayor falta de respuesta al 1° fármaco en el primer mes de administración sin cambio clínico en el patrón, frecuencia, duración y severidad de las crisis epilépticas con una $p < 0.001$ con un OR 13.3.

Tabla 1.-Variables del estudio demográfico, clínico y terapéutico de la población pediátrica con epilepsia refractaria.

Variables		Epilepsia refractaria (n=50)	Epilepsia controlada (n=50)	Valor de P
Genero	Femenino	27 (54%)	25 (52%)	0.03
Edad de inicio de crisis epilépticas	Menos de 5 años	40 (80%)	25 (50%)	0.001
	Mayor a 5 años	10 (20%)	25 (50%)	
Etiología	Estructural	12 (24%)	26(52%)	0.03
	Genética	12 (24%)	21 (42%)	
	idiopática	25 (50%)	3 (6%)	
Antecedente perinatal	Si	20 (40%)	14 (28%)	0.2
Retraso del neurodesarrollo	Si	29 (58%)	20 (40%)	0.07
Tipo de retraso del neurodesarrollo	Motor y lenguaje	24 (48%)	15 (30%)	0.3
Antecedente crisis febril	Si	6 (12%)	4 (8%)	0.5
Debut con estatus epiléptico	Si	25 (50%)	5 (10%)	0.3
Síndrome epiléptico diagnosticado	Si	18(36%)	0%	0.001
Focalización neurológica al debut de las crisis	Si	14 (28%)	17(34%)	0.4
Tipo de crisis	Generalizada	36 (72%)	29 (58%)	0.06
Características de las crisis	Tónico-clónica	28 (56%)	26 (52%)	0.09
varios tipos de crisis	Si	31 (62%)	5(10%)	0.001
Numero de crisis al inicio de epilepsia	< 5 crisis	24 (48%)	50 (100%)	0.001
	>5 crisis	26 (52%)	0	
Regresión del desarrollo después de la epilepsia	Si	30 (60%)	5 (10%)	0.001
Alteración en el estudio de imagen	Si	32(64%)	26 (52%)	.095
Alteración en el primer Electroencefalograma	Si	35 (70%)	25 (50%)	0.04
Alteraciones en los patrones de sueño	Si	15 (30%)	8 (16%)	0.4

Se realizó un análisis multivariado usando un modelo de regresión logística binaria con las variables significativas el riesgo de desarrollar epilepsia refractaria.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

La refractariedad de epilepsia es el resultado de un gran cambio perjudicial en la estructura del cerebro debido a etiologías adquiridas del desarrollo y disfunción neuronal debido a diversas causas,

La identificación temprana de los factores de riesgo permitirá brindar una intervención especializada más temprana a los pacientes que requieran 2° o 3° línea de tratamiento

En este estudio, la causa etiológica es un factor para la refractariedad en los pacientes con epilepsia refractaria la etiología más frecuente fue la estructural, mientras que en los pacientes con epilepsia controlada fue la idiopática, corroborando los resultados de este estudio con obtenidos en estudios previos como en el Nasiri y colaboradores¹ donde se demostró que la epilepsia estructural tiene una baja tasa de remisión de crisis en comparación con la epilepsia idiopática.

Ramos-Lizana J y colaboradores ¹⁴ en un estudio que se realizó en Latinoamérica determino que la causa etiológica es un factor importante para la intratabilidad realizaron un estudio retrospectivo de 106 pacientes, en el cual 81% de los pacientes refractarios se encontró una anomalía estructural., ¹⁶

Brodie M. y colaboradores ²⁰ Se realizo un estudio de 558 pacientes con epilepsia refractaria en el reino unido en Glasgow en comparación con los 222 pacientes clasificados como epilépticos controlados la etiología más frecuente en ambos grupos fue la idiopática a diferencia de nuestro estudio

En este estudio se observó que la edad de inicio de las crisis epilépticas en los pacientes con epilepsia refractaria ocurre antes de los 5 años lo que nos demuestra que a menor edad de inicio mayor es el riesgo de presentar epilepsia refractaria, la aparición de convulsiones en el primer año de vida se considera un factor de riesgo de intratabilidad (^{1,12, 13, 14}).

Una edad más temprana al inicio de la epilepsia predice refractariedad, las convulsiones en el cerebro inmaduro de un niño pueden provocar que las neuronas no se poden y contribuir a un gran número de uniones comunicantes, lo que conduce a una conectividad anormal, la corteza hiperconectada ¹⁶.

también se analizó que en los pacientes con epilepsia refractaria presentan mayor número de crisis al inicio más de 5 por lo que ha mayor número de crisis al diagnóstico de epilepsia aumenta el riesgo de epilepsia refractaria lo que concuerda con el estudio Tae-Sung Ko y colaboradores ⁵, en un estudio que se realizó en Portugal en el *European Neurology* que determina que la alta frecuencia de convulsiones más de 1 convulsión por mes que ocurren poco después del diagnóstico de epilepsia, ya sea antes o después del inicio del tratamiento, se correlaciona con la refractariedad a corto plazo ^{17,28}

En nuestro estudio los pacientes refractarios tuvieron convulsiones polimorfas significativamente más altas de manera similar a estos resultados, en estudios previos como en el de Nasiri y colaboradores¹ y Pakize Karaoğlu y colaboradores ² se ha informado que múltiples tipos de convulsiones están asociados con la refractariedad en la epilepsia.

Seker Yilmaz, B. y colaboradores ²⁴, Se realizó un estudio retrospectivo en la ciudad de Mersin de 256 pacientes con epilepsia refractaria, Se observó una fuerte asociación univariada entre la intratabilidad y varios factores entre ellos varios tipos de convulsiones lo que concuerda con nuestro estudio.

Se observó en el grupo de casos mayor predominio de síndromes epilépticos el más frecuente fue el síndrome de espasmos epilépticos infantiles seguido de síndrome de Dravet lo que concuerda con el estudio realizado en la Universidad de Yale donde se observó con mayor frecuencia la presencia de síndrome epiléptico en el grupo de epilepsia refractaria y el síndrome de espasmos epilépticos infantiles fue el más frecuente ^{19, 25,27}

En este estudio de observación con mayor frecuencia la regresión del desarrollo después de las crisis por lo que se consideró como un factor que aumenta el riesgo de epilepsia refractaria a diferencia del grupo control

En el estudio de Elaine Wirrell y colaboradores ¹¹ en un estudio que se realizó en Olmsted se identificaron 127 niños con epilepsia refractaria en el análisis multivariado

también se observó retraso en el desarrollo posterior al inicio de las crisis epilépticas es estadísticamente significativo con un de OR 20.

los pacientes con epilepsia refractaria tuvieron una mala respuesta al primer FAE prescrito y, por tanto, tuvieron que someterse a un tratamiento de politerapia, los resultados obtenidos son consistentes con los reportados en el estudio Kenneth D. Laxer A y colaboradores ²² y French J. A y colaboradores ²³ quienes evaluaron la prevalencia de diversas epilepsias y fármacos consumidos encontraron que el riesgo de convulsiones refractarias en pacientes que no respondieron bien al plan de tratamiento inicial durante el primer mes es mayor en los pacientes con epilepsia refractaria.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

Los factores de riesgo estudiados concuerdas con los descritos en la literatura reconocer los factores de riesgo en nuestra población permitirá identificar y evaluar todos aquellos pacientes potencialmente refractarios

El conocimiento de las características clínicas puede predecir el resultado y la identificación temprana de pacientes con factores de riesgo de epilepsia refractaria esto ayuda a planificar la opción de tratamiento adecuada y disminuir comorbilidades asociadas, disminuir los efectos ocasionados por diversos fármacos anticrisis y mejorar la calidad de vida del paciente.

CAPÍTULO IX

ANEXOS



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. OSCAR DE LA GARZA PINEDA
Investigador Principal
Servicio de Neurología
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente -

Estimado Dr. de la Garza:

En respuesta a su solicitud con número de ingreso **PI23-00343** con fecha del **11 de octubre de 2023** recibida en las oficinas de la Secretaría de Investigación Clínica de la Subdirección de Investigación, se extiende la siguiente notificación con fundamento en el artículo 41 BIS de la Ley General de Salud; los artículos 14 inciso VII, 99 inciso I, 102, 109 y 112 del Decreto que modifica el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud publicado el día 2 de abril del 2014, además de lo establecido en los puntos 4.4, 6.2, 6.3 2.8, 8 y 9 de la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos; así como por el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución.

Se le informa que el Comité a mi cargo ha determinado que su proyecto de investigación clínica abajo mencionado cumple con los aspectos éticos necesarios para garantizar el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación que la sociedad mexicana demanda, por lo cual ha sido **APROBADO**.

Titulado: **"Factores de riesgo asociados a epilepsia refractaria en pacientes de la consulta externa de neurología pediátrica en el hospital universitario de Monterrey "Dr. José Eleuterio González "en el periodo de marzo del 2022 a agosto del 2023"**.

Los documentos aprobados en esta solicitud se enlistan a continuación:

NOMBRE DEL DOCUMENTO	VERSIÓN	FECHA
Protocolo en extenso	V3.0	noviembre del 2023

Por lo tanto, usted ha sido **autorizado** como Investigador Responsable para realizar dicho estudio en el **Servicio de Neurología** del Hospital Universitario como Investigador Responsable. Su proyecto aprobado ha sido registrado con la clave **NR23-00011**. La vigencia de aprobación de este proyecto es al día **04 de diciembre de 2024**.

Participando además la Dra. Frida Guadalupe Reyna de la Rosa como **tesista**, Dra. Beatriz Eugenia Chávez Luevanos, y la estudiante Amairany del Pilar Carranza Alonso como co-investigadores.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado o cualquier documento involucrado en el proyecto sufran modificaciones, éstas deberán someterse para su re-aprobación.

Toda revisión y seguimiento serán sujetos a los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas en Investigación, la Ley General de Salud, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, la NOM-012-SSA3-2012, el Reglamento Interno de Investigación de nuestra Institución, así como las demás regulaciones aplicables.

Comité de Ética en Investigación
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos sin. Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L. México
teléfonos: 81 8329 4050. Ext. 2870 a 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduanl.com



Full AMRPT
Investigación Clínica



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

El seguimiento continuo al estudio aprobado será el siguiente:

1. Al menos una vez al año, en base a su naturaleza de investigación.
2. Cuando cualquier enmienda pudiera o claramente afecte el bienestar y los derechos de los sujetos de investigación y/o en la conducción del estudio.
3. Cuando cualquier evento o nueva información pueda afectar la proporción de beneficio/riesgo del estudio.
4. Así mismo llevaremos a cabo auditorías por parte de la Coordinación de Control de Calidad en Investigación aleatoriamente o cuando el Comité lo solicite.
5. Será nuestra obligación realizar visitas de seguimiento a su sitio de investigación para que todo lo anterior se encuentre debidamente consignado. En caso de no apegarse, este Comité tiene la autoridad de suspender temporal o definitivamente la investigación en curso, todo esto con la finalidad de resguardar el bienestar y la seguridad de los sujetos en investigación durante la conducción del proyecto de investigación.

Atentamente,

"Alere Flammam Veritatis"

Monterrey, Nuevo León, a 04 de diciembre de 2023

DR. med. OSCAR DE LA GARZA CASTRO
Presidente del Comité de Ética en Investigación
No. registro CEI: CONBIOETICA-19-CBI-001-20160404

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Comité de Ética en Investigación

Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n, Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
Teléfonos 81 6329 4050, Ext. 2873 a 2874 Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Nasiri J, Ghazzavi M, Sedghi M, Pirzadeh Z. Causes and Risk Factors of Drug-Resistant Epilepsy in Children. *Iran J Child Neurol*. 2023 Summer;17(3):89-97. doi: 10.22037/ijcn.v17i1.33814. Epub 2023 Jul 1
- 2.- Pakize karaoğlu¹, Uluç YİŞ 2021 Clinical predictors of drug-resistant epilepsy in children
- 3.-Irawan Mangunatmadja, Sofía Ismael (2021) Risk factors predicting intractability in focal epilepsy in children under 3 years of age: a cohort study
- 4.-Ramos-Lizana, J., Aguilera-López, P., Aguirre-Rodríguez, J., & Cassinello-García, E. (2009). Response to sequential treatment schedules in childhood epilepsy: risk for development of refractory epilepsy. *Seizure*, 18(9), 620–624. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2009.07.001>
- 5.-Tae-Sung Ko, G. L. (1999). EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Elsevier Clinical Neurophysiology* .
- 6.-Cruz-Cruz, Ma. del Rosario, Gallardo-Elías, (2017). Factores asociados a epilepsia en niños en México: un estudio caso-control. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 74(5), 334-340. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2017.05.006>
- 7.-Scheffer, N. S. (2022). International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood. *ILAE*.
- 8.- Aneja, S., & Jain, P. (2014). Refractory epilepsy in children. *Indian journal of pediatrics*, 81(10), 1063–1072. <https://doi.org/10.1007/s12098-014-1533-1>
- 9.-Noha T. Abokrysha (2023). Clinical, radiological and electrophysiological predictors for drug-resistant epilepsy. *The Egyptian Journal of Neurology*.
- 10.- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *The New England journal of medicine*, 342(5), 314–319. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>
- 11.- Elaine Wirrell, *Lily Wong-Kisie (2012) Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age
- 12.- Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Kobayashi K Epilepsia infantil refractaria y factores relacionados con la refractariedad. *Epilepsia*. 2000;41 Supplement 9:14-7.

13.- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *The New England Journal of Medicine* 2000;342(5):314-9.

14.- Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. Predicción temprana de la epilepsia refractaria en la infancia. *Convulsión*. 2009;18(6):412-6.

15 . Fang M, Xi ZQ, Wu Y, Wang XF. Una nueva hipótesis de la epilepsia refractaria a los fármacos: la hipótesis de la red neuronal. *Hipótesis médicas*. 2011

16.- Tokatly Latzer, I., Blumovich, A., Sagi, L., Uliel-Sibony, S., & Fattal-Valevski, A. (2020). Prediction of Drug-Resistant Epilepsy in Children With Cerebral Palsy. *Journal of child neurology*, 35(3), 187–194. <https://doi.org/10.1177/0883073819883157>

17.- Pedro Beleza 2009 Refractory Epilepsy: A Clinically Oriented Review *European Neurology*

18.- Tokatly Latzer, I., Blumovich, A., Sagi, L., Uliel-Sibony, S., & Fattal-Valevski, A. (2020). Prediction of Drug-Resistant Epilepsy in Children With Cerebral Palsy. *Journal of child neurology*, 35(3), 187–194. <https://doi.org/10.1177/0883073819883157>

19.- Anne T. Berg, *Susan R, 1996 Predictors of Intractable Epilepsy in Childhood:A Case-Control Study 'Departments of Pediatrics and Neurology, Yale University

20.- Brodie M. J. (2013). Road to refractory epilepsy: the Glasgow story, *Unidad de Epilepsia, Western Infirmary, Glasgow, Reino Unido Epilepsia*, 54 Suppl 2, 5–8. <https://doi.org/10.1111/epi.12175>

21.- Brodie M. J. (2013). Road to refractory epilepsy: the Glasgow story. *Epilepsia*, 54 Suppl 2, 5–8. <https://doi.org/10.1111/epi.12175>

22.- Kenneth D. Laxer a, □Eugen Trinkla b,c , Lawrence J. Hirsch The consequences of refractory epilepsy and its treatment 2014, Sutter Pacific Epilepsy Program, California Pacific Medical Center, San Francisco, CA, USA b Department of Neurology, Christian Doppler Medical Centre, Paracelsus Medical University, Salzburg, Austria c Centre for Cognitive Neuroscience, Salzburg, Austria

23.- French J. A. (2007). Refractory epilepsy: clinical overview. *Epilepsia*, 48 Suppl 1, 3–7. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.00992.x>

24.- Seker Yilmaz, B., Okuyaz, C., & Komur, M. (2013). Predictors of intractable childhood epilepsy. *Pediatricneurology*, 48(1), 52–57 <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.09.008>

- 25.- Gururaj A.Sztriha L.,Hertecant J.Eapen V.Clinical predictors of intractable childhood epilepsy. *J Psychosom Res.* 2006; 61: 343-347
- 26.- Shlobin, N. A., & Sander, J. W. (2022). Current Principles in the Management of Drug-Resistant Epilepsy. *CNS drugs*, 36(6), 555–568. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00922-4>
- 27.- Sultana, B., Panzini, M. A., Veilleux Carpentier, A., Comtois, J., Rioux, B., Gore, G., Bauer, P. R., Kwon, C. S., Jetté, N., Josephson, C. B., & Keezer, M. R. (2021). Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*, 96(17), 805–817. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011839>
- 28.- Wassenaar, M., Leijten, F. S., Egberts, T. C., Moons, K. G., & Uijl, S. G. (2013). Prognostic factors for medically intractable epilepsy: a systematic review. *Epilepsy research*, 106(3), 301–310. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.06.013>.