



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**“CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y
TERAPÉUTICAS DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON
EPILEPSIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA:
FACTORES ASOCIADOS A FARMACORESISTENCIA”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA
PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. EVA SUSANA PÉREZ ALMENGOR

TUTORES:

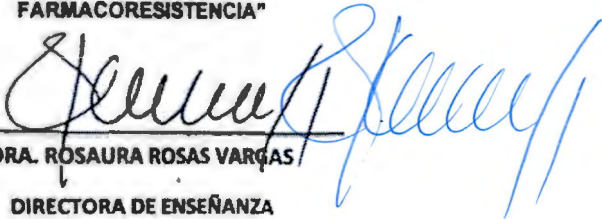
Dra. Matilde Ruíz García

Dra. Liliana Carmona Aparicio



México D.F., Febrero 2015

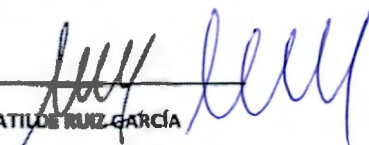
**"CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y TERAPÉUTICAS
DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON EPILEPSIA DEL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA: FACTORES ASOCIADOS A
FARMACORESISTENCIA"**




DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA
PEDIÁTRICA Y TUTOR DE TESIS**



DRA. LILIANA CARMONA APARICIO
CO-TUTOR DE TESIS



**Este trabajo es derivado del protocolo de investigación del Instituto Nacional de
Pediatria con la aprobación del Comité de Investigación CI 14/2012**

Agradecimientos

A DIOS, por darme la oportunidad de llegar aquí y acompañarme en cada paso desde que inicié esta aventura, sin tí no hubiese podido.

A MIS PADRES, MUNDO Y BETTY, porque son el ejemplo de lucha diaria, de tener valor para luchar por nuestros sueños, siempre estando ahí para mí aun estando lejos. Los amo.

A MIS HERMANITOS, GILBERT Y JESUS, son mi inspiración de cada día por hacer las cosas bien.

A MIS ABUELOS, TIOS, PRIMOS, que me han enviado su apoyo a través de la distancia.

AL HOSPITAL DEL NIÑO DE PANAMÁ, que me ofrecieron la oportunidad de seguir mis objetivos de ser Neuróloga Pediátrica pensando en lo mucho que podré dar por los niños panameños.

A CADA NIÑO MEXICANO QUE CONOCI EN MI FORMACIÓN, porque siendo de otro país me permitieron estar ahí y formar parte de sus vidas y más importante me llenaron de cariño.

A MIS COMPAÑEROS CARLOS Y ABEL, que más que compañeros, son nuevos amigos que encontré en este lindo país y Lily por ser la amiga especial que encontré.

A EDGARDO, ESTEF, MAGHY, NESTOR, que me han animado a seguir cada vez que lo he necesitado.

A MIS MAESTROS, Doctores Matilde, Lety, Patricia, Gloria, Violeta, Guillermo, Chary, Lily por compartir sus conocimientos conmigo, siempre ofreciendo lo mejor para nosotros y los pacientes

INDICE

1.	RESUMEN.....	1
2.	ANTECEDENTES.....	2
2.1	Generalidades de la epilepsia.....	2
2.2	Clasificación de la epilepsia.....	3
2.3	Terapéutica de la epilepsia.....	5
2.4	Definición de epilepsia refractaria.....	7
2.5	Factores asociados a farmacoresistencia	7
2.6	Síndromes epilépticos y patologías asociadas a epilepsia refractaria.....	10
2.7	Factores predictores de epilepsia refractaria.....	11
2.8	Evaluación de pacientes con epilepsia refractaria.....	12
2.9	Tratamiento en epilepsia refractaria.....	13
3.	JUSTIFICACIÓN.....	14
4.	OBJETIVOS.....	15
4.1	Objetivos particulares.....	16
5.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	16
5.1	Clasificación de la investigación.....	16
5.2	Población.....	17
5.3	Métodos.....	17
5.4	Criterios de inclusión.....	17
5.5	Criterios de exclusión.....	18
5.6	Lugar del estudio.....	18
5.7	Variables del estudio.....	18
6.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
7.	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	20
8.	RESULTADOS.....	20
8.1	Características clínicas de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.....	22
8.2	Características de los principales tipos de crisis y síndromes epilépticos asociados a epilepsia refractaria.....	24
8.3	Comorbilidades psiquiátricas del paciente pediátrico con epilepsia refractaria.....	25
8.4	Enfermedades concomitantes más frecuentes asociadas a los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria del INP.....	26
8.5	Terapias farmacológicas utilizadas según el tipo de crisis convulsivas y edad	26
8.6	Variables de estudio asociadas a la farmacoresistencia en la población de estudio.....	28
9.	DISCUSIÓN.....	30
10.	CONCLUSIONES.....	33
11.	REFERENCIAS.....	34
12.	ANEXOS.....	37
12.1	Anexo A. Definiciones operacionales	37
12.2	Anexo B. Hoja de recolección de datos de pacientes con epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría.....	40

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1	Clasificación Internacional de epilepsia. LICE 1981	3
Cuadro 2	Clasificación Internacional de los síndromes epilépticos. LICE 1989	4
Cuadro 3	Síndromes epilépticos y patologías estructurales y genéticas con alto riesgo de refractariedad	10
Cuadro 4	Factores predictores en epilepsia refractaria	11
Cuadro 5	Variables del estudio demográfico, clínico y terapéutico de la población pediátrica con epilepsia refractaria del INP	19
Cuadro 6	Distribución de fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia sindromática	27
Cuadro 7	Distribución de fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia no sindromática	27
Cuadro 8	Determinación de variables asociadas a farmacoresistencia en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria	29

INDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Distribución porcentual del género en pacientes con epilepsia refractaria durante el periodo de estudio	21
Gráfico 2	Procedencia de los pacientes con epilepsia refractaria durante el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2013	21
Gráfico 3	Distribución de los grupos etarios en pacientes con epilepsia refractaria del INP	22
Gráfico 4	Distribución porcentual de la etiología en epilepsia refractaria en paciente pediátrico	23
Gráfico 5	Frecuencia de los principales antecedentes patológicos en pacientes con epilepsia refractaria	23
Gráfico 6	Distribución porcentual de los tipos de epilepsia no sindromática (A) y sindromática (B), en población con epilepsia refractaria	24
Gráfico 7	Distribución porcentual de las comorbilidades psiquiátricas, en pacientes diagnosticados con epilepsia refractaria	25
Gráfico 8	Frecuencia de enfermedades concomitantes, en pacientes diagnosticados con epilepsia refractaria	26

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La epilepsia refractaria es la condición donde el paciente con tratamiento antiepiléptico no controla sus crisis convulsivas durante un período mayor a 12 meses. En el INP existe una prevalencia alrededor del 30% de estos pacientes, que aunque se han estudiado sus características clínicas, se desconocen los factores asociados a la refractariedad.

Objetivo: Determinar los factores de asociación presentes en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, evaluados entre el 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre de 2013, en el Instituto Nacional de Pediatría, mediante la recolección de información del expediente clínico.

Métodos: Estudio observacional, analítico y transversal se realizó χ^2 y exacta de Fisher (significancia estadística de $p < 0.05$) en las variables.

Resultados: De un total de 555, 327 cumplieron criterios de inclusión, 87 (26%) fueron refractarios; 51% fueron masculinos, con inicio de las crisis de 1 día a 15 años (2.65 ± 3.63), (42%, $n=37$) fueron lactantes menores, 64% ($n=53$) presentaron antecedentes heredo-familiares de epilepsia. La etiología sintomática se presentó en (59%, $n=51$); hipoxia en 18% ($n=16$), predominio de epilepsia parcial (85%, $n=74$). La politerapia en 67% ($n=58$). El fármaco más frecuente solo o en combinación fue el ácido valproico (24%, $n=21$), seguido por oxcarbacepina y topiramato (2%). La presencia de comorbilidades incremento de 3.8 veces el riesgo de refractariedad, no así la edad de inicio.

Conclusiones: La epilepsia refractaria en esta serie estuvo presente en el 26%. Se encontraron factores predisponentes a farmacoresistencia no estadísticamente significativos.

Palabras clave: Farmacoresistencia, Epilepsia refractaria, FAE (Fármacos Anti Epilépticos), pediatría, AVP (ácido valproico).

2. ANTECEDENTES

2.1 Generalidades de la epilepsia

La epilepsia es una de las patologías que afecta entre 50 y 70 millones de personas en el mundo principalmente en países en vías de desarrollo (1,2); donde la causa estructural es la más frecuente, por la ausencia de programas de salud efectivos que garanticen condiciones de higiene, prevención de complicaciones perinatales, infecciones y traumatismos (2). La incidencia en pediatría es de 45/100,000 habitantes, de los cuales 28-37% (2,3) presentan refractariedad a pesar del tratamiento con fármacos antiepilépticos, ya sea en mono o politerapia, lo que trae como consecuencia daño físico en el paciente disfunción psicosocial, fracaso escolar, esto limita su calidad de vida y desempeño en la sociedad, ansiedad, depresión, trastornos en el sueño, alteración en el entorno económico familiar y divorcios entre los padres (1,3,4), algunos incluso que ponen en riesgo la vida como desequilibrios electrolíticos, edema cerebral, insuficiencia renal, estado epiléptico refractario y muerte súbita (5). Esto a pesar de que en las últimas dos décadas se han aprobado más de doce fármacos antiepilépticos, por lo que la farmacoresistencia es una prioridad neuroterapéutica (1).

Es relevante mencionar que los pacientes con crisis no controladas y expuestos a altas dosis de medicamentos se acompañan en mayor frecuencia de comorbilidades como lo son: discapacidad intelectual, problemas de aprendizaje, atención, depresión, trastorno de ansiedad, mala calidad de vida por la carga económica familiar (2), sin mencionar la predisposición a toxicidad de los medicamentos e interacción farmacológica entre ellos.

El desarrollo de la prevención secundaria efectiva en estos pacientes dependerá de lo siguiente:

1. Comprender mejor la fisiopatología;
2. Identificar los factores de riesgo asociados a epilepsia farmacoresistente.

2.2 Clasificación de la epilepsia

De acuerdo a la Liga Internacional Contra la Epilepsia (LICE) (3) se clasifican en bases electro-clínicas y evolutivas y etiológica en: a) idiopática o primaria (asociada a la predisposición genética); b) sintomática o secundaria, asociada a evento demostrado que dañe al cerebro ya sea un proceso estático o evolutivo; como los traumas craneales, tumores benignos o malignos, hemorragias, infecciones (meningitis, encefalitis o abscesos), malformaciones vasculares, así como causas metabólicas; y c) criptogénica o de causa desconocida, debido a que el contexto clínico o de imagen se le supone un origen lesional, adquirido, que no se puede tipificar con seguridad.

En el presente protocolo, la clasificación que se utilizará es la recomendada por la LICE, donde en base en la localización de la actividad hipersincrónica de las neuronas y de sus manifestaciones conductuales se clasifican en 3 grupos descritos en el cuadro.

Cuadro 1: Clasificación Internacional de epilepsia. LICE 1989.

1-Crisis Parciales

a) Crisis parciales simples

- Con signos motores
- Con síntomas somatosensoriales o sensitivos especiales
- Con síntomas o signos autonómicos
- Con síntomas psíquicos

b) Crisis parciales complejas

- Con inicio parcial simple seguido de pérdida de la conciencia
- Con pérdida de la conciencia desde el inicio

c) Crisis parciales secundariamente generalizadas

- Crisis parciales simples secundariamente generalizadas
- Crisis parciales simples secundariamente complejas
- Crisis parciales simples secundariamente complejas y secundariamente generalizadas

2. Crisis Generalizadas

a) Crisis de ausencia

-Ausencias típicas

-Ausencias atípicas

b) Crisis mioclónicas

c) Crisis clónicas

d) Crisis tónico-clónicas

e) Crisis atónicas

3. Crisis epilépticas no clasificadas

Cuadro 2: Clasificación Internacional de los síndromes epilépticos. LICE 1989.

1. Epilepsias Localizadas (focales)

1.1 Idiopáticas

-Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales

-Epilepsia de la Infancia con paroxismos occipitales

1.2 Sintomáticas

-Epilepsia parcial continua progresiva de la infancia (Síndrome de Kojewnikow)

-Síndromes caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación

-Epilepsias del lóbulo temporal, frontal, parietal y occipital

1.3 Criptogénicas

2. Epilepsias o Síndromes Generalizados

2.1 Idiopáticos

-Convulsiones Neonatales Benignas Familiares

-Convulsiones Neonatales Benignas

-Epilepsia Mioclónica Benigna de la Infancia

-Ausencia Infantil y Juvenil

-Epilepsia con Crisis de Gran Mal al Despertar

-Epilepsias con crisis precipitadas por modos de activación específicos

2.2 Criptogénicos

- Síndrome de West o Espasmos Infantiles
- Síndrome de Lennox – Gastaut
- Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas
- Epilepsia con ausencias mioclónicas

2.3 Sintomáticos

- Encefalopatía Mioclónica Temprana
- Encefalopatía Infantil Temprana con Brote Supresión

3. Epilepsias o Síndromes sin determinar si son generalizadas o focales

3.1 Con crisis generalizadas o focales

- Crisis neonatales
- Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia (Síndrome de Dravet)
- Epilepsia con Punta-Onda Lenta durante el sueño
- Afasia Epiléptica adquirida (Síndrome de Landau-Kleffner)

3.2 Sin claras crisis focales o generalizadas

4. Síndromes Especiales: "*Addendum*". Ataques inesperados, fortuitos, cíclicos y producidos por factores sensoriales. Crisis prolongadas, "*status epilepticus*" (estado epiléptico, EE), etc.

2.3 Terapéutica de la epilepsia

El tratamiento farmacológico de la epilepsia se basa en la prescripción de anticonvulsivos, conocidos como antiepilépticos, pero la atención requiere de un manejo integral para el paciente y su familia que contemple el desarrollo de habilidades cognitivas, deportivas, laborales y emocionales.

Lo primero es integrar un diagnóstico y definir si requiere de un fármaco antiepiléptico. Es necesario considerar el riesgo-beneficio en el paciente lo cual, depende de múltiples factores, entre los que se incluyen: edad de inicio, tipo de crisis, etiología, presencia de anomalías concomitantes, así como la adecuada selección del fármaco antiepiléptico (FAE) y la susceptibilidad de respuesta de cada individuo.

Este último factor es relevante debido a que se pueden presentar tres situaciones durante el tratamiento de esta patología: 1) las crisis epilépticas se controlen adecuadamente por el tratamiento farmacológico. Este panorama se presenta en 60-70%; 2) el paciente epiléptico puede presentar resistencia innata o adquirida al tratamiento farmacológico (30% son fármaco-resistentes y existen poblaciones y tipos de epilepsia que son más susceptibles de este fenómeno); y 3) aunque no es común y en ciertas circunstancias, las crisis pueden auto limitarse por sí solas (remisión espontánea) la cual se presenta en porcentaje variable según el tipo de crisis convulsiva (4).

El primer fármaco utilizado en el tratamiento de la epilepsia fue el bromuro potásico a finales del siglo XIX y que debido a su elevada toxicidad fue reemplazado por los barbitúricos a principios del siglo XX. El primer barbitúrico comercializado fue el ácido di-etil-barbitúrico (barbital, malonal y gardenal), posteriormente se sintetizaron otros barbitúricos; entre ellos, el fenobarbital, el cual se convirtió en uno de los fármacos antiepilépticos más usados a partir de la década de los treinta porque redujo el número y la gravedad de las crisis, sin embargo, por sus efectos secundarios su uso es menos frecuente y se limita al tratamiento de crisis convulsivas neonatales, y estado epiléptico (5).

En 1937, Merrit, *et al.*, tras ensayar en un modelo experimental múltiples fármacos demuestran que el di-fenil-hidantoinato sódico (fenitoína), posee una eficacia superior a los demás fármacos antiepilépticos existentes en ese entonces; En la actualidad este fármaco tiene excelentes propiedades antiepilépticas, pero su perfil de toxicidad determina que su indicación sea únicamente estado epiléptico (5). En 1945, se desarrolló la trimetadiona (Tridione) como el primer medicamento para tratar las crisis de ausencia. Durante los siguientes 15 años se desarrollaron una serie de nuevos medicamentos antiepilépticos, todos ellos variaciones de la misma estructura química básica, que resultaron eficaces en el tratamiento de esta patología. Es en la década de los 60's que se anexan nuevos fármacos antiepilépticos como las benzodiazepinas la carbamazepina y el ácido valproico (6). Posteriormente se anexaron derivados benzodiazepínicos: como el clonazepam, loracepam y el midazolam efectivo para el síndrome Lennox-Gastaut y como alternativa en las crisis de ausencia y mioclónicas.

Además, la vigabatrina, gabapentina, topiramato, etoxusimida, tiagabina, lamotrigina, oxcarbacepina, zonisamida, levetiracetam (7).

Hoy día, se dispone de nuevos fármacos antiepilépticos llamados “fármacos de tercera generación” como el estiripentol, lacosamida, rufinamida y brivaracetam, que son más específicos para algunas variantes de epilepsia aunque igualmente eficaces (8).

Aunque como hemos descrito previamente, es amplia la gama de medicamentos estudiados en seres humanos y comercializados en contra de la epilepsia, su eficacia y tolerabilidad dependen de las características clínicas de cada población, lo que hace necesario el continuo estudio del perfil demográfico y clínico de la población con epilepsia a tratar.

2.4 Definición de epilepsia refractaria

A través del tiempo se han utilizado términos como epilepsia refractaria, intratable, farmacoresistente, por lo que se consideró necesario una definición para su adecuada clasificación, diagnóstico y epidemiología. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) generó una definición de consenso formal en el 2010, donde se considera refractario a tratamiento médico a todo paciente en el que se hayan utilizado dos medicamentos antiepilépticos bien tolerados, indicado para el tipo de crisis y utilizados a dosis adecuada, en régimen de monoterapia o politerapia para lograr ausencia de crisis convulsivas sostenidas durante un periodo mayor a 12 meses (3,4,6,7). En base a esta clasificación, diversos estudios reportan que existe una prevalencia entre el 28.4% y el 37% de pacientes epilépticos con farmacoresistencia (4,8).

2.5 Factores asociados a farmacoresistencia

La naturaleza de los mecanismos que subyacen a la farmacoresistencia pueden ser descritos, como una interacción compleja entre la etiología (estructural o disfunción canales iónicos), la genética por medio del gen-1-P-Glicoproteína (MDR1), y sobreexposición de una variedad de proteínas asociadas con la multiresistencia (MRP1 y MRP2). Estos son factores relevantes que explican la respuesta terapéutica variable en distintos pacientes con el mismo tipo de lesión, y que derivan a la farmacoresistencia en el tratamiento de la epilepsia (5,9,10).

El cerebro humano está compuesto de 100 mil millones de neuronas interconectadas a través de 100 billones de conexiones sinápticas, esto nos lleva a una complejidad estructural cerebral con capacidad para el cambio y la plasticidad, esto precede la red bioeléctrica en el cerebro humano y nuevas rutas alrededor de los FAE, lo que facilita la existencia de epilepsia farmacoresistente, por lo que se requiere un esfuerzo global en el diseño de nuevos fármacos (6).

La presencia de farmacoresistencia involucra la conceptualización a nivel molecular de la cascada proepileptogénica, que supera los conocimientos actuales sobre la fisiopatología que involucra neurotransmisores, genes y proteínas de canales iónicos. Por ejemplo se ha planteado que los cambios epigénicos, modificaciones genómicas, que no implican cambios en el ADN pueden producir farmacoresistencia (6). Además, debe considerarse que las convulsiones causan excesiva despolarización de membrana neuronal, lo que afecta en el núcleo celular y puede inducir modificaciones epigenéticas que resulten en una metilación genómica persistente, alteración en la densidad de la histona y modificaciones en la traducción, por lo que el abordaje de estos mecanismos epigenéticos podrá ser una estrategia eficaz en el tratamiento terapéutico de la epilepsia farmacoresistente (2).

Para entender el desarrollo de la epilepsia refractaria es importante obtener una descripción de la historia natural de la epilepsia, sus complicaciones y comorbilidades, delimitando el impacto socioeconómico y buscar si se relaciona con una base anatómica o a través de biomarcadores.

Uno de los factores pronósticos más relevantes en epilepsia es la respuesta al primer tratamiento con FAE, ya que algunos autores como Schmidt considera que si existe respuesta en los primeros 6 meses de tratamiento un 75-90% de los pacientes se mantendrá libre de crisis (11), de los que no responden a monoterapia, el 60% de ellos responde a un segundo fármaco antiepiléptico, donde un 4% responderá significativamente a otros ensayos (9), lo que puede aumentar la toxicidad sin aumentar la eficacia (12,13), lo que facilita las interacciones farmacológicas (13).

La adhesión al tratamiento y seguimiento correcto de las indicaciones terapéuticas en toda su extensión incluyendo dosis, horarios (7), es esencial para evitar consecuencias

como incremento en el número de las crisis, por lo que al saber que muchos de los pacientes descontinúan los medicamentos es importante conocer los motivos del retiro, lo que evita confundir con una pseudoresistencia debida a la falta de cumplimiento del tratamiento (14). Entre estos se mencionan (1):

- Poco control de las crisis convulsivas
- Efectos secundarios
- Factores psicosociales o financieras.

Además se han descrito factores pronósticos para una respuesta adecuada temprana y factores de riesgo asociados a la farmacoresistencia (9):

- Respuesta favorable con el primer fármaco
- Edad de inicio de las crisis convulsivas
- Exploración neurológica normal
- Origen idiopático ya que se asocian con mejores resultados que en los de etiología estructural o metabólica
- Patologías subyacente
- Genética puede influir en la respuesta al tratamiento por ejemplo se conoce que diferentes mutaciones en el mismo gen pueden afectar la absorción, metabolismo y transporte a nivel sanguíneo de los fármacos antiepilépticos.

Así como se conocen factores pronósticos de buena respuesta terapéutica, es importante conocer los factores de riesgo para farmacoresistencia que nos ayudarán a predecir que niño más adelante desarrollará epilepsia farmacoresistente (2,3) entre los que se describen:

- Inicio precoz de las crisis convulsivas (período neonatal)
- Número de crisis antes del tratamiento
- Larga historia de pobre control
- Más de tres crisis en los seis meses después del inicio del tratamiento
- Coexistencia de más de 1 tipo de crisis
- Discapacidad intelectual
- Anomalías estructurales asociadas

- Patrón en el EEG específico o desaceleración focal
- Inicio con estado epiléptico

2.6 Síndromes epilépticos y patologías asociadas a epilepsia refractaria

Existen síndromes epilépticos así como patologías estructurales y genéticas con alto riesgo de refractariedad, éstas son descritas en el Cuadro 3.

CUADRO 3. Síndromes epilépticos y patologías estructurales y genéticas con alto riesgo de refractariedad (15,16,17).

SÍNDROMES EPILÉPTICOS

- Síndrome de Doose (Epilepsia Mioclónica-astática)
- Síndrome de West
- Síndrome de Landau Kleffner
- Síndrome Lennox-Gastaut
- Estado eléctrico epiléptico del sueño
- Síndrome de Otahara
- Epilepsia Mioclónica Progresiva (Enfermedad de Lafora)
- Síndrome de West

ETIOLOGÍA GENÉTICA O ESTRUCTURAL

- Síndrome de Rasmussen
- Hemimegalencefalia
- Complejo esclerosis tuberosa
- Deficiencia transportador tipo 1 de glucosa
- Síndrome de Rett
- Síndrome de Dravet
- Síndrome Sturge Weber
- Hamartoma Hipotalámico

- Esclerosis Mesial Temporal
- Displasia cortical
- Malformación arterio venosa
- Encefalopatía hipóxico isquémica
- Neoplasias
- Antecedente de TCE
- Síndromes neurocutáneos
- Enfermedades desmielinizantes

2.7 Factores predictores de epilepsia refractaria

Conocer los factores de riesgo para epilepsia farmacoresistente nos permitirá un abordaje diagnóstico incluyendo estudios complementarios como MR cerebral, PET, video EEG (3).

Otros autores describen factores predictivos para epilepsia refractaria incluyendo tipo de crisis convulsivas, características clínicas y etiología (Cuadro 4).

CUADRO 4. Factores predictores en epilepsia refractaria (15-18).

TIPO DE CRISIS CONVULSIVA

- Crisis parciales
- Múltiples tipo de crisis
- Crisis muy frecuentes
- Crisis de inicio en la infancia
- Síndromes epilépticos específicos
- Crisis mioclónicas
- Crisis neonatales
- Antecedente de estado epiléptico
- Crisis febriles
- Ausencias atípicas
- Espasmos

PATRÓN DE EEG

- Paroxismos multifocales
- Enlentecimiento basal generalizado o focal
- Actividad paroxística interictal con tratamiento ya instaurado
- Actividad paroxística en vigilia y en sueño
- Aplanamiento del trazo
- Actividad paroxística multifocal en el primer año de vida

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- Déficit focal neurológico
- Historia familiar de epilepsia
- Parálisis cerebral
- Retraso en el neurodesarrollo
- Discapacidad intelectual
- Trastornos de comportamiento
- Sexo masculino

ETIOLOGÍA

- Lesión estructural cerebral: esclerosis mesial temporal, esclerosis tuberosa, disgenesias cerebrales, EVC
- Trauma de cráneo
- Infección SNC
- Encefalopatía hipóxica isquémica
- Alteraciones metabólicas, encefalopatía mitocondrial

2.8 Evaluación de pacientes con epilepsia refractaria

En la evaluación integral de los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento se deben incluir video electroencefalograma (videoEEG), monitorización de niveles séricos de FAE, así como estudios de neuroimagen, estos son de gran utilidad para establecer diagnósticos etiológicos, la Resonancia Magnética Cerebral (RMC), Resonancia Magnética Funcional (RMF), Tomografía Computarizada por Emisión de

Fotones Simples (SPECT), Magneto encefalografía (MEG) pueden ser útil para comprender esta compleja interacción de factores que conducen a la refractariedad (9).

Por ejemplo, los pacientes que responden bien a los medicamentos antiepilépticos no tienen o tienen anomalías menores en la RM, lo que nos hace pensar que el grado de daño neuronal parece estar relacionada a la gravedad de las lesiones iniciales precipitantes, interactuando además con factores genéticos que pudiesen progresar en el tiempo llevando a una epilepsia refractaria a tratamiento (9) Por lo que la RMC pudiese tener un potencial valor clínico para predecir la respuesta a FAE en pacientes con epilepsia (10).

Algunos investigadores como Campos *et al.*, en el 2010 (19) describió un grupo de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que respondieron o no a FAE encontrando una disminución en la Espectroscopia de N -acetylaspartate/creatinine (NAA / Cr) en los no respondedores, relacionándolo con menos evidencia de daño neuronal y disfunción axonal. Por otro lado, Bilevicius *et al.*, demostró que los pacientes con epilepsia refractaria presentan en la RM cerebral un patrón similar de atrofia de sustancia gris de forma generalizada (20), y Cardoso *et al.*, realizó volumetría del hipocampo encontrando relación entre atrofia del hipocampo con un mayor riesgo de recaída (21).

2.9 Tratamiento en epilepsia refractaria

En el manejo terapéutico se recomienda siempre realizar una historia pasada de FAE, seleccionando el más eficaz y con menos efectos secundarios, ajustando a una dosis óptima con incrementos graduales, siempre suspendiendo otros que no han funcionado, al tener dosis máxima del fármaco sin control de crisis agregar otro de primera línea (21).

La farmacogenética en la actualidad tiene como objetivo usar la composición genética de individuos para predecir la respuesta a fármacos y eficacia, prediciendo así reacciones adversas al mismo (5).

El tratamiento en estos pacientes sigue siendo una necesidad insatisfecha, recordando que los FAE son medicamentos anti-ictiogénicos que evitan el evento bioeléctrico agudo, por la cual la actividad eléctrica emana de un foco epileptico ya establecido dando la fenomenología, y que la parte de la epileptogénesis, que es el proceso bioquímico e histopatológico mediante el cual se transforma el cerebro normal a través de la elaboración gradual de un foco epileptico haciéndose susceptible a la aparición de crisis convulsivas recurrentes, por lo que de forma futurista pensar en agentes antiepileptogénico pioneras podrían impedir la aparición de la epilepsia (6).

Hay que recordar además que clasificar un paciente como resistente a tratamiento se da solo en un punto dado en el tiempo y es solo válido en el momento de la evaluación y no implica que el paciente no logrará un control de sus crisis (22).

La importancia de diagnosticar adecuadamente los pacientes con epilepsia refractaria es la posibilidad de ofrecerle opciones de tratamiento específicas, terapias blanco tratamientos no farmacológicos como dieta cetogénica, cirugía, estimuladores y tratamientos en investigación (23).

El avance de técnicas de diagnóstico neurofisiológico e imagen permiten ofertar alternativas terapéuticas a muchos de estos pacientes, permitiendo optimizar el manejo quirúrgico cuando por estudios complementarios se identifica un foco epileptógeno, la cirugía ablativa logra disminuir las crisis hasta en un 50% (7,24,25), mejorando así la calidad de vida evitando a su vez múltiples hospitalizaciones, llevando a la importancia de identificar candidatos para cirugía de epilepsia (25).

3. JUSTIFICACIÓN

La epilepsia afecta a más de 40 millones de pacientes y es la segunda causa de consulta neurológica en todo el mundo. Aproximadamente 80 de cada 100,000 habitantes desarrollarán algún tipo de epilepsia de nuevo inicio cada año, más frecuente en los extremos de la vida. De acuerdo a Hauser, 10% de la población mundial puede presentar una crisis en algún momento de su vida, y 1 al 3% padecerá epilepsia (26). Este trastorno neurológico es considerado como un problema de salud

pública, debido a que es una enfermedad frecuente, crónica que puede llegar a ser incapacitante, y que *per se*, trae consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales, que derivan en un gran impacto social, económico y que en consecuencia se ve afectada la calidad de vida del paciente.

En nuestro país se calcula una prevalencia de 10 a 20 en mil habitantes con epilepsia, por lo que, las autoridades en salud consideran a la Epilepsia un problema de salud pública en México (27). En el Instituto Nacional de Pediatría es la primera causa de consulta neurológica y el servicio de neurología pediátrica cuenta inclusive con la clínica de epilepsia que cuenta con una de las poblaciones más grande de pacientes.

A finales de los 90's se realizó un estudio que describe las características demográficas, clínicas y terapéuticas de la población pediátrica del INP (28), que ayude en la toma de decisiones clínicas y terapéuticas basadas en la evidencia, así como la necesidad de las administraciones públicas de conocer esta información para calcular y/o programar necesidades asistenciales de esta población, hace necesario el realizar estudios que nos permitan actualizar y conocer la frecuencia, la distribución de los distintos tipos de epilepsias incluyendo la epilepsia refractaria y síndromes epilépticos, así como las características farmacológicas (terapéuticas) del tratamiento farmacológico en esta población y así poder determinar los factores asociados a las complicaciones en el tratamiento de este trastorno neurológico.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Determinar los factores de asociación presentes en pacientes pediátricos diagnosticados con epilepsia refractaria, del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre de 2013 del Instituto Nacional de Pediatría, mediante la recolección de información del expediente clínico.

4.2 Objetivos particulares

En nuestra población de estudio:

- Establecer la frecuencia de epilepsia refractaria en esta institución.
- Determinar la frecuencia en el género de los pacientes pediátricos con farmacoresistencia.
- Identificar la edad de inicio de las crisis convulsivas en pacientes diagnosticados con epilepsia refractaria.
- Determinar la frecuencia de antecedentes heredofamiliares de epilepsia en los pacientes estudiados.
- Describir los principales tipos de crisis y síndromes epilépticos asociados a epilepsia refractaria.
- Determinar las principales etiologías asociadas a epilepsia refractaria.
- Conocer las principales comorbilidades psiquiátricas del paciente pediátrico con epilepsia refractaria.
- Identificar la frecuencia de las enfermedades concomitantes más frecuentes asociadas a los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria del INP.
- Describir las principales terapias farmacológicas utilizadas según el tipo de crisis convulsivas y edad.
- Identificar las variables de estudio asociadas a la farmacoresistencia en la población de estudio.

5 MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Este es un estudio transversal, retrospectivo, observacional y analítico a realizar en el INP.

5.2 Población

Pacientes diagnosticados con epilepsia refractaria del 1 de enero del 2009 al 31 de diciembre de 2013 del Instituto Nacional de Pediatría.

5.3 Métodos

Para esta investigación se diseñó una hoja de recolección de datos, que permitirá coleccionar la información que corresponda a las variables del estudio (descritas detalladamente en el cuadro 3). Los datos para el llenado de la hoja de recolección provendrán de los expedientes clínicos de pacientes pediátricos diagnosticados con epilepsia refractaria, en el periodo de estudio de la consulta del Servicio de Neurología del INP. Esta se realizará a través de un conjunto de médicos e investigadores los cuales previamente homologarán los criterios para la recolección de esta información. Esta homologación se realizará en base a reuniones donde se revisarán conjuntamente las definiciones operacionales para asegurar la comprensión de cada variable de estudio que integra este protocolo.

Posteriormente se procederá a la captura de la información en una base de datos, la cual será revisada por un investigador diferente al que realice la captura con el fin de verificar la información presente en esta base de datos. Por último se realizará un análisis estadístico de tipo descriptivo de la información previamente recolectada.

5.4 Criterios de inclusión

Para la realización de este estudio los criterios de inclusión serán:

- 1) Pacientes pediátricos de nuevo ingreso que hayan asistido a la consulta externa de neurología y clínica de epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría desde el primero de enero del 2009 al 31 de diciembre del 2013.
- 2) Diagnosticados como epilepsia refractaria.
- 3) Que cuenten con tratamiento antiepiléptico.
- 4) Que el manejo terapéutico sea de forma consecutiva y cuente con un mínimo de seis meses de seguimiento para asegurar los datos a analizar.

5) Que el método de aplicación de los fármacos antiepilépticos, así como su dosis, intervalo y cumplimiento sean adecuados.

5.5 Criterios de exclusión

En este estudio los criterios de eliminación serán:

1. Aquellos casos que aunque inicialmente sean diagnosticados como epilépticos, pero que en el periodo de estudio se modifique este diagnóstico a otra patología.
2. Pacientes que no cuenten con información clínica suficiente que permita el diagnóstico de epilepsia.
3. Pacientes que durante su seguimiento hayan presentado efectos adversos medicamentosos y hayan requerido cambio de fármaco antiepiléptico.

5.6 Lugar del estudio:

Esta investigación se realizó en conjunto con los investigadores de los laboratorios de Neuroquímica y Farmacología de la Torre de Investigación, así como del Servicio de Neurología y Clínica de la Epilepsia del Edificio Hospital del INP.

5.7 Variables del Estudio

En el presente estudio las variables y sus características a utilizar son descritas en el cuadro 5.

Las variables de tipo nominal referidas a tipo de crisis inicial, último tipo de crisis, tipo de síndrome dependerá de la clasificación internacional de crisis y síndromes epilépticos descritos desde los antecedentes. Además las referidas a Tratamiento inicial del Fármaco Antiepiléptico (FAE's), al tratamiento último FAE's, así como de otros fármacos utilizados, dependerá de los medicamentos comerciales utilizados en la terapéutica de estos pacientes.

Cuadro 5: Variables del estudio demográfico, clínico y terapéutico de la población pediátrica con epilepsia refractaria del INP.

Variable	Tipo	Unidad de Medición
Género	nominal	femenino, masculino
Edad actual	cuantitativa	años, meses
Nivel socio-económico	ordinal	M, X, 1, 2, 3, 4, 5, 6
Procedencia	nominal	entidad federativa
Peso	cuantitativa	kg
Talla	cuantitativa	cm
Índice Masa Corporal (IMC)	cuantitativa	kg/m2
Antecedentes familiares de	nominal	Si, No, No consignado
Antecedentes patológicos personales	nominal	No tiene, Pre-término, Hipoxia, Neuroinfección, Otitis Ictéricas, Disgenesias, Cisticercosis, Sx Torch, Sx Neurocutáneos, Enf Cerebrovascular, Neoptasia, Enf metabólicas congénitas, Sepsis, Aggr
Etiología	nominal	No especificado, Idiopática, Criptogénica, Sintomática
Edad de inicio de las crisis	cuantitativa	años, meses
Edad de inicio del tratamiento	cuantitativa	años, meses
Tiempo entre inicio de epilepsia e inicio de tratamiento	cuantitativa	meses
EEG inicial	nominal	Normal, Anomal, No se hizo
EEG último	nominal	Normal, Anomal, No se hizo
TAC	nominal	Normal, Anomal, No se hizo
IRM	nominal	Normal, Anomal, No se hizo
Diagnóstico actual	nominal	Tipo de crisis y/o síndrome epiléptico
Control de las crisis	ordinal	Absoluto, Parcial, No control
Tipo de terapia actual	nominal	Monoterapia, Politerapia
Desarrollo psicomotor	ordinal	Normal, Anomal, No Consignado
Asistencia escolar	nominal	No, No Consignado, No aplica, Si
Grado Escolar	ordinal	Prescolar, Primaria (1,2,3,4,5,6), Secundaria (1,2,3), Preparatoria (1,2,3)
Tipo de escuela	nominal	Regular, Adaptaciones Curriculares, Especial, No consignado, No aplica
Aprovechamiento escolar	ordinal	Buena, Regular, Mala, Reprobo, No consignado, No aplica
Comorbidades psiquiátricas	nominal	Depresión, Ansiedad, Opositorista Desafiante, Conducta disocial, Psicosis, TDAH, Retraso Mental,
Enfermedades Concomitantes	nominal	Asma, Desnutrición, PCI, ERGE, Obesidad, Otras

6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO E INTERPRETACIÓN DE DATOS

La frecuencia de epilepsia refractaria, las principales etiologías asociadas, factores asociados, los tipos de crisis y síndromes epilépticos, así como las principales terapias farmacológicas utilizadas según el tipo de crisis convulsivas y edad serán identificados para analizar la distribución de cada una de las variables mencionadas y se reportarán sus frecuencias absolutas y relativas. La asociación de la variable dependiente control nulo o parcial de la crisis convulsivas, con las variables independientes , de género, antecedentes familiares, etiología, tipos de crisis, de síndrome, comorbilidades, enfermedades concomitantes, desarrollo psicomotor, tratamiento farmacológico se determinarán por medio de las pruebas de X^2 , y Prueba exacta de Fisher. La significancia estadística se reconoce al nivel de $p < 0.05$ y consideraremos el nivel aceptable del poder estadístico al $1 - \beta > 0.8$.

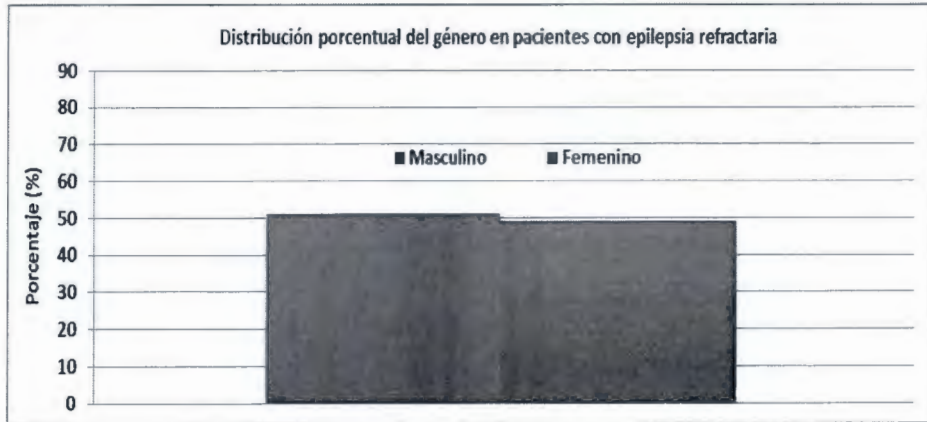
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio se sometió y fue aprobado por el Comité de Investigación del INP, con número de registro 014/2012. Este estudio fue conducido de acuerdo con los principios éticos originados en las guías de buenas prácticas clínicas (ICHy GCP) y en cumplimiento de los requerimientos regulatorios locales vigentes. Los datos recolectados durante la investigación serán estrictamente de carácter científico e informativo, manteniendo en todo momento la confidencialidad de los pacientes y de los profesionales de la salud involucrados.

8. RESULTADOS

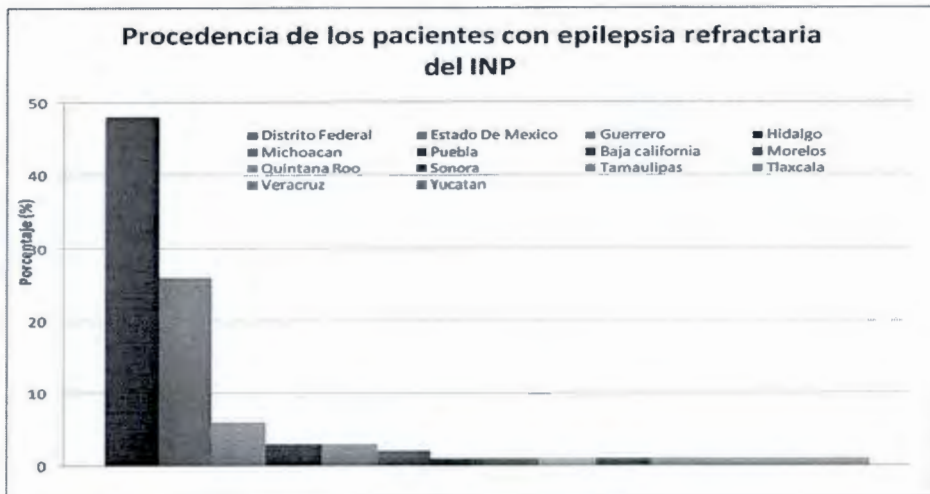
De 555 pacientes estudiados del 2009 al 2013, 327 fueron diagnosticadas con epilepsia de nuevo ingreso, y 87 (26%) cumplieron los criterios de inclusión para epilepsia refractaria, de estos 51% fueron masculinos (Gráfico 1). Estos pacientes, 42 provienen del Distrito Federal (48%), seguido por el Estado de México con 26 (23%). El nivel socioeconómico predominante corresponde al nivel 2 ($n=42$, 48%, Gráfico 2).

Gráfico 1: Distribución porcentual del género en pacientes con epilepsia refractaria durante el periodo de estudio



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 2: Procedencia de los pacientes con epilepsia refractaria durante el periodo de enero del 2009 a diciembre del 2013.

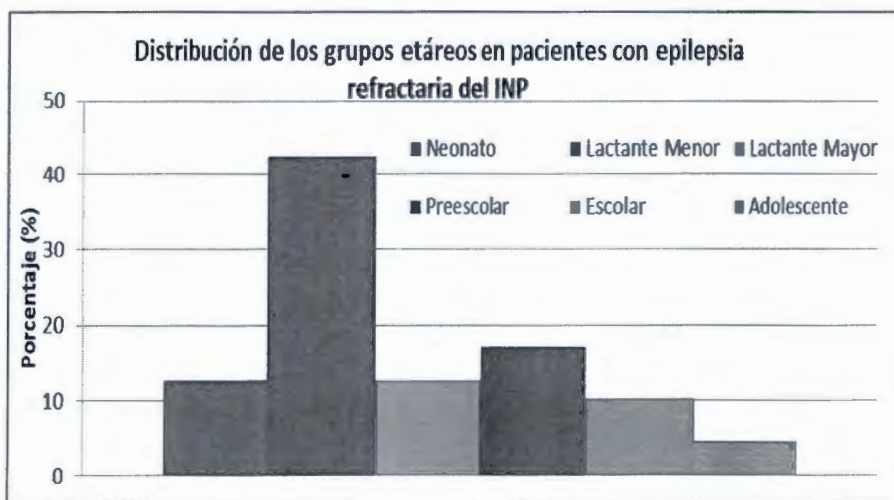


Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.1 Características clínicas de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria

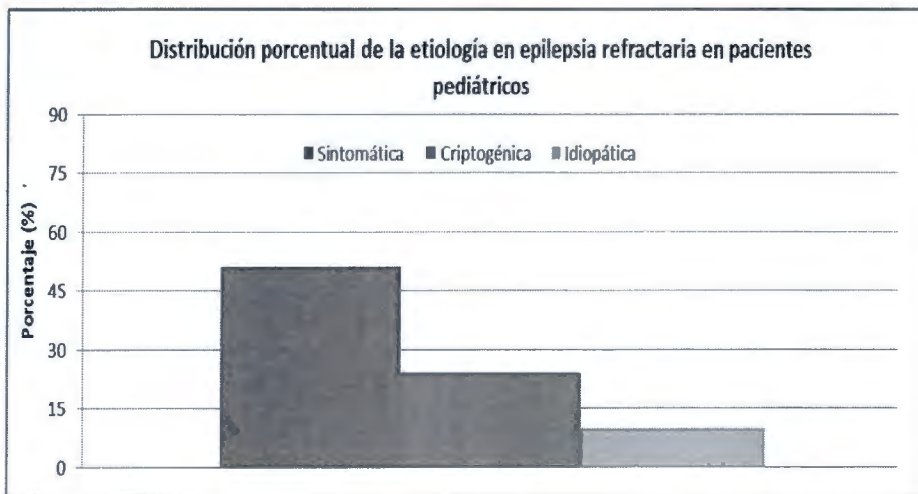
La edad de inicio de las crisis epilépticas en esta población fue en un rango de 1 día de vida hasta los 15 años (2.65 ± 3.63) con predominio del lactante menor en un 42%, seguido por preescolares (17%, Gráfico 3). Cincuenta y tres pacientes presentaron antecedentes heredo-familiares de epilepsia (64%), con un predominio de etiología sintomática en un 59% (n=51), seguido por un 24% de criptogénicos (n=21; Gráfico 4). La etiología de la epilepsia se relacionó con hipoxia (18%, n=16), seguido por la prematuridad (14%, n=12), y disgenesias en un 9% (n=8; Gráfico 5).

Gráfico 3: Distribución de los grupos etáreos en pacientes con epilepsia refractaria del INP.



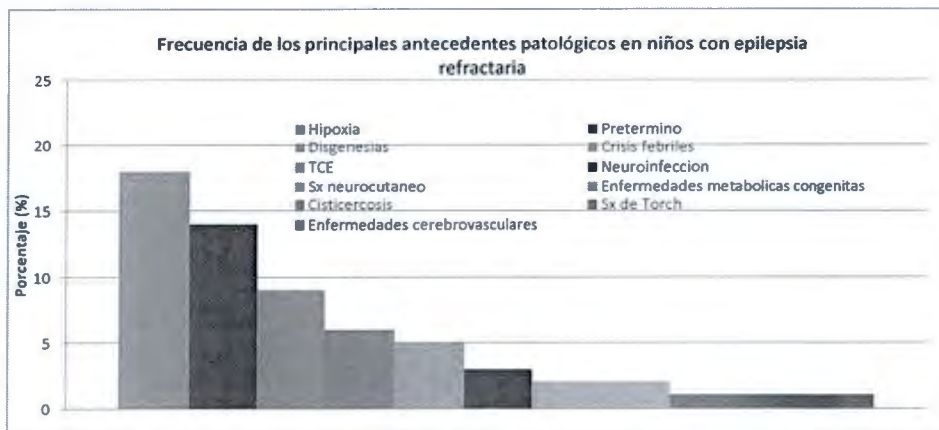
Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 4: Distribución porcentual de la etiología en epilepsia refractaria en paciente pediátrico.



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 5: Frecuencia de los principales antecedentes patológicos en pacientes con epilepsia refractaria.

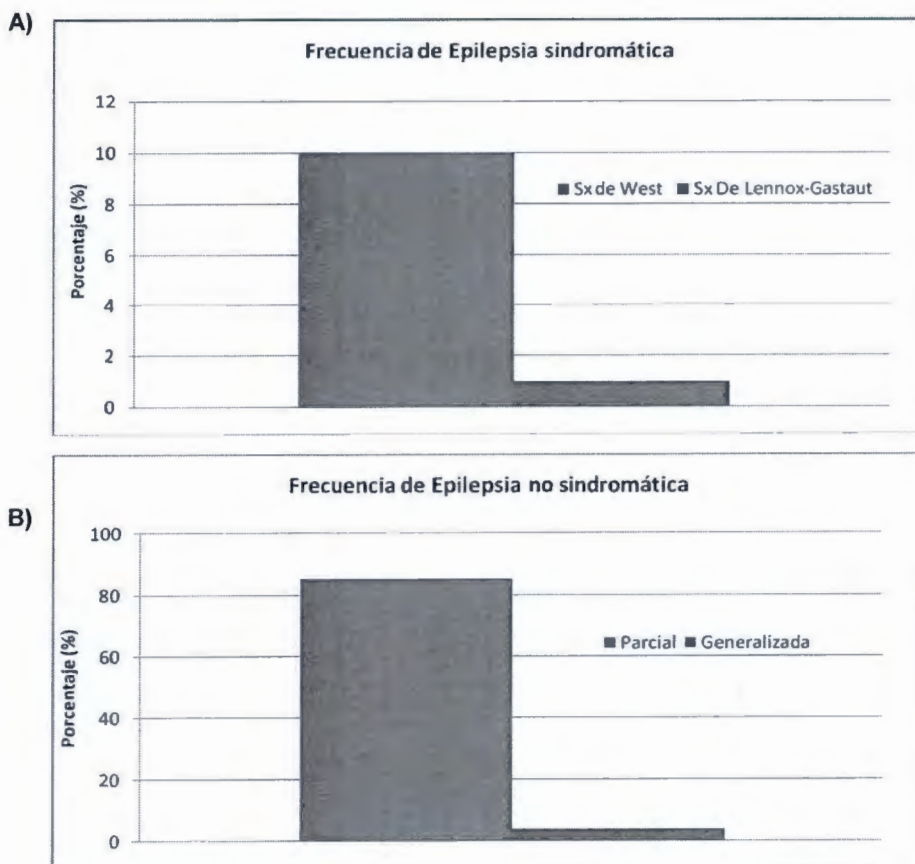


Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.2 Características de los principales tipos de crisis y síndromes epilépticos asociados a epilepsia refractaria.

El tipo de crisis que predominó fueron las crisis parciales (85%, n=74), y el síndrome epiléptico de mayor frecuencia fue el de West (10%; n=9; Gráfico 6).

Gráfico 6: Distribución porcentual de los tipos de epilepsia no sindromática (A) y sindromática (B), en población con epilepsia refractaria.

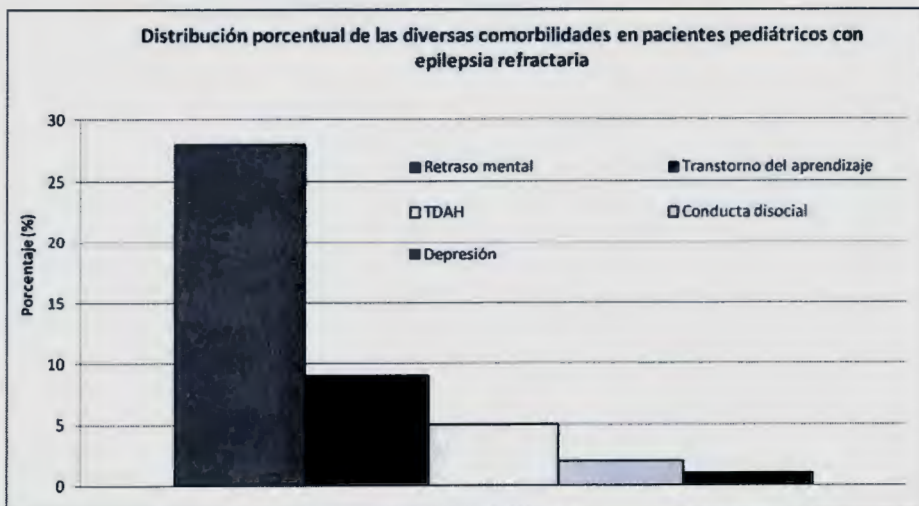


Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.3 Comorbilidades psiquiátricas del paciente pediátrico con epilepsia refractaria.

De 87 pacientes, el desarrollo psicomotor fue anormal en un 72% (n=65). El retraso mental estuvo presente en un 28% (n=24) así como los trastorno del aprendizaje, 9% (n=8; Gráfico 7).

Gráfico 7: Distribución porcentual de las comorbilidades psiquiátricas, en pacientes diagnosticados con epilepsia refractaria.

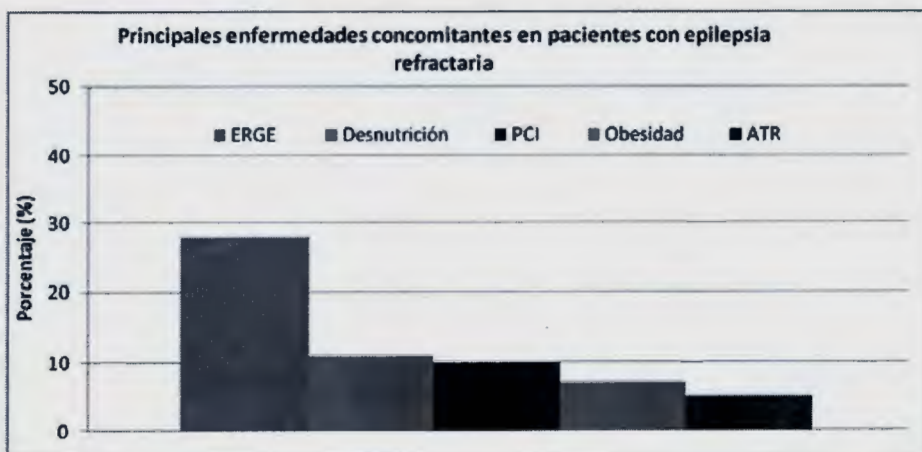


Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.4 Enfermedades concomitantes más frecuentes asociadas a los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria del INP.

Dentro de los pacientes con epilepsia refractaria, la enfermedad de reflujo gastroesofágico (ERGE) se presentó en 28% (n=24%), seguido por desnutrición en 11% (n=10), parálisis cerebral infantil (PCI) en 10% (n=9).

Gráfico 8: Frecuencia de enfermedades concomitantes, en pacientes diagnosticados con epilepsia refractaria.



Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.5 Terapias farmacológicas utilizadas según el tipo de crisis convulsivas y edad.

El tratamiento farmacológico de mayor frecuencia fue la politerapia en un 67% (n=58; Cuadros 6 y 7). El fármaco más frecuente usado en monoterapia para pacientes sindromáticos (Cuadro 6) y no sindromáticos (Cuadro 7) fue el ácido valproico en un 24% (n=21), solo o en combinación (Cuadros 6 y 7), seguido por Oxcarbacepina y Topiramato en un 2% (Cuadro 7).

Cuadro 6: Distribución de fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia sindromática.

Síndrome de West	(%)	n
DFH	1	1
AVP+LEV	1	1
AVP+VGB	7	5
AVP+ETO+LMT	1	1
LEV+TPM+VGB+VAL	1	1
Síndrome de Lennox-Gastaut		
AVP	1	1

Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

Cuadro 7: Distribución de fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia no sindromática.

Epilepsia generalizada	(%)	n
AVP+DFH	1	1
AVP+VGB	1	1
AVP+ETO+LMT	1	1
Epilepsia Parcial		
AVP	23	20
OXZ	2	2
TPM	2	2
VGB	1	1
CBZ	1	1
FNB	1	1
AVP+CBZ	3	3

AVP+DFH	3	3
AVP+FNB	1	1
AVP+LEV	1	1
AVP+OXZ	9	8
AVP+TPM	3	3
AVP+VGB	3	3
DFH+LEV	9	8
FNB+LEV	1	1
LMT+TPM	1	1
LEV+OXZ	1	1
OXZ+TPM	2	2
TPM+VALPROATO	2	2
VGB+VALPROATO	1	1
AVP+DFH+LEV	1	1
AVP+LEV+TPM	3	3
AVP+OXZ+TPM	1	1
AVP+TPM+VGB	1	1
DFH+LMT+TPM	1	1
LEV+TPM+VGB	1	1
LEV+VGB+VALPROATO	1	1

Fuente: Elaboración propia, obtenida de expedientes clínicos del Instituto Nacional de Pediatría.

8.6 Variables de estudio asociadas a la farmacoresistencia en la población de estudio.

En base a las variables estudiadas, se realizaron pruebas estadísticas para establecer asociación mediante X^2 y Fisher la presencia de farmacoresistencia, en los pacientes con control parcial o nulo de las crisis epilépticas de estos. Las comorbilidades se asoció a un incremento de 3.8 veces más, a refractariedad en pacientes con epilepsia, en comparación con niños sin esta característica ($p \leq 0.009$).

Aunque las pruebas estadísticas utilizadas para las variables de tipo de crisis, edad de inicio de crisis, enfermedades concomitantes, desarrollo psicomotor y tipo de terapia presentaron una tendencia para establecer asociación esta no fue significativa estadísticamente con el total de la población estudiada.

Cuadro 8: Determinación de variables asociadas a farmacoresistencia en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

Características	Control nulo	Control parcial	Valor P	OR (IC95%)
Género				
Masculino	15	29	0.94	1.0 (0.4-2.3)
Femenino	15	28		
Antecedentes heredofamiliares				
Si	9	15	0.8	1.17 (0.4-3.2)
No	18	35		
Etiología				
Idiopática-sintomática	20	40	0.7	1.3 (0.4-3.7)
Criptogénica	6	15		
Tipo de crisis				
Parcial	23	51	0.24	0.2 (0.019-2.6)
Generalizada	2	1		
Tipo de síndrome				
Síndrome de West	4	5	1.0	0.3 (0.009-8.5)
Síndrome de Lennox-Gastaut	1	0		
Edad de inicio de crisis convulsiva	3 4	2 3	1	1.1(0.11.11.6)
Comorbilidades				
Si	27	31	0.009*	3.8 (1.4-10.5)
No	6	26		
Enfermedades concomitantes				
Si	32	56	0.5	1.4 (0.5-4.0)
No	6	15		
Desarrollo psicomotor				
Normal	5	13	0.5	0.7 (0.2-2.1)
Anormal	24	41		
Tipo de farmacología				
1	10	20	0.4	0.7(0.3-1.7)
>1	20	27		

IC95 se refiere a que el 95% de las veces que se tome una muestra de 90 niños con 57 como niños con control parcial y 33 con control nulo el OR podrá estar entre 1.4 a 10.5.

9. DISCUSIÓN

En la clínica de epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría en el período del 2009 al 2013 se reportaron 555 casos nuevos de epilepsia, 327 cumplieron criterios de inclusión (58.9%), de los cuales 87 se refieren a un diagnóstico de epilepsia refractaria, lo que corresponden a un 26% de nuestra población, esto es similar a la reportada en la literatura que va de un 28,4% al 37% (4,8). La población de estudio presenta una amplia distribución de edad que abarca desde el período neonatal hasta la adolescencia, (2.65 ± 3.63) sin embargo los lactantes (56%) fueron los más frecuentes al momento de la evaluación, lo cual está acorde con la máxima frecuencia de presentación del fenómeno convulsivo en el primer año de vida (1,5,23).

El lugar de origen de los pacientes en su mayoría provienen del Distrito Federal en un 48%, seguidos del Estado de México 26% y en menos proporción provienen del estado de Guerrero, Michoacán, Hidalgo, Puebla.

La mayoría de los pacientes presentaron crisis parciales en un 85%, lo que es acorde con la literatura internacional, ya que esta es reportada, como el tipo de epilepsia con más prevalencia en edad pediátrica, y es considerada como factor predictor en epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico (15-18), mencionando a su vez el sexo masculino, en donde en nuestra población de estudio guarda un discreto aumento en la proporción en un 51% con respecto al femenino reportando 49% del total de los pacientes, sin ser estadísticamente significativos.

Otro de los factores predictores de epilepsia refractaria analizados se incluyen los antecedentes heredofamiliares, en donde el 36% de los pacientes presentaron los mismos, no se logró encontrar una diferencia significativa en el análisis de asociación sin embargo los resultados sugieren una tendencia por lo que se será importante aumentar la población de estudio para analizar si existe una verdadera diferencia significativa o descartar definitivamente la posible asociación. Esto debido a que estos resultados son similares a otros estudios publicados en la literatura por ejemplo en el

estudio de Alonso-Cerezo *et al* obtuvieron una prevalencia de epilepsia en los familiares de primer y segundo grado de epilépticos refractarios al tratamiento del 34,9% (29) cobrando importancia ya que este grupo de pacientes tienen de dos a cuatro veces mayor riesgo de sufrir epilepsia que el resto de la población (14).

Nosotros observamos que la etiología de la epilepsia en este grupo de pacientes fue de predominio sintomática en un 59%, seguida por la criptogénica 24%. De las causas identificables se mencionan principalmente la hipoxia como primera causa en un 18%, seguido de prematuridad 14%, disgenesias cerebrales 9%, neuroinfección 3% y síndromes neurocutáneos en un 2% similar a otros estudios realizados encontrando que las epilepsias criptogénicas y sintomáticas presentan mayor farmacoresistencia que las idiopáticas (31).

Los síndromes han sido bien reconocidos como predictores de farmacoresistencia como lo demuestran Berg *et al* (7), sin embargo en esta población se determinaron únicamente Síndrome de West en un 10 % y Síndrome de Lenox Gastaut en 1% respectivamente

Dentro de las comorbilidades relacionadas a la refractariedad en epilepsia, se mencionan el retraso mental encontrando que esta fue dentro de las comorbilidades psiquiátricas la más reportada en un 28% de los pacientes, sin embargo si se encontró en un 72% de los pacientes con neurodesarrollo anormal lo cual si se ha relacionado como factor de refractariedad. Esto resulta mayor en comparación a otros estudios realizados donde se ha reportado en un 27% de los pacientes (14). Al analizar otras comorbilidades se encontró pacientes con enfermedad por reflujo gastro-esofágico en un 28%, desnutrición 11%, obesidad 7%, acidosis tubular renal 5%, muy similar a la población pediátrica con epilepsia estudiada por Sánchez *et al* donde encontró comorbilidades destacando la enfermedad de reflujo gastroesofágico (17.8%), seguido por desnutrición (8.3%) y obesidad (5.8%), aunque dichas comorbilidades no destacan como factores predisponentes para epilepsia refractaria sino mas bien pueden ser acompañantes en los pacientes debido a sus patología de fondo.

Como es de esperar por tratarse de pacientes con epilepsia refractaria la literatura reporta uso de politerapia en un amplio rango que va desde 18-86% (32) en nuestro caso encontramos politerapia en un 67% de los pacientes, similar a otros estudios en población con epilepsia refractaria reportando de igual manera 67% de los casos(14).

El ácido valproico fue el fármaco antiepiléptico más utilizado tanto en monoterapia en un 23% como en politerapia, seguido por oxcarbacepina y topiramato, datos que nos sugieren el cambio en la tendencia de los regímenes de prescripción, por el uso de nuevos fármacos antiepilépticos, con menos efectos colaterales, buena disponibilidad y eficacia en los últimos 10 años. Otros estudios en poblaciones similares de epilepsia refractaria describen uso de fármacos antiepilépticos similares a nuestros resultados reportándose ácido valproico y carbamacepina entre los más utilizados (14) y otros donde lo más frecuente en estos pacientes es el uso de levetiracetam, carbamacepina y lamotrigina en mono como en politerapia (33).

Es evidente que a pesar de la utilización de politerapia en estos pacientes, el control de las crisis fue ineficaz. En la literatura no hay evidencia en estudios aleatorizados y controlados de que la politerapia sea superior a la monoterapia para mejorar el control de las crisis (33) lo que si nos hace pensar en la gravedad de la patología y la necesidad de que estos pacientes sean seguidos mediante farmacovigilancia para determinar los efectos adversos que pueden existir por la politerapia, aunque no fue tema de análisis en este estudio.

La presencia de comorbilidades en el paciente epiléptico se asoció a un incremento en el riesgo de refractariedad de 3.8 veces. Cabe mencionar que aunque las pruebas estadísticas utilizadas para las variables de tipo de crisis, edad de inicio de crisis, enfermedades concomitantes, desarrollo psicomotor y tipo de terapia presentaron una tendencia para establecer asociación esta no fue significativa estadísticamente con el total de la población estudiada, por lo que será importante complementar a futuro con un estudio prospectivo que permita analizar de forma independiente cada una de estas variables ya que en este grupo en particular el detectar estos factores predictores permitirá hacer diagnósticos tempranos que permitan dirigirlos a centros especializados de epilepsia considerando otras estrategias terapéuticas ya comentadas, sin dejar de mencionar la importancia de la asesoría que podría brindarse a los padres de los mismos.

10. CONCLUSIONES

El perfil clínico, demográfico y terapéutico del paciente pediátrico con epilepsia refractaria así como sus factores de asociación permiten determinar las necesidades de esta población. Este estudio nos permitió conocer la frecuencia de epilepsia refractaria en el INP, esta nos hace pensar en la importancia de definir a estos pacientes con el fin de detectar de forma temprana los factores predisponentes para farmacoresistencia.

En este estudio se encontró una mayor frecuencia en la presencia de factores predictores, como lo son la historia familiar de epilepsia, la etiología sintomática, la predominancia en crisis parciales, el retraso en el neurodesarrollo, y aunque no fueron estadísticamente significativas con el resto de la población estudiada, muestran una tendencia, estudios prospectivos serán propuestos para definir la relevancia de estas variables en la epilepsia refractaria.

Al reconocer estos factores predisponentes nos llevará a evaluar rápidamente el riesgo de mostrarse refractario a tratamiento médico los cuales posiblemente requieran de estrategias terapéuticas diferentes, ya que no se beneficiaran de adiciones de más fármacos. Por otra parte, la adición de múltiples medicamentos aumenta la posibilidad de interacciones farmacológicas y efectos adversos los cuales en algunos casos tienen consecuencias significativas en la calidad de vida.

La epilepsia refractaria a tratamiento médico es una condición frecuente, por lo que el realizar un diagnóstico temprano de esos pacientes traducirá para ellos un abordaje temprano y efectivo para la toma de decisiones terapéuticas en los mismos, evitando así el uso prolongado de politerapia, que aumenta riesgos en su salud causados por los efectos secundarios de los mismos que a pesar de múltiples combinaciones no logran un control adecuado de crisis en este grupo de pacientes, por lo que diagnosticándolos de forma temprana podremos mejorar la calidad de vida en estos pacientes y en donde el Neurólogo Pediatra tiene un papel fundamental en la selección de los mismos.

REFERENCIAS

1. Kwan P, Brodie M. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? www.thelancet.com/neurology Vol 9 January 2010. Published Online November 13, 2009 DOI:10.1016/S1474- 4422(09)70304-7
2. Weaver D, Pohlmann-Eden B. Pharmacoresistant epilepsy: Unmet needs in solving the puzzle(s). *Epilepsia*, 54(Suppl. S2):80–85, 2013.
3. Kossoff E. Intractable Childhood Epilepsy: Choosing Between the Treatments. *SeminPediatrNeurol* 18:145-149 2011
4. Tellez-Zenteno J, Hernandez-Ronquillo L, Buckley S. A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 55(6):829–834, 2014
5. Ghofrani M. Intractable Epilepsy In Children. *Iran J Child Neurology* Vol4 No3 Nov 2010
6. Weaver D. Design of innovative therapeutics for pharmacoresistant epilepsy: Challenges and needs. *Epilepsia*, 54(Suppl. S2):56–59, 2013
7. Serrano-Castro PJ, Pozo-Muñoz C, Alonso-Morillejo E, Martos-Méndez MJ, Bretones-Nieto B. Factores vinculados a la adhesión al tratamiento en pacientes con epilepsia refractaria y no refractaria. *RevNeurol* 2011; 53: 721-8.
8. Villanueva V. Impacto económico y en calidad de vida de la epilepsia resistente en España: estudio ESPERA. *Neurología*. 2013;28(4):195—204
9. Cendes F. Neuroimaging predictors of AED resistance in new-onset. *Epilepsia*, 52(Suppl. 4):7–9, 2011
10. Pedly TA, Hirano M. Is refractory epilepsy due to genetically determined resistance to antiepileptic drugs? *N Eng J Med* 2003;348:1680-1482.
11. Schmidt D. How reliable is early treatment response in predicting long-term seizure outcome? *Epilepsy Behav* 2007; 10: 588-94.
12. Poolos N. Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy. *Neurology* 2012;78:62–68
13. Malerba A, Ciampa C, De Fazio S, Fattore C, Frassine B, La Neve A, et al. Patterns of prescription of antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy at tertiary referral centers in Italy. *Epilepsy Res* 2010; 91: 273-82.

14. Martínez-Juárez IE, López-Zapata R, Gómez-Arias B, Bravo-Armenta E, Romero-Ocampo L, Estévez-Cruz Z, et al. Epilepsia farmacorresistente: uso de la nueva definición y factores de riesgo relacionados. Estudio en población mexicana de un centro de tercer nivel. *RevNeurol* 2012; 54: 159-66.
15. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445–52.
16. Schmidt D, Gram L. Monotherapy versus polytherapy in epilepsy: a reappraisal. *CNS Drugs* 1995; 3: 194-208.
17. Hauser WA. The natural history of drug resistant epilepsy: epidemiologic considerations. In Theodore WH, ed. *Surgical treatment of epilepsy*. Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 25-8.
18. López-Pisón J, García Oguiza A. Epilepsias refractarias en pediatría. Diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediatr Esp*. 2007
19. Campos BA, Yasuda CL, Castellano G, Bilevicius E, Li LM, Cendes F. (2010) Proton MRS may predict AED response in patients with TLE. *Epilepsia* 51:783–788.
20. Bilevicius E, Yasuda CL, Silva MS, Guerreiro CA, Lopes-Cendes I, Cendes F. (2010) Antiepileptic drug response in temporal lobe epilepsy: a clinical and MRI morphometry study. *Neurology* 75:1695–1701.
21. Cardoso TA, Coan AC, Kobayashi E, Guerreiro CA, Li LM, Cendes F. (2006) Hippocampal abnormalities and seizure recurrence after antiepileptic drug withdrawal. *Neurology* 67:134–136.
22. Kwan P, Arzimanoglou A. 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
23. Pablos-Sánchez T, Oliveros-Leal L, Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Moreno-Villares JM, Simón-De las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *RevNeurol* 2014; 58: 55-62.
24. Zárate Méndez A. Resultados A Mediano Plazo En Epilepsia Refractaria Tratada Mediante Callosotomía. *Arch. Neurocién. (Mex., D.F.)* v.9 n.1 México mar. 2004

25. Reyes Botero G, Santiago Uribe C. Epilepsia refractaria. *Acta NeurolColomb* 2010;26:34-46
26. Suátegui R, Gutiérrez J, Ramos R, Bouchan S, Navarrete H, Ruiz J, Plascencia N, Juari S, León C, Castillo V, Ojeda EA. Características clínicas de la epilepsia de inicio tardío en México al principio de nuevo milenio: 455 casos. *Revista de Investigación Clínica*. 2009. 61:354-363.
27. Hauser AW. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994. 35 (Supl. 2): 1-6.
28. Epilepsy Foundation. 2010. <http://www.epilepsyfoundation.org/>.
29. Alonso-Cerezo C, Herrera-Peco I, Fernández-Millares V, Pastor J, Palacios-Espichan J, HernandoRequejo V, et al. Antecedentes familiares en epilepsias refractarias al tratamiento. *Rev Neurol* 2011; 52: 522-6
30. Ottman R. Analysis of genetically complex epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 10): S7-14.
31. Sánchez Sánchez, O., Ruiz-García, M., et al & Carmona Aparicio, L. (2014). Perfil clínico y farmacoterapéutico de la población con epilepsia parcial en edad pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría. *Acta Universitaria*, 24(NE-2), 80-86. doi:
32. Oun A, Haldre S, Mägi M. Use of antiepileptic drugs in Estonia: an epidemiologic study of adult epilepsy. *Eur J Neurol* 2006; 13: 465-70.
33. Malerba A, Ciampa C, De Fazio S, Fattore C, Frassine B, La Neve A, et al. Patterns of prescription of antiepileptic drugs in patients with refractory epilepsy at tertiary referral centres in Italy. *Epilepsy Res* 2010; 91: 273-82.

12.ANEXOS

12.1 ANEXO A: Definiciones operacionales

Género: Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes.

Edad: Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales.

Procedencia: Origen, principio de donde nace o se deriva algo.

Peso: Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo.

Talla: Estatura o altura de las personas.

Índice Masa Corporal (IMC): El índice de masa corporal (IMC) es una medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo.

Etiología: La etiología (del griego αιτιολογία, "dar una razón de algo" (αίτια "causa" + -λογία) es la ciencia que estudia las causas de las cosas.

EEG: Registro de superficie de la actividad eléctrica de la corteza cerebral. Estudio de gabinete que permite el diagnóstico de epilepsia.

TAC: "Tomografía axial computarizada, conocida por las siglas TAC o por la denominación escáner, es una técnica de diagnóstico utilizada en medicina. Tomografía viene del griego tomos que significa corte o sección y de grafía que significa representación gráfica. Por tanto la tomografía es la obtención de imágenes de cortes o secciones de algún objeto. La palabra axial significa "relativo al eje"". Plano axial es aquel que es perpendicular al eje longitudinal de un cuerpo. La tomografía axial computarizada o TAC, aplicada al estudio del cuerpo humano, obtiene cortes transversales a lo largo de una región concreta del cuerpo (o de todo él). Computarizar significa someter datos al tratamiento de una computadora.

IRM: Imagen por resonancia magnética, o imagen por resonancia magnética nuclear (NMRI, por sus siglas en inglés) es una técnica no invasiva que utiliza la exposición del cuerpo a un campo magnético para obtener información sobre la estructura y composición del cuerpo a analizar. Esta información es procesada por ordenadores y transformada en imágenes del interior de lo que se ha analizado.

Diagnóstico: Arte o acto de conocer la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de sus síntomas y signos.

Desarrollo psicomotor: Patrón de desarrollo de habilidades motoras y psíquicas del ser humano.

Grado Escolar: Se refiere a cada una de las etapas en que se divide un nivel educativo. A cada grado corresponde un conjunto de conocimientos.

Control absoluto de las crisis: Ausencia de crisis de tipo epiléptico debido a la administración de fármacos antiepilépticos.

Control parcial de las crisis: Reducción del 50% o más de las crisis de tipo epiléptico debido a la administración de fármacos antiepilépticos.

No control de las crisis: Ausencia de cambios en manifestación de crisis de tipo epiléptico debido a la administración de fármacos antiepilépticos.

Epilepsia Farmacorresistente: Epilepsia que no responde al uso de uno o dos fármacos antiepilépticos de primera elección con la máxima dosis tolerada (ya sea monoterapia o en combinación), en un periodo comprendido de seis meses.

Co-morbilidades psiquiátricas: Presencia concomitante o coexistencia de dos entidades médicas diferentes que se presentan al mismo tiempo en un individuo.

Enfermedades Concomitantes: Patologías de etiología y semiología diversa

diagnosticas a la par de algún tipo de crisis ó síndrome epiléptico. En este estudio las enfermedades concomitantes a determinar son: asma, atrofia tubular renal (ATR), desnutrición, parálisis cerebral infantil (PCI), enfermedad reflujo gastroesofágico (ERGE), y obesidad.

12.2 Anexo B

INVESTIGADOR:	FECHA DE REGISTRO (dd/mm/aa):	No. Sujeto	
EXPEDIENTE No:	INICIALES DEL PACIENTE (NPM):		
DATOS GENERALES DEL PACIENTE			
Paciente: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>			
Fecha de nacimiento (dd/mm/aa): _____ Nivel socio económico: N X 1 2 3 4 5 6			
Fecha de evaluación (dd/mm/aa): _____			
Procedencia (Entidad Federativa): _____			
Residencia (Entidad Federativa): _____ Peso: _____ Kg Talla: _____ cm			
Antecedentes heredo-familiares de epilepsia: SI <input type="checkbox"/> ¿Quién? _____ NO <input type="checkbox"/> NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/>			
Antecedentes personales patológicos:			
No tiene <input type="checkbox"/> Pre-término <input type="checkbox"/> Hipoxia <input type="checkbox"/> Neuroinfección <input type="checkbox"/> Crisis febriles <input type="checkbox"/> Disgenesias <input type="checkbox"/>			
Cisticercosis <input type="checkbox"/> Sx Torch <input type="checkbox"/> Sx Neurocutáneos <input type="checkbox"/> Enf Cerebrovascular <input type="checkbox"/> Neoplasia <input type="checkbox"/> TCE <input type="checkbox"/>			
Sépsis <input type="checkbox"/> Enf metabólicas congénitas <input type="checkbox"/>			
Apgar <input type="checkbox"/> Valor _____			
Otras <input type="checkbox"/> _____			
<small>TCE= trauma craneoencefálico; Sx= Síndrome; Enf = enfermedad</small>			
Etiología			
No especificado <input type="checkbox"/> Idiopática <input type="checkbox"/> Criptogénica <input type="checkbox"/> Sintomática <input type="checkbox"/>			
HALLAZGOS CLÍNICOS DE DIAGNÓSTICO (DX)		Año de estudio: _____ (aaaaa)	
Edad primer crisis convulsiva	EDAD (aa/mm) _____	SE DESCONOCE <input type="checkbox"/> NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/>	
Edad al inicio del tx	EDAD (aa/mm) _____	SE DESCONOCE <input type="checkbox"/> NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/>	
Tipo de crisis referida al primer Dx en el			
ESTUDIOS AL DX			
EEG INICIAL	NORMAL <input type="checkbox"/>	ANORMAL <input type="checkbox"/>	NO SE HIZO <input type="checkbox"/> _____
EEG ÚLTIMO	NORMAL <input type="checkbox"/>	ANORMAL <input type="checkbox"/>	NO SE HIZO <input type="checkbox"/> _____
TAC	NORMAL <input type="checkbox"/>	ANORMAL <input type="checkbox"/>	NO SE HIZO <input type="checkbox"/> _____
IRM	NORMAL <input type="checkbox"/>	ANORMAL <input type="checkbox"/>	NO SE HIZO <input type="checkbox"/> _____
OTROS	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>	¿CUALES? _____
<small>EEG= Electroencefalograma; TAC= Tomografía axial computarizada; IRM= Imagen por resonancia magnética; PET= Tomografía por emisión de positrones; PEATC= Potenciales evocados auditivos de tronco cerebral; PEV= Potenciales evocados visuales; PESSE= Potenciales evocados somatosensoriales</small>			

DATOS DE TRATAMIENTO (TX)		Año de estudio: _____ (aaaa)	
Tx inicial			
Dosis Tx inicial			
Fecha del Tx inicial dd/mm/aa			
Tx último			
Dosis Tx último			
Fecha del Tx último dd/mm/aa			
Otros FAE's (utilizados durante la enfermedad)			
Tipo de Terapia con FAE	Monoterapia <input type="checkbox"/>	Politerapia <input type="checkbox"/>	
Control de las crisis	ABSOLUTO <input type="checkbox"/> <small>(Ausencia de crisis)</small>	PARCIAL <input type="checkbox"/> <small>(50% Disminución de crisis)</small>	NO CONTROL <input type="checkbox"/> <small>(Sin cambio)</small>
Otros fármacos (No FAE)	_____		
Usados en el año de estudio (grupo)	_____		
Niveles Séricos de FAE	SI <input type="checkbox"/> ¿Cuáles? _____ NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/>		
Desarrollo Psicomotor < 6 años	NORMAL <input type="checkbox"/> ANORMAL <input type="checkbox"/> NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/>		
Asistencia escolar:	NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/> NO APLICA <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> GRADO ESCOLAR _____		
Tipo de escuela:	REGULAR <input type="checkbox"/> ADAPTACIONES CURRICULARES <input type="checkbox"/> ESPECIAL <input type="checkbox"/> NO APLICA <input type="checkbox"/> NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/>		
Aprovechamiento escolar	BUENO <input type="checkbox"/> REGULAR <input type="checkbox"/> MALO <input type="checkbox"/> REPROBO <input type="checkbox"/> NO CONSIGNADO <input type="checkbox"/> NO APLICA <input type="checkbox"/>		
COMORBILIDADES PSIQUIÁTRICAS ACTUALES	DEPRESIÓN <input type="checkbox"/> T ANSIEDAD <input type="checkbox"/> T OPOSICIONISTA DESAFIANTE <input type="checkbox"/> TDAH <input type="checkbox"/> CONDUCTA DISOCIAL <input type="checkbox"/> T PSICÓTICO <input type="checkbox"/> T APRENDIZAJE <input type="checkbox"/> RETRASO MENTAL <input type="checkbox"/> T AUTISTA <input type="checkbox"/> OTRAS <input type="checkbox"/> NO TIENE <input type="checkbox"/>		
ENFERMEDADES CONCOMINANTES	ASMA <input type="checkbox"/> ATR <input type="checkbox"/> DESNUTRICIÓN <input type="checkbox"/> PCI <input type="checkbox"/> ERGE <input type="checkbox"/> OBESIDAD <input type="checkbox"/> OTRAS <input type="checkbox"/> <small>ATR= atrofia tubular renal; PCI= parálisis cerebral infantil; ERGE= enfermedad reflujo gastroesofágico.</small>		
Capturo: _____	Verifico: _____		
Firma y Fecha	Firma y Fecha		