

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN Y LA EPILEPSIA
REFRACTARIA AL TRATAMIENTO EN LA CONSULTA EXTERNA DE NEUROLOGÍA
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL REGIONAL TLALNEPANTLA”**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y MUNICIPIOS
HOSPITAL REGIONAL TLALNEPANTLA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA**

PRESENTA:

M. C. JOSÉ REFUGIO MARTÍNEZ RODRÍGUEZ

DIRECTOR

ESP. EN P. DIANA LUGO VILLA

REVISORES:

E. EN PED. MARCO ANTONIO ACOSTA TOVAR

E. EN PED. CLAUDIA JIMENEZ VARGAS

E. EN PED. MARIA BELEN LOPEZ COLIN

M. EN I.C. GRACIELA CONTRWERAS JIMENEZ

TOLUCA ESTADO DE MEXICO; 2022

TÍTULO

“RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN Y LA EPILEPSIA REFRACTARIA AL TRATAMIENTO EN LA CONSULTA EXTERNA DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL REGIONAL TLALNEPANTLA”

ÍNDICE

TÍTULO	1
RESUMEN	5
ANTECEDENTES	7
DEFINICIÓN DE EPILEPSIA.....	7
CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS	8
EPIDEMIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS.....	10
EPIDEMIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.....	12
ETIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS POR EDAD	15
FACTORES DE RIESGO PARA LAS EPILEPSIAS	16
FISIOPATOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS	18
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS EPILEPSIAS.....	20
TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS.....	21
EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE O REFRACTARIA AL TRATAMIENTO...	27
TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN	30
FISIOPATOLOGÍA DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN	34
TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN Y EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS	37
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
JUSTIFICACIÓN.....	40
HIPÓTESIS	41
HIPÓTESIS NULA.....	41
HIPÓTESIS DE TRABAJO	41
OBJETIVOS	42
OBJETIVO GENERAL.....	42
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	42

MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
IMPLICACIONES ÉTICAS	48
RESULTADOS.....	52
Análisis descriptivo	52
Análisis inferencial	62
DISCUSIÓN	64
CONCLUSIONES.....	54
RECOMENDACIONES	66
REFERENCIAS.....	67
ANEXOS	77
CONSENTIMIENTO INFORMADO	77
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	78
CUESTIONARIO DE CONDUCTA DE CONNERS PARA PADRES	79

RESUMEN

Antecedentes: además de las crisis, los pacientes con epilepsia refractaria experimentan múltiples problemas cognitivos, conductuales y emocionales, siendo la atención deficiente o el trastorno por déficit de atención con hiperactividad de los más frecuentes. No obstante, la relación entre ambos trastornos ha sido escasamente evaluada. **Objetivo:** evaluar la relación entre el TDA y la epilepsia refractaria al tratamiento en la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Regional Tlalnepantla. **Material y Métodos:** se realizó un estudio prospectivo, transversal, con pacientes entre 6 y 11 años, con diagnóstico de epilepsia, bajo seguimiento por los últimos 12 meses. **Resultados:** participaron 74 pacientes, con una mediana de 8 años, donde la comorbilidad más frecuente fue la discapacidad intelectual (17.6 %). La media de edad de inicio y de diagnóstico fueron de 5.1 ± 3.1 y 5.4 ± 3.1 años, respectivamente; el número de crisis por año fue de 5.0 ± 6.6 , con un máximo de 30. La epilepsia refractaria se presentó en 24 pacientes (32.4 %) y el TDAH en 23 (31.1 %). La asociación entre la presencia de epilepsia refractaria al tratamiento y la presencia de TDAH fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$), mientras que el análisis de regresión arrojó que los factores que tuvieron una influencia en la presencia del TDAH fueron el sexo masculino ($p = 0.21$), el tipo de crisis y la presencia de epilepsia refractaria ($p = 0.001$), respectivamente. **Conclusiones:** la presencia de epilepsia refractaria al tratamiento mostró tener una influencia en la presencia de TDAH.

Palabras clave: epilepsia refractaria, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, Neurología pediátrica, fármacos antiepilépticos.

ABSTRACT

Background: in addition to seizures, patients with refractory epilepsy experience multiple cognitive, behavioral, and emotional problems, with poor attention or attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) being the most frequent. However, the relationship between the two disorders has been poorly evaluated. **Objective:** to evaluate the relationship between ADHD and epilepsy refractory to treatment in the pediatric neurology outpatient clinic of the Tlalnepantla Regional Hospital. **Material and Methods:** a prospective, cross-sectional study was carried out, with patients between 6 and 11 years old, with a diagnosis of epilepsy, under follow-up for the last 12 months. **Results:** 74 patients participated, with a median of 8 years, where the most frequent comorbidity was intellectual disability (17.6%). The mean age of onset and diagnosis were 5.1 ± 3.1 and 5.4 ± 3.1 years, respectively; the number of seizures per year was 5.0 ± 6.6 , with a maximum of 30. Refractory epilepsy occurred in 24 patients (32.4%) and ADHD in 23 (31.1%). The association between the presence of epilepsy refractory to treatment and the presence of ADHD was statistically significant ($p < 0.001$), while the regression analysis showed that the factors that had an influence on the presence of ADHD were male sex ($p = 0.21$), the type of seizure and the presence of refractory epilepsy ($p = 0.001$), respectively. **Conclusions:** the presence of epilepsy refractory to treatment was shown to have an influence on the presence of ADHD.

Keywords: refractory epilepsy, attention deficit hyperactivity disorder, pediatric neurology, antiepileptic drugs.

ANTECEDENTES

DEFINICIÓN DE EPILEPSIA

La epilepsia se define como una sola convulsión que dura más de 5 minutos, dos convulsiones no provocadas que ocurren con más de 24 h de diferencia; una sola convulsión no provocada si el riesgo de recurrencia es alto (es decir, mayor al 60 % en los próximos 10 años) o varias convulsiones sin volver a la plena conciencia entre las convulsiones ⁽¹⁾.

Una convulsión epiléptica es una ocurrencia transitoria de signos y síntomas debido a una actividad neuronal anormal excesiva o asincrónica en el cerebro. Hay muchos tipos diferentes de convulsiones, y pueden ser parciales o generalizadas. Las convulsiones parciales son el tipo de convulsión más común en adultos. En una convulsión parcial, se cree que un área de la corteza se activa inicialmente y puede manifestarse a través de síntomas simples como un fenómeno motor o sensorial. Estas convulsiones parciales pueden generalizarse rápidamente. Las convulsiones generalizadas resultan de la activación cortical difusa al inicio de la convulsión. El tipo de crisis más común en adultos son las crisis de inicio parcial con generalización secundaria rápida ⁽¹⁾.

Las convulsiones parciales complejas o las convulsiones con características discognitivas se asocian con un estado consciente o alteración del estado de alerta. Estos pueden tener manifestaciones motoras mínimas, como movimientos de los labios o movimientos de las extremidades pequeñas, pero pueden presentarse solo como un estado de confusión ⁽¹⁾.

La Liga Internacional contra la Epilepsia (por sus siglas en inglés: ILAE) también ha reflexionado sobre la cuestión de si una sola convulsión puede considerarse epilepsia y concluyó que puede hacerlo si hay una probabilidad superior al 60 % de otra convulsión. Debido a un riesgo conferido por la presencia de picos de EEG o una etiología estructural importante ⁽²⁾.

La ILAE definió recientemente el estado epiléptico como una condición que resulta de la falla de los mecanismos responsables en la terminación de una convulsión o del inicio de mecanismos que conducen a convulsiones anormales y prolongadas (por un período de tiempo de 5 minutos o más). Es una afección que puede tener

consecuencias a largo plazo (especialmente si su duración es superior a 30 minutos), incluida la muerte neuronal, la lesión neuronal y la alteración de las redes neuronales, según el tipo y la duración de las convulsiones ⁽³⁾.

Las convulsiones febriles se definen como convulsiones críticas que ocurren en niños de entre 1 mes y 6 años, con un aumento de temperatura superior a 38 °C y sin signos de enfermedad infecciosa del sistema nervioso central (SNC) ⁽³⁾.

La epilepsia se considera resuelta para las personas que tuvieron un síndrome de epilepsia dependiente de la edad pero que han pasado la edad aplicable y están libres de ataques. En otros casos de epilepsia, para aquellos que han estado libre de ataques durante los últimos 10 años, sin medicación durante los últimos 5 años ⁽¹⁾.

CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS

En 2017, la ILAE actualizó la clasificación y la terminología de las crisis y la epilepsia, este nuevo esquema incorpora avances en la comprensión de las epilepsias ⁽⁴⁻⁶⁾.

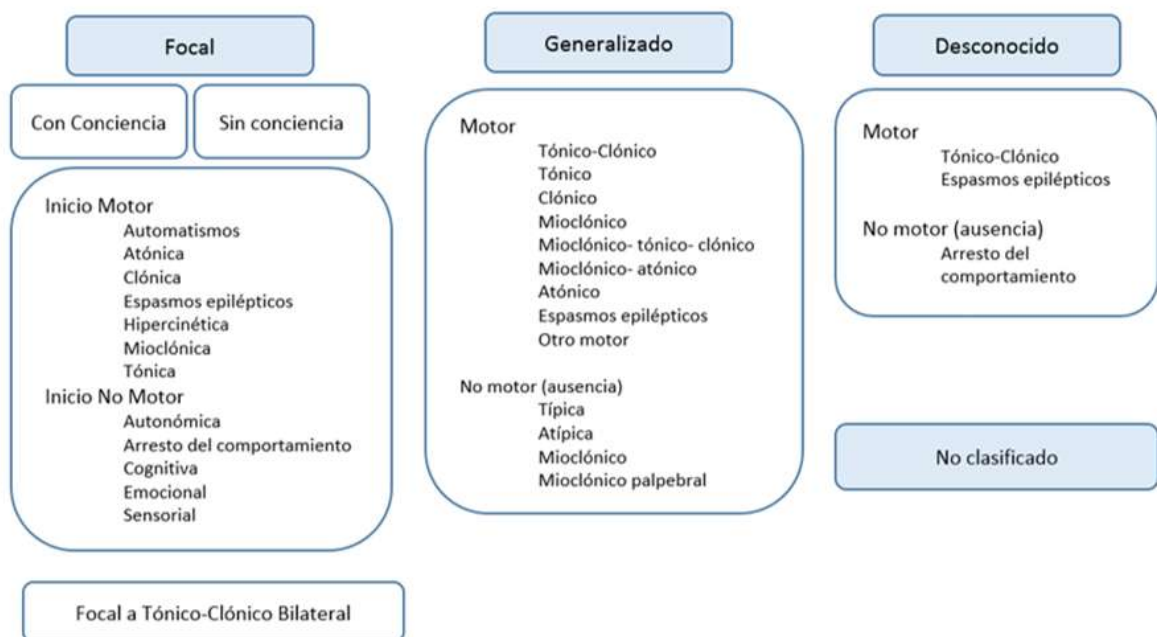
Se trata de una clasificación multinivel que pretende ser aplicable en distintos contextos clínicos y la ILAE considera que se debe procurar hacer un diagnóstico en los tres niveles además de determinar la etiología de la epilepsia en cada individuo ⁽⁵⁾.

Primer nivel, sobre el tipo de crisis epiléptica. Se asume que el médico ha establecido el diagnóstico definitivo de crisis epilépticas y no se trata de un algoritmo diagnóstico para distinguir entre los eventos epilépticos y los no epilépticos. Se clasifican en función de su origen estructural, origen focal, generalizado o desconocido. *Segundo nivel*, sobre el tipo de epilepsia. Para este segundo apartado se mantiene la clasificación 2014 de epilepsias focales y generalizadas, se incluye una nueva categoría de epilepsia combinada focal y generalizada, y también se incluye una categoría desconocida. Muchos casos de epilepsia incluirán varios tipos de crisis epilépticas. *Tercer nivel*, sobre el diagnóstico de un síndrome epiléptico (*epilepsia sindromática*).

Se trata de un conjunto de características que se incluyen crisis epilépticas y rasgos electroencefalográficos y de imagen que tienden a ocurrir de forma conjunta. Para la clasificación en este nivel se deben conocer las características clínicas y

electroencefalográficas que permiten el reconocimiento de síndromes electroclínicos específicos por edad. Algunos síndromes epilépticos bien reconocidos son la epilepsia de ausencia de la infancia, el Síndrome de West o el Síndrome de Dravet; sin embargo no se ha establecido una clasificación formal de los síndromes por la ILAE (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**) ⁽⁷⁾. Estos niveles de clasificación deben siempre explorar etiologías específicas de las crisis epilépticas y la presencia de comorbilidades en los pacientes (Figura 2).

Figura 1. Segundo nivel de clasificación de las crisis epilépticas.



Fuente: Tomado de ILAE, 2017 ⁽⁶⁾

Figura 2. Niveles de clasificación de epilepsia. Tomado de ILAE, 2017 ⁽⁵⁾



Fuente: Tomado de ILAE, 2017 ⁽⁵⁾

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS

Se estima que la epilepsia afecta a más de 65 millones de personas en todo el mundo, tiene mayor incidencia en hombres que en mujeres, hasta en dos tercios de todos los casos se trata de una epilepsia de tipo focal, y se sabe que esta entidad nosológica afecta principalmente a la población infantil, alcanzando su pico máximo durante el primer año de vida (8,9).

La epilepsia tiene una distribución bimodal con dos picos: en lactantes menores de 1 año y en personas mayores de edad (> 50 años). En las personas mayores, la incidencia aumenta de forma proporcional a la edad y la mayor incidencia se da en los mayores de 70 años ^(7,10).

En países de altos ingresos la incidencia de epilepsia es consistente en diferentes regiones, siendo de alrededor de 50 casos por cada 100 000 personas por año (7,10); mientras que la incidencia es mayor en los países de bajos ingresos, generalmente es superior a 80-100 casos por cada 100 000 personas por año. Se ha observado que un sistema de servicios de salud deficiente, una inadecuada higiene, un saneamiento básico deficiente y un mayor riesgo de infecciones y lesiones cerebrales traumáticas pueden contribuir al aumento en la incidencia ^(11,12). La incidencia aumenta en las poblaciones socioeconómicas más bajas, y la prevalencia en América Latina y el Caribe es de 17.8 por cada 1 000 personas ⁽⁹⁾.

En Italia, la incidencia de epilepsia es de 48.35 casos por cada 100 000 personas por año y es comparable con los datos registrados en otros países industrializados, donde el pico de incidencia ocurre en los menores de 15 años (50.14 casos por cada 100 000 personas por año) y especialmente en el primer año de vida con una incidencia de 92.8 por cada 100,000 personas por año. A este respecto, debe tenerse en cuenta que el sistema nervioso central (SNC) inmaduro del niño es más susceptible a las convulsiones y al mismo tiempo refractario a las consecuencias de un ataque agudo ⁽¹³⁾.

En Estados Unidos, la incidencia anual de epilepsia en niños oscila entre 41-187 por cada 100 000 niños. Cada año cerca de 150 000 niños y adolescentes experimentan su primera convulsión no provocada y aproximadamente 30 000 de ellos son diagnosticados con epilepsia ⁽¹³⁾. Un estudio estimó que la prevalencia general es de 6.8 por cada 1 000 niños y la incidencia es de 104 por cada 100 000 niños ⁽¹⁴⁾.

Independientemente de la ubicación geográfica, la prevalencia global de epilepsia suele ser entre 4 y 12 por cada 1 000 personas ⁽¹⁵⁾, mientras que la prevalencia ajustada por edad varía de 2.2-41 por cada 1 000 personas, según el país ⁽⁹⁾.

La mortalidad prematura en personas con epilepsia plantea un gran problema de salud pública ya que algunas muertes son prevenibles. Las comorbilidades son la causa más importante de muerte, particularmente poco después del diagnóstico ⁽¹⁶⁾.

La tasa de mortalidad en las personas afectadas por epilepsia es de 2 a 4 veces mayor que el resto de la población y de 5 a 10 veces mayor en los niños ⁽¹⁷⁾.

Al igual que la incidencia y prevalencia, la mortalidad por epilepsia en los países de bajos ingresos es en general más alta que en los países de altos ingresos, pero sus causas difieren ⁽¹⁸⁾. Las muertes por causas externas (v. gr., accidentes) parecen ser más frecuentes en países de bajos ingresos que en países de altos ingresos; hasta un tercio de todas las muertes prematuras son directas (v. gr., estado epiléptico, lesiones, muerte súbita inesperada en la epilepsia (MSIE) y el resto indirectas (v. gr., neumonía por aspiración, suicidio, ahogamiento) atribuibles a la epilepsia ⁽¹⁹⁾.

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

sino con la discapacidad neurológica preexistente. Este aumento de riesgo es una consecuencia de la presencia de alteraciones neurometabólicas letales, complicaciones sistémicas (consecuencia de la neuro-discapacidad) o muerte directamente relacionada con las crisis epilépticas, en este último se incluye la MSIE, cuya mortalidad es de aproximadamente 1.1–2 casos / 10,000 niños por año (17) y que representa la causa más común de muerte relacionada con la epilepsia en los niños en quienes las tasas globales de mortalidad son entre 2.7 y 6.9 muertes por 1 000 niños cada año y la probabilidad de que esto ocurra aumenta si la epilepsia persiste hasta la edad de adultos jóvenes ^(17,20).

En los países de altos ingresos, más de dos tercios de las personas con epilepsia logran una remisión a largo plazo, generalmente poco después del diagnóstico. El buen pronóstico general a menudo se atribuye al uso generalizado de medicamentos antiepilépticos. Muchas personas en países de bajos ingresos entran en remisión a largo plazo sin medicación, lo que respalda la sugerencia de que el pronóstico en algunos es independiente de los medicamentos ⁽²¹⁾.

En México, la incidencia de epilepsia se reporta en 400 a 800 por cada 100 000 niños, con una prevalencia estimada de entre 349-680 por cada 100 000 habitantes en la población general y entre 180 a 400 por cada 100 000 habitantes en la población infantil. Es considerada dentro de las principales enfermedades vinculadas a la mortalidad por enfermedades no infecciosas de la población infantil en México ⁽²²⁾.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA

La edad pediátrica es el periodo donde hay una mayor incidencia y prevalencia de epilepsia. Por lo tanto, se presentan algunos síndromes electroclínicos en estas etapas:

Periodo neonatal

- Epilepsia neonatal familiar benigna: tiene una incidencia de 14.4 por 100,000 recién nacidos vivos, sin predominio de sexo. Se inicia entre el segundo y quinto día de vida extrauterina, en recién nacidos sanos con historia familiar de crisis neonatales, sin factores precipitantes. Son crisis clónicas o tónicas

breves, de 1–2 min, con una frecuencia de 20-30 crisis por día, se presentan durante el sueño o al despertar (23). 11 % presenta crisis febriles y un 7 % desarrolla problemas de aprendizaje. Excepcionalmente evolucionan a una encefalopatía epiléptica fármaco-resistente (24).

- Síndrome de Ohtahara: es la encefalopatía epiléptica dependiente de la edad más precoz y menos frecuente, debutando entre los 2 y 10 meses de vida. Las crisis se dan por espasmos tónicos frecuentes, aislados o continuos de hasta 10 segundos de duración, que ocurren tanto en el sueño como en la vigilia (23).

Lactantes

- Epilepsia de la infancia (lactante) con crisis focales migratorias: es un síndrome poco frecuente, representando el 7 % de las epilepsias mioclónicas y el 2 % de las epilepsias que afectan a menores de 3 años (25). Debuta antes de los 6 meses y evoluciona hacia crisis focales subcontinuas que migran de una región a otra de la corteza cerebral, se asocia a un importante deterioro cognitivo y neurológico (23).
- Síndrome de West: afecta a 1 de cada 4 000-6 000 niños (25). Del 7 – 13 % de los casos es secundario a esclerosis tuberosa, este se define por la tríada de espasmos infantiles, retraso/deterioro del desarrollo e hipsarritmia. Las crisis son contracciones axiales breves y bruscas, que duran entre 0.2 a 2 segundos (23).
- Síndrome de Dravet o epilepsia mioclónica grave del lactante: su incidencia es de 1 por cada 30 000–40 000 niños por año. Representa el 5 % de las epilepsias que debutan en el primer año de vida. Se caracteriza por crisis polimorfas y resistentes a tratamiento, asociadas a la instalación progresiva de trastornos cognitivos y de la personalidad (23).

Niñez

El 17.2 % de todas las epilepsias se inician entre los 3 y 6 años y el 17.7 % entre los 7 y 11 años, son las más frecuentes en nuestro entorno (26):

- Epilepsia benigna con puntas centrotemporales o epilepsia rolándica: Es la epilepsia más frecuente en la edad escolar, constituye el 15 % de estas. Inicia entre los 3 y 14 años (75 % entre los 5-10 años). Desaparece en la segunda

década de la vida. Las crisis son breves, focales motoras, hemifaciales, con síntomas somatosensoriales, con preservación de la conciencia, a veces con arresto del lenguaje y salivación abundante, generalmente fáciles de controlar y con tendencia a desaparecer. Un 75 % ocurre durante el sueño y al despertar y un 10 % en vigilia ^(23,26).

- Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (Tipo Gastaut): representa el 4 % de todas las epilepsias benignas y el 0.38 % del total de las epilepsias en edad pediátrica. Inicia a los 8 años, las crisis son frecuentes, diurnas y con componentes visuales, en un 25 % presentan cefalea postictal (23,26).
- Epilepsia con ausencias mioclónicas: constituye el 4-5 % de todas las epilepsias. Se inicia entre los 4 y 9 años con crisis de ausencia, mioclonías rítmicas bilaterales y difusas de intensidad grave, con duración entre 10 - 60 segundos, frecuentes y diarias ^(23,26).
- Síndrome de Lennox-Gastaut: representa el 2-3 % de las epilepsias en los niños. Su presentación es antes del segundo año de vida, se caracteriza por múltiples tipos de crisis, déficit o regresión cognitiva y un patrón EEG típico ^(23,26).
- Epilepsia tipo ausencia de la niñez o picnolepsia: es una epilepsia generalizada primaria que corresponde entre el 10-15 % de las epilepsias en edad escolar. Inicia entre los 3-13 años, es más frecuente en niñas. Presenta crisis de ausencia típicas, frecuentes, caracterizadas por una desconexión que dura segundos, sin pérdida de la postura, mirada fija, a veces asociadas a apertura rápida de los párpados, succión, automatismos de manos, de término abrupto y sin síntomas postictales ^(23,26).

Adolescencia

- Epilepsia de ausencia juvenil: se inicia entre los 5-20 años, el 70 % de los casos se presenta entre los 10-13 años. Predominan las crisis de ausencia típicas. Aunque menos frecuentes que en ausencias de la niñez (1-10 crisis por día) ⁽²³⁾.
- epilepsia mioclónica juvenil o síndrome de Janz: corresponde a 5-10 % de todas las epilepsias. Con una incidencia de 5 a 10 por cada 10 000 niños por

año, el 78 % se presenta en la adolescencia. Es ligeramente más frecuente en mujeres que en hombres, sin diferencias raciales. Se caracteriza por crisis mioclónicas (100 %), generalizadas, bruscas, de predominio en hombros y manos, aisladas o en salvas, que son más frecuentes al despertar ⁽²³⁾.

ETIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS POR EDAD

Las principales causas de epilepsia y crisis epilépticas en neonatos incluyen: los efectos de la encefalopatía hipóxico-isquémica, la presencia de infecciones sistémicas o del sistema nervioso central, alteraciones del balance hidroelectrolítico, déficit de vitamina B6, errores congénitos del metabolismo, hemorragia o malformaciones del sistema nervioso central ⁽²⁷⁾.

En lactantes y niños se agrega además la fiebre y las intoxicaciones como las principales causas; mientras que en adultos las crisis epilépticas se asocian principalmente a la supresión del efecto de los FAE, a la presencia de neoplasias y a eventos de traumatismo craneoencefálico ⁽²⁸⁾ (Tabla 1).

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

Grupo de edad	Etiología
Neonatos	<ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía hipóxico-isquémica • Infección sistémica o del sistema nervioso central • Alteraciones hidroelectrolíticas • Déficit de piridoxina • Errores congénitos del metabolismo • Hemorragia cerebral • Malformaciones del sistema nervioso central
Lactantes y niños	<ul style="list-style-type: none"> • Fiebre • Infección sistémica y del sistema nervioso central • Alteraciones hidroelectrolíticas • Intoxicaciones • Epilepsia

Adolescentes	<ul style="list-style-type: none"> • Supresión o niveles bajos de FAE*, en niños con diagnóstico de epilepsia • Traumatismo craneal • Neoplasias • Epilepsia
*FAE: fármacos antiepilépticos	

Fuente: Tomado de Huff, 2020. ⁽²⁷⁾

FACTORES DE RIESGO PARA LAS EPILEPSIAS

Los factores de riesgo varían según el grupo de edad. Las malformaciones del desarrollo cerebral generalmente están presentes en la epilepsia que se desarrolla en los niños. La epilepsia asociada con traumatismos cráneoencefálicos, infecciones del SNC, enfermedades cerebrovasculares, tanto embólicos como hemorrágicos, neoplasias malignas del SNC, particularmente tumores corticales, como gliomas y lesiones metastásicas, enfermedad de Alzheimer y otras condiciones neurodegenerativas ⁽²⁹⁾.

Sin embargo, la relación entre la epilepsia y otras afecciones, como las enfermedades subcorticales de la sustancia blanca, afecciones desmielinizantes y ciertas afecciones psiquiátricas (es decir, depresión y esquizofrenia), no se han caracterizado suficientemente. La enfermedad cerebrovascular es el factor de riesgo más común en las personas mayores. La ubicación geográfica es importante porque las condiciones parasitarias como la malaria por *P. falciparum*, la neurocisticercosis y la oncocercosis se encuentran entre los factores de riesgo prevenibles más comunes para la epilepsia en todo el mundo ⁽³⁰⁾.

La epilepsia rara vez se encuentra sola y la presencia de comorbilidades es la norma: más del 50 % de las personas con epilepsia tienen uno o varios problemas médicos adicionales. Las afecciones psiquiátricas (v. gr., depresión, trastorno de ansiedad, psicosis y trastorno de autismo) se han asociado durante mucho tiempo con la epilepsia, pero recientemente las afecciones somáticas (v. gr., diabetes mellitus tipo 1, artritis, úlceras del tracto digestivo y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) también se han asociado con la epilepsia ⁽³¹⁾.

Se han identificado varios posibles mecanismos asociativos. Las asociaciones de artefactos o simplemente una asociación casual no se pueden descartar porque es probable que las personas con varias enfermedades sean derivadas a otros especialistas, lo que lleva a un sesgo de selección porque las personas con una condición comórbida se diagnostican antes que aquellas sin una condición comórbida. Sin embargo, las asociaciones no explican completamente los mecanismos. Una relación causal (v. gr., una enfermedad cerebrovascular que causa epilepsia) es el mecanismo de asociación más inequívoco ⁽³²⁾.

Algunas afecciones pueden ser el resultado de la epilepsia o su tratamiento (v. gr., los efectos de los medicamentos anticonvulsivos o las consecuencias de las convulsiones, como fracturas). Un factor de riesgo compartido es un factor o condición subyacente que resulta en el desarrollo de dos o más condiciones distintas ⁽³³⁾.

El factor de riesgo puede ser de origen ambiental, genético, neuroquímico, fisiológico o estructural. Los factores genéticos pueden afectar la relación entre la epilepsia y las comorbilidades de varias maneras. Pueden ser la base para desarrollar epilepsia o una comorbilidad, o la fuente de un factor de riesgo compartido para la epilepsia y una comorbilidad (v. gr., epilepsia, tubérculos corticales y rabdomioma cardíaco en un individuo con una mutación TSC2). La comorbilidad afecta la calidad de vida, resultado en visitas médicas frecuentes y costos más altos relacionados con la salud. La prevalencia de algunas comorbilidades es hasta ocho veces mayor en personas con epilepsia que en la población general. Estas comorbilidades incluyen demencia, migraña, depresión, ansiedad, enfermedades del corazón, úlceras pépticas y enfermedades somáticas autoinmunitarias. El tratamiento de la epilepsia debe incluir la detección de comorbilidades porque la eficacia y la tolerabilidad de los medicamentos anticonvulsivos a menudo se ven afectadas por condiciones comórbidas ⁽³³⁾.

Los principales factores de riesgo para las convulsiones en los niños se correlacionan con antecedentes familiares positivos, temperatura alta, discapacidad mental, retraso en el alta de la unidad de cuidados intensivos neonatales o parto prematuro, el abuso de alcohol en la madre y el tabaquismo en el embarazo que

duplican el riesgo de incidencia de convulsiones. Además, en el 30 % de los niños en los que se produce el primer episodio de convulsiones, aumenta la probabilidad de episodios recurrentes ⁽³⁴⁾.

En cambio, los factores de riesgo de las convulsiones febriles recurrentes incluyen: pequeña edad y duración del primer episodio de convulsiones, baja temperatura durante el primer episodio, antecedentes familiares positivos de convulsiones febriles en un pariente de primer grado, un período de tiempo corto desde la elevación de la temperatura y el inicio de la convulsión ⁽³⁴⁾.

Los pacientes con todos estos factores de riesgo muestran más del 70 % de probabilidad de un episodio recurrente de convulsiones. En contraste, los pacientes con ninguno de estos factores tienen una probabilidad de un episodio recurrente de convulsiones inferior al 20 % ⁽³⁵⁾.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS

La epilepsia es consecuencia de la descarga hipersincrónica de un grupo finito de neuronas corticales. Esta puede permanecer confinada a un sitio específico o esparcirse a otras áreas con rapidez. A su vez, el sistema límbico y las conexiones diencefálicas están más desarrolladas en el niño que en el adulto, lo que explica que estas crisis neonatales se manifiesten frecuentemente como movimientos oculares, cambios en la coloración de la piel especialmente la cara, movimientos bucolinguales, midriasis y apneas ⁽³⁶⁾.

La epileptogénesis es el proceso de convertir un cerebro no epiléptico en uno capaz de generar convulsiones espontáneas y recurrentes. El proceso está conceptualizado como resultado de un desequilibrio entre la actividad excitadora (glutamato) e inhibitoria (ácido γ -aminobutírico, GABA) dentro de una red neuronal, de modo que es probable que funcione de manera excesiva, hipersincrónica, oscilatoria, que cuando se mantiene, interrumpe el procesamiento neuronal normal y es capaz de interrumpir otras redes neuronales ⁽³⁷⁾.

Para las epilepsias generalizadas, las redes epileptogénicas están ampliamente distribuidas, involucrando estructuras talamocorticales bilateralmente. Para las epilepsias focales, las redes implican circuitos neuronales en un hemisferio,

comúnmente límbico o neocortical ⁽⁶⁾. El desequilibrio entre la excitación y la inhibición que resulta en redes epileptogénicas no es necesariamente solo un aumento de la excitación o una pérdida de inhibición; un aumento aberrante de la inhibición también puede ser proepileptogénico en algunas circunstancias, como convulsiones por ausencia o epilepsias límbicas en el cerebro inmaduro ⁽³⁸⁾.

Se cree que la mayoría de las epilepsias generalizadas tienen una base genética. Por el contrario, se pensaba que las epilepsias focales en su mayoría se ven subrayadas por anomalías cerebrales estructurales, en particular en la epilepsia farmacorresistente. Sin embargo, se ha encontrado un número creciente de mutaciones genéticas hereditarias y de *novo* en la epilepsia focal no lesional (39,40). Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales las anomalías estructurales causan actividad convulsiva no se comprenden completamente. Las convulsiones resultan principalmente de una actividad anormal en las neuronas corticales, aunque las células gliales y los axones en la sustancia blanca pueden verse involucrados de manera secundaria. Gran parte de la comprensión se deriva de modelos animales que involucran un ataque cerebral epileptogénico, con químicos proconvulsivos, estimulación eléctrica o lesión cerebral traumática. La relevancia de extrapolar estos modelos a los humanos ha sido cuestionada ^(41,42).

La lesión epileptógena mejor comprobada es la esclerosis mesial temporal, que a menudo se encuentra en el tejido cerebral reseca de personas sometidas a cirugía. Los hallazgos patológicos característicos son la pérdida de neuronas excitadoras e inhibitoras en subcampos específicos, brotación axonal y reorganización sináptica, y alteraciones en la glial funcionales y estructurales ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

Se cree que un daño cerebral inicial resulta en la pérdida de células del hipocampo, seguido de un brote colateral axonal y una reorganización de los circuitos sinápticos, que eventualmente afectan el equilibrio entre la inhibición y la excitación en los circuitos límbicos hasta que se producen convulsiones espontáneas. Muchos procesos neurobiológicos diferentes han sido implicados como objetivos potenciales para terapias antiepilépticas o modificadoras de la enfermedad. Estos procesos incluyen la acumulación de proteínas neurodegenerativas (como la tau humana y el β -amiloide), la neurogénesis, los procesos proinflamatorios (como la interleucina 1 β ,

factor de crecimiento transformante β y quinasa similar al receptor de activina), cambios en el voltaje neuronal y canales iónicos activados por ligando, características de liberación o absorción de neurotransmisores, y cascadas de señalización intracelular (tales como factor neurotrófico derivado del cerebro y receptor de cinasa de tropomiosina, el objetivo mecanicista de vía rapamicina [mTOR], adenosina / cinasa de adenosina y activación de microglía). Se cree que muchos de estos procesos están impulsados por cambios epigenómicos inducidos por el foco epileptogénico. Aunque aún no se ha establecido que uno de estos procesos sea fundamental a la epileptogénesis. Las descargas epileptiformes focales o generalizadas constituyen el sello distintivo en el EEG durante la epilepsia ^(46,47).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS EPILEPSIAS

La presentación clínica de un estado epiléptico varía. Depende del tipo de convulsiones, la etapa y las condiciones previas del paciente pediátrico. Generalmente algunos de los síntomas son confusión temporal, episodios de ausencia, movimientos espasmódicos incontrolables de brazos y piernas, pérdida del estado de alerta y síntomas psicóticos (v. gr. miedo ansiedad o *déjà vu*). La incontinencia puede o no estar presente. Los síntomas varían según el tipo de convulsión. Con frecuencia, después de una convulsión, los pacientes presentan alteración de la conciencia transitoria denominada estado postictal. Después de persistir el estado epiléptico, a pesar de la desaparición de las manifestaciones motoras, es difícil excluir el estado continuo no epiléptico (3).

El estado epiléptico generalizado convulsivo, por definición, está presente cuando una convulsión dura más de 5 minutos o si las convulsiones generalizadas se repiten sin volver. Si el estado de alerta del paciente no mejora después de aproximadamente 20 a 30 minutos, se debe considerar la posibilidad de un estado epiléptico no convulsivo. A veces denominado estado epiléptico sutil, los movimientos motores de este tipo de estado epiléptico no convulsivo solo pueden ser movimientos oculares nistagmoides, espasmos faciales, contracciones de las extremidades o, en algunos casos, ningún movimiento motor ⁽³⁾.

En los niños la confirmación de una crisis convulsiva es el paso inicial en la evaluación de un posible trastorno epiléptico, corroborando que los eventos son convulsiones y no otra condición que pueda imitar a las convulsiones, como síncope, migrañas, *tics*, trastorno del sueño, o trastornos conductuales ⁽⁴⁸⁾.

Confirmar los ataques epilépticos es sumamente importante, ya que evita pruebas y tratamientos innecesarios que son potencialmente peligrosos; además, la comprensión de la enfermedad también reduce la ansiedad y el estrés del paciente y su familia. Una historia clínica completa es todo lo necesario para diferenciar las crisis epilépticas de eventos no epilépticos en los niños. La constelación de los síntomas, desde el principio hasta el final del evento, ayuda a confirmar o refutar un diagnóstico de epilepsia. La aparición repentina de los síntomas puede ser compartida entre los ataques de epilepsia y síncope, pero las auras de las convulsiones, como un sabor extraño en la boca, el olor, la sensación de *déjà vu*, o la sensación de malestar similar en el estómago tienden a ser diferentes de los asociados con síncope ⁽⁴⁹⁾.

TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS

Los medicamentos anticonvulsivos son la principal modalidad de tratamiento para la mayoría de las personas con epilepsia, con el objetivo de detener las convulsiones lo antes posible sin causar efectos secundarios, que pueden afectar la calidad de vida. La remisión de las convulsiones también es probable que reduzca la morbilidad y disminuya el riesgo de mortalidad prematura asociada con las convulsiones continuas ^(15,19).

A pesar de la disponibilidad de más de 25 medicamentos en todo el mundo, los medicamentos actuales son efectivos solo en aproximadamente el 66 % de las personas en países de altos ingresos, aunque se sugieren que hasta el 80 % podrían estar libres de crisis ⁽¹⁹⁾. Las encuestas de 2013 y 2015 en los EE. UU. Mostraron que más de la mitad de los que tomaban medicamentos para la epilepsia todavía tenían convulsiones ⁽⁵⁰⁾.

De la gran cantidad de medicamentos disponibles en todo el mundo, solo unos pocos se consideran de primera línea. Las benzodiazepinas, como el diazepam, el

midazolam o el lorazepam, se aceptan como medicamentos de primera línea para las convulsiones continuas. Los medicamentos de segunda línea no están claros, las alternativas incluyen: fenitoína (PHT), fosfenitoína, valproato, levetiracetam (LEV), etosuximida (ESM), primidona (PRM) y otros. Se desconoce el mejor tratamiento para el estado epiléptico refractario, pero las opciones incluyen propofol, barbitúricos (pentobarbital [PB]) o infusiones continuas de benzodiazepinas, además de otros medicamentos anestésicos ⁽⁵¹⁾.

Los medicamentos se pueden agrupar según su mecanismo de acción en bloqueadores de los canales de sodio voltaje dependientes (carbamazepina [CBZ], oxcarbazepina [OXC], eslicarbazepina, ácido valproico [AVP], fenitoína, fosfenitoína, lamotrigina [LTG], felbamato, rufinamida, zonisamida, topiramato [TPM], lacosamida y zonisamida), activador de canales de potasio (retigabina y ezogabina), canales de calcio (etosuximida y ácido valproico) agonista del receptor GABA (benzodiazepina y barbitúricos), inhibidores del GABA (vigabatrina), mecanismos múltiples como la subunidad $\alpha 2\delta$ del canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje (gabapentina (GBP), pregabalina, ácido valproico, tiagabina [TGB]), antagonistas de glutamato (topiramato, felbamato, perampanel) y unión a la proteína sináptica de la vesícula 2A (levetiracetam, brivaracetam) ⁽²⁸⁾. Un resumen de estos mecanismos se resume en la tabla 2.

Tabla 2. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos.

Mecanismo de acción	FAE Primera generación	FAE Segunda generación	FAE Tercera generación
Inhibición del canal de sodio	Carbamazepina Fenitoína	Lamotrigina, Oxcarbazepina Topiramato Zonisamida	Rufinamida Lacosamida Eslicarbazepina
Inhibición de los canales de calcio L	Carbamazepina	Topiramato Felbamato	
Inhibición de los		Gabapentina	

canales de calcio N y P/Q		Pregabalina Lamotrigina Oxcarbazepina	
Inhibición de los canales de calcio T talámicos	Etosuximida	Zonisamida	
Activación de canales de potasio		Oxcarbamecepina Topiramato	Retigabina
Facilitación gabaérgica	Benzodiacepinas Fenobarbital valproato	Vigabatrina Tiagabina Gabapentina	Estiripentol
Inhibición gltamérgica	Fenobarbital Carbamazepina valproato	Topiramato lamotrigina gabapentina Oxcarbazepina Pregabalina	Perampanel
Fijación a SV2A		Levetiracetam	Brivaracetam

Fuente: Adaptado de Fernández *et al.*, 2008 ⁽⁵²⁾.

Muchos medicamentos pueden usarse para ataques focales y generalizados. Otros son específicos para formas particulares de epilepsia; v. gr. los moduladores de los canales de sodio son principalmente apropiados para las epilepsias focales. La elección de la medicación está influenciada por circunstancias individuales como la edad, el sexo, el potencial de maternidad, las comorbilidades y los problemas de tolerabilidad, el tipo de convulsión y el síndrome epiléptico (53). Se pueden usar varios medicamentos no inyectables en el hogar para terminar las convulsiones o grupos prolongados. El midazolam bucal o intranasal parece ser una alternativa segura y efectiva al diazepam rectal ⁽⁵⁴⁾.

La monoterapia suele ser la mejor opción, ya que la politerapia puede aumentar el riesgo de deficiente adherencia al tratamiento, interacciones farmacológicas y toxicidad a largo plazo. También hay evidencia variable de interacciones sinérgicas

entre las drogas, independientemente del mecanismo de acción. Los medicamentos deben suspenderse si no hay ningún efecto sobre el control de las convulsiones o si se sospecha que dan lugar a problemas de tolerabilidad. La abstinencia de drogas también debe considerarse en aquellos que logran la libertad de ataques a largo plazo cuando toman medicamentos anticonvulsivos ⁽⁵⁵⁾. Un resumen de las combinaciones teóricas posibles entre estos fármacos se resume en la tabla 3.

Tabla 3. Posibles combinaciones entre fármacos antiepilépticos.

Combinaciones teóricamente más recomendables	Razones
LTG + AVP	Acción sinérgica demostrable. El AVP inhibe el metabolismo de la LTG y reduce la dosis coste del tratamiento.
ESM + AVP	Acción sinérgica demostrada en ausencias.
TPM + AVP	El AVP se ha asociado con ganancia de peso y el TPM con pérdida de peso.
CBZ/OXC + AVP	Acción sinérgica demostrada. Amplia experiencia clínica en el tratamiento de CE parciales. Diferentes mecanismos de acción.
Combinaciones teóricamente menos recomendables	Razones
GBP, LTG, OXC, PHT + GBP, LEV + cualquier otro FAE	Ausencia de interacciones medicamentosas.
CBZ, LTG, OXC, PHT + GBP, LEV, TGB, TPM o VGB	Diferentes mecanismos de acción.
CBZ + PHT	Similar mecanismo de acción. Inducción metabólica recíproca, lo que obliga a utilizar dosis mucho más altas de ambos.

CBZ + LTG o LTG + PHT	Similar mecanismo de acción.
GBP, TGB y VGB	Similar mecanismo de acción.
PB o PRM + PHT	Interacciones metabólicas recíprocas. Incremento de alteración cognitiva. Aunque acción sinérgica demostrada.
CBZ + LTG o LTG + PHT	Similar mecanismo de acción.
GBP, TGB, VGB	Similar mecanismo de acción.
PB o PRM + PHT	Interacciones metabólicas recíprocas. Incremento de la alteración cognitiva. Aunque acción sinérgica demostrada.
CBZ + AVP	Incremento del riesgo de defectos del tubo neural (mujeres con potencial de gestación). Al AVP inhibe el metabolismo de CBZ, que también puede ser teratogénico.

Fuente: Adaptado de Kwan y Brodie, 2006 (56).

En los niños con crisis focales o crisis focales-generalizadas se puede utilizar cualquiera de estos medicamentos de forma inicial: fenitoína 3-7 mg/kg/día, fenobarbital 3-7 mg/kg/día, carbamacepina 8-15 mg/kg/día, valproato de sodio o magnesio 30-60 mg/kg/día. En el caso de la epilepsia neonatal se recomienda continuar el tratamiento con fenobarbital hasta los 3 meses de edad ⁽⁵⁷⁾.

Los niños con crisis generalizadas tónicas, clónicas o tónico-clónicas pueden iniciar con fenitoína, fenobarbital, valproato de sodio o magnesio. Ahora bien, se debe evitar el inicio con carbamacepina. En las crisis de ausencias se recomienda utilizar valproato de sodio o magnesio. Solo en caso de intolerancia o idiosincrasia se recomienda utilizar etosuccimida 10-15 mg/kg/día. En las crisis atónicas se podrá iniciar manejo con: valproato de sodio o magnesio. En las crisis mioclónicas se recomienda iniciar manejo con: valproato de sodio o magnesio 30- 60 mg/kg/día o fenobarbital 3-7 mg/kg/día ⁽⁵⁸⁾.

Tabla 4. Dosis pediátricas de los fármacos antiepilépticos.

Nombre del fármaco antiepiléptico	Dosis ponderal diaria
Fenobarbital	3-7 mg/kg/día
valproato de sodio o magnesio	30-60 mg/kg/día
Etosuximida	15 mg/kg/día.
Carbamazepina	10-30 mg/kg
Oxcarbazepina	20-45 mg/kg
Clobazam	0.4-1.2 mg/kg
Topiramato	3-9 mg/kg
Levateracetam	15-45 mg/kg
Tiagabina	0.5-2 mg/kg
Fenitoína	5-15 mg/kg

Fuente: Adaptado de Expert Committee on Pediatric Epilepsy, IAP, 2009 ⁽⁵⁷⁾.

Las personas con epilepsia focal resistente a los medicamentos podrían beneficiarse de la extracción o desconexión de una región cerebral circunscrita para lograr un control completo de las convulsiones, o al menos dejar de desactivar las convulsiones. La proporción de individuos que están libres de crisis después de la cirugía varía entre 50 y 80 % en grupos bien seleccionados ⁽⁵⁹⁾.

La efectividad de la cirugía en términos de liberación de ataques depende de la enfermedad subyacente, la ubicación de la zona epileptogénica, la delimitación precisa de la zona y el desempeño de la intervención neuroquirúrgica ⁽⁵⁹⁾. Los riesgos y complicaciones incluyen aquellos inherentes a las intervenciones neuroquirúrgicas (es decir, el cerebro puede recibir daño no deseado debido a hemorragia o infecciones) y riesgos calculados relacionados con la eliminación específica del tejido cerebral (v. gr. déficit de memoria debido a la resección parcial del lóbulo temporal). Las personas con una lesión de RM lejos de las áreas principales, los síntomas

clínicos y un patrón de EEG ictal compatible con esta lesión, tienen las mejores posibilidades de liberarse de las crisis sin déficit posquirúrgicos sustanciales ⁽⁶⁰⁾.

Las tasas de liberación de crisis a largo plazo 8-10 años después de la cirugía son alrededor del 50-60 % ⁽⁶¹⁾, sin que existan diferencias importantes entre los que se sometieron a lobectomía temporal anterior o una amigdalohipocampectomía selectiva ⁽⁶²⁾.

Beneficios del éxito la cirugía también incluye: un menor riesgo de lesiones o muerte prematura, oportunidad de conducir, mayor independencia y quizás mejores opciones vocacionales. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico aún no se utiliza lo suficiente y los candidatos potenciales a menudo no son referidos o son remitidos tarde, posiblemente debido a conceptos erróneos y temores (v.gr., visión ambigua sobre farmacorresistencia, ignorancia de las opciones quirúrgicas, opiniones negativas sobre las posibilidades de lograr la libertad de ataques, miedo a riesgos y cambios de personalidad relacionados con la cirugía). Pocos recursos o poca experiencia también es una barrera en los países menos ricos, y podría ser contrarrestada mediante la sensibilización del público y el establecimiento de centros regionales de epilepsia ^(63,64).

Las razones para la recurrencia de las convulsiones después de la cirugía son múltiples e incluyen la localización falsa o la eliminación incompleta de la zona epileptogénica, la presencia de generadores de convulsiones distantes adicionales o la progresión de la enfermedad subyacente. Una segunda operación después de una reevaluación exhaustiva conduce a la liberación sostenida de convulsiones en algunos. La cirugía paliativa con el objetivo principal de reducir la gravedad o la frecuencia de las convulsiones podría realizarse en algunos casos mediante la calosotomía o la extracción del generador principal de convulsiones para reducir las convulsiones incapacitantes con caídas recurrentes ⁽⁶⁵⁾.

EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE O REFRACTARIA AL TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos la epilepsia tiene un curso favorable. Sin embargo, hay un grupo de pacientes que no responden al tratamiento de forma adecuada y continúan presentando crisis, esto es lo que generalmente se entiende por epilepsia

refractaria o intratable. A pesar de no ser un grupo muy numeroso, la refractariedad tiene importantes implicaciones, personales, sociales y económicas. Estos pacientes presentan además un riesgo incrementado de presentar toxicidad derivada de la politerapia, así como trastornos del comportamiento y aprendizaje ⁽⁶⁶⁾.

La etiología de la epilepsia refractaria es variable, dependiendo sobre todo de la edad del paciente y del área geográfica en la que se encuentre; en países desarrollados, las enfermedades perinatales y las anomalías en el desarrollo cortical son la principal causa de resistencia a tratamiento; no obstante, en los países tropicales, las infecciones e infestaciones del SNC y la asfixia perinatal son causa muy frecuente de epilepsia refractaria ⁽⁶⁷⁾. Las principales causas se describen en la tabla 5.

En el año 2010, la ILAE estandarizó la definición de epilepsia farmacorresistente. Esta nueva propuesta permite clasificar la respuesta terapéutica en tres grupos: libertad de crisis epilépticas (epilepsia controlada), fallo terapéutico (epilepsia farmacorresistente) y respuesta indeterminada. Esta definición se fundamenta en dos grandes dominios: el dominio de los medicamentos utilizados y el dominio de libertad de crisis ⁽⁶⁹⁾.

Tabla 5. Causas de la epilepsia refractaria o farmacorresistente.

<p>Diagnóstico erróneo</p>	<p>«Imitadores», como: síncope, crisis psicógenas, movimientos anormales, etc.</p> <p>La ausencia de efectos de la medicación en dosis ascendente y la presencia repetida de un EEG normal sugieren, aunque no aseguran, que los episodios no sean crisis epilépticas.</p> <p>Una anamnesis dirigida proporciona en muchas ocasiones datos indicadores de patología no epiléptica.</p>
----------------------------	--

Incumplimiento de tratamiento	<p>Se ha observado que el 24% de los pacientes no tienen un adecuado apego al tratamiento, es importante verificar la adherencia al tratamiento mediante la determinación de las concentraciones plasmáticas de los antiepilépticos, antes de sustituirlo por ineficacia.</p> <p>Los aspectos que mayor frecuencia se asocian al incorrecto cumplimiento son: efectos secundarios, toma numerosa del medicamento a lo largo del día, olvido, el paciente no comprende que el tratamiento es continuo.</p>
Tratamiento inadecuado	El antiepiléptico administrado no sea el apropiado para el tipo de crisis que el paciente presenta.

Fuente: Adaptado de Glauser *et al.*, 2016 ⁽⁶⁸⁾.

Primer dominio, el fármaco antiepiléptico (FAE) utilizado debe ser apropiado para el tipo de epilepsia y el tipo de crisis epiléptica de cada paciente. El FAE también debe ser adecuado, es decir, correctamente administrado, lo que deriva a dosis terapéuticas por un lapso de tiempo prolongado, y apropiadamente tolerado, haciendo énfasis en que la suspensión de un medicamento debido a efectos adversos, no debe formar parte del concepto de fallo terapéutico ⁽⁶⁹⁾.

El segundo dominio de la definición de epilepsia farmacorresistente hace referencia a la libertad de crisis. Se define como la ausencia de crisis epilépticas durante al menos tres veces el período máximo libre de crisis durante el último año, o 12 meses, cualquiera de los dos que sea más largo ⁽⁶⁹⁾.

La definición actual considera que un paciente presenta epilepsia farmacorresistente cuando no logra la libertad de crisis epilépticas después de haber utilizado al menos dos tratamientos apropiados y adecuados (en monoterapia o politerapia). La decisión de considerar fallo terapéutico después de haber utilizado al menos dos tratamientos se fundamenta en algunos estudios que demostraron que la probabilidad de lograr libertad de crisis disminuye significativamente según el número de medicamentos utilizados previamente. Kwan y Brodie demostraron que el 47 % de los pacientes se puede controlar con un solo medicamento, el 13 % va a necesitar cambiar a un

segundo FAE para lograr el control de las crisis, y solamente un 4 % se controlará con un tercer FAE o la combinación de dos FAE. Estos datos son similares a los descritos recientemente por Brodie *et al*, quienes documentaron que el 49.5 % de los pacientes está libre de crisis después del primer régimen de FAE, y solamente el 13.3 % y el 3.7 % logran el control de las crisis después del segundo y tercer régimen, respectivamente ^(69,70).

Existe un grupo adicional de pacientes que puede clasificarse con una «respuesta indeterminada», la cual se presenta cuando no se han cumplido los criterios de la definición, ya sea para el dominio de medicamentos o para el dominio de libertad de crisis; pero posteriormente, durante el seguimiento, estos pacientes se podrán clasificar como controlados o como farmacorresistentes ⁽⁷⁰⁾.

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN

El trastorno por déficit de atención (TDA) se define como un síndrome caracterizado por falta de atención, hiperactividad e impulsividad. Es uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes de la infancia y puede tener un impacto importante en el desarrollo y el funcionamiento psicosocial de los pacientes que lo presentan ⁽⁷¹⁾.

La definición de TDA se basa principalmente en los criterios establecidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Academia Americana de Psiquiatría (DSM-V) que surge de una extensa investigación y del consenso de expertos para obtener una categorización más análoga de trastornos que no presentan con un marcador biológico. El DSM-V describe los criterios diagnósticos del para TDA que incluyen tres síntomas cardinales distribuidos en dos categorías: inatención e hiperactividad/impulsividad.

A- Patrón persistente de inatención y/o hiperactividad-impulsividad que interfiere con el funcionamiento o desarrollo que se caracteriza por (1) y/o (2):

1. Inatención: Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales:

- a. Con frecuencia falla en prestar la debida atención a los detalles o por descuido se cometen errores en las tareas escolares, en el trabajo o durante otras actividades.
- b. Con frecuencia tiene dificultades para mantener la atención en tareas o actividades recreativas.
- c. Con frecuencia parece no escuchar cuando se le habla directamente.
- d. Con frecuencia no sigue las instrucciones y no termina las tareas escolares, los quehaceres o los deberes laborales.
- e. Con frecuencia tiene dificultad para organizar tareas y actividades
- f. Con frecuencia evita, le disgusta o se muestra poco entusiasta en iniciar tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido
- g. Con frecuencia pierde cosas necesarias para tareas o actividades.
- h. Con frecuencia se distrae con facilidad por estímulos externos
- i. Con frecuencia olvida las actividades cotidianas

2. Hiperactividad e Impulsividad: Seis (o más) de los siguientes síntomas se han mantenido durante al menos 6 meses en un grado que no concuerda con el nivel de desarrollo y que afecta directamente las actividades sociales y académicas/laborales:

- a. Con frecuencia juguetea o golpea con las manos o los pies o se retuerce en el asiento.
- b. Con frecuencia se levanta en situaciones en que se espera que permanezca sentado (por ejemplo, se levanta en clase, en la oficina o en otro lugar de trabajo, en situaciones que requieren mantenerse en su lugar.
- c. Con frecuencia corretea o trepa en situaciones en las que no resulta apropiado.

- d. Con frecuencia es incapaz de jugar o de ocuparse tranquilamente en actividades recreativas.
- e. Con frecuencia está “ocupado”, actuando como si “lo impulsara un motor”
- f. Con frecuencia habla excesivamente.
- g. Con frecuencia responde inesperadamente o antes de que se haya concluido una pregunta.
- h. Con frecuencia le es difícil esperar su turno.
- i. Con frecuencia interrumpe o se inmiscuye con otros.

B- Algunos síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos estaban presentes antes de los 12 años.

C- Varios síntomas de inatención o hiperactivo-impulsivos están presentes en dos o más contextos (por ejemplo, en casa, en el colegio o el trabajo; con los amigos o familiares; en otras actividades).

D- Existen pruebas claras de que los síntomas interfieren con el funcionamiento social, académico o laboral, o reducen la calidad de los mismos.

E- Los síntomas no se producen exclusivamente durante el curso de la esquizofrenia o de otro trastorno psicótico y no se explican mejor por otro trastorno mental.

En función de los resultados se podrán clasificar las siguientes tres presentaciones:

1. Presentación combinada: Si se cumplen el Criterio A1 (inatención) y el Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses.
2. Presentación predominante con falta de atención: Si se cumple el Criterio A1 pero no se cumple el criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) durante los últimos 6 meses.
3. Presentación predominante hiperactiva/impulsiva: Si se cumple el Criterio A2 (hiperactividad-impulsividad) y no se cumple el Criterio A1 (inatención) durante los últimos 6 meses. ⁽⁷¹⁾

Los síntomas comienzan a una edad temprana y generalmente incluyen: falta de atención, falta de concentración, desorganización, dificultad para completar las tareas, olvido y pérdida de cosas. Estos síntomas deben estar presentes antes de los 12 años, haber durado seis meses e interferir con las actividades de la vida diaria para ser establecidos como TDA). Esto debe estar presente en más de un entorno (es decir, en el hogar y en la escuela, o en la escuela y en actividades extracurriculares) ⁽⁷²⁾.

El trastorno puede implicar consecuencias, que incluyen: interacciones sociales, aumento de los comportamientos de riesgo, rango ocupacional, desempeño profesional, pérdida de trabajos y dificultad para lograr en la escuela, prácticas sexuales de riesgo y embarazos tempranos no deseados, uso de sustancias, dificultades en las relaciones, problemas maritales, infracciones de tránsito y accidentes automovilísticos, etc. ⁽⁷³⁾.

El TDA es uno de los trastornos psiquiátricos infantiles más diagnosticados, con una prevalencia del 3.4%. Es visto como un trastorno del desarrollo, que tiene alta comorbilidad con otros trastornos ⁽⁷⁴⁾.

De los sujetos con TDA, entre un 15 al 50 % mantendrán el diagnóstico en la edad adulta. Existen diferencias considerables en la prevalencia del TDA entre diferentes estudios. Se han propuesto varios factores para explicar esta variabilidad. Por un lado, los factores sociodemográficos como el sexo y la edad, dado que la prevalencia del TDA es más elevada en los estudios que incluyen una mayor proporción de varones, se propone que la diferencia entre sexos no sea significativa ⁽⁷⁵⁾.

Además, se ha observado que su prevalencia se relaciona negativamente con la edad. Esto se relaciona con la disminución de los síntomas con el incremento en la edad de los pacientes. La localización geográfica también se asocia con las diferencias en la prevalencia del trastorno, y existen importantes desigualdades en su prevalencia entre diferentes regiones del mundo y dentro de un mismo país. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de los factores socioculturales en su diagnóstico ⁽⁷⁶⁾.

Finalmente, también hay que considerar que la prevalencia del trastorno varía en función de los criterios utilizados para establecer el diagnóstico, siendo mayor con los

criterios del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM, por sus siglas en inglés) que con las directrices de la clasificación internacional de enfermedades (CIE), o con versiones recientes del DSM que con versiones antiguas. Probablemente el hecho de que los criterios diagnósticos sean menos estrictos explicaría que, en general, la prevalencia del TDA haya aumentado considerablemente en las últimas décadas, y todo parece indicar que aumentará más con la utilización del DSM-V ⁽⁷¹⁾.

FISIOPATOLOGÍA DEL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN

El TDA actualmente se considera como una alteración del sistema autorregulador multicomponente ⁽⁷⁷⁾, que involucra los mecanismos que hacen posible la adaptación de la conducta en un contexto cambiante. Los tres dominios globales de la función neuropsicológica y las vías de neurotransmisores y zonas de función cerebral relacionadas son los siguientes:

1. Regulación del estado de alerta (despertar, respuesta a estímulos nuevos, intensificación del cociente señal a ruido). Aquí intervienen las vías noradrenérgicas (laterales derechas), del *locus coeruleus* a la corteza prefrontal. También participan las vías dopaminérgicas (laterales izquierdas) que regulan la activación/disposición persistente de la preparación motriz (estado tónico).
2. Función ejecutiva (inhibición/supresión de respuesta y planificación, memoria operativa visual). Intervienen las vías dopaminérgicas y dos circuitos de ganglios talamocorticobasales paralelos.
3. Respuesta a incentivo (control motor y oportunidad, información temporal que interviene en el funcionamiento cognitivo y ejecutivo).

El proceso de la atención es complejo y se despliega en una forma continua y coordinada. Las capacidades reguladoras de nuestras funciones superiores tienen un desarrollo neurológico que tarda en consumarse y, por lo tanto, es más susceptible a las

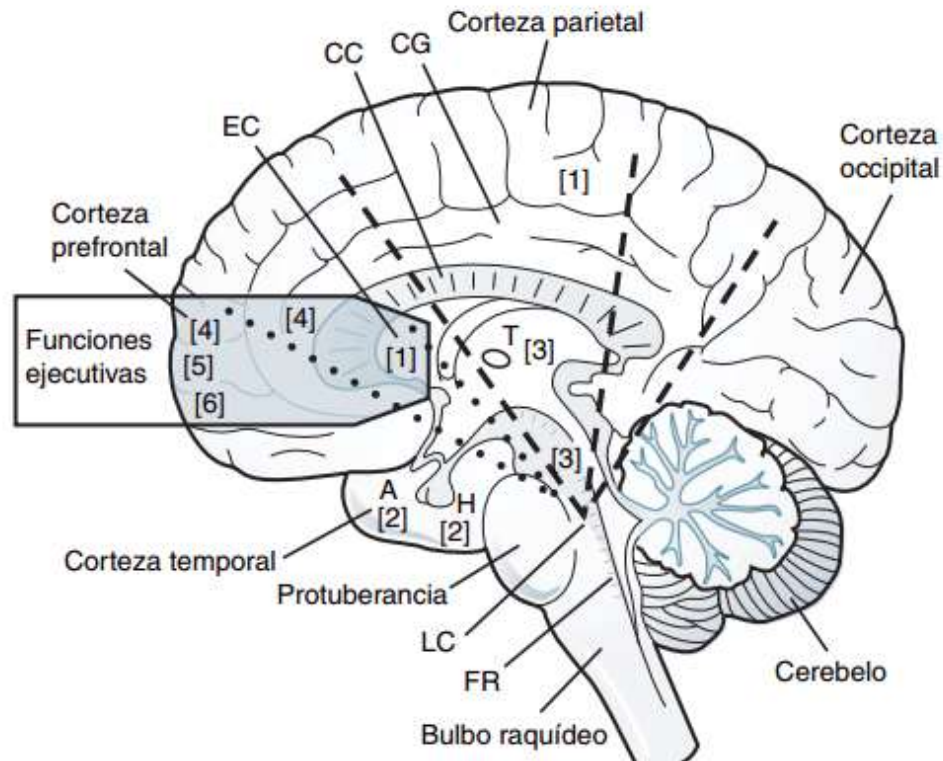
lesiones. La disfunción ocurre en una amplia gama de trastornos del desarrollo (tabla 6) (78,79).

Tabla 6. Componentes de la «atención» (disfunción relacionada).

[1] Detección de estímulo (enfoque)
[2] Codificación/procesamiento de información detectada
[3] Mantenimiento de la atención en el estímulo pertinente y filtración de otros.
[4] Cambio en la atención cuando es apropiado (perseverancia)
[5] Inhibición de cambios involuntarios (distractibilidad)
[6] Organización/respuesta inhibitoria (impulsividad)
Las disfunciones relacionadas se presentan entre paréntesis. Los números que aparecen entre corchetes indican sitios anatómicos que se muestran en la siguiente figura.

Fuente: Adaptado a partir de Tallal, *et al.* 1996 ⁽⁸⁰⁾.

Figura 3. Procesos primarios en los trastornos de la atención: relaciones funcionales y anatómicas.



CG, circunvolución del cíngulo; CC, cuerpo calloso; EC, estrato cortical; C, núcleos talámicos; H, hipocampo; A, amígdala; LC, *locus coeruleus*; FR, formación reticular pontina activadora. [1] a [6] son componentes de la atención, según se define en la tabla 1. Líneas discontinuas, noradrenalina; líneas de puntos, dopamina.

Fuente: Tomado de Bush, *et al.* 2005 ⁽⁸¹⁾.

Los pacientes con TDA tienen un modo de procesamiento que tiende a ser simultáneo y con lo cual se crean fuerzas en creatividad, sensibilidad y abundancia de ideas, pero debilidad para separar las influencias de la información tanto cognitiva como emocional sobre las respuestas de intención y motrices. Las alteraciones más significativas y constantes aparecen en la esfera de la organización y la inhibición de una respuesta y en las funciones ejecutivas, lo que incluye la memoria operativa ^(78,79).

Actualmente se sabe que la dopamina y la noradrenalina son los principales neurotransmisores relacionados con la tarea de prestar atención y sus transportadores los retiran del espacio extracelular de la sinapsis neuronal. El transportador de dopamina al parecer aumenta en personas con TDA, disminuyendo así la dopamina disponible. Por lo tanto, los estudios de imágenes se han enfocado a este transportador ⁽⁸²⁾. Cuando se

administra el metilfenidato, se inhibe el transportador de la dopamina y aumenta la tasa de liberación del neurotransmisor, aumentando sus concentraciones, principalmente en el cuerpo estriado ⁽⁸³⁾.

La investigación mediante neuroimagen en el TDA se enfoca en la corteza prefrontal dorsolateral y corteza prefrontal ventrolateral, en la corteza de la circunvolución anterior dorsal y en el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen). Estos sitios se caracterizan por tener las mayores concentraciones del transportador de dopamina y un mayor número de alteraciones en pacientes con esta enfermedad. Estas investigaciones han demostrado que la zona primaria de alteración funcional en el TDA es el circuito prefrontal/estriatal/gangliobasalcortical ^(79,81).

TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN Y EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS

Los diagnósticos de salud mental comórbidos son comunes en pacientes pediátricos con TDA, como los trastornos de conducta disruptiva (trastorno de oposición desafiante y trastorno de conducta) presentes en aproximadamente la mitad de estos individuos. Los trastornos específicos del aprendizaje son otra condición comórbida común. Los trastornos de ansiedad, los trastornos depresivos y, en los adultos, los trastornos por uso de sustancias están presentes en una tasa más alta en las personas con TDA que en la población general ⁽⁸⁴⁾.

Asimismo, diversos estudios de prevalencia del TDA en pacientes con epilepsia han encontrado tasas de TDAH de dos a tres veces más altas en la población con epilepsia en comparación con los controles ⁽⁸⁵⁾. Asimismo, estudios basados en la población han encontrado tasas de prevalencia de TDA entre el 23 % y el 40 % en pacientes con epilepsia, en comparación con una prevalencia del 6 % -12 % en los controles ⁽⁸⁶⁾.

Los síntomas del TDA están presentes con frecuencia en el momento o antes del inicio de la primera convulsión, lo que sugiere que el TDA es una afección comórbida y no una afección causada únicamente por el trastorno convulsivo o los tratamientos ⁽⁸⁷⁾.

Hesdorffer *et al.* encontraron que los niños con convulsiones de nueva aparición tuvieron 2.5 veces más probabilidades de tener una presentación desatendida del TDA (pero no una presentación combinada) que los controles sin convulsiones ⁽⁸⁸⁾. Asimismo, Austin *et al.* encontraron una prevalencia similar aumentada de TDAH en niños con convulsiones de nueva aparición e incluso tasas más altas en niños con un nuevo diagnóstico pero con convulsiones no reconocidas previamente ⁽⁸⁹⁾.

Se ha encontrado que los niños con epilepsia complicada tienen mayor riesgo de TDA en comparación con aquellos con epilepsia no complicada ⁽⁹⁰⁾. La frecuencia de las convulsiones se asocia positivamente con un diagnóstico de TDA, y los síntomas de hiperactividad se asocian con la epilepsia intratable ⁽⁹¹⁾.

La presentación combinada del TDA también se ha asociado con trastornos convulsivos más graves. También se ha encontrado que una edad más temprana de inicio de las convulsiones se asocia con mayores déficits cognitivos, incluida la atención ⁽⁹²⁾. Esto podría ser el resultado del daño neuronal resultante de convulsiones frecuentes o convulsiones en un cerebro inmaduro, los efectos de los FAE, una enfermedad subyacente, o defecto genético, que contribuyen a la etiología tanto de las convulsiones como de los déficits cognitivos/de atención ⁽⁹³⁾.

Existe evidencia de que los FAE pueden contribuir a los síntomas del TDA, donde la politerapia probablemente resulte en más déficits cognitivos en comparación con la monoterapia ⁽⁹⁴⁾.

De los FAE, el fenobarbital está particularmente implicado en causar síntomas cognitivos, incluidos problemas de atención e hiperactividad. La fenitoína, la carbamazepina y el ácido valproico también pueden causar algunos problemas de atención e hiperactividad, pero en menor grado que los que se observan con los barbitúricos. También se ha encontrado que el topiramato causa problemas importantes de atención similares a los que se observan con el ácido valproico ⁽⁹³⁾.

A pesar de lo anterior, la asociación entre el trastorno por déficit de atención y la epilepsia refractaria al tratamiento ha sido escasamente evaluada, por lo que las repercusiones clínicas en el pronóstico de estos pacientes se desconocen.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia y el TDAH tienen efectos significativos sobre el desarrollo social y conductual de la población pediátrica. La epilepsia se caracteriza por convulsiones recurrentes espontáneas; no obstante, puede presentarse como una condición generalizada de la cual las convulsiones son una expresión. De manera similar, el TDA tiene síntomas graves y persistentes, como la falta de atención, la hiperactividad y la impulsividad, que inicialmente se manifiestan en la primera infancia, pero están asociados con desventajas sociales y educativas a largo plazo.

La interpretación de los síntomas neuropsiquiátricos como una consecuencia natural de las crisis epilépticas o como un efecto secundario de los fármacos antiepilépticos (FAE) puede ser responsable de una evaluación y tratamiento neuropsiquiátrico inadecuados. Las personas con epilepsia presentan una alta incidencia de trastornos conductuales asociados. La presencia de comorbilidades puede empeorar el pronóstico, dificultando el tratamiento con fármacos antiepilépticos y ensombreciendo muchas veces el diagnóstico de epilepsia.

La población pediátrica que se encuentra en control por epilepsia requiere de vigilancia por personal médico especializado, ya que con frecuencia presentan diversas comorbilidades en la que se destaca el TDA. Existe evidencia que este trastorno puede afectar el curso de su enfermedad y su tratamiento; sin embargo, los datos epidemiológicos y prevalencias de esta asociación en niños con epilepsia refractaria al tratamiento son escasos y están considerados en forma más significativa desde hace poco tiempo, y no se conoce una información clara de sobre esta asociación médica que en nuestro medio.

Por lo tanto, proponemos la siguiente pregunta de investigación:

¿Existe relación entre el trastorno por déficit de atención y la epilepsia refractaria al tratamiento en la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Regional Tlalnepantla?

JUSTIFICACIÓN

La epilepsia es considerada como un problema de salud pública, debido a que es una enfermedad frecuente, crónica, que puede llegar a ser incapacitante y que, *per se*, trae consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales, que derivan en un considerable impacto social, económico y, en consecuencia, se ve afectada la calidad de vida del paciente. Los factores causales de epilepsia pueden obedecer a eventos ocurridos en el período prenatal, perinatal o postnatal (genéticos o adquiridos), los que pueden expresarse clínicamente en edades tempranas y requieren atención neuropediátrica y el uso de estudios complementarios, que permitan determinar su etiología. Además, aunque existe una amplia gama de estrategias terapéuticas para tratar la epilepsia, alrededor del 30 % de los pacientes con esta enfermedad no responden al tratamiento, proporción que en la población pediátrica puede ser mayor. Ante este panorama, los pacientes epilépticos pueden, aún con fármacos antiepilépticos, presentar crisis, por lo que se debe evaluar diversas causas como: error diagnóstico, incumplimiento de tratamiento y tratamiento inadecuado; así como considerar factores de asociados: edad de inicio de crisis, morfología de crisis convulsivas, patrón electroencefalográfico, epilepsia sintomática estados epilépticos, estudios de neuroimagen para determinar si se trata de una epilepsia resistente a fármacos o de un proceso diferente. Asimismo, el TDA es una comorbilidad frecuente en estos pacientes, donde es posible que diversos factores en común afecten la neuroquímica y la neurogénesis, como la genética, la bioquímica (posiblemente adrenérgica) o la interacción gen / ambiente. Los estimulantes empleados en el TDA pueden tener el potencial de reducir el umbral de convulsiones y aumentar el riesgo de crisis no controladas o irruptivas. La alta prevalencia del TDAH y los efectos proconvulsivos potenciales de los estimulantes requieren estudios para evaluar la seguridad de los estimulantes en esta población vulnerable de pacientes. Sin embargo, en la población pediátrica con epilepsia refractaria atendida en la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital General de Tlalnepantla, se desconoce si existe una asociación entre la epilepsia refractaria y la presencia de TDA.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

No existe relación entre el trastorno por déficit de atención y la epilepsia refractaria al tratamiento en la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Regional Tlalnepantla.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Existe una relación estadísticamente significativa en el trastorno por déficit de atención y la epilepsia refractaria al tratamiento en la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Regional Tlalnepantla.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Conocer la relación entre el trastorno por déficit de atención y la epilepsia refractaria al tratamiento en la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Regional Tlalnepantla.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las principales características clínicas y sociodemográficas de una muestra de pacientes entre 6 y 11 años, de ambos sexos, con diagnóstico de epilepsia y bajo seguimiento en la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Regional Tlalnepantla.
2. Identificar la frecuencia y proporción de pacientes que cumplan con los criterios de epilepsia farmacorresistente entre la muestra de sujetos seleccionados, así como los fármacos antiepilépticos empleados.
3. Establecer la frecuencia y proporción de individuos con alta probabilidad de TDA, establecida a partir del cuestionario de conducta de Conners para padres, en su forma abreviada, entre los participantes del estudio.
4. Analizar, por medio de estadística inferencial, el grado de relación entre la sospecha de TDA y el diagnóstico de epilepsia refractaria al tratamiento.
5. Valorar, por medio de un análisis de regresión logística, la posible intervención de las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes seleccionados en el grado de asociación entre la presencia de TDA y el diagnóstico de epilepsia refractaria al tratamiento, entre los participantes seleccionados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo observacional, sobre una muestra de 74 pacientes, con un nivel de confianza del 95 % y un margen de error del 10 %, entre 6 y 11 años, de ambos sexos, con diagnóstico de epilepsia, independientemente de su tipo, presencia de síndrome o tratamiento empleado, y bajo seguimiento por, al menos, los últimos 12 meses en la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Regional Tlalnepantla, perteneciente al Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios (ISSEMyM), ubicado sobre Avenida Paseo del Ferrocarril número 88, esquina con Avenida Indeco, colonia Los Reyes Ixtacala, código postal 54055, Tlalnepantla de Baz, Estado de México, México.

Fueron excluidos aquellos cuyos tutores legales sean distintos a sus progenitores, en donde el progenitor acompañante no residía en el mismo domicilio, aquellos casos que, aunque inicialmente hayan sido diagnosticados como epilépticos, se modificó este diagnóstico o pacientes con incapacidad física, mental o lingüística para responder el cuestionario u otorgar consentimiento. Asimismo, se eliminaron los participantes que, por cualquier motivo, retiraron su participación del estudio, en donde los cuestionarios fueron sido respondidos de una forma incompleta, incorrecta o incomprensible, o donde se reconoció información clínica o de identificación sea imprecisa, inconsistente, inconclusa o incompleta.

A los individuos que presentaron cualquiera de los criterios de exclusión o eliminación no fueron renovados en el tamaño de la muestra. A todos los potenciales participantes se les explicó la posibilidad de ser seleccionados en el estudio, así como los objetivos, justificación, riesgos y beneficios de participar en él; se resolvieron dudas y se le solicitó su autorización mediante una carta de consentimiento informado como medida de aceptación.

Posterior a la revisión, autorización y registro del estudio, por parte los Comités de Ética en Investigación y de Investigación en Salud correspondientes, de los expedientes clínicos de los pacientes se obtuvieron las principales características sociodemográficas, como edad, sexo, peso y talla, y las de la enfermedad, como tiempo de diagnóstico, clasificaciones, tipo y número de fármacos antiepilépticos y si existe refractariedad al tratamiento (tabla 6). Asimismo, se buscó si se encontraba

referenciado el diagnóstico médico, por parte del servicio de psiquiatría, del TDA, de acuerdo con los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) o el DSM V.

En aquellos individuos en donde no se evidenció una evaluación para este trastorno, se procedió a la aplicación del cuestionario de conducta de Conners para padres, de acuerdo con lo recomendado en la Guía de Práctica Clínica correspondiente al TDA (97), para identificar a los pacientes con sospecha, los cuales se clasificaron con el trastorno presente.

El CPRS-48 o cuestionario de Conners es un listado de conductas para padres con el objetivo de valorar problemas de atención e hiperactividad de niños de 6 a 11 años (97). Las respuestas son tipo Likert con cuatro opciones: 0 nunca, 1 poco, 2 bastante, y 3 mucho. Los *ítems* se agrupan en 4 escalas: problemas de comportamiento, desatención/pasividad, hiperactividad, e índice de TDAH. Este último índice indica el riesgo de que un niño/a cumpla criterios DSM para el trastorno. Las respuestas fueron traspasadas a una hoja de corrección donde se sumaron las puntuaciones en cada *ítem*. Estas puntuaciones directas son traspasadas a un perfil en forma de puntuación típica, que es diferente según si es niño o niña y según el grupo de edad. Para el índice de TDAH, un valor > 16 se considera positivo en niños y > 12 en niñas entre los 6 y 11 años ⁽⁹⁷⁾.

Todos los datos fueron analizados utilizando los *softwares* Prism® (GraphPad®, Estados Unidos), versión 8, para Windows® y SPSS® (IBM®, Estados Unidos), versión 25, para Windows®. Se utilizó estadística descriptiva para las características clínicas y sociodemográficas recabadas.

Las variables cuantitativas con distribución normal se reportaron en media y desviación estándar (\pm), mientras que las variables cuantitativas con distribución no normal se reportaron en mediana y rango intercuartílico (RIC). Para determinar la normalidad en la distribución de las frecuencias, se realizaron pruebas de Shapiro-Wilk.

Las variables categóricas se describieron en porcentajes. Se empleó la prueba t de Student para analizar la diferencia de medias para dos muestras independientes y para las medianas se empleó la U de Mann Whitney. Para las variables cualitativas,

se empleó la prueba exacta de Fisher o χ^2 de Pearson, en función de si son dicotómicas o politómicas, respectivamente.

Se usaron regresiones logísticas multivariantes por pasos para analizar el efecto de las características clínicas y sociodemográficas en el grado de relación entre la presencia de epilepsia refractaria al tratamiento y el TDA. Las variables que presenten relevancia clínica y significación estadística en el análisis univariado se incluirán en los modelos de regresión logística.

Antes de realizar los análisis, la multicolinealidad entre covariables se evaluó mediante correlaciones policóricas. Las variables altamente correlacionadas fueron eliminadas de los modelos. Se obtuvieron los valores de *odds ratio* (OR) e intervalo de confianza (IC) del 95 %. Todos los valores de p informados de estos análisis fueron de dos colas con un nivel de significación de menor de 0.05.

Tabla 7. Operacionalización de las variables.

Variable	Definición teórica	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición	Nivel de medición
Epilepsia refractaria al tratamiento	Fracaso de dos esquemas de fármacos antiepilépticos adecuados, tolerados, elegidos y utilizados apropiadamente (ya sea como monoterapias o en combinación) para lograr una ausencia sostenida de convulsiones.	Fallo en más de dos medicamentos antiepilépticos por falta de eficacia después de un ensayo adecuado de la medicación apropiada y aun teniendo convulsiones en el último año de seguimiento.	Cualitativa, nominal dicotómica	0 = ausente, 1 = presente.
Trastorno por	Trastorno crónico	Diagnóstico	Cualitativa,	0 = ausente,

déficit de atención	caracterizado por la dificultad para prestar atención, la hiperactividad y la impulsividad.	previo del trastorno por psiquiatría o una puntuación > 16 en niños y > 12 en niñas del cuestionario de conducta de Conners para padres.	nominal dicotómica	1 = presente.
Edad de inicio de las crisis convulsivas	Del latín aetas refiere al tiempo transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo.	Tiempo de vida al momento del inicio de síntomas epilépticos.	Cuantitativa discreta, de razón	En años.
Número de crisis	Una aparición transitoria de signos o síntomas debido a una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro.	Número de estos eventos registrados los últimos doce meses.	Cuantitativa discreta, de razón	En eventos.
Tipo de crisis	Grupo de elementos de un conjunto que tiene características comunes.	Clase de crisis convulsivas que presentaban los pacientes.	Cualitativa, nominal politómica.	1 = focales, 2 = generalizadas, 3 = desconocidas
Tipo de epilepsia	Enfermedad caracterizada por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta	Tipo de epilepsia que presenta el paciente, de acuerdo con la clasificación de la ILAE 2017	Cualitativa, nominal politómica	1 = focal, 2 = generalizada, 3 = combinada. generalizada y focal, 4 = desconocida.

	condición.			
Etiología de la epilepsia	La etiología (del griego αιτιολογία, "dar una razón de algo" (αίτια "causa" + -λογία) es la ciencia que estudia las causas de las cosas.	Causa de la epilepsia de acuerdo con la Liga Contra la Epilepsia.	Cualitativa, nominal politómica.	1 = estructural, 2 = metabólica, 3 = infecciosa, 4 = metabólica, 5 = inmunitaria, 6 = desconocida.
Tratamiento	Clasificación del tratamiento brindado a los pacientes según el número de fármacos prescritos.	Estrategias de tratamiento en el paciente durante los últimos 12 meses.	Cualitativa, ordinal.	1 = monoterapia, 2 = biterapia, 3 = politerapia
Antecedentes familiares de epilepsia	Cosa, hecho o circunstancia que es anterior a otra semejante o de su misma clase, a la que condiciona, influye o sirve de ejemplo.	Historia familiar de epilepsia entre los participantes.	Cualitativa, nominal dicotómica.	0 = ausentes, 1 = presentes.
Edad	Cualquiera de los periodos en que se considera dividida la vida de una persona.	Número de años cumplidos del participante hasta el momento del estudio.	Cuantitativa discreta, de razón.	6 – 11 años.
Sexo	División biológica, de acuerdo con la presencia de un conjunto de características biológicas, que permite un tipo de reproducción definida por la existencia de diversificación	Dicotomización de los participantes en hombres y mujeres.	Cualitativa, nominal dicotómica.	1 = mujeres, 2 = hombres.

	genética continua.			
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo, por acción de la gravedad.	Masa de los pacientes expresada en kilogramos (kg).	Cuantitativa discreta, de razón.	En kg.
Talla	Altura de del individuo desde los pies a la cabeza.	Estatura de los pacientes en centímetros.	Cuantitativa discreta, de razón.	En cm.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El programa de investigación se basa en 4 principios básicos de bioética: no maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía; en este estudio no se realizarán

procedimientos que pongan en riesgo la integridad del paciente. Se asegura el adecuado manejo de los datos y resultados obtenidos, se entrega información verídica a pacientes y representantes legales; protege la confidencialidad y la toma de decisión libre, informada y responsable.

Lo anterior basados en la Declaración de Helsinki, como un grupo de principios éticos para investigación médica en seres humanos (incluida la investigación en material humano y de información identificables). Asimismo, es indispensable el consentimiento informado por escrito, el cual se realizará tomando en cuenta el Código de Núremberg y la NOM 006-SSA3-2011 para la práctica de la anestesiología, en el apartado 8 de los prestadores de servicios de Anestesiología, numeral 8.2.

La Carta Magna, en el Artículo 16, establece que «toda persona tiene derecho a la protección de sus datos personales». Será de observancia estricta la Ley General de Salud, Capítulo único, Artículo 2º, Título VII sobre el desarrollo de la enseñanza y la investigación científica y tecnológica para la salud; Artículo 3º, Título XI sobre la coordinación de la investigación para la salud y el control de ésta en los seres humanos; Artículo 9º. Título III sobre el trato digno y respetuoso; Título IV sobre recibir información suficiente, clara y oportuna; Título IX otorgar su consentimiento; Título IX sobre la confidencialidad, la cual se basa en 3 elementos: autonomía, respeto por los demás y confianza.

Basado en la NOM 012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de salud en seres humanos, dicta los criterios normativos de carácter administrativo, ético y metodológico, para solicitar la autorización de proyectos o protocolos con fines de investigación, para el empleo en seres humanos.

Debido a que los pacientes se sometieron a procedimientos diagnósticos validados, recomendados y reconocidos internacionalmente, se establece que se trata de una: INVESTIGACIÓN CON RIESGO MÍNIMO, como lo establece la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Categoría I: «son estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de

agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 mL en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos de investigación que se definen en el artículo 65 de este Reglamento, entre otros».

Esta investigación, en todas sus etapas, está basada en los principios éticos del Informe Belmont de 1979, ya que se basa en mantener el respeto a su autonomía, confidencialidad y beneficencia, donde se asegura que durante el proceso de la investigación se evitará el daño, se buscará intencionadamente un máximo beneficio y se procurará justicia bajo igualdad y sus necesidades individuales.

La base de datos que concentra la información personal de los participantes, así como su información de contacto, existe en una única copia resguardada por el investigador principal y será manejada con estricta confidencialidad. De la misma forma, ningún producto de la investigación expondrá la identidad de los individuos partícipes y estos solo serán utilizados para fines académicos y de investigación, en concordancia con lo establecido por la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados. Los potenciales participantes se seleccionaron de forma probabilística, por lo que su inclusión en el estudio será con equidad y justicia, donde no existirá ningún tipo de discriminación, ya sea por condiciones físicas, sociales, políticas, religiosas, género, preferencias sexuales, etc. Se respetará su derecho a no participar o retirarse del estudio.

Asimismo, el grupo de investigadores no recibió financiamiento externo y no se encuentra en conflicto de interés ético, económico, médico o farmacológico al participar en el presente estudio.

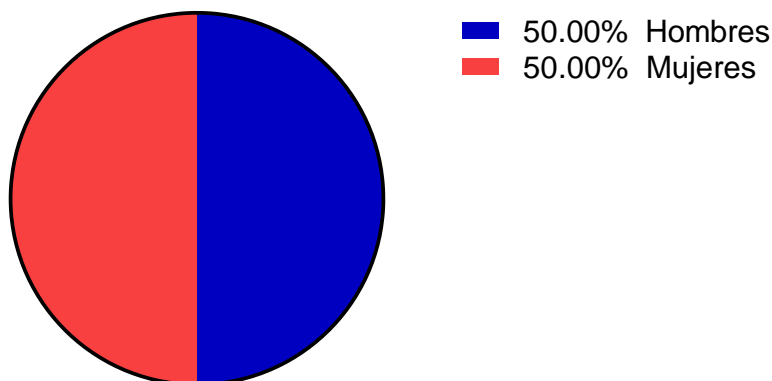
RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

La población final constó de 74 pacientes, de la población 37 participantes fueron hombres y 37 fueron mujeres, representando el 50.0 % de la muestra cada uno (gráfica 1). La edad mínima de los participantes en años fue de 6 y la máxima de 11, con una mediana de 8 años (rango intercuartílico [RIC] 7.92 a 8.65).

La tabla 8 muestra la distribución por edad de acuerdo con el género.

Gráfica 1. Distribución porcentual por sexo, de los pacientes del estudio.



Fuente: información obtenida de análisis de expedientes de archivo clínico.

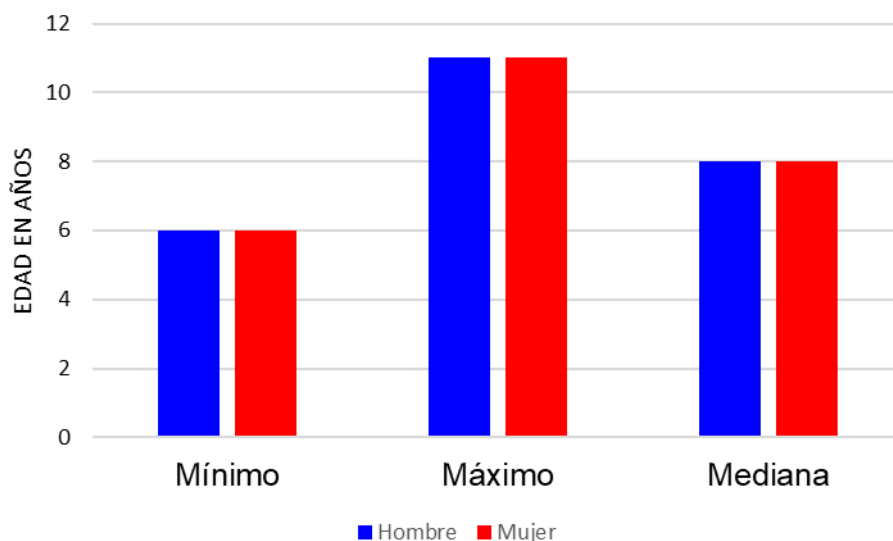
Tabla 8. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad por género.

Género		N	Rango	Mínimo	Máximo	Mediana
Hombre	Edad	37	5	6	11	8
	N válido (por lista)	37				
Mujer	Edad	37	5	6	11	8
	N válido (por lista)	37				

N: tamaño de la muestra.

Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

Gráfica 2. Medidas de tendencia central y dispersión de la edad por género.



Fuente: Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

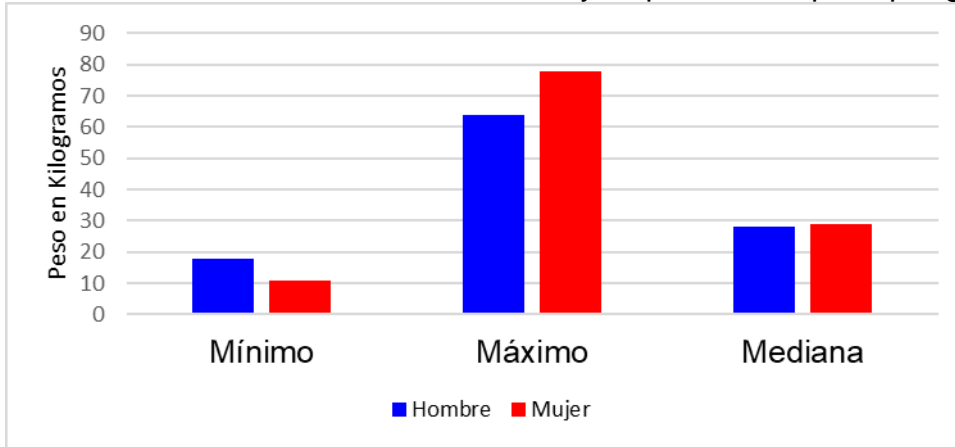
El peso de los pacientes tuvo una mediana de 29 kg (RIC 28.8 a 34.2), con un mínimo de 11 kg y un máximo de 78 kg. Las mujeres tuvieron una mediana de peso de 29 kg mientras que los hombres tuvieron una mediana de peso de 28 kg, esta diferencia no fue significativa entre ambos sexos. La tabla 9 muestra la distribución por peso de acuerdo con el género.

Tabla 9. Medidas de tendencia central y dispersión del peso por género.

Género		N	Rango	Mínimo	Máximo	Mediana
Hombre	Edad	37	46	18	64	28
	N válido (por lista)	37				
Mujer	Edad	37	67	11	78	29
	N válido (por lista)	37				

Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

Gráfico 3. Medidas de tendencia central y dispersión del peso por género.



Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

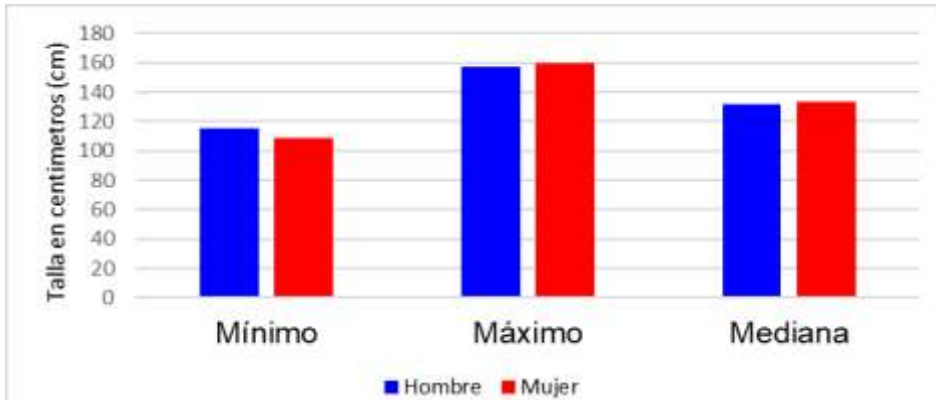
La talla de los pacientes tuvo una mediana de 132.4 ± 11.0 cm, con un mínimo de 109 cm y un máximo de 160 cm. Las mujeres tuvieron una media de talla de 133.1 ± 12.3 cm, mientras que los hombres tuvieron una media de talla de 131.7 ± 9.7 cm; esta diferencia no fue significativa entre ambos sexos. La tabla 10 muestra la distribución por talla de acuerdo con el género.

Tabla 10. Medidas de tendencia central y dispersión de la talla por género.

Género		N	Rango	Mínimo	Máximo	Media
Hombre	Edad	37	42	115	157	131.7
	N valido (por lista)	37				
Mujer	Edad	37	51	109	160	133.1
	N valido (por lista)	37				

Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

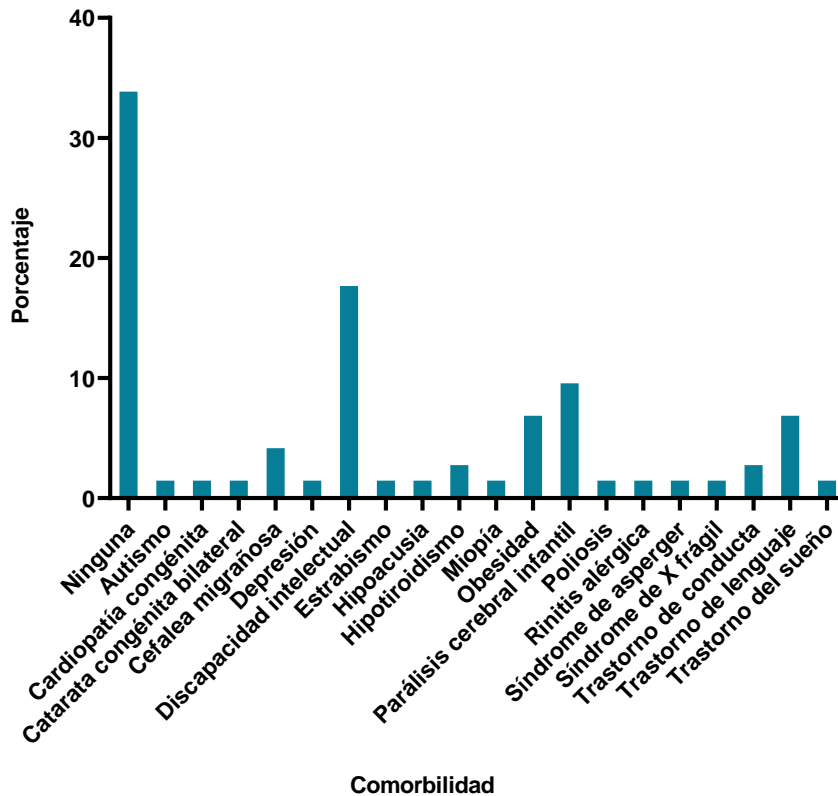
Grafica 4. Medidas de tendencia central y dispersión de la talla por género.



Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

Dentro de las comorbilidades reportadas, se indicaron que 25 pacientes (33.8 %), no tuvieron ninguna, la más frecuente fue la discapacidad intelectual con 13 pacientes (17.6 %), seguida de la parálisis cerebral infantil con 7 pacientes (9.5 %), posteriormente en tercer lugar se encontraron los trastornos del lenguaje y la obesidad con 5 pacientes cada una (6.8 %), en cuarto lugar se encontró la cefalea migrañosa con 3 pacientes (4.1 %), en quinto lugar se ubicaron los trastornos de la conducta y el hipotiroidismo con 2 pacientes cada uno (2.7 %), y en el sexto lugar se ubicaron el resto de las comorbilidades (autismo, cardiopatía congénita, catarata congénita bilateral, depresión, estrabismo, hipoacusia, miopía, poliosis, rinitis alérgica, síndrome de asperger, síndrome de X frágil y trastornos del sueño), con 1 paciente cada una (1.4 %) (gráfica 5).

Gráfica 5. Distribución porcentual por comorbilidad presentada, en los pacientes del estudio.



Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

Sobre la edad de inicio de las crisis, la media de edad de inicio fue de 5.1 ± 3.1 años, con un mínimo de 0 años, es decir, antes de cumplir el primer año y un máximo de 11 años. Las mujeres tuvieron una media de inicio de 5.5 ± 3.2 años, mientras que los hombres tuvieron una media de edad de inicio de 4.6 ± 3.0 años. Esta diferencia no fue significativa entre ambos grupos.

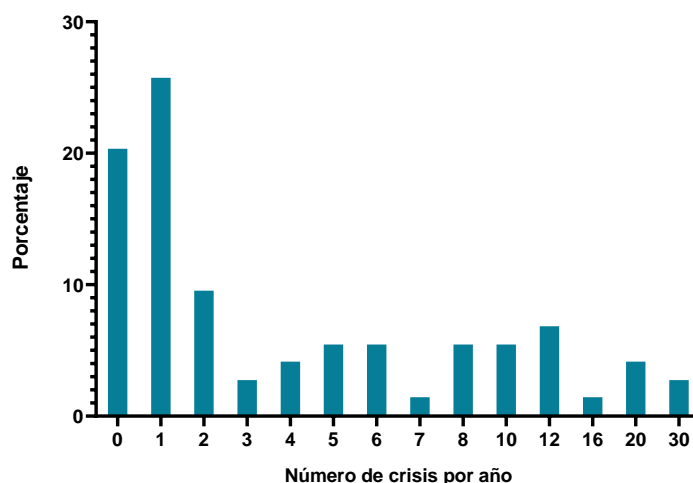
En cuanto a la edad del diagnóstico, la media observada fue de 5.4 ± 3.1 años, con un mínimo de 0, es decir antes del año, y un máximo de 11 años. Las mujeres tuvieron una edad de diagnóstico de 5.9 ± 3.2 años, y los hombres tuvieron una media de edad de diagnóstico de 4.8 ± 2.9 años, esta diferencia entre ambos no fue estadísticamente significativa.

En cuanto a número de crisis por año, la media fue de 5.0 ± 6.6 crisis, el mínimo presentadas por año fue de 0 y un máximo de 30 crisis; la mayor frecuencia se observó en 1 crisis por año, con 19 pacientes que reportaron dicha frecuencia (25.7 %), en segundo lugar se encontró a ninguna crisis con 15 pacientes (20.3 %), en

tercer lugar se encontró a 2 crisis por año con 7 pacientes (9.5 %), en cuarto lugar estuvo 5 crisis por año con 5 pacientes (6.8 %), en quinto lugar se encontró a 5, 6, 8 y 10 crisis por año, con 4 pacientes cada una (5.4 %).

En la gráfica 6 se presentan todas las frecuencias registradas de los expedientes clínicos.

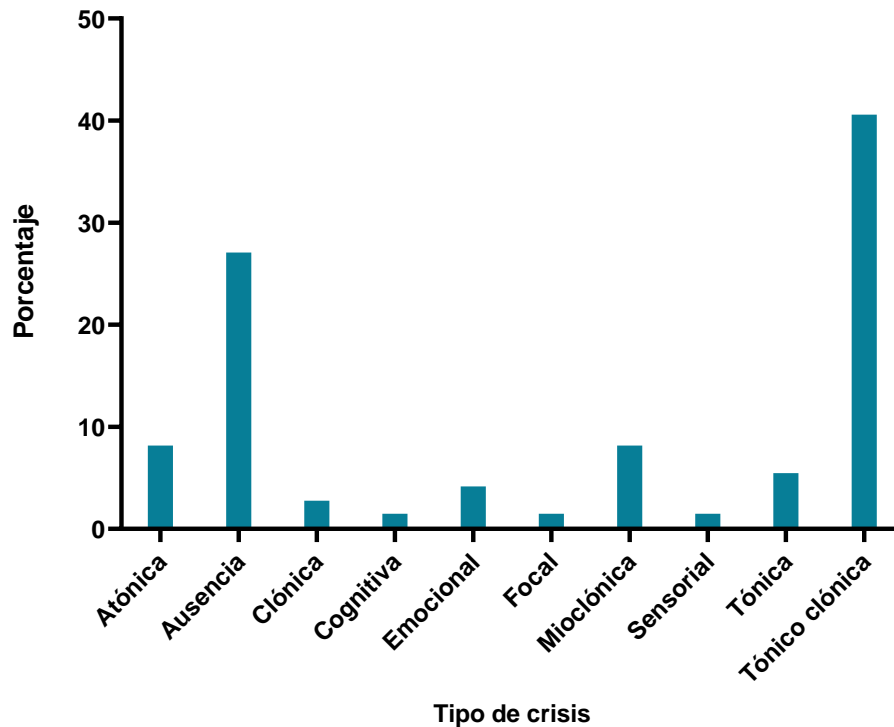
Gráfica 6. Distribución porcentual por número de crisis presentadas en un año en los pacientes del estudio.



Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

En cuanto al tipo de crisis, la más frecuente fue la tónico-clónica con 30 pacientes (40.5 %), seguida de la crisis ausencia con 20 pacientes (27.0 %), en tercer lugar se ubicaron las crisis atónicas y las mioclónicas con 6 pacientes cada una (8.1 %), en cuarto lugar se ubicó a las crisis tónicas con 4 pacientes (5.4 %), en quinto lugar se encontraron las crisis emocionales con 3 pacientes (4.1%), en sexto lugar estuvieron las crisis clónicas con 2 pacientes (2.7 %), y en séptimo lugar se ubicaron las crisis cognitivas, focales, y sensoriales con un paciente cada una (1.4 %) (gráfica 7).

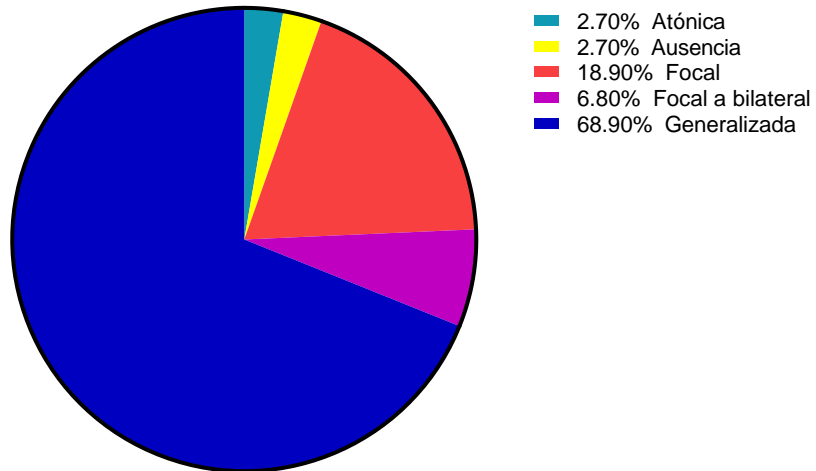
Gráfica 7. Distribución porcentual por tipo de crisis presentadas por los pacientes del estudio.



Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

El tipo de epilepsia la más observada fue la generalizada, con 51 pacientes (68.9 %), seguida de tipo focal con 14 pacientes (18.9 %), en tercer lugar, se ubicó la focal a bilateral con 5 pacientes (6.8 %), el cuarto lugar se ocupó con el tipo ausencia y atónica con 2 pacientes (2.7 %) (gráfica 8).

Gráfica 8. Distribución porcentual por tipo epilepsia en los pacientes del estudio.

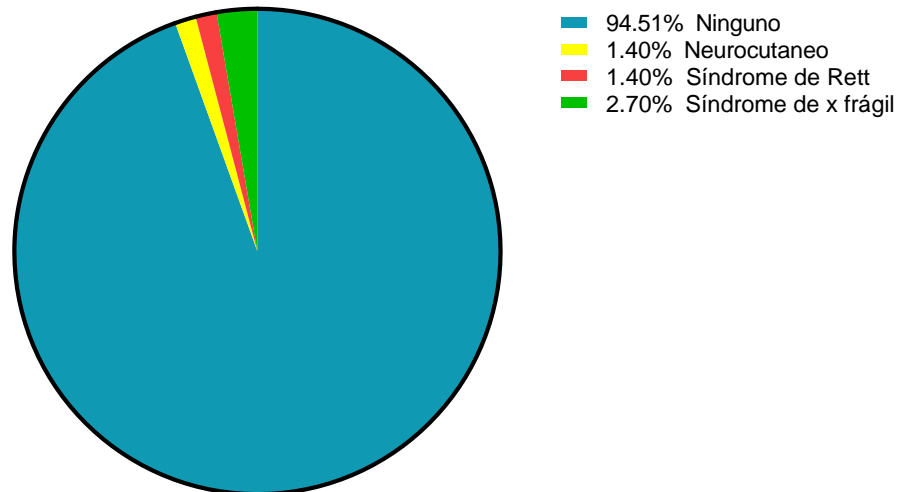


Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

En cuanto al síndrome epiléptico, 70 pacientes no presentaron ninguno (94.6 %). De los 4 pacientes restantes presentaron principalmente síndrome de X frágil observado en 2 pacientes (2.7 %), el síndrome neurocutáneo y el síndrome de Rett se presentaron en un paciente cada uno (1.4 % cada uno) (gráfica 9).

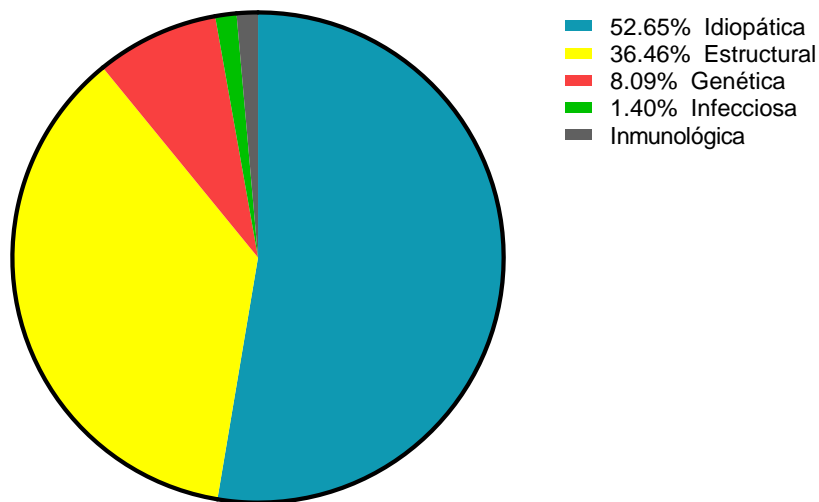
La etiología de las crisis fue en su mayoría idiopática, con 39 pacientes (52.7 %), la estructural, que se encontró en segundo lugar con 27 pacientes (36.5 %), en tercer lugar, se encontró la etiología genética, con 6 pacientes (8.1 %), y en cuarto lugar se encontró a la causa infecciosa y la inmunológica, con un paciente cada una (1.4 %) (gráfica 10).

Gráfica 9. Distribución porcentual por síndrome epiléptico en los pacientes del estudio.



Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

Gráfica 10. Distribución porcentual por etiología de la epilepsia en los pacientes del estudio.



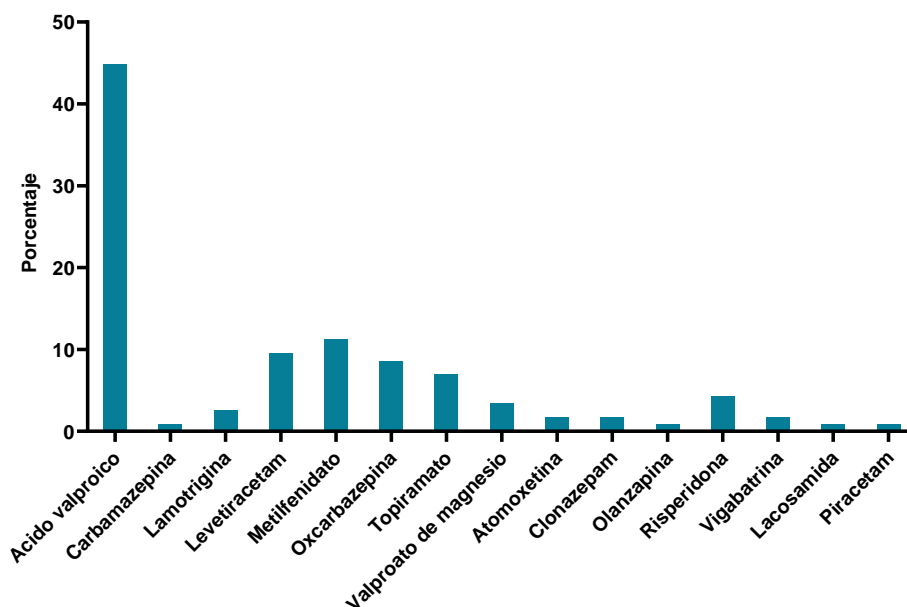
Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

En cuanto al tratamiento, el fármaco más empleado fue el ácido valproico, donde 52 pacientes tuvieron un tratamiento con dicho fármaco (44.8 %), el metilfenidato fue el segundo más empleado con 13 pacientes (11.2 %), seguido del levetiracetam con 11 pacientes (9.5 %), en cuarto lugar se encontró a la oxcarbazepina con 10 pacientes (8.6 %), en quinto lugar se encontró al topiramato con 8 pacientes (6.9 %), en sexto

lugar se encontró a la risperidona con 5 pacientes (4.3 %), en séptimo lugar estuvo el valproato de magnesio con 4 pacientes (3.4 %), en octavo lugar se observó a la lamotrigina con 3 pacientes (2.6 %), en noveno lugar se encontró la atomoxetina, el clonazepam y la vigabatrina con 2 pacientes cada uno (1.7 %), y en décimo lugar se encontró la carbamazepina, la olanzapina, la lacosamida y el piracetam con 1 paciente cada uno (0.9 %) (gráfica 11).

La mayoría de los pacientes recibían tratamiento con un fármaco (41 pacientes, 55.4 %), 24 pacientes tenían tratamiento con dos fármacos (32.4 %), y 9 pacientes recibían tres fármacos (12.2 %).

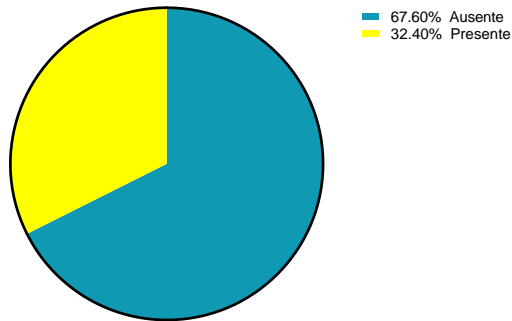
Gráfica 11. Distribución porcentual por fármaco empleado en los pacientes del estudio.



Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

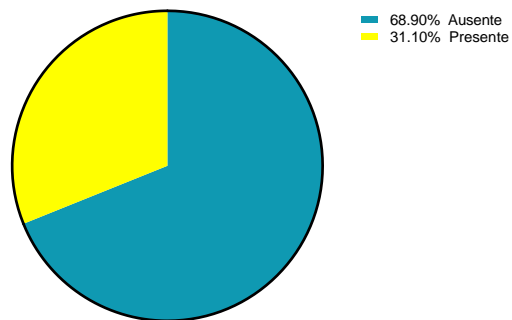
La epilepsia refractaria se presentó en 24 pacientes (32.4 %) (gráfica 12), y el TDAH se encontró presente en 23 pacientes (31.1 %) (gráfica 13).

Gráfica 12. Distribución porcentual de la presencia de epilepsia refractaria en los pacientes del estudio.



Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

Gráfica 2. Distribución porcentual de la presencia TDAH en los pacientes del estudio.



Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

ANÁLISIS INFERENCIAL

La asociación entre la presencia de epilepsia refractaria al tratamiento y la presencia de TDAH, se evaluó mediante una prueba de χ^2 de Pearson: el resultado mostró un valor de χ^2 de Pearson de 12.3, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$), se observó que aquellos en quienes existió una epilepsia refractaria hubo un mayor número de pacientes con TDAH, complementando estos resultados, entre los pacientes que no presentaron epilepsia refractaria, la gran mayoría no tuvo TDAH; además mediante el uso de tablas de contingencia de 2x2, se calculó el *odds ratio*, en el cual el resultado mostró que los pacientes sin epilepsia refractaria tuvieron 1.96 veces más probabilidades de no tener TDAH (OR 1.96, IC del 95 % 1.2 a 3.2) y entre

aquellos con epilepsia refractaria tuvieron 0.3 veces más probabilidad de presentar TDAH (OR 0.030, IC del 95 % 0.15 a 0.61). En la tabla 11 se detallan las frecuencias de los pacientes con epilepsia refractaria y TDAH.

Tabla 4. Relación de pacientes con y sin epilepsia refractaria y con presencia o ausencia de TDAH.

		TDAH		Total
		Ausente	Presente	
Epilepsia refractaria	Ausente	41	9	50
	Presente	10	14	24
Total		51	23	74

TDAH trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Fuente: información obtenida en el análisis de expedientes del archivo clínico.

En el análisis de regresión se empleó como variable de salida la presencia o ausencia de TDAH y como factores se incluyeron: la edad, el sexo, la presencia de comorbilidades, el tipo de crisis y la presencia de epilepsia refractaria; en el modelo corregido se obtuvo una $p < 0.001$, lo que implicó que el modelo es mejor para la predicción de la presencia de TDAH que el azar; los factores que tuvieron una influencia en la presencia del TDAH fueron el sexo masculino ($p = 0.21$), el tipo de crisis y la presencia de epilepsia refractaria ($p = 0.001$); este último fue el más significativo de los tres factores con influencia, probando que entre los tres es el que tiene mayor influencia sobre la presencia de TDAH en el paciente. La edad y la presencia de comorbilidades no tuvieron influencia en el modelo ($p = 0.568$ y 0.371 ; respectivamente).

DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente trabajo fue evaluar la relación entre el trastorno por déficit de atención y la epilepsia refractaria al tratamiento en la consulta externa de neurología pediátrica del Hospital Regional Tlalnepantla.

En el estudio participaron 74 pacientes jóvenes, con una edad en la que se observa una alta frecuencia de TDAH, se observó una frecuencia de hombres y mujeres igual (50 %), lo cual difieren un poco de lo reportado normalmente, ya que generalmente el TDAH se observa más en hombres que en mujeres (98), no obstante, hay que recordar que los pacientes fueron elegidos por el diagnóstico de epilepsia más que de TDAH.

Las dos comorbilidades presentes más frecuentes en la población fueron la discapacidad intelectual y la parálisis cerebral infantil; este resultado, es similar a lo que se ha observado en la literatura, *Snoeijen-Schouwenaars et al.*, y *Tokatly et al.*, mencionaron que la discapacidad intelectual y la parálisis cerebral fueron de las comorbilidades que más se observan entre los pacientes con epilepsia, además de que, en presencia de estas comorbilidades, el control de las crisis epilépticas es más difícil (99,100).

En cuanto a la edad de diagnóstico, la media grupal fue de 5.4 años, siendo más temprana la aparición de las crisis en los hombres, sin ser significativa esta diferencia, concordando con esto, la edad del diagnóstico fue más temprana en los hombres que en las mujeres, la frecuencia de las crisis tuvo una mediana de 5 por año, encontrando un máximo de 30 crisis, lo cual es difícil determinar cómo típico de la enfermedad, pues la frecuencia es variable y en este estudio se tienen a pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento.

El tipo de crisis más frecuente fue la tónico-clónica, seguida de las ausencias y las crisis atónicas; el tipo de epilepsia más común fue la generalizada y la etiología que se observó principalmente fue la idiopática, solamente 4 pacientes mostraron etiología genética; lo observado coincide con lo reportado por diversos estudios, en los que el 95 % de las crisis observadas comprenden la epilepsia generalizada, con origen idiopático y en las que las crisis principalmente observadas son tónico-clónicas, mioclonías, ausencias y criptogénicas (101).

La epilepsia refractaria se presentó en poco más de un tercio de los pacientes, que es una frecuencia muy similar a los que se reporta como epilepsia resistente al tratamiento o refractaria en la literatura (102). El TDAH también se presentó en poco más de un tercio de los pacientes, principalmente en hombres.

Las pruebas realizadas entre la presencia de epilepsia refractaria y la presencia de TDAH, resulto estadísticamente significativa; la comparación entre estas dos variables y los resultados estadísticos, nos prueban que entre los pacientes con epilepsia refractaria es más probable y frecuente que se encuentre un TDAH, y esta asociación no se dio por el azar.

Las pruebas de regresión mostraron que el ser hombre, el tipo de crisis presentada y sobre todo que la presencia de epilepsia refractaria tiene una influencia sobre la presencia del TDAH. Este resultado ha sido observado en pocos estudios, Rheims et al., en 2021 reportaron que la prevalencia de TDAH en la epilepsia de recién diagnóstico va desde el 12 al 39% y esta puede presentarse en hasta 70% de los pacientes con epilepsia refractaria (103).

CONCLUSIONES

La presencia de epilepsia refractaria al tratamiento es un problema tanto para el neurólogo como para el paciente, cuando diversos tratamientos no logran contener las crisis que presenta el paciente, la calidad de vida de este se ve afectada, entre las comorbilidades que se pueden presentar se encuentra el TDAH, un trastorno que afecta negativamente la vida social y el comportamiento del paciente con epilepsia.

En el presente estudio, se pudo observar como la presencia de epilepsia refractaria tiene influencia sobre la presencia de TDAH en el paciente, las pruebas realizadas mostraron resultados sobre la influencia, la cual es superior a la influencia que tiene el sexo y el tipo de crisis.

Al conocer esta influencia, es posible que los médicos mantengan en mente que el paciente con epilepsia refractaria tiene mayores probabilidades de presentar también TDAH, con esto se puede llevar una vigilancia ante la aparición de alguna conducta sugerente.

RECOMENDACIONES

La información obtenida en este estudio contribuye en una manera importante al seguimiento del tratamiento con epilepsia y en especial si esta es refractaria al tratamiento; el dar a conocer los resultados obtenidos es el paso siguiente en el trabajo realizado ya que los estudios que aborden este tema desde la perspectiva de la influencia de una sobre otra son realmente escasos y sobre todo en nuestro país.

Otro paso para realizar en el presente trabajo es la continuación del estudio, con el objetivo de obtener una muestra aun mayor o posiblemente multicéntrica, con el fin de poder generalizar los datos a nivel nacional.

REFERENCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Apr;55(4):475–82.
2. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015 Apr;84(16):1705–13.
3. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1515–23.
4. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58(4):531–42.
5. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
6. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–30.
7. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon C-S, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017 Jan;88(3):296–303.
8. Saiz Díaz RA. Conceptos básicos de la epilepsia infantil. *Neurol Supl*. 2008;4(3):30–4.
9. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res*. 2009 Jul;85(1):31–45.
10. Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR.

- Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011 Sep;77(10):1005–12.
11. Bell GS, Neligan A, Sander JW. An unknown quantity--the worldwide prevalence of epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Jul;55(7):958–62.
 12. Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin*. 2016;34(4):837–47.
 13. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015 Jun;17(2):117–23.
 14. Kim H, Thurman DJ, Durgin T, Faught E, Helmers S. Estimating Epilepsy Incidence and Prevalence in the US Pediatric Population Using Nationwide Health Insurance Claims Data. *J Child Neurol*. 2016 May;31(6):743–9.
 15. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2012;107:113–33.
 16. Keezer MR, Bell GS, Neligan A, Novy J, Sander JW. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology*. 2016 Feb;86(8):704–12.
 17. Berg AT, Nickels K, Wirrell EC, Geerts AT, Callenbach PMC, Arts WF, et al. Mortality risks in new-onset childhood epilepsy. *Pediatrics*. 2013 Jul;132(1):124–31.
 18. Levira F, Thurman DJ, Sander JW, Hauser WA, Hesdorffer DC, Masanja H, et al. Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(1):6–16.
 19. Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: A call for action. *Neurology*. 2016 Feb;86(8):779–86.
 20. Donner EJ, Camfield P, Brooks L, Buchhalter J, Camfield C, Loddenkemper T, et al. Understanding Death in Children With Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2017;70:7–15.
 21. Bell GS, Neligan A, Giavasi C, Keezer MR, Novy J, Peacock JL, et al. Outcome of seizures in the general population after 25 years: a prospective follow-up, observational cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016

- Aug;87(8):843–50.
22. Cruz-Cruz MDR, Gallardo-Elías J, Paredes-Solís S, Legorreta-Soberanis J, Flores-Moreno M, Andersson N. Factores asociados a epilepsia en niños en México: un estudio caso-control. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017 Sep;74(5):334–40.
 23. Isabel Margarita LS, Ximena VE, Silvia MG. Síndromes epilépticos en niños y adolescentes. *Rev Médica Clínica Las Condes*. 2013 Nov;24(6):915–27.
 24. Steinlein OK, Conrad C, Weidner B. Benign familial neonatal convulsions: always benign? *Epilepsy Res*. 2007 Mar;73(3):245–9.
 25. Bauzano-Poley E, Rodríguez-Vives MA, Rodríguez-Barrionuevo CA. Epilepsias y síndromes epilépticos del lactante. In: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica*. Primera. 2008. p. 18–27.
 26. Nieto Barrera M, Nieto Jiménez M, Nieto Jiménez E. Epilepsias y síndromes epilépticos del preescolar y del escolar. In: *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica*. Primera. 2008. p. 28–38.
 27. Sokka A, Olsen P, Kirjavainen J, Harju M, Keski-Nisula L, Räsänen S, et al. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study. *Epilepsia Open*. 2017;2(1):76–83.
 28. Huff JS, Murr N. Seizure. *StatPearls*. 2020.
 29. Huseyinoglu N, Ozben S, Arhan E, Palanci Y, Gunes N. Prevalence and risk factors of epilepsy among school children in eastern Turkey. *Pediatr Neurol*. 2012;47(1):13–8.
 30. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients With Newly Diagnosed Epilepsy Treated With Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. 2018;75(3):279–86.
 31. Yuen AWC, Keezer MR, Sander JW. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. *Epilepsy Behav*. 2018;78:57–61.
 32. Wagner RG, Ngugi AK, Twine R, Bottomley C, Kamuyu G, Gómez-Olivé FX, et al. Prevalence and risk factors for active convulsive epilepsy in rural northeast South Africa. *Epilepsy Res*. 2014;108(4):782–91.
 33. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current

- concepts and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2016 Jan;15(1):106–15.
34. Waruiru C, Appleton R. Febrile seizures: an update. *Arch Dis Child.* 2004 Aug;89(8):751–6.
 35. Serafini G, Ingelmo PM, Astuto M, Baroncini S, Borrometi F, Bortone L, et al. Preoperative evaluation in infants and children: recommendations of the Italian Society of Pediatric and Neonatal Anesthesia and Intensive Care (SARNePI). *Minerva Anesthesiol.* 2014 Apr;80(4):461–9.
 36. Troncoso A L, Menéndez G P, Hernández Ch M. Convulsiones neonatales: diagnóstico y manejo. *Rev Chil pediatría.* 2001 May;72(3).
 37. Pitkänen A, Engel J. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurotherapeutics.* 2014 Apr;11(2):231–41.
 38. Cope DW, Di Giovanni G, Fyson SJ, Orbán G, Errington AC, Lorincz ML, et al. Enhanced tonic GABAA inhibition in typical absence epilepsy. *Nat Med.* 2009 Dec;15(12):1392–8.
 39. Perucca P, Crompton DE, Bellows ST, McIntosh AM, Kalincik T, Newton MR, et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy and the borderland of déjà vu. *Ann Neurol.* 2017 Aug;82(2):166–76.
 40. Perucca P, Scheffer IE, Harvey AS, James PA, Lunke S, Thorne N, et al. Real-world utility of whole exome sequencing with targeted gene analysis for focal epilepsy. *Epilepsy Res.* 2017;131:1–8.
 41. Simonato M, French JA, Galanopoulou AS, O'Brien TJ. Issues for new antiepilepsy drug development. *Curr Opin Neurol.* 2013 Apr;26(2):195–200.
 42. Sarkisian MR. Overview of the Current Animal Models for Human Seizure and Epileptic Disorders. *Epilepsy Behav.* 2001 Jun;2(3):201–16.
 43. Vivash L, Tostevin A, Liu DSH, Dalic L, Dedeurwaerdere S, Hicks RJ, et al. Changes in hippocampal GABAA/cBZR density during limbic epileptogenesis: relationship to cell loss and mossy fibre sprouting. *Neurobiol Dis.* 2011 Feb;41(2):227–36.
 44. Borges K, Gearing M, McDermott DL, Smith AB, Almonte AG, Wainer BH, et al. Neuronal and glial pathological changes during epileptogenesis in the mouse pilocarpine model. *Exp Neurol.* 2003 Jul;182(1):21–34.

45. Morimoto K, Fahnestock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol*. 2004 May;73(1):1–60.
46. Williams-Karnesky RL, Sandau US, Lusardi TA, Lytle NK, Farrell JM, Pritchard EM, et al. Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis. *J Clin Invest*. 2013 Aug;123(8):3552–63.
47. Kobow K, Auvin S, Jensen F, Löscher W, Mody I, Potschka H, et al. Finding a better drug for epilepsy: antiepileptogenesis targets. *Epilepsia*. 2012 Nov;53(11):1868–76.
48. Glauser TA, Loddenkemper T. Management of childhood epilepsy. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2013 Jun;19(3 Epilepsy):656–81.
49. Tolaymat A, Nayak A, Geyer JD, Geyer SK, Carney PR. Diagnosis and management of childhood epilepsy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2015 Jan;45(1):3–17.
50. Tian N, Boring M, Kobau R, Zack MM, Croft JB. Active Epilepsy and Seizure Control in Adults - United States, 2013 and 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Apr;67(15):437–42.
51. Claassen J, Riviello JJ, Silbergleit R. Emergency Neurological Life Support: Status Epilepticus. *Neurocrit Care*. 2015 Dec;23 Suppl 2:S136-42.
52. Fernández JLH. Tratamiento antiepiléptico. Vigilancia y controles. *Protoc diagnóstico Neurol*. 2008;7:52–9.
53. Moshé SL, Perucca E, Ryvlin P, Tomson T. Epilepsy: new advances. *Lancet (London, England)*. 2015 Mar;385(9971):884–98.
54. Jain P, Sharma S, Dua T, Barbui C, Das RR, Aneja S. Efficacy and safety of anti-epileptic drugs in patients with active convulsive seizures when no IV access is available: Systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2016 May;122:47–55.
55. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):523–31.

56. Kwan P, Brodie MJ. Combination Therapy in Epilepsy. *Drugs*. 2006;66(14):1817–29.
57. Expert Committee on Pediatric Epilepsy IA of P. Guidelines for diagnosis and management of childhood epilepsy. *Indian Pediatr*. 2009 Aug;46(8):681–98.
58. Hospital Infantil de México Federico Gomez. Crisis Convulsivas y epilepsia. 2005. p. 1–16.
59. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. 2014 Nov;13(11):1114–26.
60. Jehi L, Yardi R, Chagin K, Tassi L, Russo G Lo, Worrell G, et al. Development and validation of nomograms to provide individualised predictions of seizure outcomes after epilepsy surgery: a retrospective analysis. *Lancet Neurol*. 2015 Mar;14(3):283–90.
61. Mathon B, Bielle F, Samson S, Plaisant O, Dupont S, Bertrand A, et al. Predictive factors of long-term outcomes of surgery for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2017;58(8):1473–85.
62. Jain P, Tomlinson G, Snead C, Sander B, Widjaja E. Systematic review and network meta-analysis of resective surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(11):1138–44.
63. Mansouri A, Ibrahim GM. Providing Surgery for Medically Intractable Epilepsy in Low- and Middle-Income Countries: Shifting the Focus From If to How. *JAMA Neurol*. 2018;75(9):1041–2.
64. Jetté N, Sander JW, Keezer MR. Surgical treatment for epilepsy: the potential gap between evidence and practice. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):982–94.
65. Surges R, Elger CE. Reoperation after failed resective epilepsy surgery. *Seizure*. 2013 Sep;22(7):493–501.
66. López González FJ, Rodríguez Osorio X, Gil-Nagel Rein A, Carreño Martínez M, Serratos Fernández J, Villanueva Haba V, et al. Drug-resistant epilepsy: definition and treatment alternatives. *Neurologia*. 2015 Sep;30(7):439–46.
67. López-Pisón J, García Oguiza A, Sáenz de C. A, Cáceres A, Eiras J, Bertol V, et al. Epilepsias refractarias en pediatría. Diagnóstico y tratamiento. *Acta*

- Pediátrica Española. 2007;65(4):157–64.
68. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 16(1):48–61.
 69. Nair DR. Management of Drug-Resistant Epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2016 Feb;22(1 Epilepsy):157–72.
 70. Espinosa Jovel CA, Sobrino Mejía FE. Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos. *Rev Neurol.* 2015;61(04):159.
 71. American Psychiatric Association. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-V. Panamericana; 2013. p. 33-36.
 - p72. Cabral MDI, Liu S, Soares N. Attention-deficit/hyperactivity disorder: diagnostic criteria, epidemiology, risk factors and evaluation in youth. *Transl Pediatr.* 2020;9(S1):S104–13.
 73. Usami M. Functional consequences of attention-deficit hyperactivity disorder on children and their families. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2016;70(8):303–17.
 74. Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielsen SS, Krogh HB, et al. Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents - assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 May;
 75. Rucklidge JJ. Gender Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2010;33(2):357–73.
 76. Hanć T, Szwed A, Słopeń A, Wolańczyk T, Dmitrzak-Węglarz M, Ratajczak J. Perinatal Risk Factors and ADHD in Children and Adolescents: A Hierarchical Structure of Disorder Predictors. *J Atten Disord.* 2018;22(9):855–63.
 77. Nigg JT. Neuropsychologic Theory and Findings in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: The State of the Field and Salient Challenges for the Coming Decade. *Biol Psychiatry.* 2005 Jun;57(11):1424–35.
 78. Cormier E. Attention deficit/hyperactivity disorder: a review and update. *J Pediatr Nurs.* 2008 Oct;23(5):345–57.
 79. Vaidya CJ. Neurodevelopmental Abnormalities in ADHD. In 2011. p. 49–66.

80. Lyon GR. Learning disabilities. *Futur Child*. 1996;6(1):54–76.
81. Bush G, Valera EM, Seidman LJ. Functional Neuroimaging of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review and Suggested Future Directions. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun;57(11):1273–84.
82. Spencer TJ, Biederman J, Madras BK, Faraone S V., Dougherty DD, Bonab AA, et al. In Vivo Neuroreceptor Imaging in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Focus on The Dopamine Transporter. *Biol Psychiatry*. 2005 Jun;57(11):1293–300.
83. Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, et al. Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci*. 2001 Jan;21(2):RC121.
84. Young JT, Carruthers S, Kaye S, Allsop S, Gilseman J, Degenhardt L, et al. Comorbid attention deficit hyperactivity disorder and substance use disorder complexity and chronicity in treatment-seeking adults. *Drug Alcohol Rev*. 2015;34(6):683–93.
85. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics*. 2012;129(2):256–64.
86. Cohen R, Senecky Y, Shuper A, Inbar D, Chodick G, Shalev V, et al. Prevalence of epilepsy and attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder: A population-based study. *J Child Neurol*. 2013;28(1):120–3.
87. Williams AE, Giust JM, Kronenberger WG, Dunn DW. Epilepsy and attention-deficit hyperactivity disorder: Links, risks, and challenges. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:287–96.
88. Hesdorffer DC, Ludvigsson P, Olafsson E, Gudmundsson G, Kjartansson O, Hauser WA. ADHD as a risk factor for incident unprovoked seizures and epilepsy in children. *Arch Gen Psychiatry*. 2004;61(7):731–6.
89. Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, Huster GA, Rose DF, Ambrosius WT. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*. 2001;107(1):115–22.
90. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45(5):292–5.

91. Sherman EMS, Slick DJ, Connolly MB, Eyrl KL. ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48(6):1083–91.
92. Berl MM, Terwilliger V, Scheller A, Sepeta L, Walkowiak J, Gaillard WD. Speed and complexity characterize attention problems in children with localization-related epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(6):833–40.
93. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet*. 2001;357(9251):216–22.
94. Ijff DM, Aldenkamp AP. Cognitive side-effects of antiepileptic drugs in children. 1st ed. Vol. 111, *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier B.V.; 2013. 707–718 p.
95. García-García JA, Reding-Bernal A, López-Alvarenga JC. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación médica. *Investig en Educ Médica*. 2013 Oct;2(8):217–24.
96. Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul;98(30):e16402.
97. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en niños y adolescentes en atención primaria y especializada. *Secr Salud*. 2009;
98. Felt BT, Biermann B, Christner JG, Kochhar P, Van Harrison R. Diagnosis and management of ADHD in children. *Am Fam Physician*. 2014;90(7):456–64.
99. Snoeijen-Schouwenaars FM, van Ool JS, Verhoeven JS, van Mierlo P, Braakman HMH, Smeets EE, et al. Diagnostic exome sequencing in 100 consecutive patients with both epilepsy and intellectual disability. *Epilepsia*. 2019;60(1):155–64.
100. Tokatly Latzer I, Blumovich A, Sagi L, Uliel-Sibony S, Fattal-Valevski A. Prediction of Drug-Resistant Epilepsy in Children With Cerebral Palsy. *J Child Neurol*. 2020;35(3):187–94.
101. Thakran S, Guin D, Singh P, Singh P, Kukal S, Rawat C, et al. Genetic landscape of common epilepsies: Advancing towards precision in treatment.

Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. 2020. 1–54 p.

102. Sheng J, Liu S, Qin H, Li B, Zhang X. Drug-Resistant Epilepsy and Surgery. *Curr Neuropharmacol*. 2017;16(1):17–28.
103. Rheims S, Auvin S. Attention deficit/hyperactivity disorder and epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2021;34(2):219–25.

ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: _____

Expreso de manera libre mi autorización para la inclusión de mi hijo (a), el (la) niño (a) _____, con fecha de nacimiento el día ____ del mes _____ del año _20____ en el protocolo de investigación señalado en este documento, después de haberme proporcionado la información completa sobre las características del estudio, la cual fue realizada en forma amplia, precisa y suficiente en un lenguaje claro y sencillo, informándome sobre los posibles riesgos, complicaciones y secuelas, de igual forma los beneficios. Se me han informado sobre los procedimientos que se realizarán en mi hijo (a) y se me ha dado espacio para preguntar mis dudas.

El médico me informo del derecho de cambiar mi decisión si así lo quiero y manifestarla en cualquier momento para salir del estudio. Con el propósito de que el estudio sea adecuado, me comprometo a proporcionar información completa y veraz, así como seguir las indicaciones médicas. La utilización de los datos obtenidos, serán para presentaciones y publicaciones científicas y siempre se mantendrá el anonimato.

Protocolo de Investigación: **RELACIÓN ENTRE EL TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN Y LA EPILEPSIA REFRACTARIA AL TRATAMIENTO EN LA CONSULTA EXTERNA DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL REGIONAL TLALNEPANTLA**

Para cualquier pregunta sobre el presente protocolo, se puede dirigir con el Comité de ética e investigación del Hospital Regional Tlalnepantla.

Nombre del niño: _____

Nombre y firma del padre

Nombre y firma de la madre

Nombre y firma del Investigador principal

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Peso: _____ Talla: _____

Comorbilidades: _____

Edad primera crisis: _____ Edad diagnóstico: _____

Número de crisis por año: _____

Tipo de crisis: _____ Tipo de epilepsia: _____

Síndrome: _____ Etiología: _____

Fármacos empleados: _____

Epilepsia refractaria: Ausente Presente

Trastorno por déficit de atención: Ausente Presente

Observaciones: _____

Capturó: _____ fecha y hora: _____

CUESTIONARIO DE CONDUCTA DE CONNERS PARA PADRES

Cuestionario de conducta de Connors para padres (Forma abreviada)

Descripciones	Nada	Poco	Bastante	Mucho
1. Es impulsivo, irritable.				
2. Es llorón/a.				
3. Es más movido de lo normal.				
4. No puede estarse quieto/a.				
5. Es destructor (ropas, juguetes, otros objetos).				
6. No acaba las cosas que empieza				
7. Se distrae fácilmente, tiene escasa atención.				
8. Cambia bruscamente sus estados de ánimo.				
9. Sus esfuerzos se frustran fácilmente.				
10. Suele molestar frecuentemente a otros niños.				
TOTAL				
