

## ARTÍCULO ORIGINAL

# Factores asociados a epilepsia farmacorresistente en niños atendidos en un hospital de referencia nacional

*Factors associated with drug-resistant epilepsy in children treated at a national referral hospital*

**Kadie Melissa Paz**<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-5663-6030>, **Dilcia Saucedo-Acosta**<sup>2</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-6824-5723>, **Dina Raquel Álvarez**<sup>3</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-8778-3869>, **Rosa Durón**<sup>4</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-9977-6364>, **Aldo Blanco**<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-7324-3789>, **Melba Zúniga Gutiérrez**<sup>5</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-7610-8323>, **Victoria Pacheco**<sup>5</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-4462-8460>, **Ólman Gradis**<sup>5</sup>  <https://orcid.org/0000-0001-7403-4156>, **Francisco Ramírez**<sup>1</sup>  <https://orcid.org/0009-0004-9162-1423>.

<sup>1</sup>Hospital María Especialidades Pediátricas, Servicio de Neurología; Tegucigalpa, Honduras.

<sup>2</sup>Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Facultad de Ciencias Médicas, Instituto de Investigación en Ciencias Médicas y Derecho a la Salud (ICIMEDES); Tegucigalpa, Honduras.

<sup>3</sup>Hospital María Especialidades Pediátricas, Unidad de Docencia e Investigación; Tegucigalpa, Honduras.

<sup>4</sup>Hospital María Especialidades Pediátricas, Unidad de Farmacoterapia; Tegucigalpa, Honduras.

<sup>5</sup>Profesional Independiente; Tegucigalpa, Honduras.

**RESUMEN. Antecedentes:** Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) cerca de 70 millones de personas en el mundo padecen epilepsia. Los países de medianos y bajos ingresos presentan 70-80% de los casos; se estima que afecta 4-13% de los niños hasta los 16 años, de los cuales la epilepsia farmacorresistente (EFR) se desarrolla en 10-23%. **Objetivo:** Determinar factores de riesgo asociados a EFR en pacientes pediátricos atendidos en Hospital María, Especialidades Pediátricas (HMEP), Tegucigalpa, marzo 2017-marzo 2022. **Métodos:** Estudio de casos-controles. A partir del total de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de epilepsia atendidos en el Servicio de Neurología HMEP, se definió Caso como pacientes con diagnóstico de EFR y Controles como pacientes con epilepsia no farmacorresistente (ENFR). A partir de expedientes clínicos, se evaluaron factores sociodemográficos, antecedentes personales y familiares, factores clínicos, estudios de imagen y electroencefalograma. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional. **Resultados:** Se analizaron 81 casos y 162 controles. La edad más afectada en casos fue preescolar (35.8%), en controles fue edad escolar (41.4%). El sexo masculino presentó similar distribución en ambos grupos (51.8% y 51.2%). La procedencia rural fue más frecuente en los casos que en controles (58.0% versus 48.8%). Se identificaron los siguientes factores asociados a EFR: Antecedentes familiares de epilepsia (ORa 2.32, IC95%1.22-4.41,  $p=0.01$ ), alteración focal en examen físico (ORa 2.23, IC95%1.10-4.55,  $p=0.02$ ), neurodesarrollo anormal (ORa 2.78, IC95%1.18-6.54,  $p=0.02$ ). **Discusión:** El control adecuado de las crisis epilépticas incide directamente en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes. La identificación correcta de los niños con epilepsia con los factores asociados identificados en este estudio, que coinciden con lo descrito internacionalmente, permitirá hacer un mejor tamizaje y priorizar la referencia temprana a un neurólogo pediatra contribuyendo a mejorar la calidad de vida de los pacientes. **Palabras clave:** Electroencefalograma, Epilepsia, Farmacorresistencia.

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad crónica, no transmisible que afecta a personas de todas las edades, sexo y razas.<sup>1</sup> De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cerca de 70 millones de personas padecen esta enfermedad. Cada año se reportan 3.5 millones de casos nuevos, de éstos el 40% corresponden a menores de 18 años. A nivel mundial, la prevalencia activa de epilepsia en edad escolar es de 17.7%. Los países de medianos y bajos ingresos son los que presentan entre el 70-80% de los casos.<sup>2-4</sup> En Honduras, el estudio publicado en 2005 por Medina y colaboradores reportó una prevalencia nacional de epilepsia de 23.3 por mil habitantes (IC 95% 19.6-27.0) donde el 50% de los casos eran menores a 20 años.<sup>5</sup> Lo que deja claro el impacto de esta patología en el país y la necesidad de atención a este grupo de pacientes.

Recibido: 12-04-2023 Aceptado: 21-06-2023 Primera vez publicado en línea: 26-06-2023


Dirigir correspondencia a: Dra. Kadie Melissa Paz

Correo electrónico: kadiepaz@gmail.com, kpaz@hospitalmaria.org

**DECLARACIÓN DE RELACIONES Y ACTIVIDADES FINANCIERAS Y NO FINANCIERAS:** Ninguna.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS:** Ninguna.

**Forma de citar:** Paz KM, Saucedo-Acosta D, Álvarez DR, Durón R, Blanco A, Zúniga-Gutiérrez M, Pacheco V, Gradis O, Ramírez F. Factores asociados a epilepsia farmacorresistente en niños atendidos en un hospital de referencia nacional. Rev Méd Hondur. 2023; 91: 38-45. DOI: <https://doi.org/10.5377/rmh.v91i1.16332>

© 2023 Autor(es). Artículo de acceso abierto bajo la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es> 

El principal objetivo del tratamiento antiepiléptico es eliminar la crisis o mantener un control total de las mismas apoyados en la selección correcta del fármaco antiepiléptico (FAE) para lo que se requiere aplicar criterios para identificar tipo de crisis (inicio focal, generalizado, desconocido), tipo de epilepsia (epilepsia generalizada bien establecida, epilepsia focal y epilepsia combinada) usando la clasificación del 2017 de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).<sup>6-8</sup> Entre los pacientes con epilepsia, cobran especial interés aquellos que desarrollan farmacorresistencia, siendo entre un 20-30% para adultos y de 10-23% en los niños. Estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar consecuencias negativas a nivel físico, intelectual, psiquiátrico y emocional, e incluso llevar a muerte prematura.<sup>8,9</sup> La definición de epilepsia farmacorresistente (EFR) es variable, de acuerdo con ILAE se entiende como el fracaso de los ensayos adecuados de dos esquemas de FAE tolerados, elegidos y utilizados apropiadamente ya sea como monoterapia o en combinación para lograr una ausencia sostenida de crisis epiléptica.<sup>6,10</sup>

Existen estudios a nivel internacional al respecto, que identifican algunos factores de riesgo para desarrollo de EFR como: edad de inicio de la crisis, etiología de la epilepsia, lesiones estructurales en neuroimagen, entre otros.<sup>11</sup> En Honduras, no se han estudiado estos factores por lo que el presente estudio se realizó con el objetivo de determinar los principales factores de riesgo asociados a EFR en pacientes pediátricos atendidos en el Servicio de Neurología del Hospital María, Especialidades Pediátricas (HMEP).

## PARTICIPANTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de casos y controles. El universo fueron los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de epilepsia atendidos en el Servicio de Neurología del HMEP área de consulta externa, durante marzo 2017 a marzo 2022. La muestra fue calculada a través del programa estadístico Open Epi utilizando los parámetros siguientes: Nivel de confianza 95%; potencia 80%, razón de controles por cada caso 2:1, proporción hipotética de controles con exposición: 17; proporción hipotética de casos con exposición: 33; y Odds Ratio (OR):2.4, obteniendo finalmente una muestra de: 81 casos y 162 controles.

Los casos se definieron como: paciente de 18 años o menos con diagnóstico de EFR hecho por un Neurólogo Pediatra del HMEP quienes aplicaron criterios ILAE 2017, ser paciente del Servicio de Neurología pediátrica durante período de marzo 2017 a marzo 2022. La definición para controles fue: paciente de 18 años o menos con epilepsia no farmacorresistente (ENFR), ser paciente del Servicio de Neurología pediátrica durante período de marzo 2017 a marzo 2022. Entre los criterios de inclusión tanto para casos como controles se tomó: expedientes clínicos completos en el 80% para variables de interés, ser paciente subsiguiente. Como criterios de exclusión: padre, madre o tutor sin conocimiento de antecedentes personales y familiares del paciente.

La variable de respuesta fue el diagnóstico (EFR, ENFR) y las variables explicativas fueron los factores sociodemográficos (tipo de procedencia); antecedentes edad gestacional al nacer, comorbilidades, asfixia perinatal, parálisis cerebral infantil, trauma encefalocraneano (TEC), neuroinfección) y factores clínicos (clasificación de epilepsia, desarrollo psicomotor, hallazgos en estudios de imagen y hallazgos de electroencefalograma -EEG-). El nivel o grado de alteración electroencefalográfica se realizó con la escala de interpretación del EEG de acuerdo con los criterios de la clasificación electroencefalográfica de la Cleveland Clinic Foundation. Esta permite una mejor correlación clínica con la sintomatología del paciente. Esta clasificación permite categorizar en un grado de normalidad y tres grados de anormalidad. En el grado de normal, nos permite observar un EEG con patrón de base alfa, simétrico, correspondiente a la edad del paciente, con adecuada amplitud, que sea reactivo a las maniobras de estimulación y pueda presentar o no los grafoelementos propios de sueño. En el grado I podemos encontrar variaciones mínimas como la lentificación leve de la actividad de fondo y la actividad lenta intermitente. En el grado II encontramos lentificaciones importantes de la actividad de fondo, un exceso de ritmos rápidos y asimetría mayor a lo normal. En el grado III, observamos la gran mayoría de elementos que nos sugieren una patología de fondo, como son: puntas, ondas agudas, complejos punta-onda, complejos punta-onda lentos, complejos punta-onda de 3Hz, polipuntas, hipsarritmia, respuesta fotoparoxísticas, patrones de crisis electroencefalográficas, patrones de status eléctrico, patrones periódicos, PLED's (Periodic Lateralized Epileptiform Discharges), patrones de brotesupresión, supresión del ritmo de fondo, patrones coma alfa, beta, delta o theta o incluso llegando a la inactividad cerebral.

Para la recolección de datos se utilizó un formulario electrónico previa aplicación de prueba piloto con cinco expedientes. Dicho formulario contenía variables sociodemográficas, epidemiológicas, clínicas, estudios de imagen y pruebas neurofisiológicas (EEG) y tratamiento médico. Se aplicó al expediente clínico tanto para casos como a controles. Posteriormente la base de datos en Microsoft Excel fue procesada por el equipo investigador, incluyendo la limpieza y análisis preliminar para detectar inconsistencias y errores de digitación. Con el fin de dar respuesta a los objetivos planteados se realizó un análisis de datos en varias etapas. Inicialmente se realizó el análisis univariado que consistió en el análisis descriptivo presentando los datos con frecuencias absolutas y relativas. En el análisis bivariado se procedió a explorar relación entre el evento o variable de respuesta y las variables de exposición o explicativas consideradas según la literatura como factores de riesgo usando la prueba de chi cuadrado.

A las variables que presentaron significancia estadística se les estimó la fuerza o grado de asociación mediante el cálculo de OR. Se consideraron como factores asociados de riesgo aquellos cuyos OR fueron mayores a 1 y estadísticamente significativos según intervalos de confianza al 95% y valor  $p < 0.05$ . Los factores que resultaron significativos en el análisis bivariado fueron tomados en cuenta para construir un modelo de regre-

si3n logística binaria. El análisis fue realizado en el programa STATA versión 15.1.

Se obtuvo aprobación del Comité de Bioética e Investigación y el aval institucional de la Unidad de Docencia e Investigación del HMEP. Todo el proceso de investigación se llevó a cabo respetando los principios éticos. La confidencialidad de los datos se mantuvo durante toda la investigación y para asegurar el anonimato de estos, en la base de datos a cada expediente se le asignó un número de identificación de estudio por parte del equipo de investigación y no fue revelado en ningún otro lugar. Toda la información digital recolectada ha sido protegida en archivos con sus respectivas claves, a los cuales solo tiene acceso el equipo investigador el cual resguardará la base de datos por un período no mayor a cinco años y luego la información será eliminada.

## RESULTADOS

El total de pacientes con diagnóstico de epilepsia atendidos en HMEP durante marzo 2017 a 2022 fue de 3026 pacientes, mismos que fueron tomados como universo para la realización de este estudio. Se analizaron 243 pacientes como parte de la muestra. Entre las características sociodemográficas, se encontró que el grupo etario más afectado para los pacientes con EFR fueron los pre-escolares con un 35.8% (29/81) y para los pacientes con ENFR fue la edad escolar con 41.4% (67/162). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos para la variable edad ( $p=0.135$ ). En cuanto al sexo, el masculino presentó el mayor porcentaje de afectación, representando un 51.8% (42/81) para el grupo con EFR y similar porcentaje para el grupo con ENFR. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos (valor de  $p=0.65$ ). El tipo de procedencia más frecuente fue la zona central tanto para pacientes con EFR 50.6% (41/82) y para pacientes con ENFR con 34% (55/162). En cuanto al tipo de procedencia rural o urbano, encontramos que la procedencia rural fue más frecuente en el grupo de pacientes con EFR que en el grupo ENFR 58.0% (58/81) y (79/162), respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos de pacientes para esta variable (valor de  $p=0.17$ ) (**Cuadro 1**).

En relación con los antecedentes patológicos, encontramos que el grupo de pacientes con EFR presentaron comorbilidades en un 81.5% (66/81), mientras en el grupo de pacientes con ENFR ese porcentaje fue de 46.3% (75/162) con diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ). Las comorbilidades más frecuentes en ambos grupos de pacientes fueron: enfermedades neurológicas en 50.6% (123/243); enfermedad gastrointestinal en 9.5% (23/243), cardiopatías en 5.4% (13/243) y enfermedades endocrinológicas en 3.3% (8/243). Para esta variable no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ( $p=0.123$ ). En cuanto a los antecedentes perinatales encontrados, en la edad gestacional al nacer el 53.1% (43/81) de los pacientes con EFR y el 57.4% (93/162) fueron a término. Es importante destacar que en pacientes con EFR el 7.4% (12/81) fueron prematuros, asimismo, en estos pacientes se consi

**Cuadro 1.** Características sociodemográficas de pacientes con epilepsia atendidos en Servicio de Neurología, Hospital María, Especialidades Pediátricas (HMEP), marzo 2017-marzo 2022, n=243.

Características Sociodemográficas	Casos EFR n=81	Controles ENFR n=162	Valor de p
<b>Grupo de Edad</b>			0.135
Lactante	2 (2.4)	4 (2.4)	
Pre-escolar	29 (35.8)	38 (23.5)	
Escolar	25 (30.9)	67 (41.4)	
Adolescente	25 (30.9)	53 (32.7)	
<b>Sexo</b>			0.650
Masculino	42 (51.8)	79 (51.2)	
Femenino	39 (48.2)	83 (48.8)	
<b>Procedencia</b>			0.145
Zona Centro	41 (50.6)	55 (34.0)	
Zona Norte	14 (17.3)	36 (22.2)	
Zona Oriental	10 (12.3)	28 (17.3)	
Zona Sur	8 (9.9)	41 (25.3)	
Zona Occidental	8 (9.9)	2 (1.2)	
<b>Tipo de procedencia</b>			0.173
Rural	47 (58.0)	79 (48.8)	
Urbano	34 (42.0)	83 (51.2)	

antecedente de asfisia perinatal en 44.4% (36/81), y para los pacientes con ENFR un 14.8% (24/162), estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ). El antecedente de parálisis cerebral infantil (PCI) se encontró en 38.3% (31/61) de los pacientes con EFR y en un 11.1% (18/162) de los pacientes con ENFR, con diferencias significativas estadísticamente (valor  $p<0.001$ ). Los pacientes con EFR tuvieron antecedentes familiares de epilepsia en el 56.8% (46/81); mientras en el grupo de pacientes con ENFR presentaron 34% (55/162), con diferencias estadísticamente significativas ( $p<0.001$ ). El antecedente de TEC para los pacientes con EFR se presentó en 3.7% (3/81) y 2.5% (4/162) para aquellos con ENFR, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.588$ ). En cuanto al antecedente de neuroinfección para niños con EFR se presentó en 11.1% (9/81) y en 3.7% (6/162) para pacientes con ENFR ( $p=0.065$ ). El antecedente de convulsiones febriles en el grupo de niños con EFR fue de 4.8% (12/81) y de 10.5% (17/162) para los niños con epilepsia no farmacorresistente; igualmente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ( $p=0.469$ ) (**Cuadro 2**).

Entre los rasgos de la epilepsia en los pacientes de este estudio se encontró que el tipo de crisis para el grupo de pacientes con EFR fue focal con conciencia preservada como la más frecuente en un 53.2% (43/81), seguida de crisis motora de inicio generalizado en un 33.3% (27/81), y para el grupo de pacientes con ENFR el tipo de crisis más frecuente fue focal con conciencia preservada en un 38.9% (63/162); motora de inicio

**Cuadro 2.** Antecedentes personales patológicos de pacientes con epilepsia atendidos en Servicio de Neurología, Hospital María, Especialidades Pediátricas (HMEP), marzo 2017-marzo 2022, n=243.

Antecedentes personales patológicos	Casos EFR n=81	Controles ENFR n=162	Valor de p
<b>Comorbilidades</b>			
Si	66 (81.5)	75 (46.3)	0.000*
No	15 (8.5)	87 (53.7)	
<b>Tipo de comorbilidades</b>			
Enfermedad neurológica	64 (79.0)	59 (36.0)	0.123
Enfermedad GI	16 (19.8)	7 (4.3)	
Cardiopatías	4 (4.9)	9 (5.6)	
Síndromes genéticos	4 (4.9)	3 (1.8)	
Enfermedad endocrinológica	3 (3.7)	5 (3.1)	
Enfermedad dermatológica	2 (2.5)	4 (2.4)	
Enfermedad renal	2 (2.5)	6 (3.7)	
Enfermedad respiratoria	2 (2.5)	5 (3.1)	
Enfermedad autoinmune	1 (1.2)	3 (1.8)	
<b>Edad gestacional al nacer</b>			
Prematuro	3 (3.7)	12 (7.4)	0.158
A término	43 (53.1)	93 (57.4)	
Posmaduro	4 (4.9)	2 (1.2)	
No consignado	31 (38.3)	55 (34.0)	
<b>Asfixia perinatal</b>			
Si	36 (44.4)	24 (14.8)	0.000*
No	45 (55.6)	138 (85.2)	
<b>Parálisis Cerebral Infantil</b>			
Si	31 (38.3)	18 (11.1)	0.000*
No	50 (61.7)	144 (88.8)	
<b>Familiares con epilepsia</b>			
Si	46 (56.8)	55 (34.0)	0.001*
No	35 (43.2)	107 (66.0)	
<b>Trauma encefalocraneano</b>			
Si	3 (3.7)	4 (2.5)	0.588
No	78 (96.3)	158 (97.5)	
<b>Neuroinfección</b>			
Si	9 (11.1)	6 (3.7)	0.065
No	64 (79.0)	114 (70.4)	
No consignado	8 (9.9)	42 (25.9)	
<b>Convulsiones febriles</b>			
Si	12 (4.8)	17 (10.5)	0.469
No	69 (85.2)	131 (80.8)	
No consignado	-	14 (8.6)	

\*Significancia estadística

generalizado en un 37% (60/162), motora de inicio desconocido en un 8.6% (14/162); no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ( $p=0.075$ ). En el grupo de pacientes con EFR se identificó como etiología de las crisis: estructural en 61.3% (50/81); desconocido en 28.4% (23/81); genética en 6.2% (5/61) e infecciosa en 2.4% (2/81) y para el grupo de pacientes ENFR la etiología de la crisis fue: idiopática en 80.5% (73/162); estructural en 29.01% (47/162), genética en 3.7% (6/162) e infecciosa en 2.46% (4/162), encontrando diferencias estadísticamente significativas entre grupos ( $p<0.001$ ). Las alteraciones focales al examen físico se encontraron en el 46.9% (38/81) de los pacientes con EFR y en el 18.5% (30/162) de los pacientes con ENFR, las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas ( $p=0.75$ ). El desarrollo psicomotor fue anormal en el 79% (64/81) de los niños con EFR y de 39.5% (64/162) en los pacientes con ENFR, presentando diferencias significativas ( $p<0.001$ ).

Con relación a los hallazgos de EEG encontramos que el grado III fue el resultado más frecuente con un 84.6% (66/78) en los pacientes con EFR y con 55.7% en los pacientes con ENFR, estas diferencias entre grupos fueron estadísticamente significativas. ( $p<0.001$ ). En cuanto a los estudios de imagen (resonancia magnética cerebral -IRM- y tomografía cerebral -TC-) se encontró estudio anormal en el 67.9% (55/81) de los pacientes con EFR y en el 29% (47/162) de los pacientes con ENFR, con diferencia estadísticamente significativa entre grupos de pacientes ( $p<0.001$ ) (**Cuadro 3**).

En relación con los fármacos empleados para el control de las crisis epilépticas encontramos que en los pacientes con EFR, el ácido Valproico fue el FAE de mayor elección con 54.3% (44/81), Levetiracetam con 37% (30/81), benzodiazepinas con 37% (30/81) y Oxcarbazepina con 33.3% (27/81); mientras que el grupo de pacientes con ENFR los FAE de mayor elección fueron: Ácido Valproico con 46.9% (76/162), Levetiracetam con 33.5% (54/162) y Oxcarbazepina con 16.7% (27/162). En este punto cabe mencionar que el grupo de pacientes con EFR se usan medicamentos como Vigabatrina 2.3% (2/81) y Lamotrigina 2.5% (2/81), asimismo resaltar el uso frecuente de Benzodiazepinas en los pacientes con EFR. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ( $p=0.589$ ).

En el análisis bivariado de factores de riesgo para desarrollar EFR se encontró que los pacientes con procedencia rural tuvieron mayor probabilidad de EFR, no obstante, este factor no presentó significancia estadística. Los pacientes con antecedentes de familiar en primer grado con epilepsia tuvieron mayor probabilidad de desarrollar EFR con respecto a los niños sin este antecedente (OR 2.56, IC95% 1.42-4.59). En los antecedentes personales de los pacientes de este estudio se identificó que los niños que sufrieron asfixia perinatal también tuvieron más probabilidades de desarrollar EFR que los niños que no sufrieron de asfixia (OR 4.6, IC95% 2.37-8.94). Así mismo los niños que padecen de otras comorbilidades (otras enfermedades neurológicas, enfermedades gastrointestinales, cardiopatías, etc.) presentaron más probabilidades de desarrollar EFR que en los niños que no presentaron comorbilidades

**Cuadro 3.** Características clínicas de crisis de epilepsia en pacientes pediátrico-atendidos en Servicio Neurología, Hospital María, Especialidades Pediátricas (HMEP), marzo 2017-marzo 2022, n=243.

Características clínicas	Casos EFR n=81	Controles ENFR n=162	Valor de p
<b>Tipo de crisis epiléptica</b>			0.075
Focal conciencia preservada	43 (53.1)	63 (38.9)	
Generalizado inicio motor	27 (33.3)	60 (37.0)	
Motora Inicio desconocido	2 (2.5)	14 (8.6)	
No motora inicio desconocido	3 (3.7)	3 (1.9)	
No clasificada	6 (7.4)	22 (13.5)	
<b>Etiología de la crisis</b>			0.000*
Desconocido	23 (28.4)	73	
Estructural	50 (61.3)	47	
Genética	5 (6.2)	6	
Infeciosa	2(2.4)	4	
Metabólica	-	-	
Inmunológica	1 (1.2)	-	
<b>Alteración focal en examen físico</b>			0.000*
Si	38 (46.9)	30 (18.5)	
No	43 (53.1)	132 (81.5)	
<b>Neurodesarrollo</b>			0.000*
Anormal	64 (79.0)	64 (39.5)	
Normal	17 (21.0)	98 (60.5)	
<b>Grado de alteración en EEG</b>			0.000*
Grado 0	10 (12.8)	51 (35.2)	
Grado I	1 (1.3)	12 (8.3)	
Grado II	1 (1.3)	1 (0.7)	
Grado III	66 (84.6)	81 (55.7)	
<b>Hallazgos estudio de imagen</b>			0.000*
Anormal	55 (67.9)	47 (29.0)	
Normal	21 (25.9)	98 (60.5)	
No se realizó/no consignado	5 (6.2)	16 (9.8)	

\*Significancia estadística

(OR 5.1, IC95% 2.6-10.38). También se encontró, además, que los pacientes con antecedente de parálisis cerebral infantil (PCI) presentaron más probabilidades de desarrollar EFR (OR 4.96, IC95% 2.43–10.22) en comparación con los niños sin esta condición.

Los niños en quienes se encontró alteración focal al examen físico presentaron más probabilidades de EFR que los niños sin esta afectación (OR 3.89, IC95% 2.07-7.32). Los pacientes con alteraciones en estudios de imagen, tanto Imagen de resonancia magnética (IRM) como Tomografía cerebral (TC), presentaron más probabilidad de EFR en comparación con los pacientes con estudios de imagen normal (OR 3.27, IC95% 1.75-6.23). Al analizar los factores de antecedente TEC severo, antecedente de neuro infección y antecedente de convulsiones febriles, se encontraron como factores asociados de riesgo, sin embargo, no fueron estadísticamente significativos. Luego de realizar el análisis de regresión logística los factores asociados a EFR que permanecieron fueron: Antecedentes de familiares

con epilepsia, alteración focal en examen físico y neurodesarrollo anormal (**Cuadro 4**).

## DISCUSIÓN

En este estudio se identificaron factores asociados a EFR en un hospital público de especialidades pediátricas de Honduras. Los antecedentes personales patológicos como: asfixia perinatal, comorbilidades, alteraciones focales en examen físico, neurodesarrollo anormal, presencia de alteraciones en EEG y alteraciones en estudios de neuroimagen; así como antecedentes de familiares con epilepsia, estuvieron asociados a EFR. Este estudio encontró que durante el periodo de 5 años (2017-2022) en el Servicio de Neurología del HMEP se atendió a 3026 pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia, representando la primera causa de atención en este servicio. Lo anterior apoya las afirmaciones de autores nacionales que afirman que la carga de epilepsia en el país es grande, logran-

**Cuadro 4.** Factores asociados a epilepsia farmacorresistente atendidos en el Servicio de Neurología, Hospital María, Especialidades Pediátricas (HMEP), marzo 2017-marzo 2022, n=243.

Factor	OR (IC95%)	Valor de p	ORa (IC95%)	Valor de p
Comorbilidades	5.10 (2.60-10.38)	0.000*	0.60 (0.26-1.40)	0.232
Parálisis cerebral infantil	4.96 (2.43-10.22)	0.000*	1.30 (0.45-3.79)	0.700
Familiares con epilepsia	2.56 (1.42-4.59)	0.000*	2.32 (1.22-4.41)	0.011*
Asfixia perinatal	4.60 (2.37-8.94)	0.000*	2.34 (0.87-6.28)	0.136
Alteración focal en examen físico	3.89 (2.07-7.32)	0.000*	2.23 (1.10-4.55)	0.027*
Neurodesarrollo anormal	5.76 (2.99-11.40)	0.000*	2.78 (1.18-6.54)	0.019*
Estudio de imagen anormal	3.27 (1.75-6.23)	0.000*	1.13 (0.90-1.02)	0.164
Convulsiones febriles	1.34 (0.55-3.17)	0.469	-	-
Trauma encefalocraneano	1.52 (0.22v9.20)	0.588	-	-
Neuro infección	2.67 (0.80-9.51)	0.065	-	-
Procedencia rural	1.45 (0.82-2.58)	0.173	-	-

\*Significancia estadística; ORa = Odds Ratio ajustado por análisis de regresión logística.

do sobrepasar las cifras internacionales.<sup>5,12,16</sup> En la presente investigación, se encontró que la edad en que se encontraron más pacientes con EFR fue la preescolar y escolar con 35.8% y 30.9% respectivamente, coincidiendo con lo que presenta Kharod y colaboradores en su estudio, donde la media de edad fue de 8 años. Asimismo, se encontró que la EFR fue más frecuente en el sexo masculino, coincidiendo con el estudio de Lui y colaboradores en China.<sup>17,18</sup>

En este estudio se encontró que los pacientes presentaron comorbilidades, entre las que se destacan las patologías neurológicas, igualmente se encontró que las comorbilidades se presentaron como un factor asociado a EFR, hallazgos similares encontró Delgado en su trabajo de investigación doctoral, donde la comorbilidad psiquiátrica y neurológica estuvieron asociadas a EFR (OR 4.71 IC95% 2.11 – 10.49 y OR 15.57 IC95% 7.39 – 32.79 respectivamente), asimismo Mendel-Matus y colaboradores mencionan estas patologías como importantes factores de riesgo.<sup>19,20</sup> Asimismo, en este estudio se identificó a la asfixia perinatal como un factor asociado (OR 4.60 IC95% 2.37 – 8.94) para desarrollo de EFR, hallazgos similares encontraron Yildiz y colaboradores en un estudio realizado en un hospital universitario pediátrico en Turquía. Es importante mencionar que, en Honduras, la incidencia de asfixia perinatal ha disminuido gracias a programas nacionales de atención a recién nacido, sin embargo, continua dentro de las principales causas de mortalidad en período perinatal.<sup>21,22</sup>

Se encontró que el neurodesarrollo anormal también fue un factor asociado a EFR, (ORa 2.78 IC95% 1.18 – 6.54) igualmente a lo encontrado en el estudio realizado por Martínez-Juárez y su equipo investigador donde el desarrollo psicomotor anormal también se mostró como factor asociado a EFR. Hallazgos similares encontró Xue-Ping y su grupo de investigación en el metaanálisis realizado, donde muestran que los pacientes con antecedentes de retraso en el neurodesarrollo tuvieron 3.99 veces más riesgo de EFR. Igualmente lo encontró

el estudio realizado en Irán por Mohammadzadeh y colaboradores donde los desórdenes del desarrollo (donde se incluye desarrollo psicomotor anormal) se presentaron como factores independientes asociados a EFR y propone que el cuidado perinatal puede llegar a reducir este riesgo. Las alteraciones focales en el examen físico al igual que las alteraciones en el neurodesarrollo es un factor encontrado en muchos estudios como predisponente a EFR, coincidiendo con lo encontrado en esta investigación (ORa 2.23 IC95% 1.10 – 4.55).<sup>23-25</sup>

Estudios muestran que los niños con Parálisis Cerebral Infantil (PCI) y con características como bajo Apgar al nacer, antecedente familiar de epilepsia y crisis epilépticas de inicio en período neonatal, presentan predisposición a epilepsia farmacorresistente. Asimismo, el estudio de An y colaboradores, refieren que la PCI es la discapacidad del desarrollo motor más común y que cerca del 40% de los pacientes que la presentan, también padecen epilepsia, de los cuales a su vez muchos desarrollan farmacorresistencia. En este estudio se encontró que la PCI fue un factor asociado a EFR, (OR 4.96 IC95% 2.43 – 10.22) muy similar a lo referido por Hanci y colaboradores en su estudio, en el que encontraron que los pacientes con parálisis cerebral tienen altas tasas de epilepsia y EFR. Los estudios de imagen y los hallazgos en EEG son de mucho apoyo para realizar diagnósticos y pronóstico en pacientes con EFR, diversos estudios han demostrado que hallazgos anormales en EEG y en estudios de imagen están asociados con EFR, lo cual coincide con lo encontrado en este estudio. (OR 3.27 IC95% 1.75 – 6.23).<sup>26-30</sup>

Este estudio evidenció que el antecedente de tener familiares en primer grado con epilepsia ORa 2.32 (1.22-4.41) no solo es un factor de riesgo para la epilepsia en sí misma, sino también para el desarrollo de resistencia a fármacos, resultados que coinciden con lo encontrado por Martínez-Juárez y colaboradores donde este antecedente también se evidenció asociado a EFR. La presente investigación también

identificó antecedentes de: TEC, neuroinfección y convulsiones febriles (OR 1.52 IC95% 0.22 – 9.20, OR 2.67 IC95% 0.80 – 9.51 y OR 1.34 IC95% 0.55 – 3.17 respectivamente) como un factor asociado, sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos. A pesar de ello consideramos importante mencionarlos ya que creemos que el no encontrar significancia estadística fue debido a la poca frecuencia con que se presentaron estos antecedentes en los pacientes en estudio, sobre todo el antecedente de TEC con frecuencias menores al 5%.<sup>23</sup>

Entre las limitantes del estudio, la más importante fue la falta de acceso a variables de interés relacionadas con los antecedentes patológicos del paciente e inicio de la enfermedad, mismas que no fueron consignadas en los expedientes clínicos de los pacientes. Igualmente, por el tipo del estudio, en algunas variables no fue posible establecer claramente su temporalidad por lo que no fueron tomadas en cuenta para su análisis.

Concluimos que los factores asociados a EFR identificados fueron antecedente de familiar con epilepsia, alteración focal al examen físico y neurodesarrollo anormal, mismos que coinciden con lo reportado por otros estudios. La identificación correcta de los niños con epilepsia que tengan estos factores permitirá en nuestro medio hacer un mejor tamizaje y priorizar la referencia temprana a un neurólogo pediatra, ya que el control adecuado de las crisis incide directamente en la calidad de vida y sobrevida de estos pacientes. Asimismo, debemos señalar que el objetivo del tratamiento es evitar o controlar la crisis centrados

en la disminución de eventos adversos y la mejora de la calidad de vida de los niños con epilepsia.

## CONTRIBUCIONES

Todos los autores participaron en la concepción, diseño y planificación del estudio, así como en la redacción del manuscrito. Todos los autores participaron de la revisión editorial y aprobaron la versión final del manuscrito.

## DETALLES DE LOS AUTORES

Kadie Melissa Paz, Médica Especialista en Neurología Pediátrica y Epilepsia; [kpaz@hospitalmaria.org](mailto:kpaz@hospitalmaria.org)  
 Dilcia Saucedo-Acosta, Médica, Magister en Epidemiología y Epidemiología Clínica; [dilcia.sauceda@unah.edu.hn](mailto:dilcia.sauceda@unah.edu.hn)  
 Dina Raquel Álvarez, Médica, Especialista en Pediatría; Magister en Epidemiología Hospitalaria; [dalvarez@hospitalmaria.org](mailto:dalvarez@hospitalmaria.org)  
 Rosa Durón, Doctora en Ciencias Químicas y Farmacia, Máster en Gerencia de Servicios de Salud; [rduron@hospitalmaria.org](mailto:rduron@hospitalmaria.org)  
 Aldo Blanco, Médico, Especialista en Neurología Pediátrica; [ablanco@hospitalmaria.org](mailto:ablanco@hospitalmaria.org)  
 Melba Zúniga Gutiérrez, Médica General; [zunigamelba96@gmail.com](mailto:zunigamelba96@gmail.com)  
 Victoria Pacheco, Médica General, [vapacheco96@gmail.com](mailto:vapacheco96@gmail.com)  
 Ólman Gradis, Médico General; [olman.gradis@gmail.com](mailto:olman.gradis@gmail.com)  
 Francisco Ramírez, Médico, Especialista en Neurología Pediátrica; [framirez@hospitalmaria.org](mailto:framirez@hospitalmaria.org)

## REFERENCIAS

- World Health Organization. Pan American Health Organization. The Management of Epilepsy in the Public Health Sector, 2018. Washington D.C.: PAHO; 2018.
- Acosta Zepeda RD, Velásquez M. Factores de riesgo asociados a epilepsia en escolares en el Hospital Regional del Norte. *Act Ped Hond*. 2018;9(1):871-8.
- Kaur H, Kuma B, Medhi B. Antiepileptic drugs in development pipeline: A recent update. *eNeurologicalSci*. 2016;4:42-51.
- Málaga Dieguez, Sánchez-Carpintero R, Roldán S, Ramos-Lizana J, García-Peña JJ. Nuevos fármacos antiepilépticos en Pediatría. *An Pediatr*. 2019;91(6):415e1-415e10
- Medina MT, Durón RM, Martínez L, Osorio JR, Estrada AL, Zúniga C, et al. Prevalencia, incidencia y etiología de epilepsia en Honduras: Estudio Salamá. *Epilepsia*. 2005;46(1):124-131.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–1077.
- Organización Panamericana de la Salud. Informe sobre la Epilepsia en Latinoamérica. Washington D. C.: OPS; 2013.
- Liga Internacional contra la Epilepsia. Clasificación de las epilepsias de la ILAE. Documento de posición de la comisión de clasificación y terminología de la ILAE. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
- Geerts A, Willem F, Stronink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, et al. Course and outcome of childhood epilepsy: A 15-years follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*. 2010;51(7):1189–97
- Martínez-Juarez IE, López-Zapata R, Gómez Arias B, Epilepsia farmacorresistente: uso de nueva definición y factores de riesgo relacionados. Estudio en población mexicana de un centro de tercer nivel. *Rev Neurol*. 2012;54(3):159-166.
- Dalic L, Cook MJ. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:2605–2616.
- Luders H, Noachtar S. Atlas y Clasificación de electroencefalografía. Filadelfia: Saunders; 2000.
- Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Sooras CL, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20163908.
- Alva Díaz C, Navarro-Flores A, Rivera-Torrejón O, Huerta-Rosario A, Molina RA, Velásquez-Rimachi V, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Latin American and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Epilepsia*. 2021;62(4):984-996.
- Sultan AB, Panzini M-A, Carpentier AV, Comtois J, Rioux B, Gore G, et al. Incidence and Prevalence of Drug-Resistant Epilepsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2021;96(17):805-817
- Tian N, Croft JB, Kobau R, Zack MM, Greenlund KJ. CDC- supported epilepsy surveillance and epidemiologic studies: A review of progress since 1994. *Epilepsy Behav*. 2020;109:10723.
- Kharod P, Mishra D, Juneja M. Drug-resistant epilepsy in Indian children at a tertiary-care public hospital. *Child's Nerv Syst*. 2019;35(5):775–778. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00381-019-04084-5>
- Liu C, Hu Y, Zhou J, Guan Y, Wang M, Qi X, et al. Retrospective Clinical Analysis of Epilepsy Treatment for Children with Drug-Resistant Epilepsy

- (A Single-Center Experience). *Brain Sci.* 2022;13(1):14. Doi: 10.3390/brainsci13010014.
19. Delgado Ríos, JC. Factores asociados a epilepsia refractaria. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Universidad. [Tesis en línea]. Lima: Nacional Mayor de San Marcos; 2017. [citado 23 enero 2023]. Disponible en: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/6583>
  20. Medel-Matus JS, Orozco-Suárez S, Escalante RG. Factors not considered in the study of drug-resistant epilepsy: Psychiatric comorbidities, age, and gender. *Epilepsia open.* 2022;7(1):S81-S93.
  21. Yıldız EP, Gunes D, Bektas G, Aksu Uzunhan T, Tatlı B, Caliskan M, et al. Predictive factors of drug-resistant epilepsy in children presenting under 2 years of age: experience of a tertiary center in Turkey: *Acta Neurol Belg.* 2018;118(1):71-75.
  22. Redacción El Heraldo (HN). Cerca de 1600 bebés sufren de asfixia perinatal. *El Heraldo (HN)*. [Internet]. 20 de febrero de 2017. [citado el 23 enero 2023]. Disponible en: <https://www.elheraldo.hn/honduras/honduras-cerca-de-1600-bebes-sufren-de-asfixia-perinatal-GAEH1046202>
  23. Martínez-Juárez IE, López-Zapata R, Gómez-Arias B, Bravo-Armenta E, Romero-Ocampo L, Estévez-Cruz Z, et al. Epilepsia farmacorresistente: uso de la nueva definición y factores de riesgo relacionados. Estudio en población mexicana de un centro de tercer nivel. *Rev Neurol.* 2012;54(3):159-166.
  24. 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.* 2019;98(30):e16402
  25. Mohammadzadeh P, Nazarbaghi S. The prevalence of drug-resistant-epilepsy and its associated factors in patients with epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2022; 213:107086.
  26. 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):187-194
  27. An O, Nagae LM, Winesett SP. A Self-Limited Childhood Epilepsy as Coincidental in Cerebral Palsy. *Int Med Case Rep J.* 2021; 14:509-517.
  28. Hanci F, Türay S, Dilek M, Kabakuş N. Epilepsy and drug-resistant epilepsy in children with cerebral palsy: A retrospective observational study. *Epilepsy Behav.* 2020; 112:107357
  29. Mangunatmadja I, Indra RM, Widodo DP, Rafli A. Risk Factors for Drug Resistance in Epileptic Children with Age of Onset above Five Years: A Case-Control Study. *Behav Neurol.* 2021; 2021:9092824
  30. Mann MW, Pons G. Drug resistance in partial epilepsy: epidemiology, mechanisms, pharmacogenetics, and therapeutical aspects. *Neurochirurgie.* 2008;54(3):259-64.

**ABSTRACT. Background:** According to the World Health Organization (WHO) about 70 million people worldwide suffer from epilepsy. Middle and low-income countries have 70-80% of cases; it is estimated that it affects 4-13% of children up to 16 years of age, of which drug-resistant epilepsy (DRE) develops in 10-23%. **Objective:** To determine risk factors associated with DRE in pediatric patients attended at Hospital Maria, Pediatric Specialties (HMEP), Tegucigalpa, March 2017-March 2022. **Methods:** Case-control study. From the total number of patients under 18 years of age with a diagnosis of epilepsy attended at the HMEP Neurology Service, Case was defined as patients with a diagnosis of DRE and Controls as patients with non-drug resistant epilepsy (NDRE). Based on clinical records, sociodemographic factors, personal and family history, clinical factors, imaging studies and electroencephalogram were evaluated. The study was approved by the Institutional Ethics Committee. **Results:** 81 cases and 162 controls were analyzed. The most affected age in cases was preschool (35.8%), in controls it was school age (41.4%). Male sex presented similar distribution in both groups (51.8% and 51.2%). Rural origin was more frequent in cases than in controls (58.0% versus 48.8%). The following factors associated with DRE were identified: family history of epilepsy (ORa 2.32, IC95%1.22–4.41,  $p=0.01$ ), focal alteration in physical examination (ORa 2.23, IC95%1.10–4.55,  $p=0.02$ ), abnormal neurodevelopment (ORa 2.78, IC95%1.18–6.54,  $p=0.02$ ). **Discussion:** Adequate seizure control has a direct impact on the quality of life and survival of patients. The correct identification of children with epilepsy with the associated factors identified in this study, which coincide with those described internationally, will allow better screening and prioritization of early referral to a pediatric neurologist, contributing to improve the quality of life of patients.

**Keywords:** Drug-resistance, Electroencephalography, Epilepsy.