

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA EN
PACIENTES DE 2 HOSPITALES – MINSA DE LA CIUDAD DE
CUSCO, PERIODO 2021-2024**

PRESENTADO POR:

Br. OSCAR ESTEBAN ALATRISTA GARCIA

**PARA OPTAR AL TÍTULO PROFESIONAL
DE MÉDICO CIRUJANO**

ASESORA:

Dra. MARIZABEL ROZAS LATORRE

CUSCO - PERÚ

2025

INFORME DE ORIGINALIDAD

(Aprobado por Resolución Nro.CU-303-2020-UNSAAC)

El que suscribe, Asesor del trabajo de investigación/tesis titulada: "Factores asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de la ciudad de Cusco, periodo 2021-2024"

Presentado por: Oscar Estelam Matrista Garcia DNI N° 73650743

presentado por: DNI N°:

Para optar el título profesional/grado académico de Médico - Cirujano

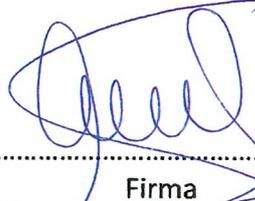
Informo que el trabajo de investigación ha sido sometido a revisión por 01 veces, mediante el Software Antiplagio, conforme al Art. 6° del Reglamento para Uso de Sistema Antiplagio de la UNSAAC y de la evaluación de originalidad se tiene un porcentaje de 3%.

Evaluación y acciones del reporte de coincidencia para trabajos de investigación conducentes a grado académico o título profesional, tesis

Porcentaje	Evaluación y Acciones	Marque con una (X)
Del 1 al 10%	No se considera plagio.	X
Del 11 al 30 %	Devolver al usuario para las correcciones.	
Mayor a 31%	El responsable de la revisión del documento emite un informe al inmediato jerárquico, quien a su vez eleva el informe a la autoridad académica para que tome las acciones correspondientes. Sin perjuicio de las sanciones administrativas que correspondan de acuerdo a Ley.	

Por tanto, en mi condición de asesor, firmo el presente informe en señal de conformidad y adjunto las primeras páginas del reporte del Sistema Antiplagio.

Cusco, 21 de Mayo de 2025


Firma

Post firma Manzanabel Rozas Latorre

Nro. de DNI 23951213

ORCID del Asesor 0009-0004-2088-5851

Se adjunta:

1. Reporte generado por el Sistema Antiplagio.
2. Enlace del Reporte Generado por el Sistema Antiplagio: oid: 27259:461147228

Oscar Esteban Alatrística García

TESIS OSCAR_ALATRISTA_GARCIA.pdf

 Universidad Nacional San Antonio Abad del Cusco

Detalles del documento

Identificador de la entrega

trn:oid:::27259:461147228

Fecha de entrega

21 may 2025, 8:16 a.m. GMT-5

Fecha de descarga

21 may 2025, 8:20 a.m. GMT-5

Nombre de archivo

TESIS OSCAR_ALATRISTA_GARCIA.pdf

Tamaño de archivo

1.8 MB

83 Páginas

21.444 Palabras

122.346 Caracteres



GOBIERNO REGIONAL CUSCO
DIRECCIÓN REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO
Dra. Marizabel Rozas Latorre
NEURÓLOGA
CMP 38221 / RNE. 1865F1

3% Overall Similarity

The combined total of all matches, including overlapping sources, for each database.

Filtered from the Report

- Bibliography
- Quoted Text
- Cited Text
- Small Matches (less than 15 words)

Top Sources

- 3%  Internet sources
- 0%  Publications
- 2%  Submitted works (Student Papers)

Integrity Flags

0 Integrity Flags for Review

No suspicious text manipulations found.

Our system's algorithms look deeply at a document for any inconsistencies that would set it apart from a normal submission. If we notice something strange, we flag it for you to review.

A Flag is not necessarily an indicator of a problem. However, we'd recommend you focus your attention there for further review.



GOBIERNO REGIONAL CUSCO
DIRECCION REGIONAL DE SALUD CUSCO
HOSPITAL REGIONAL DEL CUSCO

Dra. Marzabel Rojas Latorre
NEUROLOGA
C.M.P. 36221 / R.N.E. 1665F

DEDICATORIA

A Dios, por ser la luz que ha guiado cada paso de mi vida. En los momentos de incertidumbre, cansancio o dificultad, su presencia me ha dado fortaleza, serenidad y propósito. Esta meta alcanzada no habría sido posible sin su infinita misericordia y guía constante.

A mis papás Esteban y Mercedes. Su dedicación, su cuidado y su amor inigualable han sido un sostén fundamental a lo largo de este camino. Gracias por estar siempre, con palabras sabias, con gestos llenos de afecto y con un corazón dispuesto a darlo todo.

A mis padres Ingrid y Oscar, por su amor incondicional, su apoyo constante y su presencia firme en cada etapa de mi vida. Gracias por enseñarme con el ejemplo, por creer en mí incluso en los momentos más difíciles y por ser mi mayor fuente de inspiración y fortaleza.

A mis hermanas Luz Esperanza y Luz Marina, por estar siempre a mi lado con cariño, comprensión y palabras de aliento. Gracias por su apoyo incondicional, por animarme en los momentos difíciles y por compartir conmigo la alegría de cada pequeño avance.

A toda mi familia, por su respaldo constante, sus palabras de ánimo y por comprender las ausencias necesarias para alcanzar este sueño. Cada uno ha sido parte esencial de este logro. corrige esta parte

A mis maestros, tanto doctores como pacientes, quienes me enseñaron que la medicina no es solo ciencia, sino también humanidad. A los doctores, por compartir su conocimiento con generosidad y exigirme siempre lo mejor. A los pacientes, por permitirme aprender de su experiencia, su dolor, su esperanza y su lucha; ustedes son los verdaderos protagonistas de esta vocación.

A mis amigos, compañeros de jornada, que estuvieron presentes en las largas noches de estudio, las guardias extenuantes y los días de dudas. Gracias por su complicidad, su aliento y por recordarme que nunca estuve solo en este camino.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por ser mi guía constante, por iluminar mi camino con sabiduría y fortaleza, y por sostenerme en cada desafío. Su presencia ha sido mi mayor consuelo y fuente de esperanza.

A la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco (UNSAAC), mi alma máter, por acogerme y brindarme las herramientas académicas y humanas necesarias para ejercer con responsabilidad esta noble profesión. A la Facultad de Medicina Humana, por su compromiso con la excelencia, por formar médicos íntegros y por inculcarnos el valor del servicio, la ética y la ciencia.

A mis maestros, doctores y pacientes, por enseñarme que la medicina es mucho más que conocimientos: es vocación, es empatía, es humanidad. A cada docente que compartió su experiencia con generosidad, y a cada paciente que, con su historia de vida, me permitió crecer y comprender mejor el sentido de esta carrera.

A mis padres Esteban y Mercedes, por ser los pilares de mi existencia, por su amor incondicional, su ejemplo de esfuerzo y sus palabras de aliento que siempre me impulsaron a seguir. A Ingrid y Óscar, quienes también han sido como padres para mí, por su apoyo constante, su cariño sincero y por estar presentes en los momentos clave de este proceso.

A mi enamorada Elizabeth, por acompañarme con amor, paciencia y comprensión durante toda esta etapa. Gracias por creer en mí, por ser mi compañera incondicional en cada paso y por brindarme la calma y el ánimo que muchas veces necesité.

A mi familia y amigos, por su cercanía, sus gestos de afecto y su apoyo silencioso pero firme. Gracias por entender mis ausencias, por celebrar mis logros y por ser un refugio en los días difíciles.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	IV
RESUMEN.....	V
ABSTRACT	VI
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	1
1.1. Fundamentación del problema	1
1.2. Antecedentes teóricos	3
1.3. Formulación del problema.....	7
1.3.1. Problema general.....	7
1.3.2. Problemas específicos	7
1.4. Objetivos de la investigación	7
1.4.1. Objetivo General	7
1.4.2. Objetivos específicos.....	7
1.5. Justificación de la investigación	8
1.6. Limitaciones de la investigación	9
1.7. Aspectos éticos	9
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL	10
2.1. Marco teórico.....	10
2.1.1 Epilepsia refractaria.....	10
a) Definición	10
b) Etiología.....	10
c) Fisiopatología.....	11
Alteración de los receptores GABAérgicos	12
Neuro inflamación crónica	12
Estrés oxidativo	12
Capacidad de metilación.....	13
Falla de la Barrera Hematoencefálica	13
d) Hipótesis farmacodinámicas de producción de EFR	14
e) Manejo	15
1) Manejo farmacológico.....	15
2) Manejo quirúrgico	15
Indicaciones	15
3) Nuevos tratamientos.....	16
Medicina de precisión.....	16
Fármacos antiinflamatorios	16
Función y expresión del transportador	17
Papel de la dieta cetogénica y la restricción de glucosa.....	17
2.1.2. Factores asociados a epilepsia refractaria	17
1) Factores sociodemográficos	17

a) Edad.....	17
b) Sexo.....	18
c) Clase social.....	18
d) Tipo de localidad.....	18
e) Estado civil.....	18
f) Grado de instrucción.....	18
2) Factores clínicos.....	19
a) Edad de inicio de la epilepsia.....	19
b)Tiempo de enfermedad.....	19
d) Etiología de la epilepsia.....	20
e) Retraso en el desarrollo neurológico.....	20
f) Frecuencia de crisis diarias.....	20
g) Tipo de crisis epilépticas.....	21
h) Convulsiones febriles.....	21
i) Comorbilidades psiquiátricas.....	22
j) Discapacidad neurológica.....	22
3) Factores imagenológicos.....	22
a) Neuroimagen.....	22
3) Factores farmacológicos.....	22
a) Número de fármacos usados.....	22
b) Presencia de efectos adversos.....	22
3) Factores electroencefalográficos.....	23
a) Alteración persistente del EEG.....	23
2.2. Definición de términos básicos.....	23
2.3. Hipótesis.....	24
2.3.1. Hipótesis general.....	24
2.3.2. Hipótesis específicas.....	24
2.4. Variables.....	25
2.5. Definiciones operacionales.....	26
CAPÍTULO III: MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN.....	31
3.1. Tipo de investigación.....	31
3.2. Diseño de la investigación.....	31
3.3. Población y muestra.....	32
3.3.1. Descripción de la Población.....	32
3.3.2. Criterios de inclusión y exclusión.....	32
3.3.3. Muestra: Tamaño de muestra y método de muestreo.....	33
3.4. Técnicas, Instrumentos y Procedimientos de Recolección de Datos.....	34
3.5. Plan de análisis de datos.....	35
3.5.1. Análisis univariado.....	35

3.5.2. Análisis bivariado	35
3.5.3. Análisis multivariado	36
CAPÍTULO IV: RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	37
4.1. Resultados	37
4.2. Discusión	46
4.3. Conclusiones	52
4.4. Sugerencias	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54
ANEXOS	62
ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA.....	62
ANEXO 2: INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN	66
ANEXO 3: VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.....	72

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Epilepsia refractaria y su relación con las características clínicas HRC/ HAL, Cusco 2021–2024.....	41
Tabla 2 Epilepsia refractaria y neuroimagen HRC/HAL, Cusco 2021 - 2024	44
Tabla 3 <i>Epilepsia refractaria y características farmacológicas HRC/ HAL, Cusco 2021–2024.</i>	44
Tabla 4 Epilepsia refractaria y electroencefalograma HRC/HAL, Cusco 2021–2024... ..	45

INTRODUCCIÓN

La epilepsia representa uno de los trastornos neurológicos más prevalentes a nivel mundial, con una carga significativa sobre la salud pública, particularmente en países de ingresos bajos y medios, donde el acceso a diagnósticos oportunos y tratamientos eficaces sigue siendo limitado. Esta enfermedad crónica del sistema nervioso central afecta aproximadamente a 50 millones de personas en todo el mundo y se caracteriza por la recurrencia de crisis epilépticas no provocadas, que alteran profundamente la calidad de vida del paciente, limitan su funcionalidad y aumentan el riesgo de comorbilidades físicas, psiquiátricas y sociales.

Dentro de este amplio espectro clínico, la epilepsia refractaria representa un desafío terapéutico mayor, definido como la falta de control adecuado de la crisis a pesar del uso de al menos dos esquemas bien seleccionados y correctamente administrados de fármacos antiepilépticos. Esta condición afecta aproximadamente al 20 – 30% de los pacientes con epilepsia, cifra que ha permanecido constante a pesar de los avances terapéuticos y farmacológicos en las últimas décadas. Su persistencia impone un elevado costo al sistema sanitario, tanto en términos de recursos económicos como de sufrimiento humano, y se asocia con una mayor mortalidad, discapacidad y deterioro neurocognitivo progresivo.

En el contexto latinoamericano, y particularmente en el Perú, la epilepsia continúa figurando entre las principales causas de consulta neurológica. Sin embargo, la evidencia científica nacional respecto a los factores asociados a la refractariedad es escasa y dispersa. En regiones como Cusco, donde las condiciones geográficas, culturales y socioeconómicas configuran un entorno complejo, la falta de estudios epidemiológicos actualizados impide el desarrollo de estrategias eficaces para la identificación temprana de pacientes con alto riesgo de refractariedad. Esta brecha en el conocimiento limita la posibilidad de implementar intervenciones oportunas, personalizadas y costo – efectivas, particularmente en el primer nivel de atención.

Por otro lado, la epilepsia refractaria no es fenómeno homogéneo, sino el resultado de una interacción multifactorial que incluye determinantes sociodemográficos, clínicos, estructurales, farmacológicos y electrofisiológicos. La detección y análisis de estos factores de riesgo es clave no solo para optimizar el abordaje terapéutico, sino también para orientar políticas públicas, planes de capacitación médica y programas de salud comunitaria.

En este contexto, la presente investigación tiene como objetivo identificar los factores asociados a epilepsia refractaria en pacientes atendidos en dos hospitales pertenecientes al Ministerio de Salud en la ciudad del Cusco entre los años 2021 y 2024. A través de un enfoque cuantitativo, retrospectivo y analítico, se espera generar evidencia local sólida que contribuya al entendimiento de esta condición y la construcción de estrategias diagnósticas y terapéuticas más efectivas. Este esfuerzo, enmarcado en los principios de equidad en salud. Pretende fortalecer el sistema sanitario local y mejorar la calidad de vida de los pacientes que conviven diariamente con una enfermedad compleja, impredecible y, muchas veces estigmatizante.

RESUMEN

“FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA EN PACIENTES DE 2 HOSPITALES - MINSA DE LA CIUDAD DE CUSCO, PERIODO 2021-2024”

Antecedentes: La epilepsia refractaria, definida como la persistencia de crisis tras dos esquemas antiepilépticos adecuados, afecta al 20–30 % de los pacientes con epilepsia y se asocia con mayor mortalidad, discapacidad y deterioro cognitivo. En la región andina de Cusco no existen estudios recientes que describan de forma exhaustiva los determinantes clínicos, sociodemográficos, imagenológicos y electroencefalográficos de esta condición.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo de casos y controles anidados a una cohorte en el Hospital Regional del Cusco y el Hospital Antonio Lorena entre enero de 2021 y diciembre de 2024. Se evaluaron 281 pacientes con diagnóstico confirmado de epilepsia (94 casos refractarios y 187 controles) mediante análisis bivariado y regresión logística multivariada para identificar factores asociados a refractariedad.

Resultados: La prevalencia de epilepsia refractaria fue del 33,5 %. En el modelo multivariado se identificaron como predictores independientes vivir solo (OR ajustado = 14,19; $p = 0,019$), antecedente de estatus epiléptico (OR ajustado = 70,21; $p = 0,003$), discapacidad neurológica (OR ajustado = 24,55; $p = 0,032$), uso de tres o más antiepilépticos (OR ajustado = 0,137; $p = 0,001$) y presencia de efectos adversos (OR ajustado = 3,39; $p = 0,041$). Adicionalmente en el análisis bivariado se observó que vivir en áreas rurales (OR = 1,688; $p = 0,000$), ser analfabeto (OR = 13,954; $p = 0,000$), la etiología secundaria de la epilepsia (OR = 2,091; $p = 0,000$), el retraso en el neurodesarrollo (OR = 2,946; $p = 0,000$), presentar más de tres crisis diarias (OR = 10,776; $p = 0,000$), tener varios tipo de crisis (OR = 6,574; $p = 0,000$), presencia de crisis febriles (OR = 5,320, $p = 0,000$), el tener comorbilidades psiquiátricas (OR = 12,104; $p = 0,000$), la neuroimagen anormal (OR = 2,431; $p = 0,000$) y el electroencefalograma persistentemente anormal (OR = 8,95; $p < 0,001$) mostraron asociaciones significativas.

Palabras clave: Epilepsia, epilepsia fármaco resistente, factores de riesgo, convulsiones, fármacos antiepilépticos, estatus epiléptico.

ABSTRACT

“FACTORS ASSOCIATED WITH REFRACTORY EPILEPSY IN PATIENTS FROM TWO HOSPITALS - MINSA IN THE CITY OF CUSCO, PERIOD 2021-2024”

Background: Refractory epilepsy, defined as the persistence of seizures despite two adequate antiepileptic drug regimens, affects 20–30 % of people with epilepsy and is associated with increased mortality, disability and cognitive decline. In the Andean region of Cusco, no recent studies have comprehensively described its clinical, sociodemographic, imaging and electroencephalographic determinants

Methods: We conducted a retrospective, analytical, observational nested case–control study within a cohort at the Regional Hospital of Cusco and Antonio Lorena Hospital from January 2021 to December 2024. A total of 281 patients with confirmed epilepsy (94 refractory cases and 187 controls) were assessed using bivariate analyses and multivariate logistic regression to identify factors associated with refractoriness.

Expected Results: The prevalence of refractory epilepsy was 33.5 %. In multivariate analysis, independent predictors were: living alone (adjusted OR = 14.19; $p = 0.019$), history of status epilepticus (adjusted OR = 70.21; $p = 0.003$), neurological disability (adjusted OR = 24.55; $p = 0.032$), use of ≥ 3 antiepileptic drugs (adjusted OR = 0.137; $p = 0.001$) and presence of adverse drug effects (adjusted OR = 3.39; $p = 0.041$). In bivariate analysis, significant associations were also found for: rural residence (OR = 1.688; $p < 0.001$), illiteracy (OR = 13.954; $p < 0.001$), secondary etiology (OR = 2.091; $p < 0.001$), neurodevelopmental delay (OR = 2.946; $p < 0.001$), > 3 daily seizures (OR = 10.776; $p < 0.001$), multiple seizure types (OR = 6.574; $p < 0.001$), febrile seizures (OR = 5.320; $p < 0.001$), psychiatric comorbidities (OR = 12.104; $p < 0.001$), abnormal neuroimaging (OR = 2.431; $p < 0.001$) and persistently abnormal EEG (OR = 8.95; $p < 0.001$).

Keywords: Epilepsy; drug-resistant epilepsy; risk factors; seizures; antiepileptic drugs; status epilepticus.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1. Fundamentación del problema

La epilepsia es una enfermedad crónica del cerebro de tipo no transmisible que tiene como característica la presencia de convulsiones recurrentes (1). La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) conceptualiza la epilepsia como un trastorno en el cual el paciente al menos presentó una crisis no provocada y que hay riesgo elevado de que haya una nueva crisis (2). Por su parte, la epilepsia fármaco resistente (EFR), se entiende como el fracaso de dos esquemas de fármacos antiepilépticos (FAE) seleccionados correctamente, ya sea con un tratamiento único o en combinación (3).

El 2016 según un estudio publicado en la revista The Lancet sobre carga mundial de enfermedades, la epilepsia tubo una prevalencia a nivel mundial de 6.21 por cada 1000 personas, el 2017 según un meta análisis en el cual se incluyeron 222 estudios la epilepsia presento una prevalencia de 6.38 por cada 1000 pacientes (4,5). La OMS en el 2023 menciona que la epilepsia impacta a 50 millones de personas a nivel mundial (1). A nivel global, se estima que 5 millones de personas son diagnosticadas con epilepsia cada año, según la OMS (6). Además, un blog publicado por el Hospital Continental, India, en 2024 menciona que la prevalencia estimada de epilepsia a nivel global es de 5 a 9 por cada 1000 personas (7). De estos, un 20% a 30% aproximadamente tienen epilepsias resistentes a los FAE (8). A El Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas del Perú (INCN) refiere a la epilepsia como la segunda condición neurológica predominante en todo el mundo y además constituye casa importante de mortalidad, costos e incapacidad (9).

A nivel de Latinoamérica la prevalencia de epilepsia el 2020 fue de 15.8 por cada mil habitantes, y el INCN refiere que la tasa de epilepsia en toda América Latina es superior que en los países del hemisferio norte que es de 5 a 6 por cada 1000 personas (9,10) (9,10). La OPS el 2024 menciona que la mortalidad por epilepsia en América Latina es de 1.04 por cada 100.000 habitantes superior a Estados Unidos o Canadá donde la mortalidad es la mitad (11).

El 2013 según una revisión sistemática, el Perú en cuanto epilepsia, presentaba una prevalencia combinada por vida de 20.9 por cada 1000 habitantes, ocupando el cuarto lugar a nivel de américa latina luego de Honduras (23.3 por cada 1000 personas), Panamá (22.5 por cada 1000 personas) y Chile (21.1 por cada 1000 habitantes). En 2022, el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas informó que cerca de 150,000 pacientes padecen de epilepsia fármaco resistente (12). Además,

un informe del INCN de 2023 destacó que la epilepsia fue considerada la primera causa de morbilidad en todo el país. Según el mismo instituto, el 2024 la prevalencia de epilepsia en el Perú fue de 32.1 casos por cada 1000 habitantes (13). Esta tendencia se mantendría en 2025 de acuerdo al INCN (14).

En la región del Cusco según la Gerencia Regional de Salud (GERESA), el 2017 la prevalencia de Epilepsia (Códigos CIE 10: G40 a G47) fue de 3.94, el 2020 de 2.51, el 2021 de 3.37 y el 2022 de 3.94 pacientes por cada mil personas teniendo una tendencia de aumento de casos hasta la actualidad. Además, que la epilepsia refractaria sigue las tendencias globales 20-30% (15).

Según estadísticas proporcionadas por el Hospital Regional del Cusco (HRC), el 2024 la epilepsia fue la enfermedad más frecuente en consulta externa con 27.15%, en cuanto a morbilidad además que para el mismo año en el servicio de neurología la epilepsia ocupó el primer lugar con el 36.9% de todos los diagnósticos (16).

Un meta análisis publicado el 2019 en la Revista Medicine, cita factores de riesgo para la EFR como: la edad de inicio con un RR de 0.91 y un IC95% (0.81-1.04), etiología sintomática RR 3.36 y un IC95% (2.53-4.46), anomalías en el electroencefalograma (EEG) (ondas lentas y descargas epileptiformes) RR 2.80 IC95% (1.95-4), antecedente de estado epiléptico RR11.60 IC95%(7.39-18.22), convulsiones de inicio focal RR 2.24 IC95% (1.63-3.08), retraso en el desarrollo neurológico RR 3.99 IC95% (2.82-5.64), frecuencia de convulsiones diarias RR 3.15 IC95% (2.15-4.63), más de 10 crisis RR1.66 IC95% (1.47-1.88), múltiples tipos de convulsiones RR 3.66 IC95%(2.37-5.64), convulsiones febriles RR 3.43 IC95% (1.95-6.02), resultado pobre de la terapia a corto plazo RR 8.20 IC95% (4.57-14.72), imagen neurológica anormal OR 2.78 IC95%(1.91-4.95), y comorbilidades psiquiátricas OR 1.93 IC95%(1.60-2.33) (17,18).

Pese a la significativa prevalencia de la epilepsia refractaria en Cusco, la ausencia de estudios exhaustivos y actualizados en la región y a nivel nacional que examinen sus factores asociados refleja una importante brecha en la literatura científica. Esta tesis tiene como objetivo analizar esta brecha mediante la evaluación de los datos de dos hospitales en Cusco durante el periodo 2021-2024, centrándose en la detección y análisis de los factores relacionados a la epilepsia refractaria. Los resultados podrían ofrecer una valiosa contribución para la mejora de las políticas de salud y las estrategias de manejo de esta enfermedad, beneficiando tanto a los pacientes como al sistema sanitario en su conjunto.

1.2. Antecedentes teóricos

Ignacio Lagger et al. – Argentina. Marzo 2023 (19) En su investigación titulada “Factores de riesgo de epilepsia farmacorresistente en pacientes adultos” publicado en la revista Medicina Clínica realizado en el Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez y en el Hospital Británico de Buenos Aires entre marzo del 2019 y abril del 2022. Es un estudio de cohorte multicéntrico que incluyó a 128 pacientes mayores de 18 años con epilepsia, excluyendo las crisis psicógenas de epilepsia y el tener menos de 2 años de seguimiento. Tuvo como resultados que la epilepsia focal OR 2,4 IC95% (1.0 – 5.5), las crisis focales con pérdida de conciencia OR 2,4 IC95% (1.0 – 5.5), la imagen anormal en resonancia magnética OR 4,6 IC95% (1.8 - 12), la etiología estructural OR 2.2 IC95% (1.0 – 5.0) y las crisis febriles en la infancia OR 7.25 IC95% (1.4 – 38.0) fueron los factores de riesgo para la epilepsia refractaria.

Abokrysha et al. Giza – Egipto, marzo 2023 (20) En su investigación titulada “Predictores clínicos, radiológicos y electrofisiológicos de epilepsia farmacorresistente” publicado en la revista “Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery”, realizado en el centro de referencia terciario de Giza que tuvo un tiempo de estudio de 2 años. Es una investigación de casos y controles que incluyó a 155 pacientes mayores de 14 años de ambos sexos, diagnosticados como epilépticos según la definición de la ILAE de 2017, tomando uno o más FAE apropiados durante al menos 1 año y cumpliendo con el tratamiento. Tuvo como resultados los siguientes factores relacionados a la epilepsia refractaria, la edad de 0 a 2 años OR 7.26 IC95% (2.79-18.90), $p < 0,001$; edad 2 a 12 años OR 3.07 IC95% (1.53-6.14), $p < 0,001$; hipoxia perinatal OR 12.02 IC95% (3.79-38.17), $p < 0,001$; retraso en los hitos del desarrollo OR 12.02 IC95% (3.79-38.17), $p < 0,001$; crisis febriles OR 14.32 IC95% (6.24-32.85), $p < 0,001$; crisis convulsivas tipo mioclónicas OR 12.02 IC95% (3.79-38.17), $p < 0,001$; crisis convulsiva focal que evoluciona a general OR 10.21 IC95% (4.58-22.82), $p < 0,001$; frecuencia inicial diaria de convulsiones OR 46.76 IC95% (10.42-209.89), $p < 0,001$; historia de estatus epiléptico OR 44.1 IC95% (15.06-129.13), $p < 0,001$; déficits neurológicos asociados OR 6.52 IC95% (2.7-15.79), $p < 0,001$; discapacidad intelectual asociada OR 43.88 IC95% (15.71-122.58), $p < 0,001$ y la depresión asociada OR 7.89 IC95% (3.04-20.46), $p < 0,001$.

Yu et al. Beijing – China, julio 2022 (21) En su investigación titulada “Factores de riesgo para la epilepsia farmacorresistente y un modelo de predic para predecir el desarrollo de epilepsia farmacorresistente (EFR) en pacientes con epilepsia postraumática” publicado en la revista “Neuroscience & Therapeutics”, realizado en el Centro de Epilepsia del Hospital Tiantan de Beijing durante enero del 2013 a diciembre del 2018. Es una cohorte retrospectiva que incluyó 2830 pacientes con epilepsia postraumática tuvo como resultados que los factores de riesgo para epilepsia refractaria son tipo de convulsiones focales RR 1.37 IC95% (1.1545–1.6438), $p=0.000$; tipo de convulsiones mixtas RR 1.7879 IC95% (1.5236–2.0980), $P=0.000$; presencia de estado epiléptico RR 1.6650, IC95% (1.4311–1.9370), $P=0.000$ y EEG con descargas epileptiformes RR 1.3463, IC (1.1396–1.5905), $P=0.006$.

Hua Geng y Xuqin Chen – Jiangsu – China, agosto 2022 (22) En su estudio “Desarrollo y validación de un nomograma para la predicción temprana de farmacorresistencia en niños con epilepsia” publicada en la revista “Frontiers in Pediatrics”, realizado en el Hospital Infantil en la Universidad de Soochow Jiangsu durante enero del 2015 a diciembre de 2017. Una investigación de casos y controles en la cual se seleccionaron 679 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: A. 2 ataques epilépticos no provocados con más de 24 h y B. Ausencia sostenida de convulsiones durante 3 veces el intervalo más largo entre convulsiones antes de la intervención (identificado a partir de convulsiones ocurridas durante los últimos 12 meses). Al analizar los factores de riesgo en un análisis multivariado, dio como resultados que la edad de inicio menor al año OR 3.96 IC95% (2.24-6.98), $p<0.001$; estado epiléptico OR 4.76 IC95%(2.21-10.28), $p<0.001$; convulsión focal OR 2.88 IC95%(1.76-4.73), $p<0.001$; más de 20 convulsiones antes del tratamiento OR 3.55 IC95%(1.99-5.29), $p<0.001$; etiología estructural de la epilepsia OR 12.16 IC95% (4.69-31.55), $p<0.001$; etiología metabólica de la epilepsia OR 12.41 IC95% (3.78-40.74), $p<0.001$; etiología infecciosa de la epilepsia OR 3.92 IC95% (1.73-8.85), $p<0.001$ y anomalías neurológicas OR 5.72 IC95% (3.45-9.49), $p<0.001$ se relacionaron con EFR.

Chalipat et al. Maharashtra – India, junio 2022 (23) En su investigación titulada “Espectro etiológico y predictores de intratabilidad en la epilepsia de inicio temprano (3 meses a 2 años): un estudio observacional transversal” divulgado en la revista “Journal of Pediatric Neurosciences”, realizado en el Hospital y Centro de Investigación Pune. Maharashtra desde julio del 2018 a julio del 2020. Es un estudio transversal que incluyó 126 pacientes. Esto incluye aquellos que experimentan

cualquier variedad de convulsiones, derivadas de cualquier causa identificada o incluso de origen desconocido, sin tener en cuenta la presencia de un retraso en su desarrollo. Tuvo como resultado que los factores de intratabilidad de epilepsia son el retraso en el desarrollo OR 12.25 IC95% (4.65-32.25), $p < 0.0001$; el examen neurológico anormal OR 5.38 IC95% (2.23-12.90), $p < 0.0001$; el EEG anormal OR 15.89 IC95% (4.40-57.39), $p < 0.0001$ y la imagen por resonancia magnética (RM) anormal OR 18.33 IC95% (5.06-66.31), $p < 0.0001$.

Denton et al. Saskatchewan – Canadá, diciembre 2021 (24) En su investigación titulada “Definiciones y factores de riesgo para la epilepsia resistente a los medicamentos en una cohorte de adultos”, divulgado en “Frontiers in Neurology”, realizado en la Clínica de Convulsiones Únicas (SSC) desde noviembre del 2011 a enero del 2018, cuyo objetivo fue Explorar la diferencia entre 3 definiciones de EFR y predictores clínicos de EFR en adultos y adultos mayores. Una cohorte retrospectiva con 75 pacientes con 17 años a más en el momento del diagnóstico de epilepsia y que al menos hayan tenido 1 año de seguimiento con un epileptólogo. Como resultado solo se encontró un factor asociado que fue el fallo en el primer medicamento anticonvulsivo RR 17.12 IC95% (2.33-125.64), $p < 0.001$. Esto teniendo en cuenta la limitación en la población del estudio.

Irawan Mangunatmadja, Raden Muhammad Indra, Dwi Putro Widodo y Achmad Rafli, Hoesin – Singapur, noviembre 2021 (25) En su investigación titulada “Factores de riesgo de farmacoresistencia en niños epilépticos con una edad de inicio superior a los cinco años: un estudio de casos y controles” que fue publicado en la revista “Behavioural Neurology”, realizado en la Clínica de Neurología Pediátrica de Cipto Mangunkusumo y el Hospital Mohammad Hoesin desde septiembre de 2015 y agosto de 2016. Es una investigación de casos y controles que incluyó 64 niños con inicio de epilepsia mayor de cinco años contados a partir de la primera convulsión no provocada y que habían sido tratados con anticonvulsivos elegidos y utilizados apropiadamente. Tuvo como resultados que los factores asociados a EFR son el Inicio más joven (5 a 9 años) OR 3.37 IC95% (1.09-10.43), $p = 0.031$; epilepsia sintomática OR 24.70 IC95% (5.99-101.86), $p < 0.001$; convulsiones focales OR 4.59 IC95% (1.54-13.97), $p = 0.005$; más de un tipo de convulsión OR 3.67 IC95% (1.02-13.14), $p = 0.039$; anomalías en las imágenes cerebrales OR 13.0 IC95% (2.85-59.39), $p < 0.001$; evolución desfavorable del EEG OR 6.94 IC95% (2.13-22.65), $p = 0.01$ y una respuesta inicial al tratamiento no favorable con un OR 65.0 IC95% (12.06-350.25), $p < 0.001$.

Pakize Karaoğlu, Uluç Yaş, Ayşe İpek Polat, Müge Ayanoğlu y Semra Hiz; **Turquia, junio 2021** (26) En su estudio titulado “Predictores clínicos de epilepsia farmacorresistente en niños” publicado en la revista “Turkish Journal of Medical” realizado en el Departamento de Neurología Pediátrica de la Universidad Dokuz Eylül con un seguimiento de dos años, con objetivo de identificar los factores clínicos, electroencefalográficos y radiológicos asociados con las convulsiones infantiles médicamente intratables. Es una investigación de casos y controles con 458 pacientes con epilepsia a los cuales se les hizo un seguimiento de 2 años, que tuvo como resultados que los factores de riesgo asociados a EFR son los tipos de convulsiones mixtas OR 3.19, IC 95% (0.99-10.24), $p=0.03$; antecedente de estado epiléptico OR 5.09, IC95% (0.99-10.24), $p=0.01$; múltiples convulsiones en un día OR 10.85, IC95% (5.73-20.53), $p=0.00$; discapacidad intelectual OR 3.90, IC95% (1.49-10.18), $p=0.00$; etiología sintomática OR 2.27, IC95% (0.78-6.64), $p=0.03$ y anomalía en la RM OR 1.91, IC95% (0.72-5.05), $p=0.00$.

Pragma Laboni Roy, Lizbeth Hernández Ronquillo, Lady Diana Ladina, José F. Téllez-Zenteno; Saskatchewan – Canadá, diciembre 2019 (27) En su investigación titulada “Factores de riesgo asociados con la epilepsia focal resistente a fármacos en adultos: un estudio de casos y controles” divulgado en “European Journal of Epilepsy” realizado en el Hospital Universitario Real Saskatoon. Es un estudio de casos y controles anidados a una cohorte con 146 pacientes > 18 años con epilepsia focal. El estudio concluyó que los factores de riesgo relacionados con EFR diagnóstico de epilepsia antes de los 12 años OR 2.57 IC95% (1.16 -5.7), $p=0.02$; historia de cirugía cerebral como causa de la epilepsia OR 0,40 IC95% (0,14-1,1), $p=0.07$; esclerosis mesial temporal OR 2.8 IC95% (1.2-6.3), $p=0.01$; más de una crisis por mes OR 2.5 IC95% (1.2-4.9), $p=0.009$, convulsiones parciales complejas OR 2.9 IC95% (1.5-5.8), $p=0.002$.

Orozco-Hernández et al. Colombia, noviembre 2018 (28) En su estudio titulado “Modelo de predicción multivariable de farmacorresistencia en pacientes adultos con epilepsia generalizada de Colombia: un estudio de casos y controles” publicado en la revista “Epilepsy & Behavior” realizado en el Centro de Epilepsia Neuro centro durante el periodo de 2013 a 2016. Es una investigación de casos y controles que incluyó 133 pacientes 18 y 80 años con epilepsia generalizada basados la ILAE, con un historial clínico completo, tanto quienes acudieron por primera y aquellos con un diagnóstico establecido que tuvieron una consulta de control con un epileptólogo. La conclusión fue que los factores asociados a EFR son antecedentes de estado epiléptico OR: 5.6, IC95% (1.1-20.0), $p=0.031$; hallazgos anormales en el examen

neurológico OR: 5.7, IC95% (2.3-13.9), $p < 0.001$; aura OR: 6.1, IC95% (1.8-20.8), $p = 0.003$; cualquier grado de deterioro cognitivo OR: 3,5, IC95% (1,4-8,1), $p = 0,001$; convulsiones epilépticas en cualquier momento del día OR: 4,3 IC95% (1,7-12,0), $p < 0,001$), Alguna comorbilidad OR: 2,6 IC95% (1,1-6,0), $p = 0,015$. Además, que también se expresaron también factores protectores, la presencia de convulsiones en estado de vigilia OR: 0.05 (IC95% 0.001–0.351), $p < 0.001$ y la etiología idiopática OR: 0.07 IC95% (0.001–0.537), $p = 0.002$.

1.3. Formulación del problema

1.3.1. Problema general

- ¿Cuáles son los factores asociados a epilepsia refractaria en pacientes atendidos en 2 hospitales del MINSA en la ciudad de Cusco durante el periodo 2021-2024?

1.3.2. Problemas específicos

- ¿Cuál es el porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024?
- ¿Cuáles son los factores sociodemográficos asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024?
- ¿Cuáles son los factores clínicos asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024?
- ¿Cuál es la asociación entre la neuroimagen y la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024?
- ¿Cuáles son los factores farmacológicos asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024?
- ¿Cuál es la asociación entre el electroencefalograma persistentemente anormal y la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024?

1.4. Objetivos de la investigación

1.4.1. Objetivo General

- Determinar los factores asociados a la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco, periodo 2021-2024.

1.4.2. Objetivos específicos

- Determinar el porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria 2 hospitales - MINSA de Cusco desde 2021 a 2024

- Identificar los factores sociodemográficos asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales- MINSA de Cusco desde 2021 a 2024
- Definir los factores clínicos asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco desde 2021 a 2024.
- Determinar la asociación entre la neuroimagen y la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco desde 2021 a 2024.
- Determinar los factores farmacológicos asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco desde 2021 a 2024.
- Determinar la asociación entre el electroencefalograma persistentemente anormal y la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco desde 2021 a 2024.

1.5. Justificación de la investigación

La presente investigación en Cusco se fundamenta en la urgente necesidad de llenar una brecha significativa en el conocimiento científico sobre la epilepsia refractaria a nivel local y nacional. Considerando que esta condición constituye una de las principales razones de consulta en los servicios de neurología y que existe una escasez de estudios que analicen específicamente sus factores asociados, se vuelve imprescindible desarrollar un análisis detallado de los factores de riesgo presentes en la historia clínica. Esta aproximación no solo permitirá optimizar la elección de terapias para el paciente, sino que también generará una fuente valiosa de datos para otros investigadores y profesionales.

En el ámbito internacional, la relevancia de la epilepsia es indiscutible. La OMS ha catalogado la epilepsia como “Un imperativo de salud pública”, resaltando la importancia de investigar causas frecuentes de esta condición (29). De igual forma, el Hospital Sant Joan de Déu ubicado en España. ha priorizado la investigación sobre la relación de variables demográficas y clínicas con la epilepsia refractaria, lo que demuestra el interés y la relevancia de abordar esta temática en diferentes contextos y poblaciones (30).

A nivel nacional el INCN ha establecido a la epilepsia como segunda prioridad de investigación (31), lo que refuerza la necesidad de contar con estudios que profundicen en la comprensión de esta condición. En este contexto, el estudio propuesto en Cusco se posiciona como una contribución significativa, ya que permitirá aportar nuevos datos y perspectivas que enriquecerán la literatura científica y facilitarán la toma de dediciones clínico - terapéuticas en la región.

1.6. Limitaciones de la investigación

Al evaluar los factores asociados a epilepsia refractaria, pueden existir variables no contempladas que influyan en las asociaciones observadas. Para controlar este sesgo, se aplicarán análisis estadísticos que permitan el ajuste de posibles factores de confusión. Podría también presentarse un sesgo de información debido a la dificultad en el diagnóstico imagenológico, lo que puede dar lugar a errores en la interpretación. Para mitigar este sesgo, se considerará únicamente la interpretación realizada por los médicos neurólogos especialistas que llevaron a cabo el diagnóstico. Al haber una variabilidad observador dependiente en cuanto la lectura del electroencefalograma podría darnos un sesgo de información el cual será mitigado tomando en cuenta solo la interpretación de neurólogos especialistas.

1.7. Aspectos éticos

Este trabajo de investigación se realizará respetando los principios de ética establecidos en el Informe Belmont y la Declaración de Helsinki. Se gestionará la autorización necesaria por parte de los nosocomios para acceder a los archivos clínicos, garantizando el respeto a la autonomía y privacidad. Además de asegurar la protección de la confidencialidad y anonimato de información. Se evaluará cuidadosamente los riesgos y beneficios del estudio; maximizando los beneficios de este estudio para contribuir con conocimiento sobre la epilepsia refractaria en Cusco y así mejorar el abordaje de esta patología y atención de los pacientes. La selección de la muestra se llevará a cabo de manera imparcial y justa, sin discriminación alguna, asegurando la participación de todos los que cumplan con los criterios de inclusión establecidos. A lo largo de la investigación, se garantizará la responsabilidad y claridad, cumpliendo estrictamente con las normas éticas y metodológicas establecidas para la recopilación, el análisis y la presentación de datos (32,33).

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

2.1. Marco teórico

2.1.1 Epilepsia refractaria

a) Definición

La epilepsia refractaria es el fracaso en el tratamiento con dos esquemas de FAEs que han sido elegidos correctamente y que también el paciente los haya usado respetando las indicaciones adecuadas (3). Pero para poder entender esta definición debemos definir el tratamiento de la epilepsia en 2 niveles:

En el manejo de la epilepsia, el Nivel 1 implica la administración del esquema inicial de fármacos antiepilépticos (FAEs) y la evaluación de la respuesta terapéutica del paciente. Se considera que un paciente está libre de crisis cuando no presenta convulsiones durante al menos tres veces el período libre de crisis previo, con un mínimo de 12 meses; se clasifica como indeterminado si permanece sin crisis por menos de 12 meses; y se considera un fallo terapéutico si ocurre una nueva crisis antes de completar 12 meses sin convulsiones. Si el tratamiento inicial no logra controlar las crisis, se avanza al Nivel 2, que consiste en una segunda pauta de FAEs, ya sea en monoterapia o en combinación (34).

Es fundamental distinguir entre epilepsia refractaria y epilepsia no controlada. La falta de control de las crisis puede deberse a diversos factores, entre ellos, la adherencia terapéutica inadecuada, es decir, cuando el paciente no sigue correctamente las indicaciones médicas respecto a la medicación. Una baja adherencia puede conducir a un control insuficiente de las crisis, aumentando el riesgo de complicaciones y afectando negativamente la calidad de vida del paciente (34).

b) Etiología

Al definirse como una epilepsia que es resistente a los tratamientos, se presenta en cualquier etiología de esta enfermedad ya sean adquiridas (traumatismos, tumores, infecciones y lesiones post quirúrgicas) o congénitas (lesiones intraútero, malformaciones vasculares y hereditarias) (35).

Por otro lado, la epilepsia farmacorresistente se relaciona más a síndromes genéticos como el síndrome de West y el de Lennox Gastaut, a la esclerosis

del lóbulo mesial temporal y a la epilepsia mioclónica severa del lactante (35).

c) Fisiopatología

Las convulsiones inician en una parte delimitada del córtex para después diseminarse a lo largo de esta. Esto se produce por la hiperexcitabilidad sincrónica de varias neuronas de la corteza, que es generada por una prolongada activación de la membrana de la neurona, debido al ingreso de Ca, esto hace que los conductos de sodio (Na) dependientes de voltaje se activen y que el Na extracelular ingrese, lo que genera varios potenciales de acción y estos potenciales se pueden extender a diferentes partes de la corteza cerebral a través de las fibras de asociación, proyección y comisurales (36).

Para extenderse a diferentes partes de las redes neuronales se necesitan algunos mecanismos sinápticos y no sinápticos los cuales son:

- Aumento del potasio fuera de la célula, esto favorece la despolarización de neuronas anexas atenuando la hiperpolarización de la membrana.
- Concentración de Ca en las terminaciones pre sinápticas, lo que lleva a una mayor liberación de neurotransmisores.
- Activación inducida por una despolarización del sub tipo NMDA de los receptores excitadores lo que tiene como resultado un aumento en la entrada de Ca dentro de la célula y una consiguiente activación neuronal.
- Interacciones no sinápticas (efápticas), provocando edema celular (36).

De esta forma el impulso se propaga desde el foco epileptógeno a zonas anexas formando sus propios circuitos y conectando redes neuronales. Esto normalmente continúa hasta que las membranas de las neuronas afectadas sufren cambios dieléctricos y el impulso nervioso deja de propagarse, lo que no pasa en la epilepsia refractaria (37).

La EFR en su fisiopatología presenta diferentes mecanismos que favorecen su expresión, estos son:

Alteración de los receptores GABAérgicos

Normalmente en respuesta a una hiperexcitabilidad sincrónica de las células neuronales de la corteza cerebral, se libera el neurotransmisor GABA el cual hiperpolariza las membranas neuronales controlando así la despolarización de esta, por consiguiente, controlando las convulsiones (36).

En la epilepsia refractaria este mecanismo se altera, se ha visto disminución de la inhibición de los potenciales eléctricos mediada por el GABA, esto por disminución de la unión del neurotransmisor a sus receptores tipo A, por cambios en la sensibilidad, distribución y composición de estos receptores (37).

Neuro inflamación crónica

En muestras de tejido cerebral de niños con EFR se encontraron astrocitos fibrilares que cubrían toda la corteza cerebral, además de ADN fragmentado indicándonos muerte celular. Esto se debe a que en la neuro inflamación crónica hay una astrocitosis panlamelar y también liberación de citocinas proinflamatorias entre las cuales tenemos el IL-1 β , IL-6, IL-12p70, MCP-1 y MIP-1 β . Y de estas citocinas la IL-6 y el MCP-1 están presentes con valores elevados en la corteza epileptogénica en personas que presentan antecedentes familiares de epilepsia. También se encontraron linfocitos T CD4+ de memoria, linfocitos T citotóxicos CD8+ y células presentadora de antígenos en la corteza cerebral de niños con displasia cortical focal, además que se observaron células productoras de IL-17 en zonas epileptogénicas, y el número de estas células se correlaciono de manera directa con la frecuencia de convulsiones (38).

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es considerado un potencial mecanismo en la fisiopatología de la EFR, ya que las ROS producidas en exceso causa daño células, ocasionando la posterior lisis celular. Además, que la peroxidación lipídica causa daños en la estructura lipídica de la membrana alterando así su fluidez, permeabilidad y también la estructura de las proteínas de membrana. El mecanismo de estrés oxidativo también interrumpe la homeostasis del Ca intracelular, esto produce que las neuronas aumenten su excitabilidad, por lo tanto, hay

mayor susceptibilidad a convulsiones y se hacen más sensibles al estrés (39).

Capacidad de metilación

La homocisteína potencia las convulsiones, además contribuye en la ictogénesis teniendo como mecanismo principal para este efecto la inhibición del GABA. La homocisteinemia genera neurotoxicidad al estimular un ambiente proinflamatorio promoviendo el estrés oxidativo y por consiguiente también la formación de (ROS), también estimula la activación de la apoptosis celular (por aumento intracelular de Ca y activación del sistema de las caspasas); también causa un aumento en la activación de receptores de NMDA, el cual favorece la propagación de la epilepsia del foco epileptogénico a otras partes de la corteza cerebral (39,40).

Falla de la Barrera Hematoencefálica

La barrera hematoencefálica (BHE) es una membrana compleja y dinámica que delimita el paso de sustancias que pasan de la sangre circulante al sistema nervioso central (SNC). Esta membrana tiene células endoteliales asociada a pericitos de forma estrecha, astrocitos y además estas células están unidas por uniones estrechas de ocludina, claudinas y moléculas de adhesión. Es por esto que para el flujo a través de esta membrana se usan vías de transporte transcelulares, los transportadores de solutos y las proteínas de cassette de unión a ATP (41).

En la BHE el gen MDR que es el de resistencia a fármacos, codifica a la glicoproteína P (PgP), y la proteína asociada a la resistencia a múltiples fármacos (MRP1) (41).

La neuro inflamación, regula la expresión de los transportadores ABC, también se ha demostrado que la sobre expresión de las proteínas PgP y MRP1 ambos mecanismos causan epilepsia refractaria (41).

Existen muchos mecanismos por el cual la neuro inflamación altere BHE desencadenando una cascada de eventos que van a terminar causando una EFR como:

- Inducción de mala función de la BHE, esto al favorecer la rotura de uniones estrechas.

- Angiogénesis aberrante, que genera vasos sanguíneos que atraviesan la BHE.
- Produce estrés oxidativo

Cualquier alteración en la BHE estimula la producción de moléculas inflamatorias por parte de los astrocitos, esto produce un ciclo vicioso que condiciona convulsiones recurrentes, a la muerte celular y a una plasticidad mal adaptativa de la red neuronal (41).

El daño de la BHE produce una extravasación de albúmina y esto podría tener efectos sobre la acción de los FAEs, además la liberación de pro inflamatorios y glutamato por parte de los astrocitos debido a una noxa cerebral o debido a convulsiones recurrentes, puede condicionar al aumento de MRP1 en la BHE lo que contribuye a la resistencia de los FAEs en la epilepsia (42).

d) Hipótesis farmacodinámicas de producción de EFR

- **Hipótesis del transportador:** Se explica por el aumento de la PgP en el foco epiléptico, en la BHE y en la barrera sangre-LCR, esto debido a algún cambio en el foco epileptogénico o a una alteración del gen que codifica a la PgP, el gen de resistencia a fármacos múltiples (MDR). Como resultado del aumento de la PgP, se vio una reducción de la concentración de oxcarbazepina y fenitoína. Por lo que la administración de inhibidores de la PgP como el verapamilo puede ayudar a sensibilizar al paciente a otros FAEs
- **Hipótesis de modificación de “blancos farmacológicos”:** Esta hipótesis se basa en la alteración de los blancos o dianas de los FAEs. Los receptores o canales iónicos donde actúan estos medicamentos se alteran en el área epiléptica ya sea por alteraciones intrínsecas (genéticas) o adquiridas de la estructura, de la función o de ambas. Como ejemplo se observó una baja respuesta a los FAEs en pacientes en los cuales hubo daño en los receptores GABA tipo A y en los canales de Ca dependientes de voltaje
- **Hipótesis del modelo de gravedad intrínseca:** Esta hipótesis asocia la respuesta a los FAEs con la severidad de la enfermedad en etapas iniciales. Propone una continuidad en la severidad de la enfermedad. Ejemplo de esto es que se ha demostrado que a mayor

frecuencia de las convulsiones hay en etapas iniciales de la enfermedad, hay mejor respuesta al tratamiento con FAEs (43).

e) Manejo

1) Manejo farmacológico

Existen muchas etiologías que producen epilepsia refractaria, y la mayoría están destinadas a manejos quirúrgicos, estimulación del vago, estimulación cerebral profunda y neuroestimulación receptiva. Pero en algunos síndromes pediátricos epilépticos, el síndrome de Lennox-Gastaut y Dravet hay ensayos con algunos FAEs que pueden ayudar a controlar las crisis (44).

El estiripentol, cannabidiol y fenfluramina representan estrategias terapéuticas valiosas en el manejo de algunas encefalopatías epilépticas. El estiripentol, que actúa como modulador de los receptores GABA – A, se administra en una dosis de 50 mg/kg/día en dos o tres tomas (con un máximo de 3000/día), demostrando eficacia al disminuir la duración y frecuencia de las crisis y prevenir episodios epilépticos en un 50%, con efectos adversos como la hiporexia y agitación que son controlables mediante ajustes en la dosis. El cannabidiol que tiene la capacidad de reducir la incidencia de convulsiones y lograr la remisión total en un 5% administrándose a 5mg/kg. Por último, la fenfluramina que facilita la liberación de serotonina y bloquea su recaptación demostró tener la capacidad de reducir la incidencia de convulsiones (45).

2) Manejo quirúrgico

Indicaciones

- Paciente con crisis focales que no responden a fármacos antiepilépticos
- Ausencia de discapacidades cognitivas, conductuales
- Zona epileptógena ubicada fuera de las áreas corticales elocuentes (motora, sensorial y del lenguaje) (46).

El tratamiento quirúrgico de la EFR ofrece la posibilidad de reducir la frecuencia de las crisis o incluso lograr su control total, evitando los efectos de un manejo médico prolongado, el trauma social y la elevada mortalidad asociada a las convulsiones no controladas. En función de la localización de la zona epileptógena, se pueden

emplear técnicas específicas guiadas por neuroimagen con la resonancia magnética (RM), tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) o magnetoencefalografía (MEG) para localizar la lesión (36).

Cuando la extirpación completa de la zona epileptógena no es viable, se recurre a la transección subpial múltiple para desconectar la zona patológica de las redes sanas; en caso de lesiones severas se opta por una hemisferectomía o resección multilobular, y en convulsiones tónicas o atónicas intratables la callosotomía es una opción (36).

3) Nuevos tratamientos

Medicina de precisión

Una revisión publicada en la revista “Pharmacological Reviews”, menciona que el tratamiento de los pacientes con EFR se adapta a la variación individual de los genes, al estilo de vida y al entorno de cada persona. Permite tomar decisiones en cuanto al tratamiento en base a las secuencias patológicas de enfermedades genéticas epilépticas. Un ejemplo de este tipo de terapia es el uso de la memantina en la epilepsia focal con trastorno del habla acompañado o no con retraso mental (mutación del gen GRIN2A) (42).

Fármacos antiinflamatorios

Las estrategias terapéuticas se centran en modular la neuroinflamación y mejorar la biodisponibilidad de los antiepilepticos; la inhibición selectiva de la COX-2 reduce la actividad de la PgP, aumentando la permeabilidad de la BHE y potenciando la eficacia de estos fármacos. Asimismo, el bloqueo de la señalización proinflamatoria de la interleucina – 1 mediante anakinra, en combinación con diazepam, disminuye la gravedad y duración de las crisis al atenuar la activación del factor nuclear kappa y la excitotoxicidad glutaminérgica. Por último, la inhibición irreversible de la caspasa – 1 con belnacasan reduce la maduración de la IL – 1 mediante el inflamasoma NLRP3, lo que se traduce en una

disminución de la frecuencia de crisis mitigando la hiperexcitabilidad neuronal (42).

Función y expresión del transportador

La base de estos fármacos es la hipótesis del transportador, se ha observado que el uso de inhibidores de la PgP junto con otros FAE en politerapia pudo controlar las crisis en pacientes con EFR. EL inhibidor de la PgP usado es el verapamilo. También se probó el uso de otros 2 inhibidores de la PgP como son el tariquidar y el elacridar, pero estos fármacos presentaban un alto riesgo de toxicidad sistémica ya que aumenta los niveles tisulares y sistémicos de otros FAE (42).

Papel de la dieta cetogénica y la restricción de glucosa

Todavía no hay evidencia de que los cuerpos cetónicos modulen directamente la transmisión neuronal, actúen sobre receptores implicados en la excitación epiléptica o afecten la sincronía de la red neuronal, pero en modelos animales se ha observado que la acetona y el ácido acetoacético tienen un efecto anticonvulsivo, habiendo sido detectados en cerebros de pacientes con un adecuado control de crisis. Además, se plantea que el ácido acetoacético activa los canales de fuga de potasio generando hiperpolarización neuronal.

En la dieta cetogénica no solo median mecanismos de cetonemia, también hay mecanismos de restricción calórica y de glucosa. La restricción calórica retrasó la susceptibilidad a las convulsiones en modelos animales. Algunas teorías plantean que la restricción de glucosa protege contra las convulsiones ya que al haber restricción calórica hay una reducción de la glucólisis, y por ello una reducción en la producción de energía lo que no le permite a la neurona alcanzar los niveles de actividad necesarios para despolarizarse (47).

2.1.2. Factores asociados a epilepsia refractaria

1) Factores sociodemográficos

a) Edad

En el contexto de la epilepsia focal en adultos, un diagnóstico a una edad más joven se asocia con un mayor riesgo de farmacorresistencia

(48). En niños, la edad temprana al inicio de las crisis también se ha identificado como un predictor de epilepsia farmacorresistente, especialmente en ciertos síndromes epilépticos infantiles (49). Además, en la epilepsia generalizada idiopática, un inicio antes de los 13 años se asocia con un peor pronóstico en términos de refractariedad (50).

b) Sexo

Se ha documentado que los hombres tienden a tener una mayor susceptibilidad a las crisis epilépticas en general, aunque las mujeres pueden experimentar condiciones específicas como la epilepsia catamenial, donde las crisis se agrupan alrededor de ciertos períodos menstruales (51).

c) Clase social

Se sugiere que existe una relación entre la privación socioeconómica y una mayor incidencia de epilepsia, especialmente en casos donde no se ha identificado una etiología clara. Esto indica que las poblaciones en áreas más desfavorecidas pueden tener un riesgo multifactorial más alto para desarrollar epilepsia (52).

d) Tipo de localidad

Guekht, et al. (2017) encontró que la prevalencia de epilepsia era mayor en áreas rurales en comparación con áreas urbanas, y también identificó una brecha significativa en el tratamiento, especialmente en las regiones rurales (53).

e) Estado civil

Tedrus, et al. (2015) encontró que el estado civil está asociado con ciertos aspectos clínicos de la epilepsia. Las personas solteras con epilepsia tienden a tener más anormalidades en el examen neurológico y un inicio más temprano de las convulsiones, mientras que las personas divorciadas presentan más comorbilidades psiquiátricas y una mayor duración de la enfermedad (54).

f) Grado de instrucción

Se sugiere que un mayor nivel educativo está asociado con un menor riesgo de desarrollar epilepsia, independientemente de la función cognitiva. Esto podría implicar que un mayor nivel educativo podría estar relacionado con un mejor manejo de la enfermedad y,

potencialmente, con una menor probabilidad de que la epilepsia se vuelva refractaria (55).

2) Factores clínicos

a) Edad de inicio de la epilepsia.

La edad de inicio de las convulsiones, particularmente cuando ocurre antes del primer año de vida, se ha identificado como un factor de riesgo significativo para la epilepsia refractaria a medicamentos (EFR). El odds ratio (OR) para la edad < 1 año es de 5,94 con un intervalo de confianza del 95% (IC95%: 2,99 y 10,06), lo que indica una fuerte asociación con el riesgo de desarrollar EFR. Además, el riesgo de EFR aumenta con una edad temprana de inicio de las crisis; en pacientes cuyo inicio de convulsiones es antes de los 12 meses, el OR es de 7,03 (IC95% 3,30-14,98), mientras que en aquellos cuyo inicio ocurre después de este periodo, el OR disminuye a 5,49 (IC95% 2,99-10,06). Esto sugiere que una edad temprana al inicio de las convulsiones está estrechamente vinculada con un mayor riesgo de desarrollar epilepsia refractaria (18).

b)Tiempo de enfermedad

La duración de la enfermedad es un factor de riesgo significativo para la epilepsia refractaria, como se evidencia en varios estudios de la literatura médica. En el estudio de Labate et al., se encontró que una mayor duración de la epilepsia se asocia con un peor pronóstico en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial leve, lo que sugiere que una duración más prolongada de la epilepsia puede ser un predictor de refractariedad (56). Lager et al, menciona una relación estadísticamente significativa ($p < 0,03$) (19).

c) Antecedente de estado epiléptico.

El estado epiléptico se define como el fallo en los mecanismos de regulación de las convulsiones, o la activación de procesos patológicos que inducen crisis prolongadas, que se definen como aquellas que duran más de 5 minutos (t_1). Cuando las convulsiones persisten más de 30 minutos (t_2), pueden causar daño neuronal irreversible, lo que lleva a secuelas a largo plazo. La epilepsia refractaria a medicamentos (EFR) es una de las complicaciones más graves y frecuentes asociadas al estado epiléptico, con un riesgo

relativo de 11,60 (IC95% 7,39-18,22), lo que indica que los pacientes que experimentan un estado epiléptico tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar EFR en comparación con aquellos sin este evento (17,57).

d) Etiología de la epilepsia

Se origina en una región específica de la corteza cerebral, se caracteriza por crisis focales, que pueden ser simples o complejas. Los pacientes con este tipo de epilepsia tienen un mayor riesgo de desarrollar epilepsia refractaria a medicamentos (EFR) en comparación con aquellos con otros tipos de epilepsia, con un odds ratio (OR) de 3,42 (IC95% 2,21-5,27), lo que indica más del triple de probabilidad de desarrollar EFR. Además, el riesgo de desarrollar EFR en pacientes con epilepsia sintomática es casi tres veces mayor que en aquellos con epilepsia idiopática, con un OR de 2,99 (IC95% 1,46-6,12), lo que resalta la mayor gravedad y resistencia al tratamiento de las crisis en estos pacientes (18,58).

e) Retraso en el desarrollo neurológico

El retraso en el desarrollo en dos o más dimensiones, como motricidad gruesa o fina, habla, lenguaje, cognición, habilidades sociales y actividades de la vida diaria, constituye un factor de riesgo significativo para el desarrollo de epilepsia refractaria a medicamentos (EFR) a corto plazo en niños menores de 5 años. Se asocia con un riesgo relativo (RR) de 3,99 (IC95% 2,82-5,64), lo que indica que los niños con retrasos en varias áreas del desarrollo tienen casi cuatro veces más probabilidades de desarrollar EFR en comparación con aquellos sin estos retrasos. Esto resalta la importancia de una evaluación temprana y el manejo de los retrasos en el desarrollo para prevenir complicaciones neurológicas graves (17,59).

f) Frecuencia de crisis diarias

La frecuencia de las convulsiones puede variar considerablemente, desde crisis de ausencia breves hasta convulsiones prolongadas con contracciones musculares intensas. Algunas personas experimentan múltiples crisis diarias, mientras que otras tienen solo una al año. La alta frecuencia de crisis diarias se ha identificado como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de epilepsia refractaria a

medicamentos (EFR), con un riesgo relativo (RR) de 1,76 (IC95% 1,57-1,98), lo que indica que, a mayor número de crisis diarias, mayor es la probabilidad de que el paciente desarrolle EFR. Este hallazgo sugiere que un control adecuado y temprano de la frecuencia de las crisis es crucial para prevenir la progresión hacia formas más resistentes de la epilepsia (1,17).

g) Tipo de crisis epilépticas

La presencia de dos o más tipos de crisis en un paciente, que según la clasificación de la ILAE pueden ser de inicio focal, generalizada (tónica, clónica o de ausencia), de inicio desconocido, o motor y no motor, ha sido identificada como un factor de riesgo importante para el desarrollo de epilepsia refractaria a medicamentos (EFR). Este riesgo se ve reflejado en un riesgo relativo (RR) de 3,66, lo que indica que los pacientes que experimentan múltiples tipos de convulsiones tienen más de tres veces la probabilidad de desarrollar EFR en comparación con aquellos que no presentan esta diversidad de crisis. Este hallazgo subraya la complejidad y la gravedad de la epilepsia en estos pacientes, lo que requiere un enfoque terapéutico más intensivo y especializado (17,60).

h) Convulsiones febriles

Las convulsiones febriles son las más comunes en la infancia, pudiendo presentarse de forma simple, con una duración inferior a 15 minutos, ocurrir solo una vez en un período de 24 horas y ser de tipo generalizado, o de forma compleja, cuando duran más de 15 minutos, son focales y se repiten varias veces en ese mismo lapso. En muchos casos, estas convulsiones evolucionan hacia una epilepsia del lóbulo temporal mesial, afectando las estructuras temporomesiales, lo que lleva a la epilepsia refractaria a medicamentos, la cual es la forma más frecuente de epilepsia resistente. Este riesgo está asociado con un riesgo relativo (RR) de 3,43 (IC95% 1,95-6,03), lo que indica que los pacientes que experimentan convulsiones febriles complejas tienen más de tres veces la probabilidad de desarrollar epilepsia resistente al tratamiento en comparación con aquellos sin este tipo de convulsiones (17,61).

i) Comorbilidades psiquiátricas

Las patologías psiquiátricas, como la depresión y la ansiedad, están fuertemente asociadas con el desarrollo de epilepsia refractaria a medicamentos (EFR), con un odds ratio (OR) de 8,51 (IC95% 1,02-1,68), lo que indica un riesgo significativamente mayor en estos pacientes. (18).

j) Discapacidad neurológica

Chalipat et al. en su estudio identificó que los pacientes con algún tipo o grado de discapacidad neurológica tienen riesgo significativo para el desarrollo de epilepsia refractaria ($p < 0,001$) (23).

3) Factores imagenológicos

a) Neuroimagen

La neuroimagen juega un papel crucial en la identificación de factores de riesgo para la epilepsia refractaria, especialmente a través de técnicas avanzadas como la resonancia magnética (MRI) y la tomografía por emisión de positrones (PET). Estas herramientas son fundamentales para la localización preoperatoria de la zona epileptogénica (EZ) en pacientes con epilepsia farmacorresistente, lo que puede influir significativamente en el pronóstico postoperatorio (62). Mangunatmadja et al. menciona una relación estadística fuerte entre la neuroimagen y la epilepsia refractaria ($p < 0,001$), además de que una neuroimagen anormal aumenta el riesgo de EFR en 13 veces (OR = 13,0) (25).

3) Factores farmacológicos

a) Número de fármacos usados

La resistencia al tratamiento a menudo se asocia con la falta de respuesta a múltiples fármacos antiepilépticos. Guery et al. refieren que los pacientes con epilepsia fármaco resistente presentan mayor frecuencia de eventos adversos especialmente cuando se exponen a esquemas de politerapia de FAE (63) .

b) Presencia de efectos adversos

El uso prolongado de antiepilépticos puede llevar a efectos secundarios que afectan la adherencia al tratamiento y, en consecuencia, a un control inadecuado de las convulsiones. Esto se traduce en un aumento de la frecuencia de las crisis, lo que puede

contribuir al desarrollo de la resistencia a los medicamentos y a la progresión de la enfermedad, creando un ciclo en el que las reacciones adversas y la falta de control de las convulsiones se retroalimentan, aumentando el riesgo de epilepsia refractaria (63).

3) Factores electroencefalográficos

a) Alteración persistente del EEG

Tras la retirada de fármacos antiepilépticos (FAE) pueden ser un factor de riesgo para la epilepsia refractaria, ya que se ha encontrado que un EEG anormal está asociado con un mayor riesgo de recurrencia de la epilepsia, lo que podría reflejar una actividad epileptógena persistente. Los hallazgos sugieren que estos patrones anormales en el EEG podrían correlacionarse con una mayor probabilidad de resistencia al tratamiento, especialmente en casos de crisis parciales, donde el riesgo de recurrencia es significativamente mayor (64). Wang et al. encontraron una relación fuerte entre el EEG persistentemente anormal ($p=0,000$) y la EFR (OR = 2,80) (55).

2.2. Definición de términos básicos

- Epilepsia. Trastorno cerebral caracterizado por una predisposición a generar crisis epilépticas no controladas y recurrentes, con consecuencias neurobiológicas, cognitivas y sociales. Se diagnostica cuando ocurren al menos dos crisis epilépticas no provocadas con más de 24 horas de diferencia, una crisis con alto riesgo de recurrencia o la identificación de un síndrome epiléptico (60).
- Epilepsia fármaco resistente. Epilepsia en la que dos intentos de tratamiento con medicamentos anticonvulsivantes adecuadamente elegidos, usados y bien tolerados no consiguen mantener un periodo prolongado libre de ataques de al menos 12 meses (65).
- Factores de riesgo. Refiere a un componente del comportamiento individual o estilo de vida, exposición ambiental, características congénitas o hereditarias, que, según la evidencia epidemiológica, está relacionado con una condición de salud relevante que debe ser prevenido (66).
- Convulsiones. Modificaciones clínicas o subclínicas en la actividad cortical, originadas por una descarga abrupta, anómala, excesiva y desordenada de las neuronas (67).
- Fármacos antiepilépticos. Fármacos utilizados para prevenir las crisis epilépticas o reducir su gravedad (68).

- Estatus epiléptico. Convulsión prolongada o convulsiones repetidas que son lo suficientemente frecuentes como para que no se produzca recuperación entre episodios, los que ocurren en intervalos de 20 – 30 minutos (69).

2.3. Hipótesis

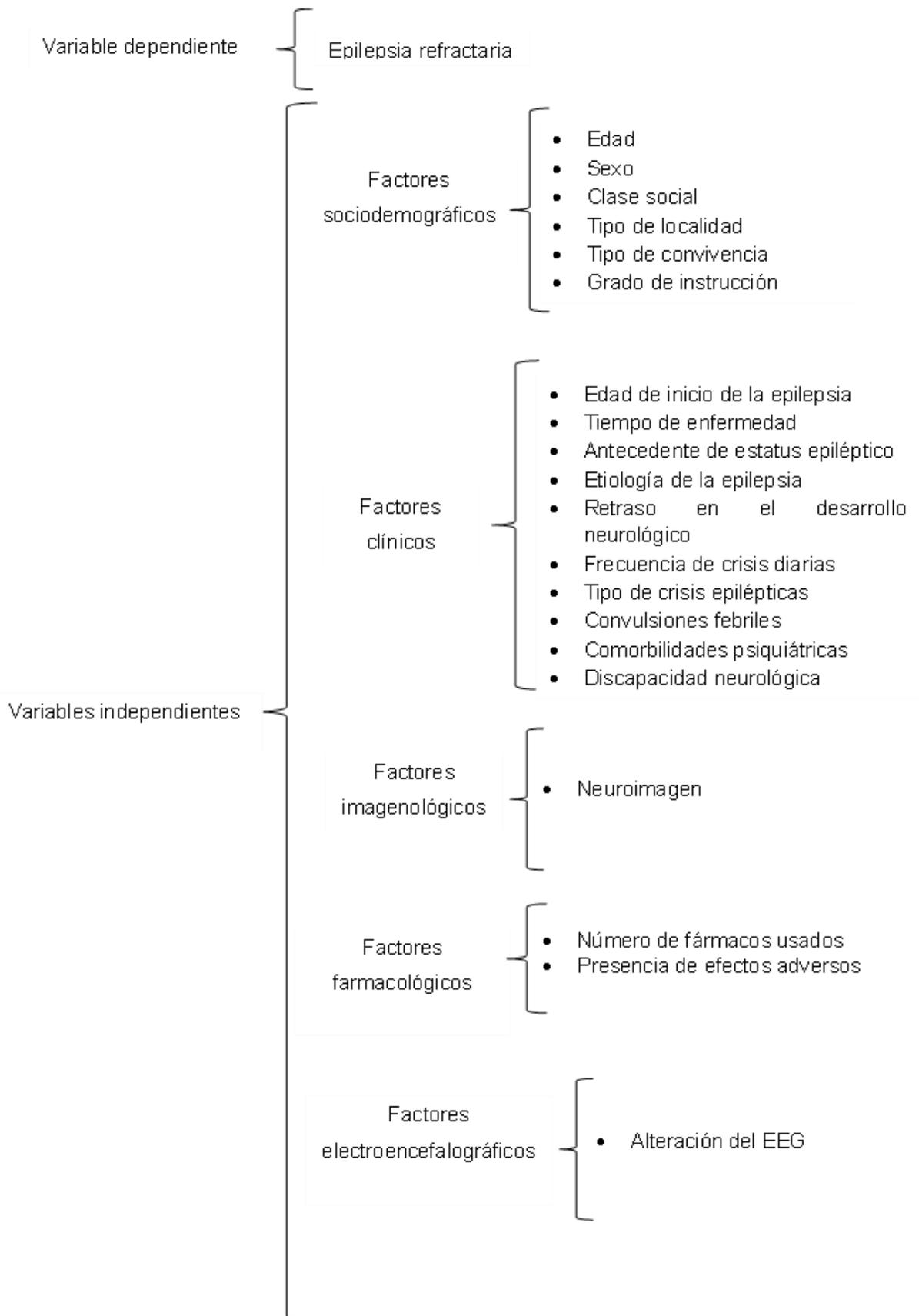
2.3.1. Hipótesis general

- Existen factores sociodemográficos, clínicos, imagenológicos, farmacológicos y electroencefalográficos que se asocian significativamente a la presencia de epilepsia refractaria en pacientes atendidos en 2 hospitales del MINSA en Cusco durante el periodo 2021-2024.

2.3.2. Hipótesis específicas

- La prevalencia de epilepsia refractaria es elevada, mayor a 30% en pacientes de 2 hospitales- MINSA de Cusco periodo 2021-2024.
- Los factores sociodemográficos: edad, sexo, clase social, tipo de localidad, estado civil y grado de instrucción están asociados a la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024.
- Los factores clínicos: edad de inicio de la epilepsia, tiempo de enfermedad, antecedente de estatus epiléptico, etiología de la epilepsia, retraso en el desarrollo neurológico, número de crisis diarias, tipo de crisis, antecedente de crisis febriles, comorbilidades psiquiátricas y discapacidad neurológica están asociados a la epilepsia refractaria es el antecedente de estado epiléptico en pacientes de 2 hospitales – MINSA de Cusco periodo 2021-2024.
- La neuroimagen es un factor asociado a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024.
- Los factores farmacológicos: número de fármacos usados y presencia de efectos adversos están asociados a la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024.
- El electroencefalograma persistentemente anormal es un factor asociado de epilepsia refractaria en pacientes de 2- MINSA hospitales de Cusco periodo 2021-2024.

2.4. Variables



2.5. Definiciones operacionales

VARIABLE	Definición conceptual	Dimensiones/dominios	Indicadores	Tipo	Escala de medición	Instrumento de medición	Expresión final de la variable	Ítem	Definición operacional
Variable dependiente									
Epilepsia refractaria	Epilepsia en la que dos esquemas de medicamentos anticonvulsivantes adecuadamente elegidos, usados y bien tolerados no consiguen mantener un periodo prolongado libre de ataques (65)	EFR en monoterapia EFR en politerapia	a. Control insatisfactorio de las crisis b. Continuidad de las crisis epilépticas a pesar de la administración de FAEs	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	El paciente presenta diagnóstico de EFR SI NO	1	Persistencia de crisis a pesar de un tratamiento adecuado con al menos dos esquemas de fármacos antiepilépticos, con un control insatisfactorio de las crisis.
Variables independientes									
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta la fecha de recolección de datos. (70)	Sociodemográficos	Fecha de nacimiento	Cuantitativa	Razón	Historia clínica	Edad: <18 años 18 a 65 años >65 años	2	Número de años transcurridos desde el nacimiento de una persona hasta la fecha de recopilación de datos.
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina (71)		Caracteres sexuales externos	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Sexo: (M) (F)	3	Sexo biológico de un individuo expresando como Masculino o Femenino en la HC
Clase social	Estado de la población con igual posición y prestigio, incluye estratificación social (72).		Acceso a servicios básicos	Cualitativa	Nominal	Historia clínica/SISFOH	Pobre () No pobre ()	4	Categorización según estado socioeconómico por SISFOH
Tipo de localidad	Lugar o pueblo (73)		Densidad poblacional	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Tipo de localidad: Urbano () Rural ()	5	Categorización según el lugar de su procedencia, considerándolos "urbano" si viven en áreas urbanas con servicios y "rural" si viven en zonas menos densamente pobladas con recursos limitados.

Tipo de convivencia	Condición de vivir solo o acompañado (74)		Condición de una persona con otra	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Tipo de convivencia: Solo () Acompañado ()	6	Se clasificará de acuerdo con la presencia o ausencia de personas con las que comparte el hogar: pareja, familia u otros.
Grado de instrucción	Instrucción de una persona que comprende la primera y segunda enseñanza, las facultades, las profesiones y las carreras especiales(67)		Nivel educativo más alto culminado	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Grado de instrucción: Analfabeto () Pre escolar () Escolar () Superior ()	7	Categorización del nivel educativo de los participantes en diferentes grados de instrucción, como Analfabeto, pre escolar, escolar, superior, la clasificación se basará en la información proporcionada por la historia clínica.

Factores de riesgo	Un elemento relacionado con el comportamiento personal, los hábitos de vida, la exposición a factores ambientales o una característica genética que se asocia con una condición de salud (66)	Clínica	Edad de inicio de la epilepsia	Cuantitativa	Razón	Historia clínica	Edad de inicio: < 1 año 1 a 10 años Mayor a 10 años	8	Años cumplidos al inicio de la enfermedad
			Tiempo de enfermedad	Cuantitativa	Razón	Historia clínica	Tiempo de enfermedad de < 2 años > 2 años	9	Tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad hasta la actualidad
			Antecedente de estado epiléptico	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Evidencia de diagnóstico de estatus epiléptico en la historia clínica SI () NO ()	10	Presencia o ausencia de una crisis epiléptica que se extiende por más de 30 minutos o dos o más crisis entre las cuales no se recupera la conciencia.
			Etiología de la epilepsia	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Etiología de epilepsia: a. Primaria b. Secundaria	11	Clasificación de los participantes según la causa u origen subyacente de su epilepsia, basada en información médica y pruebas diagnósticas.

			Retraso en el desarrollo neurológico	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Diagnóstico de retraso en el desarrollo neurológico: a. Ausente b. Presente	12	Clasificación de los participantes según la presencia (leve, moderado, severo) o ausencia de retraso en el desarrollo neurológico, basada en la evaluación clínica y/o informes médicos.
			Número de crisis diarias	Cuantitativa	Razón	Historia clínica	Número de crisis diarias Menos de 3 () Más de 3 ()	13	Registro de la cantidad de episodios de crisis epilépticas que experimenta cada participante en un periodo de 24 horas.
			Tipos de crisis epilépticas	Cuantitativa	Razón	Historia clínica	Tipos de crisis epilépticas que presenta el paciente: a. Única b. Varias	14	Registro de los diferentes tipos de crisis epilépticas que los participantes han experimentado, según características clínicas y electroencefalográficas.
			Presencia de crisis febriles	Cuantitativa	Razón	Historia clínica	Presencia de crisis febriles Si () No ()	15	Registro del crisis que cursaron con una elevación de la temperatura >38° en niños de 6 meses a 5 años, excluyendo causas por infecciones del sistema nervioso central.
			Comorbilidades psiquiátricas	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	El paciente presenta comorbilidad psiquiátrica SI () NO ()	16	Registro de comorbilidades psiquiátricas que los pacientes presentan además de la epilepsia refractaria.
			Discapacidad neurológica	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Discapacidad Neurológica a. Ausente b. Presente	17	Presencia de limitaciones en las funciones motora o cognitiva debido a un trastorno neurológico, siendo clasificada en ausente cuando no existen alteraciones.

									motora cuando hay dificultades en el movimiento o control muscular, y cognitiva cuando afectan las capacidades mentales.
		Imagenológica	Neuroimagen	Cualitativa	Nominal	Informe de neuroimagen	Imagen en la resonancia magnética o tomografía: a. Normal b. Anormal	18	Identificación de imagen cerebral anormal o normal ya sea tomografía o resonancia cerebral.
		Farmacológica	Número de fármacos usados	Cualitativa	Nominal	Registro de EEG	Número de fármacos usados a. < de 3 b. 3 a más	20	Número de fármacos usados en un solo esquema de tratamiento de la epilepsia.
			Presencia de efectos adversos	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Presencia de efectos adversos • Si • No	21	Se define como la aparición de síntomas o signos no deseados en pacientes con epilepsia que estén relacionados con el uso de fármacos antiepilépticos.

		Electroencefalografía	Alteración persistente del EEG:	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Alteración persistente en el electroencefalograma <ul style="list-style-type: none"> • Focal • Generalizada • Sin Alteración 	22	Se considerará EEG persistentemente anormal cuando se detecte en más del 50% de EEG del paciente presencia de descargas patológicas.
--	--	-----------------------	---------------------------------	-------------	---------	------------------	--	----	--

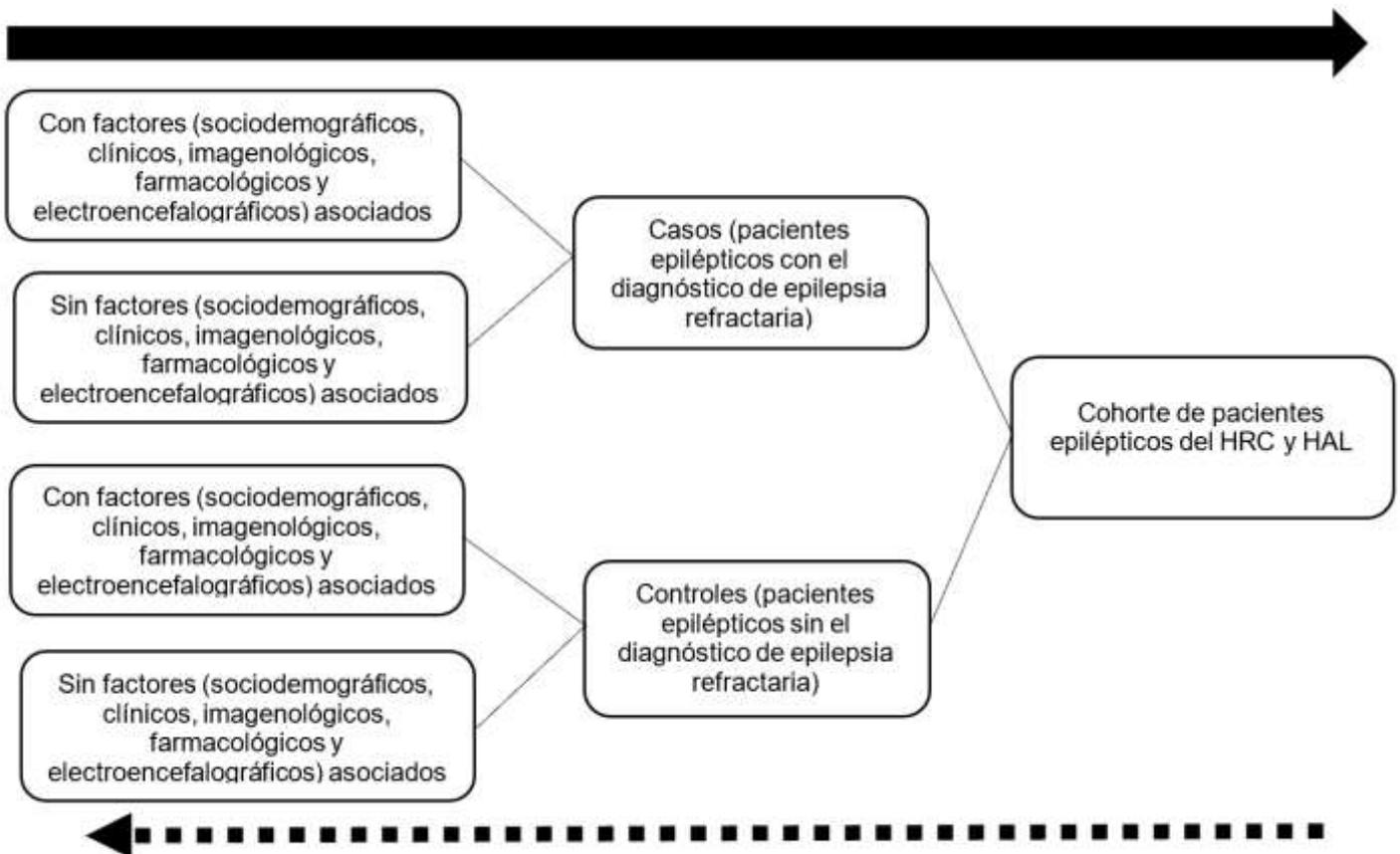
CAPÍTULO III: MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

3.1. Tipo de investigación

La presente investigación se enmarca en un enfoque cuantitativo, ya que se basa en datos medibles obtenidos de archivos clínicos y formularios, y utiliza análisis estadísticos para sustentar el marco teórico y verificar las hipótesis. Se caracteriza como correlacional - analítico al identificar y medir la relación entre diversas variables independientes y dependiente (75), permitiendo la comprobación de hipótesis sobre la asociación entre variables independientes y dependiente (76).

3.2. Diseño de la investigación

Es observacional, en el cual el investigador no interviene en las variables, sino que se limita a observar los fenómenos tal como ocurren en su contexto natural. Se trata de un estudio híbrido de casos y controles anidados en una cohorte (75). En este enfoque, se identificarán pacientes epilépticos con diagnóstico de epilepsia refractaria (casos) y se compararán con aquellos sin este diagnóstico (controles) (77). Es retrospectivo ya que se basa en la revisión y análisis de datos previamente registrados para establecer la relación entre las variables independientes y la dependiente (75).



3.3. Población y muestra

3.3.1. Descripción de la Población

La población son la cohorte de pacientes epilépticos ya sea de consulta externa, emergencia u hospitalización de los hospitales Regional del Cusco y Antonio Lorena los cuales son del III nivel de atención y pertenecen al ministerio de salud y se ubican en los distritos de Cusco y Santiago respectivamente, desde enero del 2021 hasta diciembre de 2024.

3.3.2. Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios se presentan tomando en cuenta que la población es una cohorte de pacientes con epilepsia.

Criterios de inclusión para casos

- Pacientes diagnosticados de epilepsia refractaria por un especialista neurólogo, plasmado en la historia clínica
- Paciente con informe de resonancia magnética o tomografía cerebral por médico radiólogo o médico neurólogo
- Pacientes con al menos 12 meses de seguimiento

Criterios de exclusión para casos

- Pacientes con historias incompletas o ilegibles
- Pacientes con el diagnóstico de pseudo crisis epilépticas
- Pacientes con epilepsia no controlada

Criterios de inclusión para controles

- Pacientes con diagnóstico confirmado de epilepsia hecho por un médico neurólogo plasmado en la historia clínica.
- Pacientes con informe de resonancia magnética o tomografía cerebral por médico radiólogo o médico neurólogo.
- Pacientes con al menos 12 meses de seguimiento

Criterios de exclusión para controles

- Pacientes con diagnóstico de pseudo crisis epilépticas
- Paciente con historias clínicas incompleta o ilegibles

3.3.3. Muestra: Tamaño de muestra y método de muestreo

La muestra se hallará mediante la revisión de datos de las historias clínicas de pacientes con epilepsia de los HRC y HAL que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión tanto para casos y controles establecidos anteriormente.

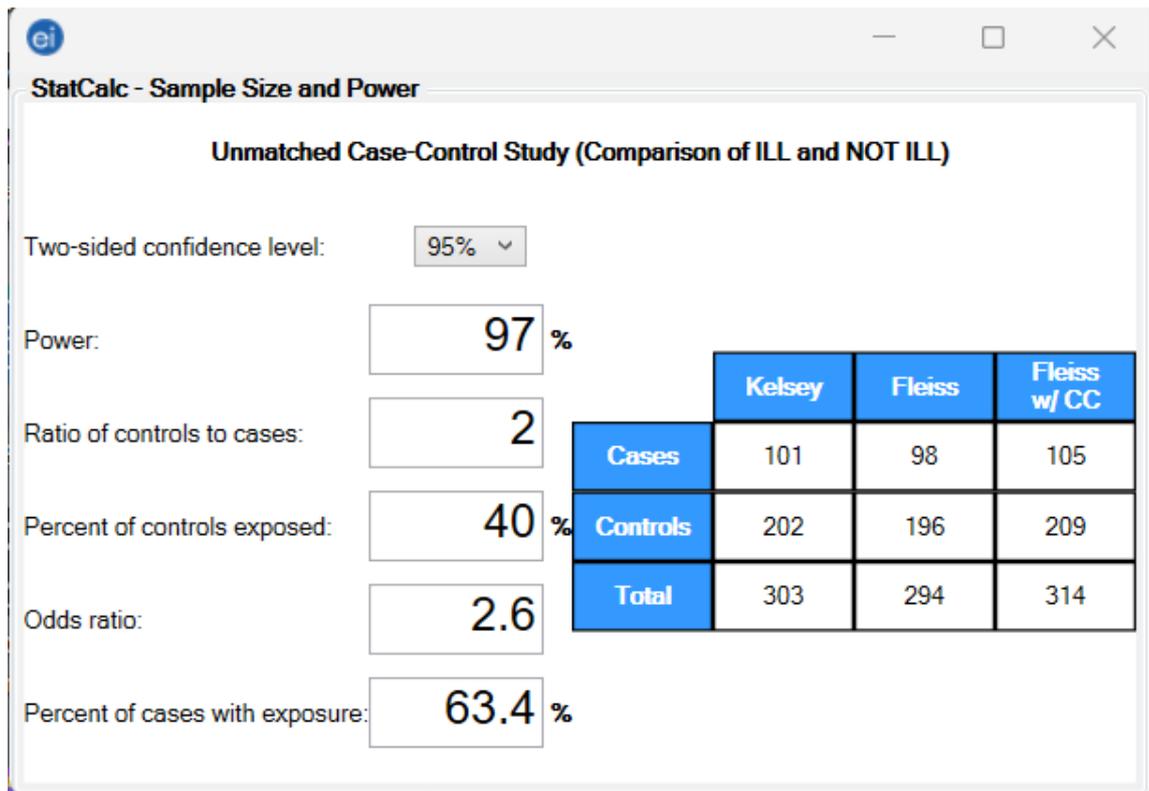
Para realizar el cálculo del tamaño muestral utilizamos el programa Epi InfoTM versión 7.2.5.0 del Centro de Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América (CDC-EEUU).

Se utiliza para el cálculo del tamaño de muestra el estudio colombiano de casos y controles retrospectivo publicado por **Juan Pablo Orozco Hernández, Juan Felipe Quintero Moreno, Daniel Sitiven Marin Medina, Aníbal Valencia Vazquez, Hans Carmona Villada, et al.** en su artículo titulado **“Modelo de predicción multivariable de farmacorresistencia en pacientes adultos con epilepsia generalizada de Colombia: un estudio de casos y controles”** (28).

	Con epilepsia refractaria	Sin epilepsia refractaria	TOTAL
Paciente con comorbilidades	24 A	38 B	62
Paciente sin comorbilidades	14 C	57 D	71
TOTAL	38	95	133

OR= 2.6 IC95% (1.10-6.07), p = 0.015

- **Fuente:** Orozco-Hernández JP, Quintero-Moreno JF, Marín-Medina DS, Valencia-Vásquez A, Villada HC, Lizcano A, et al. Multivariable prediction model of drug resistance in adult patients with generalized epilepsy from Colombia: A case–control study. *Epilepsy Behav.* 1 de noviembre de 2018; 88:176-80, doi: [10.1016/j.yebeh.2018.09.025](https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.025)



Muestra total: 314

Nivel de confianza del estudio: 95%

Poder del estudio: 97%

Número de controles por caso: 2

Porcentaje de controles expuestos: $(38/95) \times 100 = 40\%$

Factor de pérdida del 10% de la muestra = $(255 \times 10) / 100 = 31.4$

Muestra total $314 + 31,4 = 345$

Se realizará un muestreo probabilístico aleatorio para los casos y un muestreo probabilístico bietápico para los controles que consistirá en un muestreo por conglomerados ya que la población de estudio del HRC y HAL no es excluyente entre sí, como paso siguiente se realizará un muestreo probabilístico aleatorio simple para lo cual se usará Epidat versión 4.2 de la OPS.

3.4. Técnicas, Instrumentos y Procedimientos de Recolección de Datos

Se empleará la técnica de recolección de datos mediante el llenado de una ficha diseñada específicamente para capturar de forma sistemática la información relevante del estudio asegurando una organización precisa y eficiente de los datos.

El instrumento consiste en una ficha estructurada en 5 dimensiones, compuesta por 22 preguntas, 21 de ellas orientadas a las variables independientes y una a la variable dependiente, se estima un tiempo promedio de 20 minutos de llenado por cada ficha.

El procedimiento de recolección comprende cuatro etapas: primero, la validación del instrumento; segundo, la Soltención de autorización de los hospitales Regional del Cusco y Antonio Lorena; tercero, la recolección efectiva de datos; y cuarto, el traslado de la información a una hoja de cálculo Excel para su posterior análisis.

3.5. Plan de análisis de datos

La recolección se realizará a través del análisis de historias clínicas y el empleo de una ficha de recolección, enfocada en pacientes con epilepsia que cumplan los criterios establecidos. Esta ficha de recolección de datos y revisión de historias clínicas será ejecutada en el HRC y HAL. Una vez completada la recolección de la información, se creará una hoja de cálculo en el programa Excel. Se llevará a cabo un control de calidad para detectar datos faltantes, asegurando que no haya duplicados, celdas vacías ni inconsistencias. Además, se elaborará un diccionario de variables para asignar códigos numéricos o alfabéticos a cada dato en la ficha de recolección.

3.5.1. Análisis univariado

El procesamiento y análisis de los datos recolectados se llevará a cabo utilizando el software Microsoft Excel, donde se calcularán porcentajes y frecuencias. Estos resultados se organizarán en tablas de una y dos entradas, con el fin de facilitar la interpretación y comparación de las variables. Además, se generarán gráficos estadísticos pertinentes, como histogramas, gráficos de barras y de dispersión, para representar visualmente las distribuciones y relaciones entre los datos.

3.5.2. Análisis bivariado

Dada la naturaleza de las variables involucradas, se utilizarán las pruebas estadísticas de Chi-cuadrado, t de Student y prueba exacta de Fisher según corresponda, con el fin de comparar dos variables categóricas o continuas. El análisis se llevará a cabo utilizando el software estadístico SPSS versión 29. Además, se incluirán en el proceso las variables no directamente implicadas en las comparaciones, con el objetivo de evaluar

posibles asociaciones o influencias adicionales, lo que garantizará una interpretación más exhaustiva de los datos.

	Con epilepsia refractaria	Sin epilepsia refractaria
Paciente con factores asociados	A	B
Paciente sin factores asociados	C	D

OR: 0.00; IC95% [0.00 – 0.00]; p=0.00

Como medida de asociación, se calculará el odds ratio con su respectivo intervalo de confianza al 95%. La interpretación del OR se realizará en función de su magnitud y del IC95% asociado. Un OR mayor a 1 sugiere una asociación como factor de riesgo mientras que un OR menor a 1 sugiere un efecto protector. Esta asociación se considerará estadísticamente significativa si el IC95% no incluye a la unidad y el valor de p es menor a 0.05.

3.5.3. Análisis multivariado

Se llevará a cabo un análisis de regresión logística para las variables categóricas y una regresión lineal múltiple para las variables numéricas, esto con el objetivo de hallar el OR ajustado con un intervalo de confianza al 95% y un límite inferior y superior [a - b] donde su límite inferior será mayor de 1 en caso de evaluar la significancia estadística en factores de riesgo y su límite máximo menor a 1 en caso de evaluar la significancia estadística de un factor protector. Esto se hará evaluando la asociación entre la variable dependiente y los potenciales factores asociados junto con las variables confusoras. Se usará el programa SPSS versión 29.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

4.1. Resultados

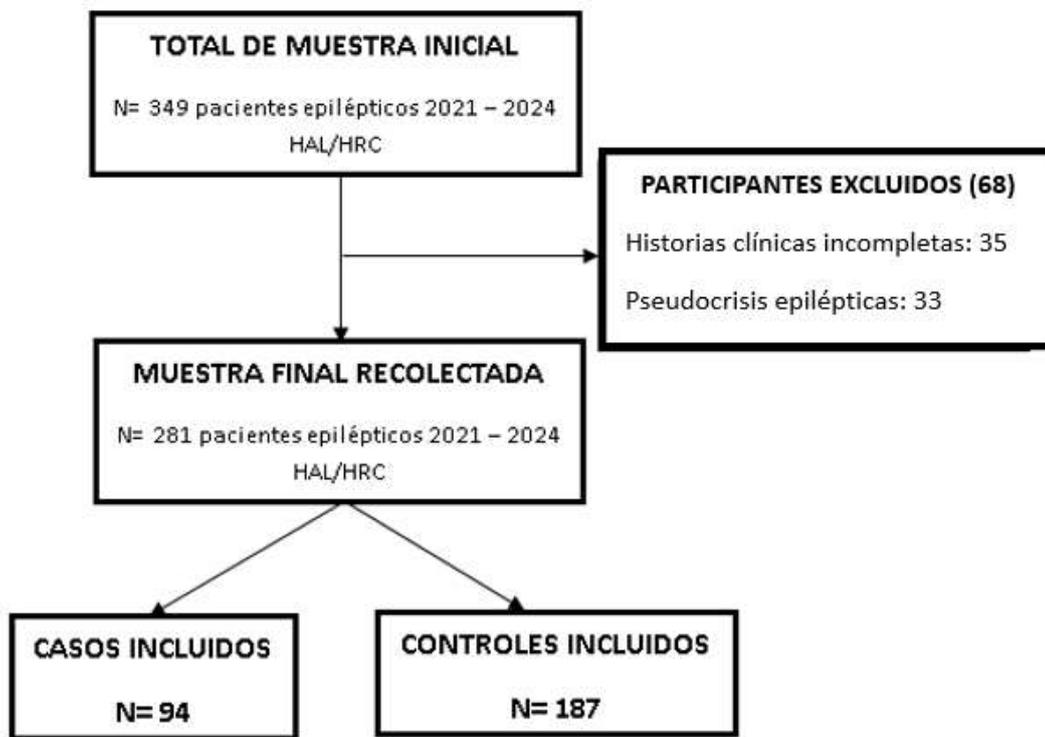
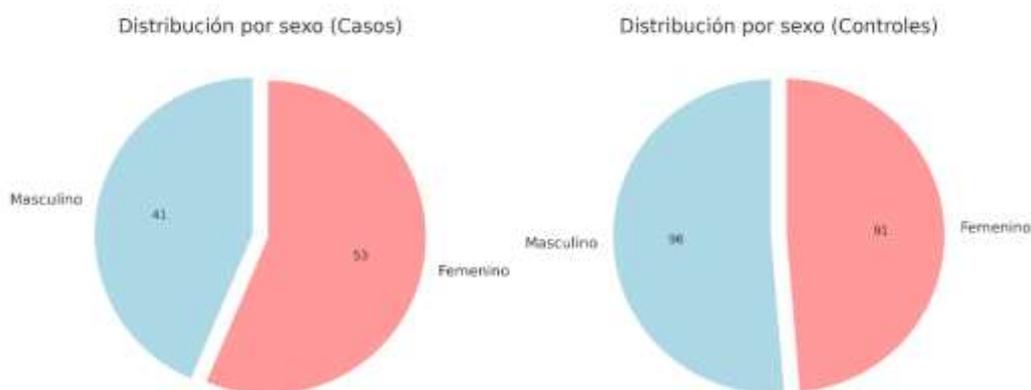


Figura 1: Flujograma de selección de muestra

Se aplicó una estrategia de muestreo con asignación de dos controles por cada caso confirmado de epilepsia refractaria. Se calculó un tamaño muestral inicial de 349 pacientes, utilizando el software EPIDAT v4.2 (OPS), con un nivel de confianza del 95% y una potencia estadística del 97%, incluyendo un ajuste del 10% para compensar posibles pérdidas.

Tras la revisión de las historias clínicas, se excluyeron 68 participantes: 35 por información incompleta y 33 por criterios de exclusión clínico – diagnóstico (como pseudocrisis o diagnósticos no confirmados). La muestra final quedó constituida por 281 pacientes epilépticos, de los cuales 94 fueron clasificados como casos y 187 como controles según criterios previamente definidos. Esta depuración permitió mantener un diseño metodológico sólido, con una potencia estadística recalibrada del 95% y un intervalo de confianza del 95%.

Figura 1 Epilepsia refractaria y su relación con sexo HRC/HAL, Cusco 2021–2024.

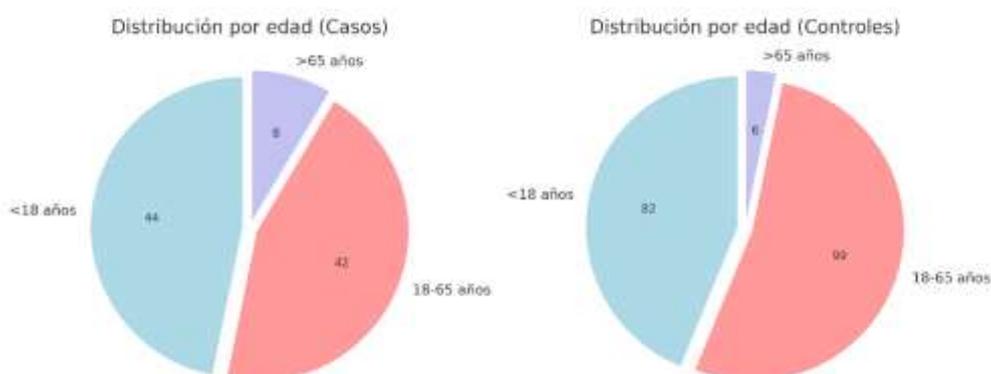


$$\chi^2 = 1,492 \quad p = 0,222$$

Fuente: cuestionario de investigación

Respecto al sexo, tampoco se evidenció una asociación significativa ($p=0,222$), aunque se observó una mayor proporción de epilepsia refractaria en mujeres (18,9%) que en hombres (14,6%).

Figura 2 Epilepsia refractaria y su relación con edad HRC/HAL, Cusco 2021–2024

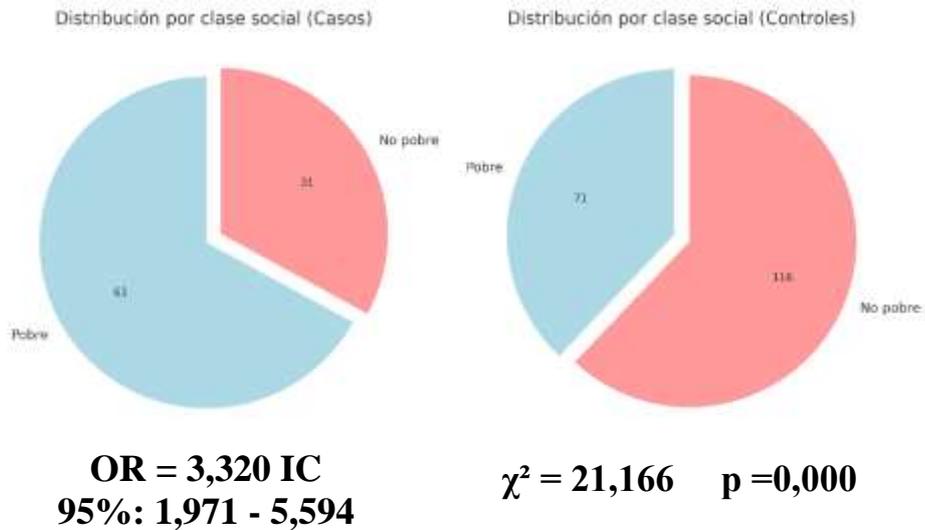


$$\chi^2 = 4,502 \quad p = 0,105$$

Fuente: cuestionario de investigación

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la presencia de epilepsia refractaria ($p=0,105$). Sin embargo, se observó que los pacientes menores de 18 años presentaron una mayor proporción de epilepsia refractaria (15,7%) en comparación con los adultos entre 18 y 65 años (14,9%) y los mayores de 65 años (2,8%).

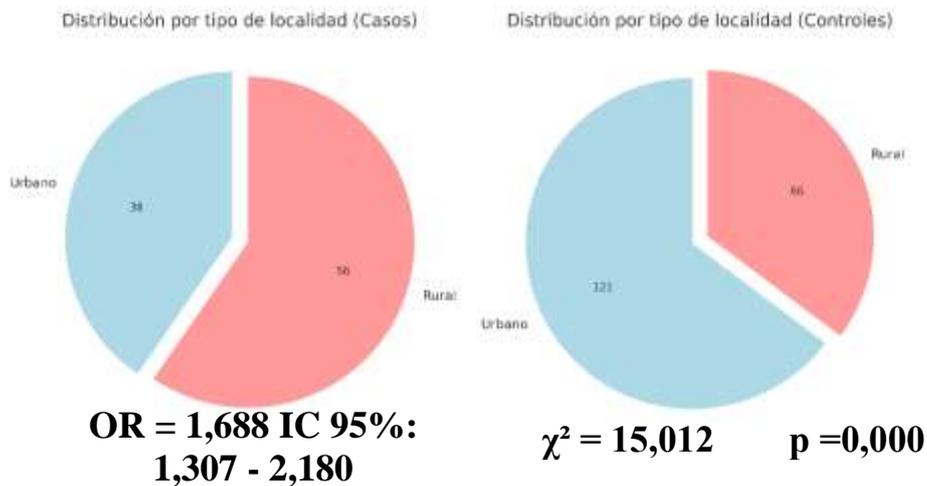
Figura 3 Epilepsia refractaria y su relación con clase social HRC/HAL, Cusco 2021–2024



Fuente: cuestionario de investigación

La clase social si demostró una asociación significativa con el diagnóstico de epilepsia refractaria (p=0,000). Los pacientes en condición de pobreza presentaron un riesgo más de 3 veces superior (OR=3,320; IC 95%: 1,971-5,594) de desarrollar epilepsia refractaria en comparación con los pacientes no pobres.

Figura 4 Epilepsia refractaria y su relación con tipo de localidad HRC/HAL, Cusco 2021–2024



Fuente: cuestionario de investigación

El tipo de localidad se asoció significativamente con epilepsia refractaria (p=0,000), siendo más frecuente en pacientes provenientes de zonas rurales (19,9%) en comparación con aquellos de zonas urbanas (13,5%). El riesgo fue 1,688 veces mayor en las zonas rurales (OR=1,688; IC 95%:1,307-2,180).

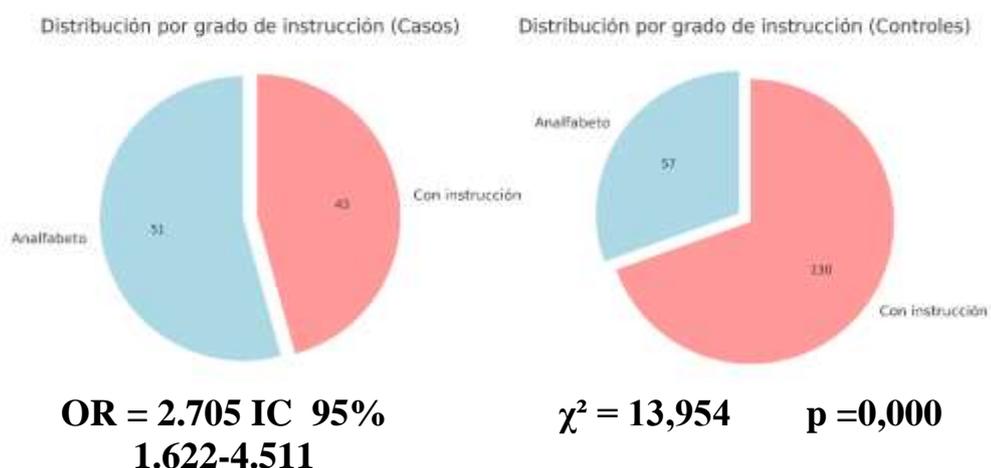
Figura 5 Epilepsia refractaria y su relación con tipo de convivencia HRC/HAL, Cusco 2021–2024



Fuente: cuestionario de investigación

El tipo de convivencia también presentó una relación significativa con la presencia de epilepsia refractaria ($p=0,000$). Los pacientes que viven solos mostraron una prevalencia notablemente más alta (22,8%) en comparación con quienes vivían acompañados (10,7%). El riesgo fue 5,845 veces mayor ($OR=5,845$ IC 95%:3,402-10.043) en los pacientes que viven solos.

Figura 6 Epilepsia refractaria y su relación con nivel educativo HRC/HAL, Cusco 2021–2024



Fuente: cuestionario de investigación

Por último, el nivel educativo se relacionó de manera significativa con la epilepsia refractaria ($p=0,000$). Los pacientes analfabetos presentaron una prevalencia considerablemente mayor (18,1%) frente a quienes contaban con algún nivel de instrucción (15,3%), El riesgo fue 2,705 veces mayor ($OR=2,705$ IC 95%: 1,622-4,511) en los pacientes analfabetos.

Tabla 1 Epilepsia refractaria y su relación con las características clínicas HRC/ HAL, Cusco 2021–2024.

		Con epilepsia refractaria		Sin epilepsia refractaria		Total		Chi-cuadrado de Pearson	OR
		N	%	N	%	N	%		
Edad de inicio de la epilepsia	< 1 año	12	4,3%	22	7,8%	34	12,1%	$\chi^2 = 6,232$ p = 0,622	
	1 a 10 años	42	14,9%	74	26,3%	116	41,3%		
	> 10 años	40	14,2%	91	32,4%	131	46,6%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		
Tiempo de enfermedad	< 2 años	14	5,0%	33	11,7%	47	16,7%	$\chi^2 = 0,340$ p = 0,560	OR = 1,172 IC 95%: 0,587 – 2,339
	> 2 años	80	28,5%	154	54,8%	234	83,3%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		
Evidencia de diagnóstico de estatus epiléptico en la historia clínica	Sí	81	28,8%	7	2,5%	88	31,3%	$\chi^2 = 197,594$ p = 0,000	OR = 160,220 IC 95%: 61,622- 416,580
	No	13	4,6%	180	64,1%	193	68,7%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		
Etiología de epilepsia	Primaria	32	11,4%	128	45,6%	160	56,9%	$\chi^2 = 30,203$ p = 0,000	OR = 2,091 IC 95%: 1,618- 2,701
	Secundaria	62	22,1%	59	21,0%	121	43,1%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		
Retraso en el desarrollo neurológico	Ninguno	17	6,0%	135	48,0%	152	54,1%	$\chi^2 = 73,749$ p = 0,000	OR = 2,946 IC 95%: 2,295 - 3,781
	Presente	77	27,4%	52	18,5%	129	45,9%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		
Número de crisis diarias	Menos de 3	29	10,3%	175	62,3%	204	72,6%	$\chi^2 = 123,746$ p = 0,000	OR = 10,776 IC 95%: 6,132 - 18,936
	Más de 3	65	23,1%	12	4,3%	77	27,4%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		
Tipos de crisis epilépticas que presenta el paciente	Único	18	6,4%	164	58,4%	182	64,8%	$\chi^2 = 128,826$ p = 0,000	OR = 6,574 IC 95%: 4,428 - 9,759
	Varias	76	27,0%	23	8,2%	99	35,2%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		
Presencia de crisis febriles	Sí	34	12,1%	18	6,4%	52	18,5%	$\chi^2 = 29,227$ p = 0,000	OR = 5,320 IC 95%: 2,798 - 10,118
	No	60	21,4%	169	60,1%	229	81,5%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		

El paciente presenta comorbilidades psiquiátricas	Sí	71	24,9%	38	13,5%	108	38,4%	$\chi^2 = 77,510$ $p = 0,000$	OR = 12,104 IC 95%: 6,710 - 21,834
	No	23	8,5%	149	53,0%	173	61,6%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		
Discapacidad neurológica	Ausente	13	8,2%	145	91,8%	158	56,2%	$\chi^2 = 103,165$ $p = 0,000$	OR = 21,511 IC 95% 10,909 – 42,413
	Presente	81	65,9%	42	34,1%	123	43,8%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100%		
Discapacidad neurológica	Motora	55	19,6%	14	5%	69	24,6%	$\chi^2 = 116,72$ $p < 0,0001$	
	Cognitiva	26	9,3%	28	10%	54	19,2%		
	Ausente	13	4,6%	145	51,6%	158	56,2%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100%		

En relación con la edad de inicio de la epilepsia, no se encontró una asociación estadísticamente significativa con la epilepsia refractaria ($p=0,622$). A pesar de ello, los pacientes que iniciaron la enfermedad entre 1 y 10 años mostraron una mayor proporción de epilepsia refractaria (14,9%) En comparación con los que comenzaron después de los 10 años (14,2%) o antes del primer año de vida (4,3%).

El tiempo de enfermedad tampoco presentó una asociación significativa con el desenlace ($p=0,560$), aunque los pacientes con más de 2 años de evolución representaron la mayoría de casos con epilepsia refractaria (28,5%).

En cambio, la presencia de diagnóstico documentado de estatus epiléptico en la historia clínica se asoció fuertemente con epilepsia refractaria ($p=0,000$), indicando que los pacientes con antecedente de estatus epiléptico tienen 160 veces más probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria (OR=160,220; IC 95%: 61,622-416,580), resaltando como predictor clínico clave de refractariedad.

La etiología secundaria de epilepsia también mostró una asociación significativa con epilepsia refractaria ($p=0,000$), evidenciando que los pacientes con causas estructurales, metabólicas o infecciosas presentan 2,091 veces más riesgo de refractariedad (OR=2,091; IC 95%: 1,618-2,701) en comparación con aquellos con etiología primaria.

Se evidenció una relación significativa entre el retraso en el desarrollo neurológico y la epilepsia refractaria ($p=0,000$), siendo más frecuente en los pacientes con refractariedad (27,4%) en comparación con aquellos sin refractariedad (18,5%), lo que indica que los pacientes con algún grado de retraso en el desarrollo neurológico presentan un riesgo de 2,946 veces más

(OR=2,946; IC 95%: 2,295-3,781) que los pacientes sin retraso en el neurodesarrollo.

Del mismo modo, se observó que presentar más de tres crisis diarias se asoció fuertemente con epilepsia refractaria ($p=0,000$), con un OR de 10,776 (IC 95%: 6,132-18,936) indicando que la frecuencia de crisis es un marcador importante del control inadecuado de la enfermedad.

El tipo de crisis epiléptica también evidenció una relación significativa con la presencia de epilepsia refractaria ($p=0,000$). Los pacientes con múltiples tipos de crisis presentaron una prevalencia de refractariedad del 27% frente al 6,4% en aquellos con un solo tipo de crisis. El riesgo fue 6,574 veces mayor (OR= 6,574; IC 95%: 4,428-9,759) en los pacientes con más de un tipo de crisis.

El antecedente de haber tenido crisis febriles se asoció significativamente con epilepsia refractaria ($p=0,000$) aumentando el riesgo de refractariedad en 5,32 veces (OR=5,320; IC95%: 2,798-10,118) a diferencia de los pacientes que no presentaron este antecedente.

Asimismo, la presencia de comorbilidades psiquiátricas presentó una relación significativa con la epilepsia refractaria ($p=0,000$). Los pacientes con antecedentes psiquiátricos mostraron una prevalencia notablemente más alta de epilepsia refractaria (24,9%) en comparación con aquellos sin dicho antecedente (8,5%). El riesgo fue de 12,104 veces mayor (OR=12,104; IC95%: 6,710-21,834) en los pacientes con comorbilidades psiquiátricas.

La presencia de discapacidad neurológica mostró una fuerte asociación con epilepsia refractaria ($p=0,000$). Los pacientes que presentaban algún tipo de discapacidad (motora o cognitiva) tuvieron un riesgo de 21,511 veces más de tener epilepsia refractaria en comparación con aquellos sin discapacidad (OR=21,511; IC95: 10,909 - 42,413). En particular, los pacientes con discapacidad motora representaron el 19.6% del grupo con epilepsia refractaria, en contraste con solo el 5% del grupo sin refractariedad, lo que refuerza su posible implicación clínica.

Tabla 2 Epilepsia refractaria y neuroimagen HRC/HAL, Cusco 2021 - 2024

Neuroimagen	Con epilepsia refractaria		Sin epilepsia refractaria		Total		Chi-cuadrado de Pearson	OR
	N	%	N	%	N	%		
Normal	17	6,0%	124	44,1%	141	50,2%	$\chi^2 = 58,193$ p=0,000	OR = 2,431 IC 95%: 1,947- 3,037
Anormal	77	27,4%	63	22,4%	140	49,8%		
Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		

Se observa que el 27,4% de los pacientes con epilepsia refractaria presentó hallazgos anormales en la neuroimagen, mientras que sólo el 6,0% de estos pacientes tuvo una neuroimagen normal. Por el contrario, el 44,1% de los pacientes sin epilepsia refractaria presentaron neuroimagen normal. La prueba de chi-cuadrado resultó altamente significativa ($\chi^2 = 58,193$; $p < 0,001$), indicando una asociación estadísticamente significativa. El odds ratio (OR = 2,431; IC 95%: 1,947–3,037) sugiere que los pacientes con hallazgos anormales en la neuroimagen tienen más del doble de probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria en comparación con aquellos sin alteraciones estructurales evidentes.

Tabla 3 Epilepsia refractaria y características farmacológicas HRC/ HAL, Cusco 2021–2024.

		Con epilepsia refractaria		Sin epilepsia refractaria		Total		Chi-cuadrado de Pearson	OR
		N	%	N	%	N	%		
Número de fármacos usados	Menos de 3	12	4,3%	177	62,9%	189	67,3%	$\chi^2 = 186,780$ p =0,000	OR = 120,95 IC 95%: 50,212-291,341
	3 a más	82	29,2%	10	3,6%	92	32,7%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		
Presencia de efectos adversos	Sí	32	11,4%	6	2,1%	38	13,5%	$\chi^2 = 50,856$ p =0,000	OR = 15,570 IC 95%: 6,215-39,007
	No	62	22,1%	181	64,4%	243	86,5%		
	Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		

El 89,1% de los pacientes con epilepsia refractaria usaban tres o más fármacos, en contraste con solo el 10,9% en el grupo sin refractariedad, mientras que el uso de menos de 3 fármacos fue común en el grupo no refractario (62,9%) y escaso en el grupo con epilepsia refractaria (4,3%). Esta diferencia fue altamente significativa ($\chi^2 = 186,780$; $p=0,000$), el odds ratio para el número de fármacos

(OR=120,95; IC95%: 50,212-291,341) indica que el uso de más de 3 fármacos aumenta el riesgo de epilepsia refractaria en 120 veces.

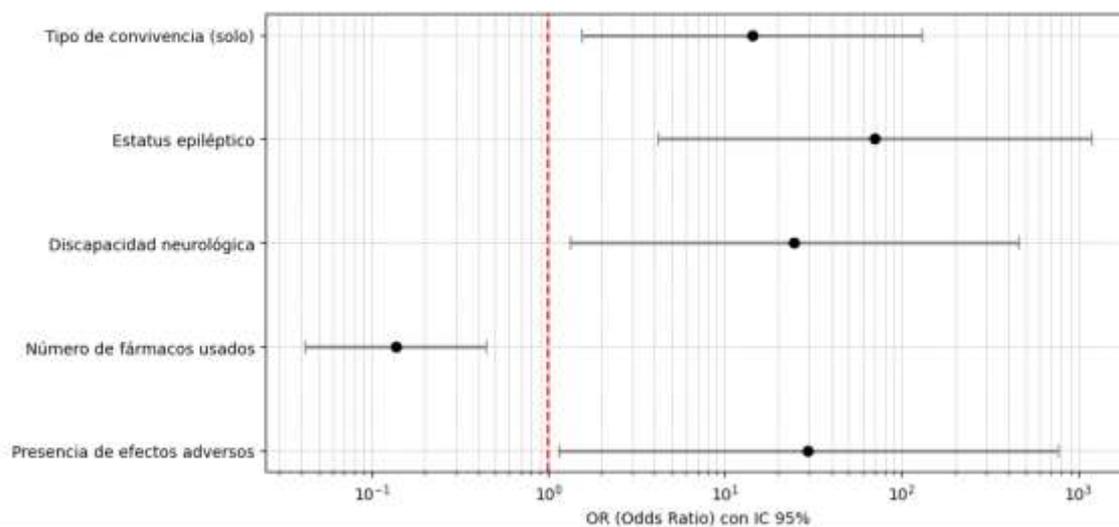
Asimismo, la presencia de efectos adversos mostró una fuerte asociación con la epilepsia refractaria ($\chi^2 = 50,856$; $p=0,000$), donde el 11,4% de los pacientes refractarios presentó eventos adversos frente al 2,1% de los no refractarios. El odds ratio para los efectos adversos (OR = 15,570; IC 95%: 6,215–39,007) indica un riesgo notablemente elevado, revelando que los pacientes que presentan efectos adversos al tratamiento tienen más de 15 veces mayor probabilidad de desarrollar epilepsia refractaria.

Tabla 4 Epilepsia refractaria y electroencefalograma HRC/HAL, Cusco 2021–2024.

Electroencefalograma	Con epilepsia refractaria		Sin epilepsia refractaria		Total		Chi-cuadrado de Pearson	OR
	N	%	N	%	N	%		
EEG normal	9	3,2%	91	32,4%	100	35,6%	$\chi^2 = 75,340$ $p < 0,0001$	
Alteración Focal	63	22,4%	32	11,4%	95	33,8%		
Alteración generalizada	22	7,8%	64	22,8%	86	30,6%		
Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		
EEG normal	9	3,2%	91	32,4%	99	35,2%	$\chi^2 = 40,009$ $p < 0,001$	OR = 8,95 IC95%: 4,25 – 18,85
EEG persistentemente anormal	85	30,2%	96	34,2%	182	64,8%		
Total	94	33,5%	187	66,5%	281	100,0%		

Se evidencia una asociación significativa entre las alteraciones persistentes en el electroencefalograma (EEG) y la presencia de epilepsia refractaria en los pacientes atendidos. Se observa que el 22,4% de los pacientes con epilepsia refractaria presentó alteraciones focales en el EEG, mientras que un 7,8% evidenció alteraciones generalizadas. En cambio, la mayoría de los pacientes sin epilepsia refractaria (32,4%) presentó EEG normal, lo cual contrasta marcadamente con el escaso 3,2% de pacientes refractarios con EEG sin anomalías. El análisis estadístico con chi-cuadrado mostró una diferencia altamente significativa ($\chi^2 = 75,340$; $p < 0,001$), lo que respalda firmemente la hipótesis de que las alteraciones electroencefalográficas, especialmente las de tipo focal, son factores relevantes en la identificación de epilepsia refractaria. La presencia de un EEG persistentemente anormal aumenta en 8,95 veces el riesgo de refractariedad (OR=8,95; IC95%: 4,25-18,85).

Figura 2 *Modelo final de regresión logística multivariado de factores asociados a epilepsia refractaria en pacientes de dos hospitales MINSA, Cusco 2021–2024.*



Fuente: cuestionario de investigación

4.2. Discusión

La epilepsia refractaria constituye una forma clínica de alta complejidad dentro del espectro epiléptico caracterizada por la persistencia de crisis a pesar del uso adecuado de al menos dos esquemas de fármacos antiepilépticos correctamente elegidos (3). El estudio, llevado a cabo en los hospitales Antonio Lorena y Regional del Cusco durante el periodo 2021-2024, identificó una prevalencia del 33,5% de epilepsia refractaria en la cohorte de pacientes evaluados. Esta proporción no solo supera los valores reportados por Yu et al. en 2022 (21.06%) y Kalilani et al. en 2018 (30%) (21,18) sino que también se sitúa por encima del rango estimado por la Gerencia Regional de Salud del Cusco (20-30%) (15) y la cifra reportada por el Ministerio de Salud del Perú para 2024 (30%) (84). Tales hallazgos refuerzan la hipótesis de una carga elevada de epilepsia farmacorresistente en Cusco, probablemente influenciada por factores como la demora en el diagnóstico, la limitada disponibilidad de tratamientos de última generación y barreras socioeconómicas propias del contexto andino.

El análisis de las variables sociodemográficas evidenció una relación significativa entre ciertos factores estructurales y la presencia de epilepsia refractaria en la población atendida. Aunque ni la edad ($p=0,105$) ni el sexo ($p=0,222$) mostraron asociación estadísticamente significativa, se identificó una mayor proporción de epilepsia refractaria en menores de 18 años (15,7%) y en mujeres (18,9%). Estos resultados difieren de lo reportado por Roy et al., quienes hallaron que una edad

de inicio más temprana se asocia fuertemente con epilepsia refractaria ($p < 0,001$), y que el diagnóstico antes de los 12 años duplica el riesgo de refractariedad (48). En contraste, nuestros hallazgos coinciden con lo reportado por Orozco-Hernández et al. y Denton et al., quienes tampoco encontraron diferencias significativas para estas variables ($p > 0,1$) (24,28).

Las variables como la clase social, el tipo de localidad, el entorno de convivencia y el nivel educativo si mostraron asociaciones sólidas con la epilepsia refractaria. La condición de pobreza se asoció con un riesgo más de tres veces superior de refractariedad (OR = 3,32; IC95%: 1,97-5,69; $p < 0,001$), hallazgo que refuerza lo descrito por Symonds y Shukla, quienes también identificaron una relación directa entre mayor pobreza y resistencia a tratamiento (OR = 1,7; IC95%: 1,3-2,2; $p < 0,001$) (52). Esto podría explicarse por el limitado acceso a servicios especializados, la menor continuidad en tratamiento y las barreras para una adecuada adherencia terapéutica en entornos de vulnerabilidad económica.

Uno de los hallazgos más destacados es la fuerte asociación entre vivir solo y la epilepsia refractaria. Los pacientes que viven solos presentaron una prevalencia de 22,8% frente al 10,7% en quienes vivían con compañía; además, el análisis multivariado mostró que vivir solo multiplica por catorce el riesgo de refractariedad (OR ajustado = 14,188; IC95%: 1,552-129,676; $p = 0,019$), revelando la importancia del entorno familiar y social como factor protector. A diferencia de Tedrus et al., quienes no reportaron entre estado civil y refractariedad ($p = 0,497$) (54), el presente estudio propone un enfoque más funcional al considerar el tipo de convivencia como una variable de mayor valor clínico, ya que incide directamente en la supervisión del tratamiento y acceso oportuno a servicio de salud.

La procedencia rural también se asoció significativamente con epilepsia refractaria (OR = 1,69; IC95%: 1,31-2,18; $p < 0,001$), lo cual es congruente con lo reportado por Guekht et al., quienes documentaron mayor prevalencia de epilepsia refractaria en zonas rurales (4,95/1000) frente a urbanas (3,14/1000) (53). No obstante, este resultado contrasta con Orozco-Hernández et al., quienes no encontraron diferencias significativas según tipo de localidad ($p = 0,50$) (28), lo que sugiere que la influencia del entorno puede estar modulada por factores geográficos y por el grado de centralización de atención especializada.

El nivel educativo también mostró una asociación significativa con la epilepsia refractaria. Los pacientes analfabetos tuvieron un riesgo 2,7 veces mayor (OR =

2,705; IC95%: 1,622-4,511; $p < 0,001$) en comparación con quienes tenían algún grado de instrucción. Este hallazgo se alinea con lo reportado por Wang et al., quienes demostraron que un mayor nivel educativo se asocia con una menor probabilidad de epilepsia fármaco resistente (OR = 0,84; IC95%: 0,80-0,88; $p < 0,001$) (55). La educación, en este contexto, no solo funciona como marcador del acceso a información sanitaria y servicios médicos, sino también como modulador de la capacidad del paciente para comprender su enfermedad, adherirse al tratamiento y tomar decisiones oportunas.

Más allá de los determinantes sociales, diversas características clínicas también mostraron una asociación significativa con la epilepsia refractaria, permitiendo delinear un perfil neurológico de alto riesgo que coincide ampliamente con lo descrito en la literatura internacional. Aunque la edad de inicio de la epilepsia no se asoció estadísticamente con la refractariedad ($p = 0,622$), se observó una mayor proporción de casos en quienes iniciaron entre los 1 y 10 años. Este resultado coincide con estudios como el de Orozco-Hernández y Wang et al., donde tampoco se evidenció asociación significativa (55, 28), pero contrasta como lo reportado por Roy et al., quienes identificaron un mayor riesgo de refractariedad en diagnósticos antes de los 12 años (OR = 2,57; IC95%: 1,115-5,7; $p = 0,02$), y Geng et al. quienes mencionan que el inicio de la epilepsia en menores de 1 año se relaciona a farmacorresistencia (OR = 3,96; $p < 0,001$) (22) posiblemente reflejando subgrupos clínicos más vulnerables (48).

El tiempo de enfermedad tampoco mostró asociación estadísticamente significativa ($p = 0,560$); sin embargo, trabajos previos como los de Roy et al. ($p = 0,001$) y Lagger et al. ($p = 0,03$) han señalado que una mayor duración de epilepsia se correlaciona con farmacorresistencia (19, 48), probablemente por mecanismos acumulativos como la plasticidad sináptica maladaptativa (37). En contraste, el antecedente de estatus epiléptico fue uno de los predictores más potentes del estudio, con un riesgo de 70 veces mayor en el modelo multivariado (OR ajustado = 70,214; IC95%: 4,159-1.185,279; $p = 0,003$). Este hallazgo se alinea con lo reportado por Orozco-Hernández et al. (OR = 6,9), Karaoglu et al. (OR = 5,09) y Wang et al. (RR = 11,60), quienes coinciden en que el estatus epiléptico puede inducir daño neuronal irreversible, aumentando la refractariedad (26, 28, 55).

La etiología secundaria de la epilepsia también se asoció significativamente con epilepsia refractaria (OR = 2,09; $p < 0,001$), corroborando estudios como lo de

Lagger (OR = 2,2; p=0,01), Orozco-Hernández et al. (p=0,002) y Karaoglu (OR = 2,27; p=0,03) (19, 26, 28). Este tipo de etiología suele estar ligada a focos epileptogénicos persistentes, que dificultan el control con tratamiento convencional (39). De forma similar, el retraso en el desarrollo neurológico incrementó el riesgo casi tres veces (OR = 2,95; p<0,001), concordando con el metaanálisis de Wang et al. (RR = 3,99), y estudios de Chaliapat et al. y Symonds et al., que reportaron asociaciones altamente significativas (23, 52, 55). Esto posiblemente debido a la causa de base genética o la presencia de lesión cortical desde el nacimiento las cuales favorecen la aparición de focos epileptogénicos (78).

La frecuencia elevada de crisis se consolidó como un marcador clínico clave: más de tris crisis diarias se asociaron con un riesgo muy alto de refractariedad (OR = 10,776; p=0,000). Este patrón ha sido bien documentado en la literatura, incluyendo trabajos como el de Abokrysha et al. y Wang et al., donde una alta frecuencia de crisis es sinónimo de un patrón de difícil control (20, 55); esto causado por un cambio en la estructura de los blancos farmacológicos de los medicamentos antiepilépticos entorpeciendo así su adecuada farmacocinética (43). Asimismo, se evidenció que la presencia de múltiples tipos de crisis incrementa el riesgo significativamente (OR=6,57; p<0,001), lo que puede reflejar una epileptogénesis más difusa y un mayor grado de complejidad cortical, lo que recude la eficacia de los tratamientos estándar como señalan Karaoglu et al. (OR = 3,19) y el metaanálisis de Wang et al. (RR = 3,66) (26, 55).

El antecedente de crisis febriles también mostró una asociación clara con la refractariedad (OR = 5,32; p<0,001), resultado congruente con Wang et al. (RR = 3,43), Lagger et al. (OR = 7,25) y Denton (p<0,001) (19, 24, 55) además, que este resultado coincide con la literatura ya que los síndromes de inicio febril sobre todo los complejos favorecen el desarrollo de esclerosis mesial temporal y epilepsia resistente a fármacos (39). Aunque algunos autores, como Geng et al. (p=0,211), no observaron esta relación (22).

Otra de las variables con fuerte asociación es la presencia de comorbilidades psiquiátricas, las cuales aumentaron 12 veces el riesgo de epilepsia refractaria (OR = 12,10; p<0,001). Estos hallazgos coinciden con lo reportado por Orozco-Hernández et al. (OR = 2,6; p=0,015) y Abokrysha et al. (p<0,001) (20, 28), aunque difieren de Roy et al. y Denton et al., quienes no encontraron significancia, probablemente por subregistro en las historias clínicas y la

subestimación de síntomas en pacientes con discapacidad intelectual (24, 48). La literatura describe asociación genética entre algunas enfermedades psiquiátricas como la esquizofrenia y psicosis con la epilepsia, por mutación del gen LGI1. Además, se describe a la epilepsia de larga evolución como gatillo de enfermedades como la depresión y ansiedad (79).

La discapacidad neurológica, se asoció de forma contundente con epilepsia refractaria alcanzando un OR de 21,51 ($p < 0,001$), lo que la posiciona como uno de los factores más robustos identificados en este estudio. Entre los diferentes tipos de discapacidad, la discapacidad motora fue la que mostró la mayor asociación con la refractariedad, con un 19,6% de los casos. Esta asociación ha sido consistentemente respaldada por Geng et al. (OR = 5,44), Karaoglu et al. (OR = 3,90) y Abokrysha et al. ($p < 0,001$), todos ellos sugiriendo que el daño cerebral de base influye de forma decisiva en la evolución refractaria. Además, señalan que la presencia de discapacidad puede limitar el acceso oportuno a servicios médicos especializados, lo que podría agravar el pronóstico de la enfermedad (20, 22, 26).

En concordancia con los hallazgos clínicos, el presente estudio evidenció también una asociación significativa entre los hallazgos estructurales anormales en la neuroimagen y la presencia de epilepsia fármaco resistente (OR = 2,43; IC95%: 1,95-3,03, $p < 0,001$). La proporción de pacientes con lesiones visibles fue considerablemente mayor entre los refractarios (27,4%) en comparación con los no refractarios (6%). Estos resultados son congruentes con los reportados por Chalipat et al., quienes encontraron una fuerte asociación en la población pediátrica ($p < 0,0001$) (23), y por Mangunatmadja et al., quienes identificaron un riesgo 13 veces mayor de refractariedad en pacientes con neuroimagen anormal (OR = 13; IC95%: 2,85-59,39; $p < 0,001$) (25). Desde el enfoque fisiopatológico, es ampliamente reconocido que lesiones como la esclerosis mesial temporal, displasias corticales focales, secuelas de infecciones o traumatismos generan circuitos hiperexcitables con reorganización sináptica patológica, lo cual favorece la génesis y perpetuación de crisis (39). Sin embargo, esta asociación no ha sido constante en todos los estudios. Por ejemplo, Roy et al. no encontraron una relación significativa ($p = 0,19$) (27), lo que podría deberse a la inclusión de epilepsias idiopáticas o genéticas sin alteraciones detectables.

En cuanto a las variables farmacológicas, el uso de tres o más antiepilépticos en un solo esquema se asoció significativamente con la epilepsia refractaria ($p =$

0,001), presentando en el análisis multivariado una asociación inversa (OR ajustado = 0,137; IC95%: 0,042–0,443; $p = 0,001$), lo que se interpreta como un marcador indirecto de refractariedad y, a su vez, una señal de ineficacia terapéutica frente al control de las crisis. Esta falta de respuesta adecuada al tratamiento refleja la complejidad del manejo en estos pacientes y la necesidad de intervenciones más especializadas. De igual forma, la presencia de efectos adversos se asoció con un riesgo marcadamente elevado de refractariedad (OR ajustado = 29,54; $p = 0,041$), hallazgo que coincide con lo reportado por Canevini et al. Estos efectos comprometen la adherencia, limitan la posibilidad de optimizar el tratamiento y deterioran significativamente la calidad de vida. Según Guery et al., los pacientes con epilepsia farmacorresistente presentan una mayor frecuencia de eventos adversos, especialmente cuando son expuestos a esquemas de politerapia prolongados, lo que perpetúa un ciclo clínico negativo, caracterizado por la persistencia de crisis y la dificultad para alcanzar un control eficaz de la enfermedad [63].

Se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de un EEG persistentemente anormal y la epilepsia refractaria, hallazgo que refuerza el valor pronóstico de esta herramienta diagnóstica en la práctica clínica. En este estudio, el 22,4% de los pacientes refractarios presentó alteraciones focales en contraste con un 11,4% de EEG con esta misma alteración en el grupo no refractario. Esta diferencia resultó altamente significativa ($X^2 = 75,340$; $p < 0,001$), y el riesgo estimado de epilepsia refractaria fue casi nueve veces mayor en presencia de un EEG alterado (OR = 8,95; IC95%: 4,35-18,85). Estos resultados coinciden con lo reportado por Karaoglu et al., quienes encontraron una asociación significativa entre el EEG con anormalidad persistente y farmacorresistencia ($p < 0,001$) (26), al igual que Chalipat et al., quienes propusieron el EEG persistentemente anormal como un marcador precoz de refractariedad, particularmente cuando las descargas son focales y frecuentes (23). Geng et al. también respaldaron esta relación con un OR = 1,80 ($p = 0,033$) destacando su utilidad como herramienta complementaria en la evaluación integral del paciente epiléptico (22). Sin embargo, la evidencia no es completamente uniforme, Lager et al. no hallaron significancia estadística en su estudio ($p = 0,37$) (19), lo que podría explicarse por la heterogeneidad en las técnicas de registro, la variabilidad en los tiempos de realización del EEG, o por el hecho de que algunos tipos de epilepsia presentan actividad eléctrica escasa

o intermitente fuera del periodo ictal. Estas discrepancias reafirman que el EEG debe interpretarse en conjunto con los hallazgos clínicos y de neuroimagen (39).

4.3. Conclusiones

Los factores asociados a epilepsia refractaria son el tipo de convivencia en soledad, el estatus epiléptico, la discapacidad neurológica, el uso de tres o más antiepilépticos y la presencia de efectos adversos.

La prevalencia de epilepsia refractaria en el presente estudio fue del 33,5 %.

La epilepsia refractaria se asoció con la pobreza, el origen rural y vivir solo.

Se concluye que el estatus epiléptico, la discapacidad neurológica, y otras condiciones clínicas como etiología secundaria, crisis múltiples o frecuentes, crisis febriles y comorbilidades psiquiátricas aumentan significativamente el riesgo de epilepsia refractaria.

Las anomalías en neuroimagen se asociaron con mayor posibilidad de epilepsia refractaria.

La polifarmacia y los efectos adversos se asociaron significativamente con epilepsia refractaria.

Las alteraciones focales y los EEG persistentemente anormales se asociaron con epilepsia refractaria

4.4. Sugerencias

Se recomienda desarrollar programas de atención prioritaria para los grupos vulnerables (analfabetos, personas con bajo nivel socioeconómico, sin apoyo social ni familiar y que viven en zona rural). Estos programas deben contemplar campañas de concientización sobre epilepsia y la integración de redes de apoyo psicosocial para mejorar el acceso y adherencia al tratamiento.

Se sugiere capacitar continuamente al personal médico de primer nivel en la identificación de signos de alarma como el tipo de convivencia solo, el antecedente de estatus epiléptico, la presencia de discapacidad neurológica, el uso de polifarmacia y la presencia de efectos adversos a los FAEs. Esta capacitación permitirá una detección precoz y la derivación oportuna a unidades de epilepsia de mayor nivel resolutivo.

Se sugiere llevar a cabo estudios de validación interna y externa de un modelo predictivo tomando como punto de partida la regresión logística del presente

estudio con el objetivo de confirmar su desempeño en diferentes poblaciones y contextos asistenciales.

Se sugiere al equipo médico realizar evaluaciones terapéuticas periódicas, priorizando esquemas racionales y evitando la polifarmacia innecesaria. Esto requiere incluir farmacovigilancia activa y una mejor comunicación médico-paciente sobre efectos secundarios que puedan estar interfiriendo con la calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2023 [citado 21 de mayo de 2023]. [Online]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
2. Fisher, et al. ILAE Official Report A practical clinical definit. [Online].; 2014 [citado 21 de mayo de 2023].. Disponible en: <https://www.ilae.org/files/ilaeGuideline/Definition-2014-Epilepsia-Spanish.pdf>.
3. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies Epilepsia. [Online].; 2010;51(6):1069-77.. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x>.
4. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. Neurology. [Online].; 2017;88(3):296-303.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27986877/>.
5. Beghi E, Giussani G, Nichols E, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Neurol. [Online].; 2019;18(4):357-75.. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(18\)30454-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(18)30454-X/fulltext).
6. Organización Mundial de la Salud (OMS). Epilepsia. [Online].; 2025 [citado 20 de marzo de 2025].. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
7. Continental Hospitals. National Epilepsy Day 2024. [Online].; 2024 [citado 20 de marzo de 2025].. Disponible en: <https://continentalhospitals.com/blog/national-epilepsy-day-2024>.
8. Dirección de Presupuesto y Crédito Público (DIPRECE). Descripción y Epidemiología. [Online].; 2023 [citado 21 de mayo de 2023].. Disponible en: <https://diprece.minsal.cl/garantias-explicitas-en-salud-auge-o-ges/guias-de-practica-clinica/epilepsia-en-adultos/descripcion-y-epidemiologia/>.
9. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN). INCN realiza charlas para educar sobre epilepsia. [Online].; 2023 [citado 21 de mayo de 2023].. Disponible en: <https://www.incn.gob.pe/2023/02/23/la-educacion-desvanecera-estigmas-de-la-epilepsia/#:~:text=En%20el%20marco%20del%20mes,existe%20en%20torno%20a%20las>.
10. Noriega G, Shkurovich P. Situación de la epilepsia en México y América Latina. An Méd Asoc Médica Cent Méd ABC. [Online].; 2020;65(3):224-32.. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=95680>.
11. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Epilepsia. [Online].; 2024 [citado 20 de marzo de 2025].. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/epilepsia>.
12. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN). Unas 150 mil personas padecerían epilepsia fármacorresistente. [Online].; 2022 [citado 17 de marzo de 2025]..

Disponible en: <https://www.incn.gob.pe/2022/02/07/unas-150-mil-personas-padecerian-epilepsia-farmacorresistente/>.

13. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN). Epilepsia, enfermedad neurológica que impactaría a medio millón de personas en el Perú. [Online].; 2024 [citado 17 de marzo de 2025].. Disponible en: <https://www.incn.gob.pe/2024/01/26/epilepsia-enfermedad-neurologica-que-impactaria-a-medio-millon-de-personas-en-el-peru/>.
14. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN). Medio millón de peruanos vivirían con epilepsia. [Online].; 2025 [citado 17 de marzo de 2025].. Disponible en: <https://www.incn.gob.pe/2025/01/30/medio-millon-de-peruanos-vivirian-con-epilepsia/>.
15. Gerencia Regional de Salud Cusco. Atenciones de Epilepsia Región Cusco. [Online].; 2024.. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/CargaEnfermedad/2020/CUSCO.pdf>.
16. Hospital Regional del Cusco. Análisis Situacional de los Servicios Hospitalarios. [Online].; 2023 [citado 21 de mayo de 2024].. Disponible en: <https://hrcusco.gob.pe/wp-content/uploads/2024/05/ASISHO2023.pdf>.
17. Xue W, Hai W, Li Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy. *Medicine (Baltimore)*. [Online].; 2019;98(30):e16402.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31348240/>.
18. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. [Online].; 2018;59(12):2179-93.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30426482/>.
19. Lager I, Garino E, Martinez O, Knorre E, Ernst G, Burgueño AL. Risk factors for drug-resistant epilepsy in adult patients. *Med Clínica Engl Ed*. [Online].; 2023;160(12):547-50.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37045668/>.
20. Abokrysha NT, Taha N, Shamloul R, Elsayed S, Osama W, Hatem G. Clinical, radiological and electrophysiological predictors for drug-resistant epilepsy. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. [Online].; 2023;59(1):44.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37009468/>.
21. Yu T, Liu X, Sun L, Lv R, Wu J, Wang Q. Risk factors for Drug-resistant Epilepsy (DRE) and a nomogram model to predict DRE development in post-traumatic epilepsy patients. *CNS Neurosci Ther*. [Online].; 2022;28(10):1557-67.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35822252/>.
22. Geng H, Chen X. Development and validation of a nomogram for the early prediction of drug resistance in children with epilepsy. *Front Pediatr*. [Online].; 2022. 10:905177.. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2022.905177>.
23. Chalipat S, Darshita C, Chavan S, et al. Etiological spectrum and predictors of intractability in early-onset epilepsy (3 months–2 years): A cross-sectional observational study. *Journal of Pediatric Neurosciences*. [Online].; 2022;17(2):112-118.. Disponible en:

https://journals.lww.com/jopn/fulltext/2022/17020/etiological_spectrum_and_predictors_of.3.aspx.

24. Denton A, Thorpe L, Carter A, Angarita-Fonseca A, Waterhouse K, Hernandez Ronquillo L. Definitions and Risk Factors for Drug-Resistant Epilepsy in an Adult Cohort. *Front Neurol.* [Online].; 2021;12:777888.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34966348/>.
25. 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.* [Online].; 2021:e9092824.. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8598367/#:~:text=Factors%20identified%20to%20be%20significantly,to%20achieve%20early%20seizure%20control>.
26. Karaoğlu P, Yas U, Polat A, et al. Clinical predictors of drug-resistant epilepsy in children. *Turk J Med Sci.* [Online].; 2021;51(3):1249-1252.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33600098/>.
27. Roy PL, Ronquillo LH, Ladino LD, Tellez JF. Risk factors associated with drug resistant focal epilepsy in adults: A case control study. *Seizure.* [Online].; 2019;73:46-50.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734466/>.
28. Orozco JP, Quintero JF, Marín DS, et al. Multivariable prediction model of drug resistance in adult patients with generalized epilepsy from Colombia: A case-control study. *Epilepsy Behav.* [Online].; 2018;88:176-80.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30290326/>.
29. Organización Mundial de la Salud (OMS). Epilepsia: un imperativo de salud pública: resumen [Internet]. Organización Mundial de la Salud. [Online].; 2019 [citado 3 de agosto de 2023].. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325445>.
30. Hospital Sant Joan de Déu. Epilepsia Refractaria. [Online].; 2023 [citado 3 de agosto de 2023].. Disponible en: <https://www.sjdhospitalbarcelona.org/es/servicios-asistenciales/epilepsia-refractaria>.
31. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN). Prioridades de investigación en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. [Online].; 2015 [citado 3 de agosto de 2023].. Disponible en: <https://www.incn.gob.pe/wp-content/uploads/2020/07/PRIORIDADES-DE-INVESTIGACION-C3%93N-INSTITUCIONALES.pdf>.
32. Kenneth JR, Joseph B, Robert EC, Dorothy IH, Albert RJ, Patricia JD. Principios Éticos y Directrices para la Protección de Sujetos Humanos de Investigación. [Online].; 2003.. Disponible en: https://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx/descargas/pdf/normatividad/normatinternacional/10_INTL_Informe_Belmont.pdf.
33. The World Medical Association (WMA). Declaración de Helsinki de la AMM – Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. [Online].; 2024 [citado 3 de agosto de 2024].. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>.

34. Gabaldón A, Nieto JJ, Smeyers P. Epilepsias refractarias. *Protoc diagn ter pediatr.* [Online].; 2022;1:441-448.. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/44_0.pdf.
35. Farreras A, Rozman C, Saiz Hinarejos A. *Medicina Interna.* 18th ed. México: ELSEVIER; 2016.
36. Harrison TR, Resnick WR, Wintrobe MM. *Principios de medicina interna.* 21st ed. México: McGrawHill; 2018.
37. Academia Nacional de Medicina de México. *Fisiopatología de la epilepsia.* *Rev. Fac. Med. (Méx.).* 002617422016000500037th ed.; 2016:59(5).
38. Koh S, Dupuis N, Auvin S. Ketogenic diet and Neuroinflammation. *Epilepsy Res.* 32987244th ed.; 2020;167:106454.
39. Yuen AWC, Keezer MR, Sander JW. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. *Epilepsy Behav.* [Online].; 2018;78:57-61.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29175221/>.
40. Cuevas MS, Vázquez JSM. La homocisteína: Un aminoácido neurotóxico. *REB.* [Online].; 2009;28(1): 3-8.. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2009/reb091b.pdf>.
41. Campos P, Feria I, Orozco S. Factors not considered in the study of drug-resistant epilepsy: Drug-resistant epilepsy: Assessment of neuroinflammation. *Epilepsia Open.* [Online].; 2022;7(Suppl 1):S68-80.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35247028/>.
42. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* [Online].; 2020;72(3):606-38.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32540959/>.
43. Zavala DC, Carmona DL. Principales mecanismos de acción farmacológica en las crisis epilépticas difíciles de estabilizar. *Acta Pediátrica de México.* [Online].; 2011;32(2):125-127.. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/4236/423640328009.pdf>.
44. Gonzalez E, Sullivan JE. Advances in the Treatment of Drug-Resistant Pediatric Epilepsy. *Semin Neurol.* [Online].; 2020;40(02):257-62.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185791/>.
45. Gonzalez E, Sullivan JE. Advances in the Treatment of Drug-Resistant Pediatric Epilepsy. *Semin Neurol.* [Online].; 2020;40(02):257-62.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32185791/>.
46. La Neve A, Falcicchio G. Governance of the clinical pathway and management of the patient suffering from epilepsy and drug-resistant epilepsy. *Glob Reg Health Technol Assess.* [Online].; 2022;9(Suppl 2):4-9.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36628125/>.

47. Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant Mechanisms of the Ketogenic Diet. *Epilepsia*. [Online].; 2007;48(1):43-58.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17241207/>.
48. Roy PL, Ronquillo LH, Ladino LD, Tellez-Zenteno JF. Risk Factors Associated With Drug Resistant Focal Epilepsy in Adults: A Case Control Study. *Seizure*. [Online].; 2019;73:46-50.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734466>.
49. Ayoub D, Jaafar F, Al-Hajje A, et al. Predictors of Drug-Resistant Epilepsy in Childhood Epilepsy Syndromes: A Subgroup Analysis From a Prospective Cohort Study. *Epilepsia*. [Online].; 2024;65(10):2995-3009.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39150742>.
50. Gomez A, McLachlan RS, Mirsattari SM, Diosy DC, Burneo JG. Prognostic Factors in Patients With Refractory Idiopathic Generalized Epilepsy. *Epilepsy Research*. [Online].; 2017;130:69-73.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28157601>.
51. Reddy DS, Thompson W, Calderara G. Molecular Mechanisms of Sex Differences in Epilepsy and Seizure Susceptibility in Chemical, Genetic and Acquired Epileptogenesis. *Neuroscience Letters*. [Online].; 2021;750:135753.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33610673>.
52. Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, et al. Early Childhood Epilepsies: Epidemiology, Classification, Aetiology, and Socio-Economic Determinants. *Brain : A Journal of Neurology*. [Online].; 2021;144(9):2879-2891.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34687210>.
53. Guekht A, Zharkinbekova N, Shpak A, Hauser WA. Epilepsy and Treatment Gap in Urban and Rural Areas of the Southern Kazakhstan in Adults. *Epilepsy & Behavior : E&B*. [Online].; 2017;67:98-104.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28142100>.
54. Tedrus GM, Fonseca LC, Pereira RB. Marital Status of Patients With Epilepsy: Factors and Quality of Life. *Seizure*. [Online].; 2015;27:66-70.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891930>.
55. Wang M, Zhang Z, Liu D, et al. Educational Attainment Protects Against Epilepsy Independent of Cognitive Function: A Mendelian Randomization Study. *Epilepsia*. [Online].; 2021;62(6):1362-1368.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33818779>.
56. Labate A, Aguglia U, Tripepi G, et al. Long-Term Outcome of Mild Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Prospective Longitudinal Cohort Study. *Neurology*. [Online].; 2016;86(20):1904-10.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27164663>.
57. Asociación Española de Pediatría. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Urgencias de Pediatría. [Online].; 2020.. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/protocolos_seup_2020_final.pdf

58. Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD). ABECÉ sobre la epilepsia. [Online].; 2015.. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ENT/abece-epilepsia.pdf>.
59. Mithyantha R, Kneen R, McCann E, Gladstone M. Current evidence-based recommendations on investigating children with global developmental delay. Arch Dis Child. [Online].; 2017;102(11):1071-6.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29054862/>.
60. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. [Online].; 2017;58(4):522-30.. Disponible en: https://www.ilae.org/files/dmfile/Operational-Classification--Fisher_et_al-2017-Epilepsia.pdf.
61. Clinical Practice Guideline for the Long-term Management of the Child With Simple. Convulsiones febriles: guía de práctica clínica del tratamiento a largo plazo del niño con convulsiones febriles simples. Pediatrics. [Online].; 2008;65(6):331-6.. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-pediatrics-10-articulo-convulsiones-febriles-guia-practica-clinica-tratamiento-largo-13125158>.
62. Yao L, Cheng N, Chen AQ, et al. Advances in Neuroimaging and Multiple Post-Processing Techniques for Epileptogenic Zone Detection of Drug-Resistant Epilepsy. Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI. [Online].; 2024;60(6):2309-2331.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38014782>.
63. Guery D, Rheims S. Manejo clínico de la epilepsia farmacorresistente: una revisión de las estrategias actuales. Enfermedades neuropsiquiátricas y su tratamiento. 2021; 17: p. 2229 - 2242.
64. Huang S, Chen R, Chen H, Si G. Abnormal electroencephalogram (EEG) after drug withdrawal is a risk factor for epilepsy recurrence in children: a systematic review and meta-analysis. Transl Pediatr. [Online].; 2022;11(6):947-953.. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9253940/pdf/tp-11-06-947.pdf>.
65. DeCS. Epilepsia refractaria. [Online].; 2023 [citado 24 de mayo de 2023].. Disponible en: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=55840&filter=ths_termall&q=epilepsia%20resistente.
66. MeSH - NCBI. Risk Factors. [Online].; 2023 [citado 24 de mayo de 2023].. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68012307>.
67. MeSH - NCBI. Seizures. [Online].; 2023 [citado 24 de mayo de 2023].. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68012640>.
68. DeCS. Anticonvulsivantes. [Online].; 2023 [citado 5 de agosto de 2023].. Disponible en: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=934&filter=ths_exact_term&q=Anticonvulsants&lang_another=es.
69. Salud OPdI. DeCS. [Online]; 2025. Acceso 18 de abril de 2025. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=13612#:~:text=EPILEPSIA%20PARCIA>

[L%20CONTINUA\).-
El%20estado%20epil%C3%A9ptico%20subcl%C3%ADnico%20se%20refiere%20g
eneralmente%20a%20convulsiones%20que,signos%20evidentes%20de%20activida
d%20convulsiva.](#)

70. Diccionario de la lengua española (RAE). Edad. [Online].; 2023 [citado 24 de mayo de 2023].. Disponible en: <https://dle.rae.es/edad>.
71. Diccionario de la lengua española (RAE). Sexo. [Online].; 2023 [citado 24 de mayo de 2023].. Disponible en: <https://dle.rae.es/sexo>.
72. DeCS. Clase Social. [Online].; 2025 [citado 18 de marzo de 2025].. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=13305>.
73. Diccionario de la lengua española (RAE). Localidad. [Online].; 2023 [citado 2 de agosto de 2023].. Disponible en: <https://dle.rae.es/localidad>.
74. Diccionario de la lengua española (RAE). Definición de estado civil. [Online].; 2023 [citado 2 de agosto de 2023].. Disponible en: <https://dpej.rae.es/lema/estado-civil>.
75. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la Investigación. 6th ed. México: Mc Graw Hill Education; 2014.
76. Lorca JC, Cabrera GV. Conceptos básicos de metodologías de investigación clínica y epidemiológica. 1st ed. Chile: Ediciones UC; 2020.
77. Celentano DD, Szklo M. Epidemiología. 6th ed. México: Elsevier; 2019.
78. J. López Pisón DMHGCM. Trastornos del neurodesarrollo y epilepsia. Problemas neuropediátricos más prevalentes. Boletín de la Sociedad de Pediatría - Aragón. 2022; 52.
79. Nicola G Cascella DJSAS. ESQUIZOFRENIA Y EPILEPSIA: ¿EXISTE UNA SUSCEPTIBILIDAD COMPARTIDA? Neurosci Review. 2010; 63(4).
80. Markand ON. Slow spike-wave activity in EEG and associated clinical features: Often called «Lennox» or «Lennox-Gastaut» syndrome. Neurology. [Online].; 1977;27(8):746-746.. Disponible en: <https://www.neurology.org/doi/10.1212/WNL.27.8.746#:~:text=The%20eponym%20%E2%80%9CLennox%2DGastaut%E2%80%9D,intractable%20seizures%20of%20various%20types>.
81. Aguilar L, Rodríguez RF. Patrones electroencefalográficos periódicos: un hallazgo controversial e infrecuente. Revista Mexicana de Neurociencia. [Online].; 2018; 19(4): 71-82.. Disponible en: <https://previous.revmexneurociencia.com/articulo/patrones-electroencefalograficos-periodicos-hallazgo-controversial-infrecuente/>.
82. DeCS. Convulsiones febriles. [Online].; 2023 [citado 24 de mayo de 2023].. Disponible en: https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=3315&filter=ths_termall&q=convulsiones%20febriles.

83. Altunbasak S, Herguner O, Burgut HR. Risk Factors Predicting Refractoriness in Epileptic Children With Partial Seizures. *Journal of Child Neurology*. [Online].; 2007;22(2):195-9.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17621481>.
84. Nordberg J, Schaper FLWVJ, Bucci M, Nummenmaa L, Joutsa J. Brain Lesion Locations Associated With Secondary Seizure Generalization in Tumors and Strokes. *Human Brain Mapping*. [Online].; 2023;44(8):3136-3146.. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36971618>.
85. Denton A, Thorpe L, Carter A, et al. Definitions and Risk Factors for Drug-Resistant Epilepsy in an Adult Cohort. *Front Neurol*. [Online].; 2021;12:777888.. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8710721/pdf/fneur-12-777888.pdf>.
86. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. [Online].; 2014;37:59-70.. Disponible en: <https://pdf.sciencedirectassets.com/272395/1-s2.0-S1525505014X00077/1-s2.0-S1525505014002054/main.pdf?X-Amz-Security-Token=IQoJb3JpZ2luX2VjEDgaCXVzLWVhc3QtMSJIMEYCIQDXx%2BAygX2Kwp7KnqO6E3sh0%2FavgE2iWH6F2XPs0Y%2BeVQlhAOudT8yzIOi6gwR4QfcyLlhXQGi54BCPuXg%2F>.
87. Zhang J, Zhu C, Li J, et al. A comprehensive prediction model of drug-refractory epilepsy based on combined clinical-EEG microstate features. *Ther Adv Neurol Disord*. [Online].; 2024;17:1-21.. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11456178/pdf/10.1177_17562864241276202.pdf.
88. Perú MdSd. Gob.pe. [Online]; 2024. Acceso 15 de abril de 2024. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/898850-aproximadamente-medio-millon-de-personas-viven-con-epilepsia-en-nuestro-pais>.

ANEXOS

ANEXO 1: MATRIZ DE CONSISTENCIA

Título de la investigación: FACTORES ASOCIADOS A LA EPILEPSIA REFRACTARIA EN PACIENTES DE 2 HOSPITALES - MINSA DE CUSCO, PERIODO 2021 - 2024

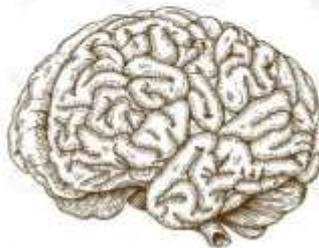
Problema	Objetivo	Hipótesis	Variable	Dimensión	Indicadores	Metología	Recolección de datos		
<p>PG: ¿Cuáles son los factores asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de la ciudad de Cusco periodo 2021-2024?</p>	<p>OG: Determinar los factores asociados a la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024.</p>	<p>HG: Los factores asociados a la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024 son los factores sociodemográficos, clínicos, farmacológicos, la neuroimagen y el EEG persistentemente anormal</p>	Variable Dependiente			Epilepsia refractaria	Variable dependiente	Control insatisfactorio de las crisis Efectos secundarios de los FAEs Persistencia de crisis epilépticas	
			Variables Independientes						
			Edad	Sociodemográfica	Fecha de nacimiento	Observacional, casos y controles anidados a una cohorte			
			Sexo	Socioemográfica	Caracteres sexuales externos				
			Clase Social	Sociofdemográfica	Acceso a servicios básicos				
			Tipo de localidad	Sociodemográfica	Densidad poblacional				
			<p>PE1: ¿Cuál es la prevalencia de epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024?</p>	<p>OE1: Determinar la prevalencia de epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco desde 2021 a 2024</p>	<p>HE1: La prevalencia de epilepsia refractaria es elevada, mayor a 20% en pacientes de 3 hospitales de la de Cusco periodo 2021-2024</p>	Tipo de convivencia	Sociodemográfica	Condición de vivir solo o acompañado	Unidad de análisis
						Grado de instrucción	Sociodemográfica	Nivel educativo más alto culminado	
									Pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria
							<p>El instrumento utilizado para la recolección de datos es una ficha estructurada que consta de 22 preguntas y se divide en dos secciones principales: una para la variable dependiente y otra para la variable independiente. La variable independiente se subdivide en cinco dimensiones para abordar diferentes aspectos relacionados con el estudio de la epilepsia refractaria. La primera dimensión es la sociodemográfica, donde se recopilan datos como el sexo, la edad, el tipo de localidad,</p>		

PE2: ¿Cuáles son los factores sociodemográficos asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSa de Cusco periodo 2021-2024?	OE2: Identificar los factores sociodemográficos asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales- MINSa de Cusco desde 2021 a 2024	HE2: Los factores sociodemográficos: edad, sexo, clase social, tipo de localidad, estado civil y grado de instrucción están asociados a la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSa de Cusco periodo 2021-2024.	Edad de inicio de la epilepsia	Clínica	< 1 año 1 - 10 años > 10 años	Población y muestra Cohorte de pacientes epilépticos de los hospitales Regional del Cusco y Antonio Lorena en el periodo comprendido desde enero del año 2021 hasta diciembre del año 2024.	el nivel socioeconómico, el grado de instrucción y el tipo de convivencia de los participantes. La segunda dimensión es la clínica, donde se registran variables como la edad de inicio de la epilepsia, el tiempo de enfermedad, el antecedente de estatus epiléptico, la etiología de la epilepsia, la frecuencia de crisis diarias, el retraso en el desarrollo neurológico, el tipo de crisis epilépticas, el antecedente de convulsiones febriles, las comorbilidades psiquiátricas y la discapacidad neurológica. La tercera dimensión se enfoca en aspectos imagenológicos
			Tiempo de enfermedad	Clínica	<2 años >2 años		
PE3: ¿Cuáles son los factores clínicos asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSa de Cusco periodo 2021-2024?	OE3: Definir los factores clínicos asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSa de Cusco desde 2021 a 2024..	HE3: Los factores clínicos: edad de inicio de la epilepsia, tiempo de enfermedad, antecedente de estatus epiléptico, etiología de la epilepsia, retraso en el desarrollo neurológico, número de crisis diarias, tipo de crisis, antecedente de crisis febriles, comorbilidades psiquiátricas y discapacidad neurológica están asociados a la epilepsia refractaria es el antecedente de estado epiléptico en pacientes de 2 hospitales - MINSa de Cusco periodo 2021-2024.	Antecedente de estatus epiléptico	Clínica	A. Presente B. Ausente	Criterios de inclusión	
			Etiología de la epilepsia	Clínica	A. primaria B secundaria		
			Número de crisis diarias	Clínica	Menos de 3 Más de 3	Criterios de inclusión de casos: - Pacientes diagnosticados de epilepsia refractaria por un especialista neurólogo, plasmado en la historia clínica - Paciente con informe de resonancia magnética o tomografía cerebral por médico radiólogo - Pacientes con al menos 12 meses de seguimiento	
			Retraso del desarrollo neurológico	Clínica	A. Ninguno B. Presente		
PE4: ¿Cuál es la asociación entre la neuroimagen y la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSa de Cusco periodo 2021-2024?	OE4: Determinar la asociación entre la neuroimagen y la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSa de Cusco desde 2021 a 2024.	HE4: La neuroimagen es un factor asociado a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSa de Cusco periodo 2021-2024	Tipo de crisis epiléptica	Clínica	a. Focal elemental b. Focal compleja c. Ausencia d. Mioclonías e. Tónicas f. Tónico clónica		
			Presencia de crisis febriles	Clínica	SI NO		

<p>PE5: ¿Cuáles son los factores farmacológicos asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024?</p>	<p>OE5: Determinar los factores farmacológicos asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco desde 2021 a 2024</p>	<p>HE5: Los factores farmacológicos: número de fármacos usados y presencia de efectos adversos están asociados a la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024</p>	<table border="1"> <tr> <td>Comorbilidades psiquiátricas</td> <td>Clínica</td> <td>SI NO</td> </tr> <tr> <td>Discapacidad neurológica</td> <td>Clínica</td> <td>SI NO</td> </tr> <tr> <td>Neuroimagen</td> <td>Imagenológica</td> <td>NORMAL ANORMAL</td> </tr> <tr> <td>Alteraciones persistentes en el EEG</td> <td>Electroencefalografía</td> <td>Focal Generalizada Sin alteración</td> </tr> <tr> <td>Número de FAEs usados</td> <td>Farmacológica</td> <td>Menos de 3 3 a más</td> </tr> <tr> <td>Presencia de efectos adversos</td> <td>Farmacológica</td> <td>Presencia de efectos adversos -Si No</td> </tr> </table>	Comorbilidades psiquiátricas	Clínica	SI NO	Discapacidad neurológica	Clínica	SI NO	Neuroimagen	Imagenológica	NORMAL ANORMAL	Alteraciones persistentes en el EEG	Electroencefalografía	Focal Generalizada Sin alteración	Número de FAEs usados	Farmacológica	Menos de 3 3 a más	Presencia de efectos adversos	Farmacológica	Presencia de efectos adversos -Si No	<p>Criterio de inclusión controles.</p> <ul style="list-style-type: none"> . Pacientes con diagnóstico confirmado de epilepsia hecho por un médico neurólogo plasmado en la historia clínica. . Pacientes con informe de resonancia magnética o tomografía cerebral por médico radiólogo . Pacientes con al menos 12 meses de seguimiento 	<p>y contempla la neuroimagen y la cuarta dimensión es la electroencefalografía, donde se recolectan datos sobre las alteraciones persistentes en el electroencefalograma. La quinta dimensión que es la farmacológica donde se recogerán datos sobre el número de FAEs usados en el manejo del paciente y los efectos adversos. Se realizará una solicitud a los hospitales Antonio Lorena y Regional del Cusco, para tener acceso a historias clínicas y llenar las fichas de recolección de datos</p>
Comorbilidades psiquiátricas	Clínica	SI NO																					
Discapacidad neurológica	Clínica	SI NO																					
Neuroimagen	Imagenológica	NORMAL ANORMAL																					
Alteraciones persistentes en el EEG	Electroencefalografía	Focal Generalizada Sin alteración																					
Número de FAEs usados	Farmacológica	Menos de 3 3 a más																					
Presencia de efectos adversos	Farmacológica	Presencia de efectos adversos -Si No																					
<p>PE6: ¿Cuál es la asociación entre el electroencefalograma persistentemente anormal y la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco periodo 2021-2024?</p>	<p>OE6: Determinar la asociación entre el electroencefalograma persistentemente anormal y la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de Cusco desde 2021 a 2024</p>	<p>HE6: El electroencefalograma persistentemente anormal es un factor asociado de epilepsia refractaria en pacientes de 2- MINSA hospitales de Cusco periodo 2021-2024</p>	<p style="text-align: center;">Justificación</p> <p>Este estudio busca identificar los factores asociados a la epilepsia refractaria en Cusco, siendo una contribución significativa en neurología local. Dado que hay poca investigación en esta área en nuestra región, este estudio permitirá obtener una comprensión más clara de la enfermedad y mejorar su abordaje clínico. Además esta investigación espera sentar bases para futuras investigaciones y desarrollar estrategias preventivas y terapéuticas más efectivas. Los resultados serán valiosos para otros profesionales interesados en este tema y beneficiarán la atención a los pacientes afectados en Cusco y posiblemente a nivel nacional y regional.</p>	<p>Criterios de exclusión</p> <p>Criterios de exclusión para casos</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes con historias incompletas o ilegibles Pacientes con el diagnóstico de pseudo crisis epilépticas Pacientes con epilepsia no controlada <p>Criterios de exclusión para controles</p> <ul style="list-style-type: none"> Pacientes con diagnóstico confirmado de epilepsia hecho por un médico neurólogo plasmado en la historia clínica. Pacientes con informe de resonancia magnética o tomografía cerebral por médico radiólogo Pacientes con al menos 12 meses de seguimiento 																			

				Muestra	Plan de análisis de datos
				<p>Muestreo probabilístico aleatorio para casos y muestreo bietápico para controles (conglomerados y aleatorio). Para el cálculo del tamaño muestral se usará Epi Info™ versión 7.2.5.0 del CDC-EEUU. Utilizando el artículo de Juan Pablo Orozco Hernández, et al. titulado "Modelo de predicción multivariable de farmacoresistencia en pacientes adultos con epilepsia generalizada de Colombia: un estudio de casos y controles". Con un poder del 80%, un IC 95% se obtuvo una muestra total de 314 más el 10% de error donde se hará 2 controles por cada caso.</p>	<p>Se recolectarán datos de pacientes epilépticos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión mediante una ficha de recolección y análisis de historias clínicas en dos hospitales MINSA del Cusco. Posteriormente, se realizará un control de calidad de los datos en Excel y se codificarán las variables para su análisis. En el análisis univariado, se aplicará la prueba de normalidad de Anderson Darling. Se utilizarán pruebas paramétricas (T de Student) para distribuciones normales y pruebas no paramétricas (chi cuadrado) para variables no normales y categóricas, respectivamente. Para el análisis bivariado se dicotomizarán las variables para evaluar la asociación entre los factores asociados y la epilepsia refractaria mediante una tabla tetracórica y el uso de OR como medida de asociación. Se considerará significativo un valor de $p < 0.05$ y un intervalo de confianza del 95% con límite inferior mayor de 1 para factores de riesgo y límite máximo menor a 1 para factores protectores. Para el análisis multivariado se realizarán regresiones logísticas para evaluar la asociación entre la epilepsia refractaria y los factores asociados, considerando las variables confusoras. Se calculará el Odds Ratio (OR) ajustado con un intervalo de confianza del 95%.</p>

ANEXO 2: INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN
UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



CUADERNILLO DE VALIDACIÓN DE INSTRUMENTO

“FACTORES ASOCIADOS A LAS EPILEPSIA REFRACTARIA EN PACIENTES DE 2 HOSPITALES - MINSA DE LA CIUDAD DE CUSCO, PERIODO 2021-2024”

SOLICITO

Estimado/a doctor/a:

Me complace dirigirme a usted debido a su amplia experiencia en los campos de neurología e investigación. Me encuentro actualmente desarrollando una investigación titulada:

“Factores asociados a la epilepsia refractaria en pacientes de dos hospitales – MINSA de la ciudad de Cusco, periodo 2021-2024.”

Cuyo objetivo es Determinar los factores asociados a la epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales - MINSA de la ciudad de Cusco periodo 2021-2024.

En este sentido, me gustaría solicitar su colaboración en la validación de una ficha de recolección de datos diseñada para recopilar información sociodemográfica, clínica, imagenológica, electroencefalográfica y farmacológica de pacientes que padecen epilepsia.

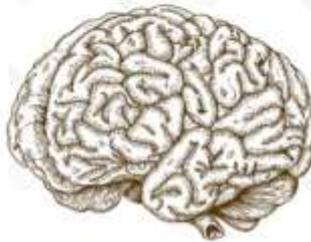
La ficha de recolección de datos consta de cinco secciones elaboradas cuidadosamente para lograr captar información completa y precisa. Sus comentarios, sugerencias y validación contribuirán a fortalecer la calidad científica del presente proyecto.

Agradezco de antemano su colaboración en este proyecto de investigación y quedo a la espera de su respuesta.

Atentamente,

Emh. Oscar Esteban Alatrística García

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD DEL CUSCO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



FICHA DE VALIDACION POR EXPERTOS

“FACTORES ASOCIADOS A LAS EPILEPSIA REFRACTARIA EN PACIENTES DE 2 HOSPITALES - MINSA DE LA CIUDAD DE CUSCO, PERIODO 2021-2024”

En el presente cuestionario, se le solicita realizar la evaluación destinada a validar el instrumento para la presente investigación.

Para ello, por favor proceda a seleccionar la opción correspondiente marcando con un “X” dentro de los casilleros disponibles, en las escalas tipo Likert.

Dichas escalas constan de 7 opciones:

1. Muy en desacuerdo
2. En desacuerdo
3. Ligeramente en desacuerdo
4. Neutra
5. Ligeramente de acuerdo
6. De acuerdo
7. Totalmente de acuerdo

HOJA DE PREGUNTAS PARA LA VALIDACIÓN DE ENCUESTA

1. ¿Considera Ud. que las preguntas del instrumento miden lo que pretenden medir?

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

2. ¿Considera Ud. que la cantidad de preguntas registradas en esta versión son suficientes para tener comprensión de la materia de estudio?

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

3. ¿Considera Ud. que las preguntas contenidas en este instrumento son una muestra representativa del universo materia de estudio?

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

4. ¿Considera Ud. si aplicamos en reiteradas oportunidades este instrumento a muestras similares, obtendremos también datos similares?

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

5. ¿Considera Ud. que los conceptos utilizados en este instrumento son todos y cada uno de ellos propios de las variables de estudio?

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

6. ¿Considera Ud. que todos y cada una de las preguntas contenidos en este instrumento tiene los mismos objetivos?

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

7. ¿Considera Ud. que el lenguaje utilizado en el presente instrumento es claro y sencillo y no da lugar a diversas interpretaciones?

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

8. ¿Considera Ud. que la estructura del presente instrumento es adecuada al tipo de usuario a quien se dirige el instrumento?



1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---



9. ¿Estima Ud. que las escalas de medición utilizadas son pertinentes a los objetivos materia de estudio?

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

10. ¿Qué aspectos tendrían que modificarse, incrementarse o suprimirse para mejorar el presente instrumento?

.....

.....

.....

.....



**FACTORES ASOCIADOS A LAS EPILEPSIA REFRACTARIA EN PACIENTES DE 2 HOSPITALES -
MINSA DE LA CIUDAD DE CUSCO, PERIODO 2021-2024**

El objetivo de la presente investigación es determinar los factores asociados a la epilepsia refractaria en pacientes de 3 hospitales de la ciudad de Cusco periodo 2021-2024.

Fecha de recolección de datos:/...../.....

Número de Historia clínica:.....

I. Datos del paciente

2. Años cumplidos <18 <input type="checkbox"/> 18 a 65 <input type="checkbox"/> > a 65 <input type="checkbox"/>	4. Clase social Pobre <input type="checkbox"/> No pobre <input type="checkbox"/>	6. Tipo de convivencia: Solo <input type="checkbox"/> Con Compañía <input type="checkbox"/>
3. SEXO: M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	5. Tipo de localidad: Urbano <input type="checkbox"/> Rural <input type="checkbox"/>	7. Grado de instrucción: Analfabeto <input type="checkbox"/> Primaria completa <input type="checkbox"/> Secundaria completa <input type="checkbox"/> Superior <input type="checkbox"/>

II. Factores clínicos

8. Edad de inicio de la epilepsia: < 1 año <input type="checkbox"/> 1 a 10 años <input type="checkbox"/> > 10 años <input type="checkbox"/> Edad:	12. Retraso en el desarrollo neurológico: Ninguno <input type="checkbox"/> Presente <input type="checkbox"/>	15. Presencia de crisis febriles: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
9. Tiempo de enfermedad : <2 años <input type="checkbox"/> >2 años <input type="checkbox"/> Años:	13. Número de crisis diarias: Menos de 3 <input type="checkbox"/> más de 3 <input type="checkbox"/> Número:	16. El paciente presenta comorbilidades psiquiátricas SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
10. Evidencia de diagnóstico de estatus epiléptico en la historia clínica SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	14. Tipos de crisis epilépticas que presenta el paciente: Focal elemental <input type="checkbox"/> Focal compleja <input type="checkbox"/> Generalizadas de ausencia <input type="checkbox"/> Mioclonías <input type="checkbox"/> Tónicas <input type="checkbox"/> Átonicas <input type="checkbox"/> Tónico - clónicas <input type="checkbox"/> Otras:	17 Discapacidad Neurológica Motora <input type="checkbox"/> Cognitiva <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>
11. Etiología de epilepsia: Primaria <input type="checkbox"/> Secundaria <input type="checkbox"/>	V. Factores electroencefalográficos	

III. Factores imagenológicos

IV Factores farmacológicos

18. Neuroimagen: Normal <input type="checkbox"/> Anormal <input type="checkbox"/>	19. Número de fármacos usados : Menos de 3 <input type="checkbox"/> 3 a más <input type="checkbox"/>	21. Alteración del EEG EEG normal <input type="checkbox"/> Alteración Focal <input type="checkbox"/> Alteración Generalizada <input type="checkbox"/>
	20. Presencia de efectos adversos: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	

VI. Epilepsia refractaria

Paciente presenta diagnóstico de Epilepsia Refractaria:
 SI
 NO

FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA EN PACIENTES DE 3 HOSPITALES DE LA CIUDAD DE CUSCO, PERIODO 2021-2024

DENTIFICACIÓN DEL EXPERTO

Nombres y Apellidos	
Filiación (ocupación, grado académico y lugar de trabajo)	
Fecha de validación (día/mes/año)	
Firma y sello	

ANEXO 3: VALIDACIÓN DEL INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN

VALIDEZ Y CONFIABILIDAD DEL INSTRUMENTO

Se utilizó el método de "Distancia del punto del punto medio"

PROCEDIMIENTO: Se construyó una tabla donde colocamos los puntajes por ítems y sus respectivos promedios. Brindados por cuatro especialistas en el tema.

RESULTADOS:

NÚMERO DE ÍTEM	CALIFICACIÓN DE EXPERTOS					PROMEDIO
	A	B	C	D	E	
1	7	7	7	6	7	6.8
2	6	7	7	6	6	6.4
3	6	6	6	7	7	6.4
4	7	6	7	7	7	6.8
5	7	7	6	6	7	6.6
6	7	7	7	7	7	7
7	6	6	7	6	6	6.2
8	7	7	7	7	7	7
9	7	7	6	7	6	6.6

Con los promedios hallados se determinó la distancia del punto múltiple (DPP) mediante la siguiente ecuación:

$$DPP = \sqrt{(x-y_1)^2 + (x-y_2)^2 + \dots + (x-y_9)^2}$$

Donde:

X = valor máximo en la escala concedido para cada ítem

Y = promedio para cada ítem

$$DPP = \sqrt{(0.04 + 0.36 + 0.36 + 0.04 + 0.16 + 0 + 0.64 + 0 + 0.16)} = \sqrt{1.76} = 1.33$$

Si DPP es igual a cero, significa que el instrumento posee una adecuación total con lo que pretende medir, por consiguiente, puede ser aplicado para obtener información.

Resultado: DPP relativo = 0.074

Determinando la distancia máxima (D máx.) del valor obtenido respecto al punto de referencia cero (0), con la ecuación:

$$D (\text{máx.}) = \sqrt{(x_1-1)^2 + (x_2-1)^2 + \dots + (x_n-1)^2}$$

Donde:

X = valor máximo en la escala concedido para cada ítem. Y= 1

$$D (\text{máx.}) = \sqrt{6^2 + 6^2 + 6^2 + 6^2 + 6^2 + 6^2 + 6^2 + 6^2 + 6^2} = \sqrt{324}$$

$$D (\text{máx.}) = 18$$

D (máx.) se dividió entre el valor máximo de la escala: $D (\text{máx.}) / 5$

Resultado:1.33

Con este último valor hallado se construyó una escala valorativa a partir de cero, hasta llegar al valor D máx.; dividiéndose en intervalos iguales entre sí, denominados de la siguiente manera:

A = adecuación total

B = adecuación en gran medida

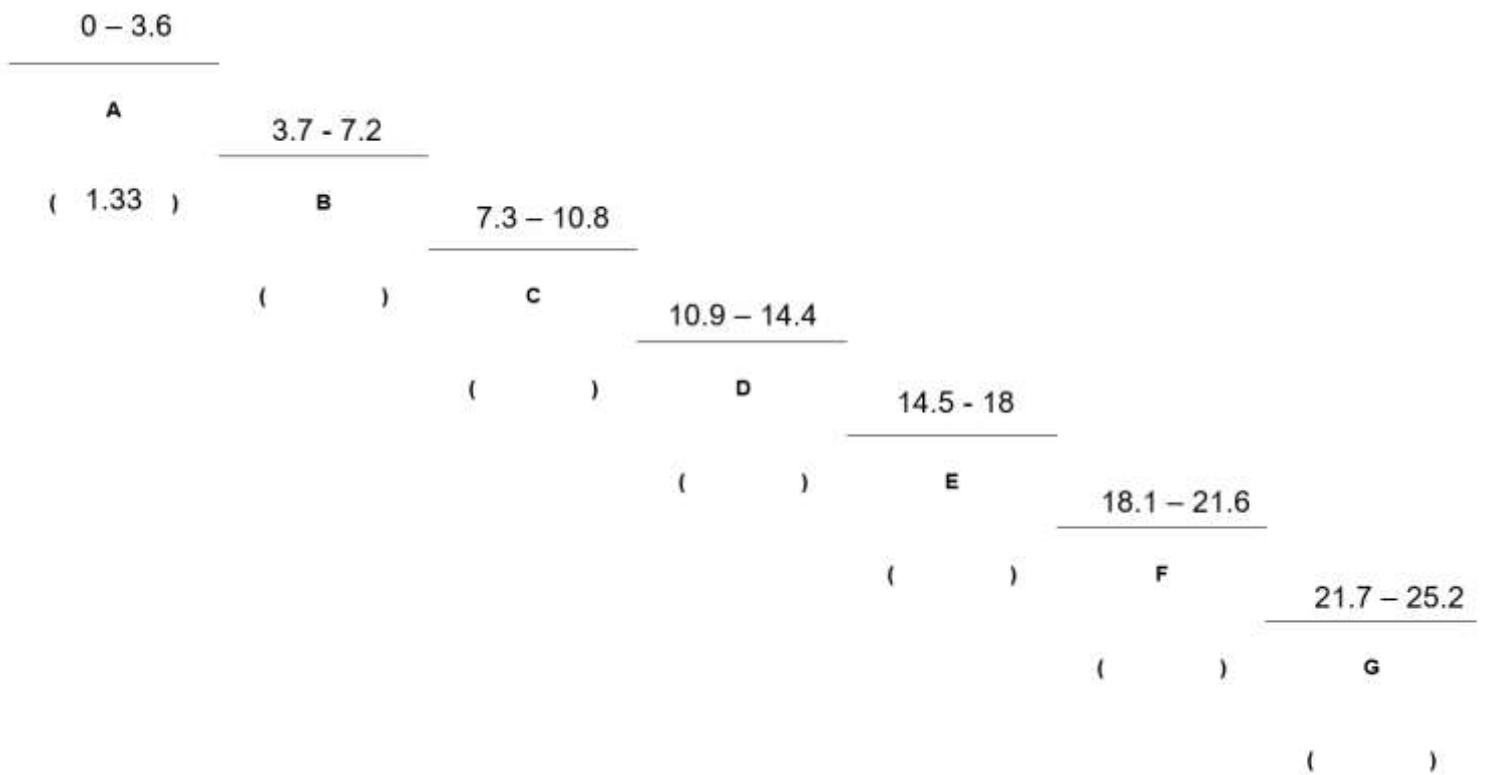
C = adecuación aceptable

D = adecuación promedio

E = escasa adecuación

F = muy escasa adecuación

G = inadecuación



El punto DPP se debería localizar en las zonas A o B, caso contrario la encuesta requeriría reestructuración y/o modificación; luego de las cuales se sometería nuevamente a juicio de expertos.

Conclusión:

El valor hallado del DPP en el estudio fue de **1.33** encontrándose en la zona **A**, lo cual significa **adecuación total del instrumento para medir lo propuesto por lo que el instrumento de investigación puede aplicarse con confianza en la recolección de datos.**