

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS:

**“ FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA EN POBLACIÓN
PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS
2019 A 2025”**

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

YADIRA ISABELLA CABANILLAS AGUILAR

CÓDIGO ORCID: 0009-0005-9557-609X

ASESOR:

MC. Mtro. MARCO ANTONIO BARRANTES BRIONES

CÓDIGO ORCID: 0000-0002-2747-5204

Cajamarca, Perú

2026

CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

1. Investigador: CABANILLAS AGUILAR, Yadira Isabella
DNI: 74901883
Escuela Profesional: Medicina Humana
2. Asesor: M.C. Mtro. MARCO ANTONIO BARRANTES BRIONES
3. Facultad/ Unidad UNC: Facultad de Medicina
4. Grado Académico o título Profesional: Título de Médico Cirujano
5. Tipo de Investigación: Tesis
6. Título de Trabajo de Investigación: **FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA
REFRACTARIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO
REBAGLIATI MARTINS 2019 A 2025**
7. Fecha de Evaluación: 09/03/2026
8. Software Antiplagio: TURNITIN
9. Porcentaje de Informe de Similitud: 14%
10. Código Documento: oid: 3117:565566273
11. Resultado de la Evaluación de Similitud: **APROBADO**

Cajamarca, 09 de marzo del 2026



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN
Dr. Enzo Renatto Bazualdo Fiorini
DIRECTOR (e)

DEDICATORIA

A mi madre, cantar de mis cantares, eterno rocío de mi aurora, mi motor inmóvil; a cada suave pétalo de tu alma flotando en este aire impredecible y a cada gota de cristal que emana de tus perfectos ojos presento mis pesares, mis penas y desvaríos. Quien si no tú, en este existir cruel y sofocante, para darme sosiego y calidez. Ante la suavidad de tu ser, ante tus sueños no renunciados y tu voluntad inquebrantable, ofrezco mis días de luz. Quien si no tú para recibir el fruto de este árbol tortuoso. Quien si no tú, guerrera valiente.

A mi padre, mezcla de dureza y ternura; a los rasgos que compartimos y nos hacen ser quienes finalmente somos. A los susurros estruendosos de ánimo y sinceridad, por aguardar detrás de la línea final - incesante - seguro de que se lograría. Por darme el espacio para construir mi especial carácter, por permitirme acabar lo inacabable.

To Josephine, first and foremost, to your splintered soul and contradictions; to the pulse beneath the bleeding wound, to every fragment that was left behind; for there is something quietly intoxicating in touching the shadows.

Al trabajo duro. Porque algún día quizá valga la pena.

A Gregory, luz de mis ojos.

AGRADECIMIENTO

Agradezco, antes que nada, a la presencia omnipotente que me permitió seguir mis días a pesar del accidentado camino que supone embarcarse en la vida médica.

Agradezco infinitamente a Maruja, mi madre, por no haberse rendido jamás. Porque en su fortaleza encontré la mía, por tenerme en su regazo y hablarme con amor incondicional. Por su dureza y rigor académico que le dieron rumbo y dirección a mi vida. Por exigir siempre excelencia; por el orden y disciplina que siempre me ha inculcado, siendo aún aspectos que debo mejorar.

A Víctor, mi padre, mi gratitud por mostrarme el inmenso horizonte donde mis límites parecen no tener cabida; por recorrer conmigo el pastizal enorme que crece de una semilla: el conocimiento. Y sobre todo, por su ética profesional; por no dejarse torcer ante las imposiciones de personas inescrupulosas y defender ante todo el honor de su carrera. Por ser ingenioso y brillante.

A Lizandro, mi pequeño hermano; por su impetuosa voluntad y su avasalladora personalidad. Mi reconocimiento y gratitud por permitirme ser su hermana mayor y dejarme hablarle desde mi famélica experiencia; por mostrarme el vasto mundo que aún queda por recorrer y no dudar de mis facultades. Por quien daría mi vida, y más.

A Cynthia y Franchesca; por no haber renunciado a la posibilidad de encontrarnos pronto. A Cynthia por ser mi ancla y vívida calma; por ser aquel lugar seguro a donde sin vacilación volvería. A Franchesca, por su preciada singularidad, por poner siempre mis pies sobre la tierra. A ellas, por nuestros recuerdos pueriles llenos de risas, miedo y apoyo; por enseñarme

a pelear mis batallas sin rendirme ante nadie. Porque nunca más conocí amigas como las que tuve allí.

A las amigas que el internado me regaló: Lucero y Emilia, mi gratitud. A Lucero por su brillante forma de ser, por mostrarme que existen otras vidas, no solo esta, por enseñarme que es mejor observar el radiante sol sobre el bello azul del cielo que contemplar sin cansancio el abismo del hoyo en el que permanecí. A Emilia por su noble corazón, porque aunque incompleto, es capaz de un cariño inmenso, por su valentía ante la vida; por ser decidida y enseñarme que uno siempre merece paz.

Agradezco a mis amigos de la Universidad: Jacky y Rider, por tolerar mi ingenuidad y personalidad quisquillosa; y brindarme siempre un hombro sobre el que llorar. A Jacky, por las desavenencias de la vida que siempre nos terminaban uniendo, porque confío en que algún día la justicia regrese a terminar su trabajo, a pesar de nuestras diferencias y conflictos, somos mucho más que una simple amistad. A Rider por la paciencia ante mis particularidades, por creer de forma ilógica en mí y en mis exuberantes sueños.

Expreso mi sincero agradecimiento a mi asesor, Dr. Marco Antonio Barrantes Briones, por su orientación científica, rigurosidad académica y permanente disposición durante el desarrollo de la presente investigación. Sus aportes metodológicos y su experiencia clínica fueron fundamentales para la adecuada ejecución de este estudio.

A la Universidad Nacional de Cajamarca, Facultad de Medicina Humana, por la formación académica y humanística recibida a lo largo de mi carrera profesional, que sentó las bases para la realización de este trabajo.

Al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, por facilitar el acceso a la información clínica necesaria y permitir el desarrollo del estudio en beneficio del conocimiento médico.

Finalmente, agradezco a los doctores y residentes que conocí durante este largo recorrido y aún más, en mi internado; porque esas palabras brindadas no las llevará el viento; permanecerán imborrables en mi memoria.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

La presente investigación fue realizada con recursos propios de la autora.

No se recibió financiamiento de instituciones públicas, privadas, organizaciones no gubernamentales ni entidades comerciales para la ejecución del estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara que no existen conflictos de intereses de carácter personal, académico, institucional ni económico relacionados con la realización, análisis o publicación de la presente investigación.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	02
AGRADECIMIENTOS	03
FUENTE DE FINANCIAMIENTO	05
CONFLICTO DE INTERESES	05
RESUMEN	10
ABSTRACT	10
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	12
CAPÍTULO II: MATERIAL Y MÉTODOS	17
2.1. Diseño del estudio	17
2.2. Población	18
2.3. Muestra.....	19
2.4. Definición Operacional de Variables	20
2.5. Procedimientos y Técnicas	24
2.6. Aspectos Éticos	25
2.7. Plan de Análisis	26
CAPÍTULO III: RESULTADOS	27
CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN	36
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES	46
CAPÍTULO VI: RECOMENDACIONES	48
CAPÍTULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXOS	59
Anexo N° 01: Matriz de Consistencia	59
Anexo N° 02: Cálculo de tamaño muestral	61
Anexo N° 03: Instrumento de Recolección de Datos.....	63
Anexo N° 04: Validación del Instrumento por Juicio de Expertos.....	70
Anexo N° 05: Aspectos Éticos: Evaluación y aprobación por el Comité de Ética de Sede Hospitalaria de investigación.....	87
Anexo N° 06: Constancia de Compromiso de Asesoramiento.....	88
Anexo N° 06: Evaluación de Calidad Metodológica (Checklist STROBE).....	89
Anexo N° 07: Constancia de Asesoramiento Continuo del Docente Asesor.....	91
Anexo N° 08: Constancia de Evaluación Continua.....	92
Anexo N° 09: Resolución de Aprobación del Proyecto	93
Anexo N° 10: Constancia de Informe de Originalidad (Turnitin de Asesor)	94
Anexo N° 11: Reportes de Análisis Estadístico (Salidas de SPSS).....	97

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características de la población y comparación entre casos (refractaria) y controles (farmacosensible). HNERM, 2019–2025	29
Tabla 2. Análisis bivariado: factores asociados a epilepsia refractaria. HNERM, 2019–2025	32
Tabla 3. Factores independientemente asociados a epilepsia refractaria: regresión logística binaria (modelo final). HNERM, 2019–2025	34

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo STROBE.....	27
Figura 2. Forest plot del análisis bivariado.....	33
Figura 3. Forest plot del análisis multivariado.....	34

RESUMEN

Problema: La epilepsia farmacorresistente constituye un desafío clínico global que afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes epilépticos, con mayor impacto en la población pediátrica debido a las consecuencias sobre el neurodesarrollo y la falta de modelos predictivos locales en población peruana.

Objetivo: Determinar los factores asociados a epilepsia refractaria en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2019-2025.

Métodos: Se realizó un estudio observacional analítico de casos y controles, incluyendo 303 pacientes: 105 casos con epilepsia refractaria y 198 controles con epilepsia farmacosensible, según criterios ILAE 2010. La selección se efectuó mediante muestreo no probabilístico a partir de registros del Servicio de Neurología Pediátrica. Se recopilieron variables sociodemográficas, clínicas, de neuroimagen y neurofisiológicas mediante revisión de historias clínicas y triangulación con informes del sistema ESSI. El análisis incluyó pruebas bivariadas y regresión logística binaria multivariada.

Resultados: En el modelo multivariado final ($n=251$, R^2 Nagelkerke=0,661), se identificaron tres predictores independientes: alta frecuencia de crisis ($ORa=90,91$; IC95%: 27,03-370,37; $p<0,001$), comorbilidad genética o del neurodesarrollo ($ORa=14,29$; IC95%: 3,85-52,63; $p<0,001$) y hallazgos anormales en neuroimagen ($ORa=4,07$; IC95%: 1,15-14,29; $p=0,029$). El modelo mostró adecuada bondad de ajuste (Hosmer-Lemeshow $p=0,176$) y capacidad clasificatoria del 88,3%.

Conclusiones: La alta frecuencia de crisis constituye el predictor más potente de farmacorresistencia, seguido de comorbilidades del neurodesarrollo y alteraciones estructurales, evidencia que permite la estratificación temprana de riesgo en población pediátrica peruana. **Palabras clave:** *epilepsia resistente a fármacos; factores de riesgo; niño; neuroimagen; comorbilidad.*

ABSTRACT

Problem: Drug-resistant epilepsy remains a major global clinical challenge, affecting nearly one-third of individuals with epilepsy. Its burden is particularly pronounced in the pediatric population, where its impact on neurodevelopment is substantial and locally validated predictive models for the Peruvian population remain scarce.

Objective: To determine the factors associated with refractory epilepsy in pediatric patients treated at Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins during 2019-2025.

Methods: An analytical case-control study was conducted, including 303 patients: 105 cases with drug-resistant epilepsy and 198 controls with drug-sensitive epilepsy, classified according to the 2010 ILAE criteria. Participants were selected through non-probability sampling from the Neuropediatrics Service registry. Sociodemographic, clinical, neuroimaging, and neurophysiological variables were collected through medical record review and cross-checked with reports from the ESSI system. Statistical analysis included bivariate testing and multivariable binary logistic regression.

Results: In the final multivariate model ($n=251$, Nagelkerke $R^2=0.661$), three independent predictors were identified: high seizure frequency (aOR=90.91; 95%CI: 27.03-370.37; $p<0.001$), genetic or neurodevelopmental comorbidity (aOR=14.29; 95%CI: 3.85-52.63; $p<0.001$), and abnormal neuroimaging findings (aOR=4.07; 95%CI: 1.15-14.29; $p=0.029$). The model showed adequate goodness-of-fit (Hosmer-Lemeshow $p=0.176$) and classification accuracy of 88.3%.

Conclusions: High seizure frequency was the strongest predictor of drug resistance, followed by neurodevelopmental comorbidities and structural abnormalities. These findings may support early risk stratification in the Peruvian pediatric population.

Key words: *drug-resistant epilepsy; risk factors; child; neuroimaging; comorbidity.*

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

La epilepsia representa uno de los trastornos neurológicos crónicos de mayor prevalencia a escala global, con aproximadamente 50 millones de personas afectadas. La distribución geográfica de los casos presenta asimetría, concentrándose cerca del 80% en países de ingresos bajos y medianos (1). En la región de las Américas se estima una población afectada de cinco millones de personas, cuya carga de enfermedad se incrementa por las limitaciones en el acceso a diagnóstico especializado y tratamiento continuo (2). La epilepsia se define como un grupo de entidades en las que un trastorno cerebral subyacente genera una predisposición crónica a presentar crisis epilépticas, y su diagnóstico puede establecerse tras la ocurrencia de dos o más episodios no provocados separados por más de 24 horas, una crisis con alta probabilidad de recurrencia, o el reconocimiento de un síndrome epiléptico específico (3).

La International League Against Epilepsy (ILAE) propone una clasificación operativa de las crisis epilépticas en cuatro categorías: focales, generalizadas, de inicio desconocido y no clasificadas (4). Las primeras se originan en redes limitadas a un hemisferio cerebral, mientras que las generalizadas involucran redes bilaterales desde su inicio (5). El diagnóstico integral requiere correlación entre semiología clínica, hallazgos electroencefalográficos y estudios de neuroimagen. El electroencefalograma (EEG) permite identificar actividad epileptiforme interictal, y la resonancia magnética cerebral detecta lesiones estructurales subyacentes que pueden constituir el sustrato etiológico. (6).

Aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia no alcanza control sostenido de las crisis mediante tratamiento farmacológico (7). Este subgrupo presenta epilepsia farmacorresistente, también denominada refractaria, definida por la ILAE como la persistencia de crisis a pesar del uso adecuado de al menos dos esquemas farmacológicos anticrisis correctamente seleccionados y tolerados, en monoterapia o combinación (8). Esta

condición se asocia con mayor morbilidad, deterioro cognitivo progresivo, incremento del riesgo de muerte súbita (SUDEP) y afectación significativa de la calidad de vida (9). La fisiopatología de la farmacorresistencia involucra mecanismos múltiples: sobreexpresión de transportadores de eflujo en la barrera hematoencefálica que reduce la concentración intracerebral de fármacos (11), alteraciones en las dianas farmacológicas que disminuyen la eficacia terapéutica (12) requiriendo enfoques de medicina de precisión (13), y reorganización de redes neuronales que genera circuitos hiperexcitables independientes de la intervención farmacológica (14). Adicionalmente, la neuroinflamación crónica, mediada por activación de microglía y liberación de citocinas proinflamatorias, contribuye a perpetuar la actividad epiléptica y la resistencia terapéutica (15,16).

La población pediátrica presenta características particulares en relación con la epilepsia. Más de dos tercios de las crisis epilépticas inician en la infancia, con predominio durante el primer año de vida (17). El cerebro en desarrollo posee plasticidad neuronal que condiciona vulnerabilidad ante la actividad epiléptica persistente, fenómeno evidenciado en las encefalopatías epilépticas del desarrollo (18), donde las crisis recurrentes durante periodos críticos del neurodesarrollo interfieren con la maduración cerebral y generan secuelas funcionales. La literatura internacional ha identificado factores asociados a farmacorresistencia en población pediátrica (19), incluyendo inicio temprano de crisis, etiología estructural como malformaciones del desarrollo cortical, antecedente de estatus epiléptico, patrones electroencefalográficos específicos y comorbilidades del neurodesarrollo.

Investigaciones internacionales han cuantificado la asociación entre diversos factores y la farmacorresistencia pediátrica. Urio et al. en Tanzania (2024) encontraron que la alta frecuencia inicial de crisis (ORa 3,6; IC95%: 1,6-8,0) y el inicio neonatal de convulsiones (ORa 1,99; IC95%: 1,7-4,6) se asociaron independientemente con epilepsia

farmacorresistente en 236 niños (20). Ayoub et al. (2024) identificaron predictores de farmacorresistencia en una cohorte prospectiva de 676 niños, incluyendo lesiones epileptogénicas, mayor número de crisis previas al tratamiento, múltiples tipos de crisis y retraso del desarrollo (21). En Honduras, Paz et al. (2023) determinaron mediante regresión logística multivariada que neurodesarrollo anormal (OR 2,78), antecedentes familiares de epilepsia (OR 2,32) y hallazgos focales en examen físico (OR 2,23) constituyeron factores independientes (22). Nugroho et al. en Indonesia (2023) construyeron un modelo predictivo con AUC 0,70, identificando frecuencia de crisis elevada, déficit neurológico y EEG anormal como predictores independientes (23). Geng y Chen en China (2022) desarrollaron un nomograma predictivo con AUC 0,92 que integró variables clínicas y paraclínicas; identificando mediante regresión logística multivariada como factores asociados: inicio de crisis antes del primer año de vida, antecedente de estatus epiléptico, crisis focales, más de 20 crisis previas al tratamiento, etiología definida, presencia de encefalopatía epiléptica del desarrollo y examen neurológico anormal. (24). Karaoğlu et al. en Turquía (2021) encontraron que el antecedente de estatus epiléptico (OR 5,09), múltiples crisis diarias (OR 10,85) y discapacidad intelectual (OR 3,90) funcionaron como predictores independientes (25).

En el Perú, la evidencia sobre factores asociados a epilepsia refractaria en población pediátrica permanece limitada. Delgado en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas (INCN) identificó factores asociados como síndrome epiléptico sintomático (OR 13,17), más de 10 crisis previas al tratamiento (OR 330,03), anormalidad estructural en neuroimagen (OR 5,39) y falla al primer fármaco (OR 28,12) (26). Alatriza en Cusco (2025) determinó predictores independientes como estatus epiléptico previo (ORa 70,21), discapacidad neurológica (ORa 24,55) y uso de tres o más antiepilépticos (27). No obstante, estos estudios no se centraron exclusivamente en población pediátrica ni aplicaron de forma sistemática los criterios clasificatorios actuales de la Liga Internacional contra la Epilepsia

(ILAE). Asimismo, en el sistema sanitario peruano, debido a la limitada disponibilidad de subespecialistas en neuropediatría en establecimientos de menor nivel de complejidad, la atención inicial suele ser provista por neurología general. En este contexto, el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), como centro de referencia nacional de EsSalud, no solo cuenta con el recurso médico previamente mencionado, sino que además recibe pacientes con epilepsia de difícil manejo provenientes de diversas regiones del país, lo que lo convierte en un escenario clínico idóneo para la identificación de patrones epidemiológicos y factores asociados a refractariedad farmacológica en población pediátrica.

La ausencia de datos locales actualizados que integren variables clínicas, electroencefalográficas y de neuroimagen bajo criterios estandarizados dificulta la identificación temprana de pacientes con riesgo de farmacoresistencia. El periodo 2019-2025, que incluye la transición posterior a la emergencia sanitaria por COVID-19, carece de caracterizaciones que evalúen el impacto de las interrupciones en la continuidad asistencial sobre el pronóstico de estos pacientes. El desconocimiento de los factores asociados a la refractariedad en la población atendida en instituciones de seguridad social impide la estratificación precoz de riesgo, retrasando decisiones terapéuticas críticas como la derivación a evaluación quirúrgica o el inicio de terapias avanzadas. Esta situación genera iteración prolongada de ensayos farmacológicos ineficaces, con deterioro funcional y uso inadecuado de recursos sanitarios.

La presente investigación se justifica por la necesidad de generar evidencia científica local que permita determinar si los factores de riesgo descritos en la literatura internacional mantienen similar magnitud de asociación en población pediátrica peruana asegurada. Desde la perspectiva asistencial, la identificación de factores asociados mediante análisis bivariado y multivariado facilitaría la estratificación de riesgo y la derivación oportuna a cirugía de

epilepsia, dieta cetogénica o neuromodulación en pacientes con perfil de alto riesgo. En términos de gestión sanitaria, la caracterización de factores permitiría optimizar la asignación de recursos al diferenciar pacientes con probabilidad de respuesta farmacológica de aquellos que requieren intervenciones especializadas. Metodológicamente, el estudio contribuiría a la estandarización de registros clínicos bajo criterios ILAE vigentes.

Con todo lo analizado el presente estudio tuvo como objetivo general: Determinar los factores asociados a epilepsia refractaria en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2019 a 2025, mediante análisis bivariado y regresión logística binaria multivariada. Además, se plantearon como objetivos específicos: 1) Evaluar la asociación entre las características sociodemográficas (edad y sexo) y la presencia de epilepsia refractaria en la población de estudio, 2) Identificar la asociación entre los antecedentes clínicos de la epilepsia (edad de inicio, frecuencia de crisis, estatus epiléptico) y la condición de refractariedad farmacológica, 3) Establecer la asociación entre los hallazgos anormales en la neuroimagen (etiologías estructurales) y el diagnóstico de epilepsia refractaria, 4) Describir la asociación entre los hallazgos electroencefalográficos y la respuesta al tratamiento farmacológico, 5) Evaluar la asociación entre las comorbilidades del neurodesarrollo y el diagnóstico de epilepsia refractaria.

Por todo lo expuesto se planteó la hipótesis de que los factores sociodemográficos, clínicos, etiológicos estructurales y neurofisiológicos se encuentran asociados a la epilepsia refractaria en la población pediátrica atendida en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2019-2025.

CAPÍTULO II: MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño del Estudio

El presente estudio correspondió al tipo de investigación básica, orientada a generar conocimiento científico sobre los factores asociados a la epilepsia refractaria en población pediátrica, sin perseguir una aplicación práctica inmediata, pero sentando las bases teóricas para futuras intervenciones clínicas. El enfoque metodológico fue estrictamente cuantitativo, fundamentándose en la recolección sistemática de datos numéricos y su análisis estadístico para poner a prueba las hipótesis formuladas, permitiendo establecer patrones de comportamiento de las variables en la población estudiada.

El diseño específico fue observacional, analítico, retrospectivo y de casos y controles. Se clasificó como observacional debido a que no existió manipulación deliberada de las variables independientes; el investigador se limitó a medir el fenómeno tal como se presentó en su contexto natural hospitalario. Fue analítico porque trascendió el nivel descriptivo para evaluar y definir la estimación de la fuerza de asociación entre los factores seleccionados y el desenlace de interés.

El diseño de casos y controles constituyó la estrategia epidemiológica apropiada para investigar una condición de prevalencia moderada como la epilepsia refractaria. Este diseño partió del efecto ya ocurrido (presencia de epilepsia refractaria en los casos) y comparó retrospectivamente la frecuencia de exposición a los factores de riesgo frente al grupo que no presentó el desenlace (epilepsia farmacosenible en los controles). La temporalidad retrospectiva permitió la evaluación de múltiples factores de riesgo simultáneamente, resultando eficiente en términos de tiempo y recursos.

2.2. Población

La población de estudio estuvo constituida por pacientes pediátricos con edad menor a 16 años al momento del último control, portadores de diagnóstico confirmado de epilepsia (CIE-10: G40), atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) durante el periodo comprendido entre junio de 2019 y diciembre de 2025.

2.2.1. Criterios de Selección

Los criterios de inclusión aplicados fueron: pacientes con edad menor a 16 años al momento del último control, atención registrada en el Servicio de Neurología Pediátrica del HNERM entre 2019 y 2025, diagnóstico de epilepsia con seguimiento mínimo documentado de 12 meses en la institución, e historia clínica que cumplió el criterio de "datos completos" (fecha de inicio, esquema de fármacos detallado, informe de EEG y neuroimagen disponibles).

Para la conformación de los grupos de estudio, se aplicaron criterios de definición específicos. Los casos (refractarios) fueron pacientes que cumplieron la definición de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) de 2010, es decir, persistencia de crisis a pesar del uso secuencial de dos o más esquemas de fármacos anticrisis adecuados, correctamente seleccionados y tolerados. Los controles (farmacosensibles) fueron pacientes que lograron libertad de crisis sostenida con el primer o segundo esquema farmacológico.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con pseudorresistencia documentada (mala adherencia al tratamiento o dosis subterapéuticas), epilepsias secundarias a causas agudas en resolución (encefalitis viral activa o trauma craneoencefálico agudo), pacientes con enfermedades degenerativas progresivas, e historias clínicas ilegibles, incompletas o extraviadas.

2.3. Muestra

El tamaño muestral mínimo estimado para este estudio fue de 252 participantes (84 casos y 168 controles), calculado con un nivel de confianza del 95% y una potencia del 90%. El desarrollo matemático detallado de este cálculo y los parámetros epidemiológicos empleados se describen en el (Anexo 2-A).

Para la selección de la muestra se aplicó una estrategia de muestreo mixto:

- **Para los casos:** La selección de los casos se realizó mediante un muestreo consecutivo no probabilístico de la población elegible. Para minimizar los sesgos de selección y confusión inherentes a la falta de emparejamiento, las discrepancias basales entre ambos grupos fueron estrictamente controladas a posteriori mediante el ajuste multivariado en el modelo de regresión.
- **Para los controles:** Se empleó un muestreo probabilístico aleatorio simple mediante el software Excel, seleccionando una muestra representativa del padrón de pacientes farmacosenesibles para eliminar el sesgo de selección y asegurar el principio de comparabilidad.

Muestra final obtenida: La muestra final analizada superó la estimación inicial, conformándose por 303 pacientes: 105 casos y 198 controles (razón casos:controles de 1:1,89). Un análisis de potencia estadística *post-hoc* demostró que esta muestra final alcanzó una potencia superior al 99%, compensando con amplio margen cualquier desviación de la proporción original y otorgando al estudio una capacidad de detección de efectos incluso mayor a la planificada. El análisis comparativo de eficiencia estadística entre la muestra planeada y la obtenida se detalla en el (Anexo 2-B).

2.4. Definición Operacional de Variables

2.4.1. Variable dependiente:

- **Epilepsia refractaria:** Operacionalmente se definió como el fracaso en el control de las crisis epilépticas tras el uso adecuado de al menos dos fármacos antiepilépticos (FAE) correctamente indicados, bien tolerados y administrados en dosis apropiadas, ya sea en monoterapia o en combinación, de acuerdo con los criterios establecidos por la International League Against Epilepsy (ILAE). Para el presente estudio se clasificó como presente en los pacientes considerados casos y ausente en los controles con epilepsia farmacosenible. Constituyó una variable cualitativa dicotómica, medida en escala nominal.

2.4.2. Variables independientes

A. Variables sociodemográficas

- **Edad:** Se definió como la edad del paciente en años cumplidos al momento del último control registrado en la historia clínica. Constituyó una variable cuantitativa continua, medida en escala de razón.
- **Sexo:** Determinada por las características biológicas del participante, se clasifica como una variable cualitativa nominal dicotómica (Masculino / Femenino).
- **Procedencia:** Representa el lugar de residencia habitual del paciente. Se consideró una variable cualitativa nominal, dicotomizada en "Lima/Callao" y "Provincia" para identificar posibles diferencias geográficas en el acceso o manejo.

B. Antecedentes

- **Antecedente familiar de epilepsia:** Indica la presencia de la enfermedad en parientes de primer o segundo grado. Se categoriza como una variable cualitativa nominal dicotómica (Presente / Ausente).
- **Antecedente perinatal:** Describe el registro documentado de complicaciones ocurridas durante el período perinatal obtenido de la historia clínica. Clasificándose

como sí o no, de modo que constituyó una variable cualitativa dicotómica, medida en escala nominal.

C. Características clínicas

- **Etapas de debut:** Se definió como el grupo etario al momento del inicio de las crisis epilépticas, según lo registrado en la historia clínica. Se categorizó en neonato (0–28 días), lactante (1–24 meses), preescolar (2–5 años), escolar (6–11 años) y adolescente (12–15 años). Constituyó una variable cualitativa politómica, medida en escala nominal.
- **Debut < 24 meses:** Representa la edad cronológica al momento de la primera crisis epiléptica documentada. Para fines del análisis, se consideró una variable cualitativa nominal dicotómica, estableciendo el punto de corte en los 24 meses de vida (Sí: < 24 meses / No: $\geq$ 24 meses).
- **Debut neonatal:** Inicio de las crisis durante los primeros 28 días de vida. Se obtuvo como clasificación: sí o no, siendo una variable cualitativa dicotómica, medida en escala nominal.
- **Estatus epiléptico:** Antecedente reportado de estatus epiléptico en la historia clínica. Se clasificó como sí o no, constituyendo una variable cualitativa dicotómica, medida en escala nominal.
- **Frecuencia de crisis:** Esta variable representa la recurrencia de los eventos epilépticos documentados en el registro clínico. Para la etapa descriptiva, se estratificó en cuatro niveles: baja ($\leq$ 1/mes), intermedia (2–3/mes), alta ($\geq$ 1/semana) y muy alta (diarias). De acuerdo con su naturaleza, se consideró una variable cualitativa ordinal.
- **Tipo de crisis al debut:** Hace referencia a la semiología de la primera crisis manifestada por el paciente al inicio de su cuadro clínico. Las categorías de análisis incluyeron crisis focales, generalizadas, espasmos epilépticos, focal bilateral

tónico-clónica, entre otras. Según su escala de medición, constituye una variable cualitativa nominal politómica.

D. Etiología y síndromes

- **Etiología:** Operacionalmente descrita a partir de la clasificación etiológica registrada en la historia clínica conforme a la propuesta de la ILAE 2017. Se categorizó en desconocida, estructural (malformativa/adquirida), genética/funcional, inmune/autoinmune, metabólica e infecciosa. Constituyó una variable cualitativa politómica, con tipo de medición en escala nominal.
 - **Etiología estructural:** Planteada como la presencia de una causa estructural de epilepsia según la clasificación etiológica registrada. Se clasificó como sí o no, de naturaleza cualitativa dicotómica, medición en escala nominal.
- **Síndrome epiléptico especial:** Registro de un síndrome epiléptico especial en la historia clínica. Se definió como sí o no, variable cualitativa dicotómica, medida en escala nominal.
 - **Tipo de síndrome:** Clasificación específica del síndrome epiléptico consignado en la historia clínica. Se categorizó en sin síndrome especial, síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Dravet, síndrome de Ohtahara, síndrome de Rasmussen y otros síndromes epilépticos. Se trató de una variable cualitativa politómica, igualmente medida en escala nominal.

E. Comorbilidades

- **Comorbilidad genética:** Presencia documentada de una alteración o síndrome genético asociado a epilepsia registrado en la historia clínica. Se consideró como presente o ausente, correspondiendo a una variable cualitativa dicotómica en escala nominal.
- **Comorbilidad del neurodesarrollo:** Registro de trastornos del neurodesarrollo,

como discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista u otras alteraciones pertenecientes a este patrón patológico consignadas en la historia clínica. Se evaluó de forma dicotómica (sí/no) en escala nominal.

- **Comorbilidad motora:** Presencia de alteraciones motoras asociadas, tales como parálisis cerebral infantil u otros trastornos motores documentados clínicamente. Fue registrada como presente o ausente.
- **Comorbilidad genética y/o del neurodesarrollo:** Variable construida a partir de la presencia de comorbilidad genética, del neurodesarrollo o ambas condiciones. Se registró de forma dicotómica (sí/no).

F. Neurofisiología: EEG y/o VEEG

- **Hallazgo EEG:** Resultado global del electroencefalograma registrado en la historia clínica. Se categorizó en normal, anormal epileptiforme, anormal no epileptiforme, anormal mixto (ambos tipos) y anormal inespecífico. Constituyó una variable cualitativa politómica, medida en escala nominal.
- **EEG anormal:** Refleja la presencia de actividad paroxística o patrones epileptiformes en el electroencefalograma. Se define como una variable cualitativa nominal dicotómica (Anormal / Normal).
- **Patrón EEG:** Patrón electroencefalográfico predominante consignado en el informe. Con categorías: normal/sin alteración, focal, generalizada, multifocal/mixta, patrón especial (hipsarritmia/supresión) y otros patrones. Siendo, con ello, una variable cualitativa politómica, fue medida en escala nominal.

G. Neuroimagen

- **RM/TC anormal:** Indica la visualización de anomalías en estudios de Resonancia Magnética o Tomografía Computarizada. Se manejó como una variable cualitativa nominal dicotómica (Anormal / Normal).
- **Tipo de lesión RM/TC:** Se definió como la clasificación del hallazgo estructural

documentado en resonancia magnética o tomografía. Se categorizó en normal/sin lesión, displasia/malformación cortical, esclerosis mesial/hipocampal, gliosis/encefalomalacia/secuela y otros hallazgos estructurales. Constituyó una variable cualitativa politómica, medida en escala nominal.

2.5. Procedimientos y Técnicas

La técnica de recolección de datos fue la revisión documental de fuentes secundarias, consistente en el análisis sistemático de las historias clínicas electrónicas del sistema de gestión EsSalud (ESSI), así como los reportes oficiales de los servicios de radiología y neurofisiología. Se realizó triangulación de fuentes validando la información de la anamnesis con los reportes oficiales de Ayuda al Diagnóstico (informes de EEG, video-EEG y resonancia magnética).

El instrumento utilizado fue una ficha de recolección de datos ad-hoc, estructurada en formato digital, que constó de tres secciones alineadas a la matriz de operacionalización: datos sociodemográficos (edad, sexo, procedencia), historia clínica de epilepsia (edad de inicio, tipo de crisis, antecedentes de estatus epiléptico, frecuencia de crisis, fármacos utilizados), y exámenes auxiliares (hallazgos de neuroimagen y patrones electroencefalográficos).

La validez de contenido del instrumento fue evaluada mediante juicio de expertos, integrado por cinco especialistas con experiencia en patología neurológica pediátrica: tres subespecialistas en Neurología Pediátrica y dos especialistas en el área pediátrica. Los expertos valoraron la pertinencia, claridad, coherencia y relevancia de cada ítem, incorporándose las observaciones en la versión final. Para la confiabilidad, se realizó una prueba piloto con 15 historias clínicas no incluidas en la muestra final, calibrando el proceso de extracción de datos.

El procedimiento de recolección siguió etapas cronológicas: gestión de la aprobación del

Comité de Ética en Investigación y autorización de la Jefatura de Docencia e Investigación del HNERM; descarga del registro maestro de atenciones con código CIE-10 G40; aplicación de criterios de inclusión y exclusión; aleatorización de controles mediante software; extracción de datos en fichas anonimizadas; y control de calidad mediante limpieza de base de datos para detectar y corregir inconsistencias.

2.6. Aspectos Éticos del Estudio

El proyecto se adhirió estrictamente a los principios éticos de la Declaración de Helsinki y a la Ley N° 29733 de Protección de Datos Personales del Perú. Previo a la ejecución, se obtuvo la aprobación del Comité Institucional de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca así como la autorización del propio Comité de Ética y la Oficina de Investigación y Docencia del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

Se garantizó la confidencialidad absoluta de la información mediante la codificación de la base de datos, asignando a cada paciente un código identificativo que permitió enlazar los datos personales con los de investigación. La lista de enlace fue destruida al finalizar el estudio. No se realizó entrevista directa con los pacientes ni con sus representantes legales, utilizando exclusivamente datos secundarios de historias clínicas.

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo con análisis de datos secundarios sin intervención sobre los sujetos de investigación, el estudio se clasificó como de riesgo mínimo según la clasificación establecida en el Reglamento de Ensayos Clínicos. Se cumplieron los principios de respeto a las personas, beneficencia, no maleficencia y justicia establecidos en el informe Belmont.

2.7. Plan de Análisis

El procesamiento y análisis de los datos se realizó mediante el software estadístico IBM SPSS versión 29.0. Para la estadística descriptiva, las variables cualitativas se reportaron mediante frecuencias absolutas (n) y relativas porcentuales (%). Para la variable cuantitativa edad, se evaluó la normalidad de distribución mediante la prueba de Shapiro-Wilk; al rechazarse la normalidad ($p < 0,001$), se presentó la mediana con rango intercuartílico (RIC) y la media $\pm$ desviación estándar (DE) como medidas complementarias.

Para el análisis comparativo entre grupos, se aplicó la prueba de Mann-Whitney U para la variable cuantitativa edad, dado que no cumplió los supuestos de normalidad. Para las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado de Pearson (χ^2) o la prueba exacta de Fisher cuando más del 20% de las celdas esperadas fueron menores a 5. El nivel de significancia estadística se estableció en $p < 0,05$.

Para la estimación de la fuerza de asociación, se calculó el Odds Ratio (OR) crudo con su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Los valores de $OR > 1$ indicaron mayor probabilidad de epilepsia refractaria en presencia del factor de exposición.

Para el análisis multivariado, se ajustó un modelo de regresión logística binaria mediante el método Forward LR (razón de verosimilitud). Ingresaron al modelo las variables que mostraron asociación con valor $p < 0,20$ en el análisis bivariado, así como aquellas de relevancia clínica teórica. Se evaluó la colinealidad mediante el factor de inflación de la varianza (VIF), considerándose problemática la colinealidad si $VIF > 10$.

La bondad de ajuste del modelo se evaluó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow, considerándose un ajuste adecuado si $p > 0,05$. Se reportó el coeficiente de determinación R^2 de Nagelkerke como medida de la proporción de varianza explicada. Se presentó el Odds Ratio ajustado (ORa) con sus intervalos de confianza al 95% como medida final de asociación independiente. Los resultados se presentaron en tablas de frecuencia, tablas de contingencia y modelo de regresión logística.

CAPÍTULO III: RESULTADOS

Del censo inicial de 478 pacientes pediátricos, se depuró una muestra analítica de 303 sujetos tras excluir registros incompletos, quedando conformada por 105 casos de epilepsia refractaria (34,7%) y 198 controles farmacosen­sibles (65,3%). Ante la presencia de datos ausentes, particularmente en EEG (11,2%) y neuroimagen (5,3%), se aplicó un enfoque de casos completos por análisis, empleando el denominador válido específico para cada estimación estadística y maximizando así la información disponible.

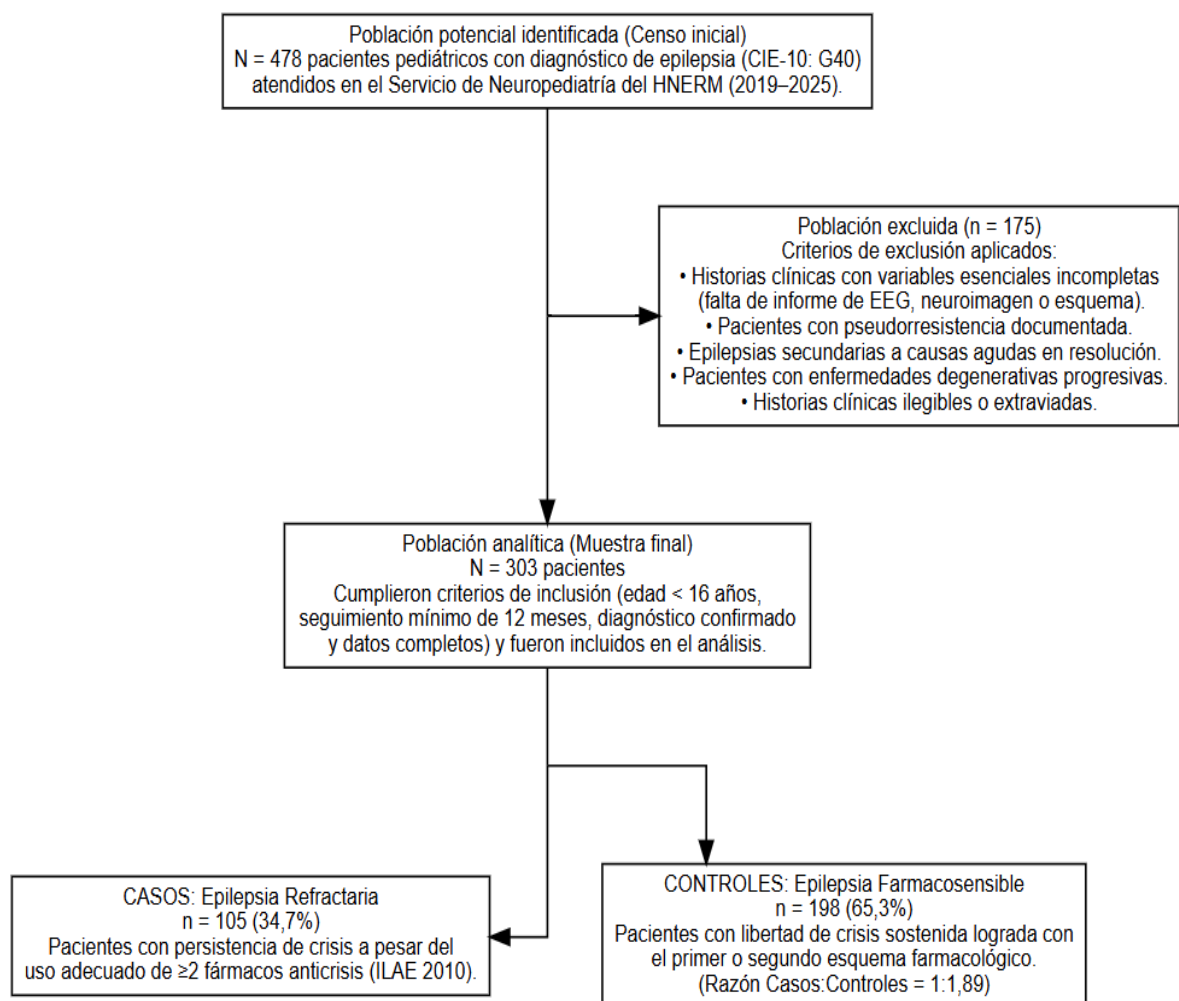


Figura 1. Diagrama de flujo STROBE

En el análisis comparativo, los pacientes con epilepsia refractaria presentaron con mayor frecuencia procedencia de provincia (33,3% vs. 22,3%; $p=0,038$), debut de crisis en etapas tempranas menores a 24 meses (65,7% vs. 44,4%; $p<0,001$) y antecedente familiar de epilepsia (14,1% vs. 6,7%; $p=0,036$). Clínicamente, el grupo de casos evidenció una mayor proporción de estatus epiléptico (33,3% vs. 19,7%; $p=0,009$) y una frecuencia de crisis alta o muy alta (92,4% vs. 24,7%; $p<0,001$).

Respecto a la etiología, la causa estructural predominó significativamente en la epilepsia refractaria (64,8% vs. 36,9%; $p<0,001$), al igual que la presencia de síndromes epilépticos especiales, siendo el Síndrome de West el más frecuente (23,8%). Las comorbilidades genéticas y del neurodesarrollo también fueron prevalentes en este grupo (93,3% vs. 58,6%; $p<0,001$). A nivel paraclínico, los casos mostraron mayor frecuencia de patrones anormales en el electroencefalograma (EEG) (86,2% vs. 56,0%; $p<0,001$) y lesiones estructurales en la resonancia magnética o tomografía (85,9% vs. 53,2%; $p<0,001$).

Tabla 1. Características de la población y comparación entre casos (refractaria) y controles (farmacosensible). HNERM, 2019–2025

Variable	Categoría	Casos n (%)	Controles n (%)	p
Sociodemográficas				
Edad en años (n=302)	Mediana [RIC]	5,0 [1,0–9,0]	5,0 [1,0–10,0]	0,808†
	Media ± DE	5,32 ± 4,51	5,57 ± 4,58	
	Mínimo – Máximo	0,08 – 14,0	0,08 – 14,0	
Sexo (n=303)	Femenino	59 (56,2)	105 (53,0)	0,599
	Masculino	46 (43,8)	93 (47,0)	
Procedencia (n=302)	Lima/Callao	70 (66,7)	153 (77,7)	0,038*
	Provincia	35 (33,3)	44 (22,3)	
Antecedentes				
Familiar con epilepsia (n=294)	Sí	14 (14,1)	13 (6,7)	0,036*
	No	85 (85,9)	182 (93,3)	
Antecedente perinatal (n=295)	Sí	104 (99,0)	190 (100,0)	0,350
	No	1 (1,0)	0 (0,0)	
Características clínicas				
Etapa debut (n=303)	Neonato (0-28 días)	16 (15,2)	21 (10,6)	<0,001*
	Lactante (1-24 meses)	53 (50,5)	67 (33,8)	
	Pre-escolar (2-5 años)	15 (14,3)	36 (18,2)	
	Escolar (6-11 años)	20 (19,0)	57 (28,8)	
	Adolescente (12-15 años)	1 (1,0)	17 (8,6)	
Debut <24 meses (n=303)	Sí	69 (65,7)	88 (44,4)	<0,001*
	No	36 (34,3)	110 (55,6)	
Debut neonatal (n=303)	Sí	16 (15,2)	21 (10,6)	0,241
	No	89 (84,8)	177 (89,4)	
Estatus epiléptico (n=303)	Sí	35 (33,3)	39 (19,7)	0,009*
	No	70 (66,7)	159 (80,3)	
Frecuencia de crisis (n=303)	Baja (≤1/mes)	1 (1,0)	88 (44,4)	<0,001*
	Intermedia (2-3/mes)	7 (6,7)	61 (30,8)	
	Alta (≥1/semana)	47 (44,8)	33 (16,7)	
	Muy alta (diarias)	50 (47,6)	16 (8,1)	
Frecuencia alta/muy alta (n=303)	Sí	97 (92,4)	49 (24,7)	<0,001*
	No	8 (7,6)	149 (75,3)	
Tipo crisis debut (n=303)	Focal	34 (32,4)	83 (42,1)	0,088
	Generalizada	32 (30,5)	66 (33,5)	
	Espasmos epilépticos	19 (18,1)	22 (11,2)	

		Focal bilateral tónico-clónica	19 (18,1)	25 (12,7)	
		Otras	1 (1,0)	1 (0,5)	
Etiología / Síndromes					
Etiología ILAE 2017 (n=303)		Desconocida	16 (15,2)	75 (37,9)	<0,001*
		Estructural (malformativa/adquirida)	68 (64,8)	73 (36,9)	
		Genética/Funcional	18 (17,1)	23 (11,6)	
		Inmune/Autoinmune	3 (2,9)	25 (12,6)	
		Metabólica	0 (0,0)	1 (0,5)	
		Infecciosa	0 (0,0)	1 (0,5)	
Etiología estructural (n=303)	Sí		68 (64,8)	73 (36,9)	<0,001*
	No		37 (35,2)	125 (63,1)	
Síndrome epiléptico especial (n=303)	Sí		37 (35,2)	27 (13,6)	<0,001*
	No		68 (64,8)	171 (86,4)	
Tipo de síndrome (n=303)	Sin síndrome especial		68 (64,8)	171 (86,4)	<0,001*
	Síndrome de West		25 (23,8)	19 (9,6)	
	Síndrome de Lennox-Gastaut		8 (7,6)	2 (1,0)	
	Síndrome de Dravet		1 (1,0)	0 (0,0)	
	Síndrome de Ohtahara		1 (1,0)	2 (1,0)	
	Síndrome de Rasmussen		1 (1,0)	0 (0,0)	
	Otros síndromes epilépticos		1 (1,0)	4 (2,0)	
Comorbilidades					
Comorbilidad genética (n=303)	Sí		33 (31,4)	37 (18,7)	0,016*
	No		72 (68,6)	161 (81,3)	
Comorbilidad neurodesarrollo (n=303)	Sí		93 (88,6)	110 (55,6)	<0,001*
	No		12 (11,4)	88 (44,4)	
Comorbilidad motora (n=303)	Sí		68 (64,8)	86 (43,4)	<0,001*
	No		37 (35,2)	112 (56,6)	
Comorbilidad genética y/o del neurodesarrollo (n=303)	Sí		98 (93,3)	116 (58,6)	<0,001*
	No		7 (6,7)	82 (41,4)	
EEG / Neurofisiología					
Hallazgo EEG (n=269)	Normal		13 (13,8)	77 (44,0)	<0,001*
	Anormal epileptiforme		48 (51,1)	68 (38,9)	
	Anormal no epileptiforme		4 (4,3)	15 (8,6)	
	Anormal mixto (ambos tipos)		19 (20,2)	5 (2,9)	
	Anormal inespecífico		10 (10,6)	10 (5,7)	
EEG anormal (n=269)	Sí		81 (86,2)	98 (56,0)	<0,001*
	No		13 (13,8)	77 (44,0)	
Patrón EEG (n=269)	Normal/sin alteración		13 (14,0)	77 (44,3)	<0,001*

		Focal	22 (23,7)	32 (18,4)	
		Generalizada	29 (31,2)	33 (19,0)	
		Multifocal/mixta	16 (17,2)	7 (4,0)	
		Patrón especial (hipsarritmia/supresión)	6 (6,5)	7 (4,0)	
		Otros patrones	7 (7,5)	18 (10,3)	
Neuroimagen					
RM/TC (n=287)	anormal	Sí	85 (85,9)	100 (53,2)	<0,001*
		No	14 (14,1)	88 (46,8)	
Tipo de lesión RM/TC (n=287)		Normal/sin lesión	27 (25,7)	99 (50,3)	<0,001*
		Displasia/Malformación cortical	22 (21,0)	17 (8,6)	
		Esclerosis mesial/hipocampal	3 (2,9)	3 (1,5)	
		Gliosis/Encefalomalacia/Secuela	11 (10,5)	12 (6,1)	
		Otros hallazgos estructurales	42 (40,0)	66 (33,5)	

*Nota: Los datos se presentaron como n (%) para variables categóricas y mediana [RIC] con media $\pm$ DE para variables cuantitativas. RIC: rango intercuartílico (P25–P75). DE: desviación estándar. La comparación entre casos y controles se realizó con Chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher según correspondió para variables categóricas; y con Mann-Whitney U ($\dagger$) para la variable edad (distribución no normal según Shapiro-Wilk $p<0,001$). El valor p corresponde a dichas pruebas. El porcentaje se calculó usando el n válido indicado para cada variable (denominador específico); los datos faltantes se debieron a ausencia de registro o de informe en historia clínica. Se incluyeron únicamente registros con variables esenciales completas. * $p < 0,05$ estadísticamente significativo.*

En el análisis bivariado, se observó que la frecuencia de crisis alta o muy alta (OR=36,87), la presencia de comorbilidad genética o del neurodesarrollo (OR=9,90), el hallazgo anormal en neuroimagen (OR=5,34) y un patrón de EEG anormal (OR=4,90) fueron los factores de exposición con mayor fuerza de asociación estadística hacia la epilepsia refractaria.

Tabla 2. Análisis bivariado: factores asociados a epilepsia refractaria. HNERM, 2019–2025

Variable (categoría de referencia)	OR crudo	IC95%	p
Sexo (ref: Femenino)	0,88	0,55 – 1,42	0,599
Procedencia (ref: Lima/Callao)	1,74	1,03 – 2,94	0,038*
Debut <24 meses (ref: ≥24 meses)	2,40	1,47 – 3,91	<0,001*
Debut neonatal (ref: No)	1,52	0,75 – 3,05	0,241
Antecedente familiar epilepsia (ref: No)	2,31	1,04 – 5,12	0,036*
Estatus epiléptico (ref: No)	2,04	1,19 – 3,48	0,009*
Frecuencia crisis alta/muy alta (ref: No)	36,87	16,74 – 81,23	<0,001*
Etiología estructural (ref: No)	3,15	1,92 – 5,16	<0,001*
Síndrome epiléptico especial (ref: No)	3,45	1,95 – 6,09	<0,001*
EEG anormal (ref: Normal)	4,90	2,54 – 9,45	<0,001*
RM/TC anormal (ref: Normal)	5,34	2,84 – 10,07	<0,001*
Comorbilidad genética/neurodesarrollo (ref: No)	9,90	4,37 – 22,41	<0,001*
Comorbilidad motora (ref: No)	2,39	1,47 – 3,90	<0,001*

Nota: OR: Odds Ratio. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. p obtenido con Chi-cuadrado de Pearson o prueba exacta de Fisher según correspondió. Variables con $p < 0,20$ y/o relevancia clínica fueron consideradas candidatas para el modelo multivariado. * $p < 0,05$ estadísticamente significativo.

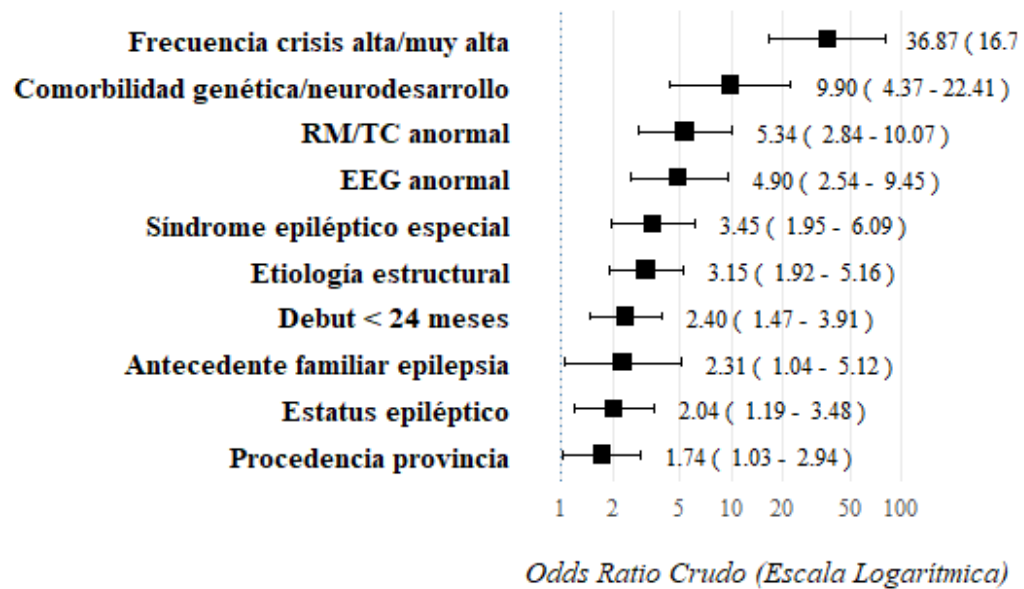


Figura 2. Forest plot del análisis bivariado de factores asociados a epilepsia refractaria.

Nota: Los marcadores representan el Odds Ratio (OR) crudo y las barras el intervalo de confianza (IC) al 95%. La línea vertical punteada en azul indica el valor nulo (OR = 1). Se observa que todos los factores analizados presentan un OR > 1 con significancia estadística.

El modelo multivariado de regresión logística determinó que los factores asociados de manera independiente al desarrollo de epilepsia refractaria fueron: presentar una frecuencia de crisis alta o muy alta (ORa=90,91; $p<0,001$), cursar con comorbilidad genética o del neurodesarrollo (ORa=14,29; $p<0,001$) y evidenciar hallazgos anormales en la neuroimagen (ORa=4,07; $p=0,029$).

Tabla 3. Factores independientemente asociados a epilepsia refractaria: regresión logística binaria (modelo final). HNERM, 2019–2025

Variable (categoría de referencia)	ORa	IC95%	p
Frecuencia crisis alta/muy alta (ref: No)	90,91	27,03 – 370,37	<0,001*
Hallazgo RM/TC anormal (ref: Normal)	4,07	1,15 – 14,29	0,029*
Comorbilidad genética/neurodesarrollo (ref: No)	14,29	3,85 – 52,63	<0,001*

*Nota: ORa: Odds Ratio ajustado. IC95%: Intervalo de confianza del 95%. Se realizó regresión logística binaria. Se reportan únicamente las variables que permanecieron significativamente asociadas en el modelo final ($p < 0,05$). Se incluyeron en el modelo las variables candidatas definidas a partir del bivariado ($p < 0,20$) y/o relevancia clínica: sexo, procedencia, debut <24 meses, antecedente familiar de epilepsia, antecedente perinatal, estatus epiléptico, frecuencia alta, etiología estructural, síndrome epiléptico especial, hallazgo RM/TC, EEG anormal, comorbilidad genética/neurodesarrollo y comorbilidad motora. El tamaño muestral final del modelo fue $n=251$ (casos completos para las variables incluidas). Bondad de ajuste mediante Hosmer–Lemeshow ($p=0,176$). Porcentaje de clasificación correcta: 88,3%. * $p < 0,05$ estadísticamente significativo.*

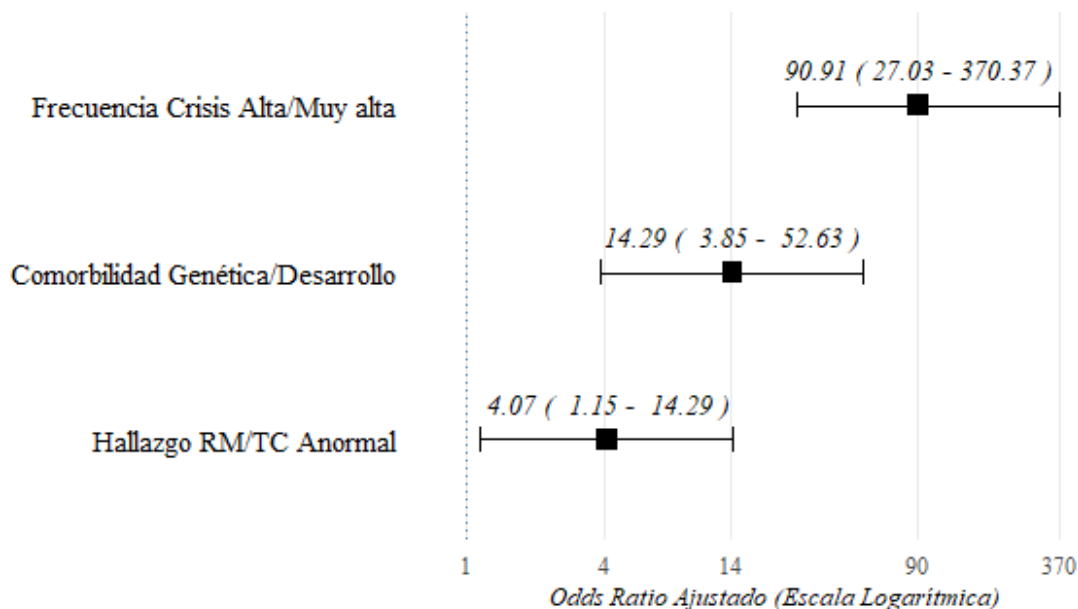


Figura 3. Forest plot del análisis multivariado de factores asociados a epilepsia refractaria.

Nota: Los marcadores cuadrados representan el Odds Ratio ajustado (ORa) y las barras horizontales el intervalo de confianza (IC) al 95%. La línea vertical punteada en azul representa el valor nulo ($OR = 1$). Se utilizó una escala logarítmica en el eje de las abscisas para facilitar la visualización de la magnitud de las asociaciones.

Se realizaron pruebas estadísticas complementarias para validar los supuestos del análisis. La prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para la variable edad fue significativa tanto en casos ($W=0,883$, $p<0,001$) como en controles ($W=0,884$, $p<0,001$), rechazando la hipótesis de distribución normal. Por ello, para la comparación de medias de edad entre grupos se utilizó la prueba no paramétrica de Mann-Whitney U, obteniendo $U=10167,5$ ($Z=-0,243$, $p=0,808$), sin diferencias significativas.

El diagnóstico de multicolinealidad mediante el factor de inflación de la varianza (VIF) mostró valores entre 1,02 y 1,93 para todas las variables incluidas en el modelo, descartando multicolinealidad problemática (criterio $VIF<10$). La correlación más alta se observó entre etiología estructural y hallazgo RM/TC ($r=0,63$), dentro de límites aceptables.

Adicionalmente, se realizó un análisis estratificado por grupo etario (<5 años vs ≥ 5 años) para evaluar la consistencia de las asociaciones. Los tres predictores principales (frecuencia alta de crisis, RM anormal y comorbilidad genética/neurodesarrollo) mantuvieron su significancia estadística en ambos estratos, confirmando la robustez del modelo.

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio ratifican la hipótesis general planteada: la epilepsia farmacorresistente en la población pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins está estrechamente vinculada a factores clínicos, etiológicos y del neurodesarrollo. Mediante un modelo de regresión logística binaria, se identificaron tres predictores independientes de alta significancia: la alta frecuencia de crisis al debut, los hallazgos anormales en neuroimágenes y la presencia de comorbilidades del neurodesarrollo.

En cuanto a la epidemiología local, la proporción de refractariedad hallada (34,7%) guarda una estrecha simetría con el estándar internacional, donde se estima que un tercio de los pacientes pediátricos no logra un control sostenido de crisis (7). Esta cifra es consistente con series latinoamericanas como las de Paz et al. en Honduras (33,3%) (22) y Alatrística en Cusco (33,5%) (27) y es similar a lo documentado por Iglesias-Rosríguez et al. en un hospital de tercer nivel (28); lo que sugiere que, pese a las diferencias estructurales en los sistemas de salud e independientemente de la ubicación geográfica, la carga de la farmacorresistencia en la población pediátrica asegurada se mantiene en un umbral crítico y comparable.

El hallazgo más disruptivo de esta investigación es la asociación entre la alta frecuencia de crisis inicial y la refractariedad, con un ORa de 90.91 (IC95%: 27.03-370.37). Si bien esta magnitud de efecto es inusualmente elevada en comparación con lo reportado por Karaoğlu et al. (OR 10.85) (25) o Urió et al. (OR 3.6) (20), esta divergencia no es fortuita. Responde, fundamentalmente, a la heterogeneidad en la definición operacional de "alta frecuencia". Mientras que en este estudio se categorizó bajo un umbral de al menos una crisis semanal al debut, otros autores emplean criterios más laxos o extremos, como el de Nugroho et al. (25), quienes definieron alta frecuencia como más de cinco crisis diarias hallando con ello un ORa de 2.51 (23). Esta variabilidad subraya la urgencia de estandarizar criterios clínicos

para mejorar la estratificación de riesgo desde el primer contacto médico.

Desde una perspectiva fisiopatológica, este hallazgo no representa solo una métrica estadística, sino un motor patogénico. La alta frecuencia de eventos iniciales refleja la severidad intrínseca del proceso epiléptico y se alinea con el concepto de "cerebro epiléptico progresivo" propuesto por Löscher et al. (12) Bajo este modelo, las crisis recurrentes inducen cambios plásticos deletéreos en las redes neuronales, incluyendo el sprouting axonal de fibras musgosas hipocampales y una reorganización sináptica aberrante.

Estos cambios perpetúan la actividad epileptiforme y reducen la eficacia de los fármacos anticrisis. Asimismo, la recurrencia temprana activa una cascada de neuroinflamación persistente mediada por microglía y astrocitos, con la liberación de citocinas proinflamatorias (IL-1 β y TNF- α) que incrementan la excitabilidad neuronal. En consecuencia, la densidad crítica de crisis actúa como un fenómeno de kindling, donde cada evento facilita el siguiente, consolidando la farmacorresistencia. (13,14)

Por tanto, la frecuencia de crisis al debut debe ser interpretada como una señal de alarma terapéutica máxima. Su identificación precoz obliga a una derivación inmediata a centros de alta complejidad, permitiendo una intervención agresiva que evite la "odisea diagnóstica" y el fracaso iterativo de ensayos farmacológicos.

Estudios experimentales recientes han documentado que cada crisis epiléptica representa un evento de estrés neuronal que puede acumularse y generar daño progresivo. Investigaciones como las de Wong et al. en modelos genéticos y adquiridos de epilepsia (29), demostraron que la frecuencia de crisis predice la progresión hacia farmacorresistencia de manera independiente a la etiología subyacente. Este concepto tiene implicaciones clínicas directas: los pacientes con alta frecuencia de crisis al debut deben ser identificados precozmente y

considerados para derivación a evaluación quirúrgica o terapias avanzadas, evitando la prolongación de ensayos farmacológicos ineficaces.

La presencia de comorbilidad genética y/o del neurodesarrollo constituyó el segundo factor independiente con mayor fuerza de asociación (ORa 14,29; IC95%: 3,85-52,63). Este hallazgo concuerda con lo documentado por Culminas et al. en Filipinas, quienes identificaron el retraso del desarrollo como predictor independiente con ORa 4,20 (30), y por Paz et al. en Honduras, quienes encontraron OR 2,78 para neurodesarrollo anormal (22). La mayor magnitud del efecto observada en el presente estudio puede atribuirse a la agregación de múltiples condiciones en una variable compuesta que incluyó parálisis cerebral infantil, síndromes genéticos, retraso del desarrollo y trastorno del espectro autista.

La asociación entre comorbilidades del neurodesarrollo y farmacorresistencia refleja la interrelación entre el sustrato neurológico subyacente y la respuesta terapéutica. Feroz et al. documentaron que los niños con parálisis cerebral y epilepsia presentan mayor probabilidad de farmacorresistencia cuando coexisten discapacidad motora severa, retraso intelectual y ausencia de lenguaje verbal (31). Mohammadzadeh y Nazarbaghi encontraron que las alteraciones neurológicas previas, como parálisis cerebral o trastornos del desarrollo, se asociaron significativamente con farmacorresistencia (ORa 3,17), constituyendo el único predictor independiente en su cohorte de 410 pacientes (32).

El mecanismo que subyace a esta asociación involucra múltiples vías. Los síndromes genéticos asociados a epilepsia, como el síndrome de Dravet, el síndrome de Lennox-Gastaut y las displasias corticales, comparten variantes en genes de canales iónicos que condicionan tanto el fenotipo epiléptico como la respuesta farmacológica, tal como señala Scheffer et al. (33). Chang et al. documentaron que los niños con encefalopatías epilépticas del desarrollo presentan tasas de farmacorresistencia que superan severamente la media general, reflejando la complejidad intrínseca de estos cuadros (34).

Desde la perspectiva clínica, la identificación de comorbilidades del neurodesarrollo al momento del diagnóstico de epilepsia permite anticipar un curso más complejo y planificar intervenciones multidisciplinarias. Wong et al. y Boff et al. enfatizan que las alteraciones en la vía de señalización mTOR, presentes en esclerosis tuberosa y displasias corticales focales, generan redes neuronales intrínsecamente hiperexcitables que responden pobremente a los fármacos anticrisis convencionales, pero pueden beneficiarse de terapias dirigidas mediante inhibidores (29, 35). Este enfoque de medicina de precisión representa una tendencia emergente en el manejo de epilepsias farmacorresistentes.

La presencia de hallazgos anormales en resonancia magnética o tomografía computarizada se asoció independientemente con epilepsia refractaria (ORa 4,07; IC95%: 1,15-14,29). Este resultado confirma el papel central de la etiología estructural como predictor de farmacorresistencia, consistente con la literatura internacional. Delgado en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas del Perú encontró OR 5,39 para anormalidad estructural en neuroimagen (26), mientras que Karaoğlu et al. reportaron OR 1,91 para anormalidades en neuroimagen en población pediátrica turca (25).

Las lesiones estructurales cerebrales constituyen el sustrato anatómico de redes epileptogénicas que perpetúan la actividad epiléptica independientemente de la intervención farmacológica. Splitkova et al. documentaron que los niños con displasia cortical focal tipo I presentan tasas de farmacorresistencia elevadas, aunque con potencial de mejora tras resección quirúrgica (36). Aronica et al. establecieron que las alteraciones estructurales en esclerosis tuberosa generan circuitos hiperexcitables que perpetúan las crisis y condicionan peor pronóstico (37). Específicamente en displasias corticales focales, Cohen et al. y Chang et al. identificaron predictores tempranos de refractariedad vinculados a la imagen radiológica (38, 39).

La detección de lesiones estructurales tiene implicaciones terapéuticas directas. Sanders et

al. demostraron que la derivación temprana a evaluación quirúrgica de niños con tumores cerebrales asociados a epilepsia mejora significativamente los resultados (40). Mayer et al. documentaron que la extensión de la resección quirúrgica y el tiempo transcurrido hasta la intervención predicen el pronóstico de control de crisis (41). Adicionalmente, las alteraciones metabólicas perilesionales como las reportadas por Buckingham et al. (42) perpetúan la red epileptogénica. En el presente estudio, la proporción de hallazgos anormales en neuroimagen fue significativamente mayor en casos (85,9%) que en controles (53,2%), lo que sustenta la necesidad de evaluación neurorradiológica temprana en pacientes con epilepsia de reciente inicio.

Varios factores mostraron asociación significativa en el análisis bivariado pero no permanecieron en el modelo multivariado final. El debut de crisis antes de los 24 meses presentó OR crudo 2,40 ($p < 0,001$), coincidiendo con lo reportado por Geng y Chen en China, quienes identificaron el inicio temprano como predictor en su nomograma con AUC 0,92 (24). Sin embargo, al ajustar por otras variables, esta asociación se atenuó, sugiriendo que el efecto del debut temprano está mediado parcialmente por la presencia de etiologías estructurales y comorbilidades del neurodesarrollo, que son más frecuentes en epilepsias de inicio precoz.

El antecedente familiar de epilepsia mostró OR crudo 2,31 ($p = 0,036$), consistente con lo documentado por Paz et al. en Honduras (OR 2,32) (22). La agregación familiar de epilepsia puede reflejar susceptibilidad genética compartida, pero también puede representar un marcador de epilepsias más severas dentro del espectro fenotípico familiar. Mousavi et al. documentaron que variantes específicas en genes ABCG2 y SCN1A se asocian con farmacoresistencia, sugiriendo un componente genético en la respuesta terapéutica (43).

El antecedente de estatus epiléptico presentó OR crudo 2,04 ($p = 0,009$). Yildiz et al. reportaron OR 32,9 para estatus epiléptico en niños menores de 2 años (44), mientras que

Alatrística en Cusco encontró ORa 70,21 (27). La magnitud del efecto en el presente estudio fue menor, lo que puede atribuirse a diferencias en la población estudiada y en la definición operacional de estatus epiléptico. El estatus epiléptico representa un evento de severidad extrema que puede inducir daño neuronal excitotóxico, desencadenar neuroinflamación persistente y promover reorganización de redes epileptogénicas (45).

Los hallazgos anormales en EEG mostraron OR crudo 4,90 ($p < 0,001$), consistente con lo reportado por Nugroho et al. (OR 2,84) (23). Aunque el EEG anormal no permaneció en el modelo multivariado, representa una herramienta diagnóstica fundamental para caracterizar el tipo de epilepsia y orientar el tratamiento. Abokrysha et al. documentaron que los patrones electroencefalográficos específicos, particularmente las descargas epileptiformes multifocales, predicen farmacorresistencia con mayor precisión que la simple dicotomía normal/anormal (46).

Los hallazgos del presente estudio concuerdan sustancialmente con la literatura internacional en cuanto a los factores asociados a epilepsia refractaria pediátrica. Ayoub et al. y Lin et al., en cohortes prospectivas, identificaron predictores similares: lesiones epileptogénicas, mayor número de crisis previas al tratamiento, múltiples tipos de crisis y retraso del desarrollo (21, 47). La convergencia de resultados entre poblaciones geográfica y étnicamente diversas sugiere que los mecanismos fisiopatológicos de la farmacorresistencia comparten características universales.

En el contexto latinoamericano, los resultados muestran consistencia con estudios regionales. El estudio de Paz et al. en Honduras (22) identificó factores similares, incluyendo neurodesarrollo anormal y antecedentes familiares. Sin embargo, la alta frecuencia de crisis como predictor principal no había sido documentada con la magnitud observada en el presente estudio. Esta diferencia puede relacionarse con el diseño metodológico y con las características específicas de la población atendida en un centro de

referencia nacional de alta complejidad.

Comparando con estudios nacionales, Delgado en el INCN identificó factores como síndrome epiléptico sintomático (OR 13,17), alta frecuencia de crisis en el primer año (OR 6,86) y anormalidad estructural en neuroimagen (OR 5,39) (26). Estudios previos, como el de Otiniano-Sifuentes et al. en Lima (48), también muestran patrones clínicos de severidad comparables. Alatrística en Cusco documentó estatus epiléptico previo (ORa 70,21) y discapacidad neurológica (ORa 24,55) como predictores principales (27), difiriendo parcialmente en la jerarquía de factores, lo que puede explicarse por diferencias en el perfil etario y en la capacidad resolutoria de las instituciones participantes.

Un hallazgo distintivo del presente estudio es la ausencia de asociación significativa entre sexo y epilepsia refractaria (OR 0,88; $p=0,599$). Este resultado concuerda con Mohammadzadeh y Nazarbaghi, quienes tampoco encontraron diferencias por sexo (32), y contrasta con algunos estudios que sugieren mayor prevalencia de farmacorresistencia en varones. La ausencia de diferencias por sexo indica que los mecanismos de farmacorresistencia operan de manera similar en ambos sexos, y que otros factores tienen mayor peso en la predicción del pronóstico.

El presente estudio presenta limitaciones inherentes al diseño retrospectivo de casos y controles. El sesgo de información constituye una limitación relevante, dado que la calidad de los datos dependió de la completitud y precisión del registro en las historias clínicas. La variabilidad entre evaluadores durante el periodo 2019-2025 pudo introducir inconsistencias en la clasificación diagnóstica, particularmente en la categorización de etiologías según criterios ILAE. Para mitigar esta limitación, se implementó triangulación de fuentes mediante cotejo con informes oficiales de EEG y neuroimagen disponibles en el sistema ESSI.

La proporción de datos faltantes en algunas variables, particularmente EEG (11,2%) y neuroimagen (5,3%), representa una limitación que pudo afectar la estimación de asociaciones. Aunque el enfoque de casos completos por análisis permite maximizar la información disponible, la exclusión de pacientes con datos incompletos puede introducir sesgo de selección si la ausencia de información se relaciona con el desenlace. Los pacientes con epilepsias más complejas pueden tener estudios paraclínicos más completos, mientras que aquellos con epilepsias de mejor pronóstico pueden no haber sido sometidos a estudios exhaustivos.

El sesgo de selección constituye otra limitación, dado que el estudio se realizó en un centro de referencia nacional de alta complejidad. El HNERM concentra pacientes con epilepsias de mayor severidad y complejidad, lo que limita la validez externa de los resultados a poblaciones atendidas en establecimientos de menor complejidad o con diferente perfil demográfico. La prevalencia de epilepsia refractaria observada (34,7%) puede sobreestimar la prevalencia poblacional debido a este fenómeno de concentración de casos complejos.

La ventana temporal del estudio (2019-2025) abarca el periodo de emergencia sanitaria por COVID-19, que pudo afectar la regularidad de los controles ambulatorios y la continuidad del tratamiento. Las interrupciones en la atención durante la pandemia, tal como documentó Tedrus et al. (49), pudieron influir en la evolución de algunos pacientes y en la determinación de la condición de refractariedad. Sin embargo, este periodo también permite evaluar el impacto de las brechas en la continuidad asistencial sobre el pronóstico, aspecto escasamente documentado en la literatura.

Entre las fortalezas del estudio destaca el tamaño muestral obtenido ($n=303$), que superó el tamaño calculado ($n=252$), proporcionando potencia estadística superior al 99% para detectar las asociaciones de interés. La razón casos:controles de 1:1,89 se ubicó dentro del rango metodológicamente aceptable (1:1 a 1:4) y no comprometió la validez del estudio,

como se demostró mediante el análisis de potencia post-hoc.

La aplicación sistemática de criterios diagnósticos ILAE 2010 para definir epilepsia refractaria y la clasificación etiológica ILAE 2017 constituyen fortalezas que favorecen la comparabilidad con estudios internacionales. El uso de metodología estandarizada para la extracción de datos, con ficha validada por juicio de expertos, redujo la variabilidad en la recolección de información y mejoró la confiabilidad de los resultados.

El análisis multivariado mediante regresión logística binaria con método Forward LR permitió identificar factores independientemente asociados controlando el efecto de variables de confusión. La evaluación de la bondad de ajuste del modelo mediante prueba de Hosmer-Lemeshow ($p=0,176$) confirmó un ajuste adecuado, y el coeficiente R^2 de Nagelkerke documentó una proporción sustancial de varianza explicada. El porcentaje de clasificación correcta del modelo (88,3%) indica buena capacidad discriminativa.

Los hallazgos del presente estudio tienen implicaciones directas para la práctica clínica. La identificación temprana de pacientes con alto riesgo de farmacoresistencia permite implementar estrategias de seguimiento intensivo y derivación oportuna a evaluación quirúrgica o terapias avanzadas. Los pacientes con alta frecuencia de crisis al debut, hallazgos anormales en neuroimagen y comorbilidades del neurodesarrollo conforman un grupo de alto riesgo que requiere abordaje multidisciplinario.

La magnitud de la asociación entre alta frecuencia de crisis y farmacoresistencia (ORa 90,91) sugiere que este factor debe ser considerado como criterio de alarma para la derivación temprana a centros especializados. La demora en la derivación a cirugía de epilepsia, documentada como la "odisea diagnóstica" en la literatura, genera deterioro neurocognitivo acumulativo y afecta la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

Las necesidades futuras de investigación incluyen la validación externa del modelo

predictivo en otras poblaciones pediátricas peruanas, el desarrollo de estudios prospectivos de cohorte que permitan establecer relaciones temporales con mayor solidez, y la incorporación de marcadores genéticos y de neuroinflamación como variables predictoras. La implementación de sistemas de vigilancia epidemiológica institucionales permitiría monitorizar la evolución de los pacientes y evaluar el impacto de las intervenciones.

El enfoque de medicina de precisión representa una dirección prometedora para la investigación futura. Wang et al. documentan que las terapias dirigidas para epilepsias genéticas específicas pueden modificar el curso natural de la enfermedad cuando se implementan tempranamente (50). La integración de estudios genéticos en la evaluación rutinaria de pacientes con epilepsia de inicio temprano y farmacorresistencia, tal como recomiendan Krey et al. (51), permitiría identificar candidatos a terapias personalizadas.

El presente estudio contribuye a llenar el vacío de evidencia sobre factores asociados a epilepsia refractaria en población pediátrica peruana. La ausencia de estudios analíticos previos en población asegurada dificultaba la estratificación de riesgo y la planificación de intervenciones. Los resultados proporcionan evidencia local que permite validar si los factores de riesgo descritos en la literatura internacional mantienen similar magnitud de asociación en nuestra población. La relevancia del estudio trasciende el ámbito asistencial e impacta en la gestión sanitaria. La caracterización de factores asociados permite optimizar la asignación de recursos al diferenciar pacientes con probabilidad de respuesta farmacológica de aquellos que requieren intervenciones especializadas. Esto contribuye a la sostenibilidad financiera del sistema de salud al reducir gastos en hospitalizaciones recurrentes y polifarmacia inefectiva.

Finalmente, el estudio sienta las bases para la estandarización de registros clínicos bajo criterios ILAE vigentes en el HNERM. La generación de data epidemiológica actualizada post-pandemia proporciona un nuevo marco de referencia para entender cómo las brechas en

la continuidad del cuidado impactaron en la cronicidad de la enfermedad. Estos hallazgos son relevantes para la planificación de servicios de salud y para el diseño de políticas de atención integral de la epilepsia pediátrica en el Perú.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES

PRIMERO. El presente estudio de diseño observacional, analítico y de casos y controles cumplió satisfactoriamente con el objetivo general de determinar los factores asociados a epilepsia refractaria en la población pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2019-2025.

SEGUNDO. Se determinó que las variables sociodemográficas, como el sexo, no ejercen un efecto significativo sobre la condición de refractariedad farmacológica. Sin embargo, la procedencia geográfica mostró una asociación inicial en el análisis bivariado, siendo los pacientes de provincias quienes presentaron mayor asociación estadísticamente significativa, hallazgo que sugiere la influencia de barreras de acceso a servicios especializados como factor de vulnerabilidad. En lo concerniente a los antecedentes clínicos, si bien el debut temprano de crisis y el antecedente de estatus epiléptico mostraron asociación estadística en el análisis crudo, fue la alta frecuencia de crisis al debut la que emergió como el predictor clínico de mayor magnitud y fuerza de asociación, correlativo a la mayor magnitud de efecto independiente en el modelo multivariado, constituyéndose en el predictor clínico más relevante dentro de las variables evaluadas.

TERCERO. Se logró establecer que la presencia de hallazgos anormales en neuroimagen (resonancia magnética o tomografía) constituye un factor pronóstico independiente para el desarrollo de epilepsia refractaria, validando la hipótesis de que las alteraciones estructurales cerebrales sustentan circuitos epileptogénicos resistentes a la terapia farmacológica. Por otro lado, aunque los hallazgos anormales en el electroencefalograma mostraron una asociación significativa en el análisis bivariado, esta variable perdió significancia estadística en el

modelo multivariado, lo que indica que su valor predictivo está mediado por la gravedad clínica y la etiología estructural subyacente.

CUARTO. Se confirmó que la presencia de comorbilidades genéticas y/o del neurodesarrollo (parálisis cerebral infantil, síndromes genéticos, trastornos del espectro autista) se asocia de manera independiente y contundente con la farmacorresistencia. Este resultado evidencia la estrecha relación bidireccional entre las alteraciones en la maduración cerebral y la gravedad del síndrome epiléptico, posicionando al neurodesarrollo como un eje central en la estratificación de riesgo.

QUINTO. El modelo de regresión logística binaria multivariada final identificó tres predictores independientes clave: la alta frecuencia de crisis, la presencia de comorbilidades del neurodesarrollo y los hallazgos anormales en neuroimagen. Asimismo, alcanzó una alta capacidad explicativa y una excelente capacidad discriminativa, permitiendo concluir que la severidad del cuadro clínico inicial, medida a través de la frecuencia de crisis, supera en peso predictivo a los factores etiológicos y paraclínicos en la determinación de la refractariedad en población pediátrica peruana.

CAPÍTULO VI: RECOMENDACIONES

Recomendaciones para la Práctica Clínica Asistencial

Se recomienda implementar protocolos de evaluación integral en el debut epiléptico que incluyan sistemáticamente la clasificación etiológica según criterios ILAE vigentes, neuroimagen con protocolo de epilepsia y evaluación del neurodesarrollo, permitiendo la identificación temprana de pacientes con perfil de alto riesgo de farmacoresistencia. Dado que la alta frecuencia de crisis constituyó el predictor más potente identificado (ORa: 90,91), se sugiere establecer como criterio de alarma la detección precoz de comorbilidades del neurodesarrollo mediante evaluaciones estandarizadas de desarrollo psicomotor y screening de trastornos del espectro autista permitirá un abordaje multidisciplinario que optimice no solo el control de crisis sino también el pronóstico funcional y la calidad de vida del paciente y su familia.

Recomendaciones para la Gestión Institucional

A nivel de la institución prestadora de servicios de salud, se recomienda la creación de una vía clínica institucional para epilepsia refractaria pediátrica que estandarice los criterios de derivación a cirugía de epilepsia, dieta cetogénica y neuromodulación, reduciendo la variabilidad en la práctica clínica y los tiempos de espera para terapias avanzadas. Considerando que la procedencia provincial se asoció con mayor riesgo de refractariedad, se sugiere fortalecer los mecanismos de telemedicina y consultas de enlace con hospitales de referencia regional, facilitando el acceso a evaluación neuropediátrica especializada para pacientes de zonas alejadas y reduciendo las brechas de continuidad asistencial que condicionan peor evolución. Asimismo, resulta imperativo implementar un registro institucional de epilepsia farmacoresistente bajo criterios ILAE 2010, que permita el seguimiento de indicadores de calidad, la monitorización de respuesta a terapias avanzadas y la generación de datos para investigación clínica local.

Recomendaciones para la Investigación Futura

Las líneas de investigación futura derivadas del presente estudio se orientan en múltiples direcciones complementarias. Se recomienda realizar estudios de cohorte prospectiva que validen el modelo predictivo identificado en otras poblaciones pediátricas peruanas y latinoamericanas, evaluando su capacidad discriminatoria mediante análisis de curvas ROC y calibración mediante gráficos de predicción-vs-observación. Resulta pertinente desarrollar estudios de genética clínica que caractericen el perfil de variantes en genes asociados a farmacorresistencia (SCN1A, ABCB1, CYP3A5) en la población mestiza peruana, permitiendo identificar subgrupos con susceptibilidad genética que podrían beneficiarse de terapias dirigidas. Adicionalmente, se sugiere implementar estudios de costo-efectividad que evalúen el impacto económico de la estratificación temprana de riesgo, cuantificando el ahorro potencial en hospitalizaciones por estatus epiléptico, polifarmacia inefectiva y años de vida perdidos por discapacidad.

6.4. Recomendaciones para Políticas de Salud

En el ámbito de las políticas públicas en salud, los hallazgos sustentan la necesidad de incluir la epilepsia refractaria pediátrica como condición de alta complejidad en los esquemas de financiamiento de EsSalud, garantizando la cobertura de procedimientos de alta tecnología como monitorización video-EEG prolongada, cirugía de epilepsia y dispositivos de neuromodulación. Se recomienda la elaboración de guías de práctica clínica nacionales adaptadas al contexto peruano que incorporen los predictores identificados como criterios de riesgo para la toma de decisiones terapéuticas. Finalmente, se sugiere promover la formación de unidades de epilepsia pediátrica multidisciplinarias en hospitales de referencia nacional, que integren neuropediatría, neurofisiología, neurocirugía, neuropsicología, nutrición y trabajo social, proporcionando un abordaje integral que responda a la complejidad biopsicosocial de esta condición.

La implementación de estas recomendaciones, sustentadas en evidencia científica local, tiene el potencial de transformar el abordaje de la epilepsia refractaria pediátrica en el Perú, transitando de un modelo reactivo basado en ensayo-error terapéutico hacia uno proactivo de medicina de precisión que anticipe el riesgo, optimice recursos y mejore el pronóstico funcional de los pacientes y su calidad de vida.

CAPÍTULO VII: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen Z, Brodie MJ, Ding D, Kwan P. Editorial: Epidemiology of epilepsy and seizures. *Front Epidemiol.* 2023 Aug 30;3:1273163. doi: 10.3389/fepid.2023.1273163. PMID: 38455942; PMCID: PMC10911047.
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Informe sobre la epilepsia en América Latina y el Caribe. Washington, D.C.: OPS; 2013. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52843>
3. Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, Abdulla F, Al Baradie R, Alonso Vanegas M, et al. Updated classification of epileptic seizures: Position paper of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2025 Jun;66(6):1804-1823. doi: 10.1111/epi.18338. Epub 2025 Apr 23. PMID: 40264351; PMCID: PMC12169392.
4. Beniczky S, Trinka E, Wirrell E, Specchio N, Cendes F, Helen Cross J. Updating the ILAE seizure classification. *Epilepsia.* 2025 Jun;66(6):1824-1826. doi: 10.1111/epi.18399. Epub 2025 Apr 22. PMID: 40264360.
5. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022 Jun;63(6):1398-1442. doi: 10.1111/epi.17241. Epub 2022 May 3. PMID: 35503717.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies in children, young people and adults: diagnosis and management. NICE Clinical Guidelines No. 217. London: NICE; 2025. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581165/>
7. Perucca E, Perucca P, White HS, Wirrell EC. Drug resistance in epilepsy. *Lancet Neurol.* 2023 Aug;22(8):723-734. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00151-5. Epub 2023 Jun 20. PMID: 37352888.

8. Auvin S, Galanopoulou AS, Moshé SL, Potschka H, Rocha L, Walker MC; TASK1 workgroup on drug-resistant epilepsy of the ILAE/AES Joint Translational Task Force. Revisiting the concept of drug-resistant epilepsy: A TASK1 report of the ILAE/AES Joint Translational Task Force. *Epilepsia*. 2023 Nov;64(11):2891-2908. doi: 10.1111/epi.17751. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37676719; PMCID: PMC10836613.
9. Guery D, Rheims S. Clinical Management of Drug Resistant Epilepsy: A Review on Current Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Jul 12;17:2229-2242. doi: 10.2147/NDT.S256699. PMID: 34285484; PMCID: PMC8286073.
10. Mesraoua B, Brigo F, Lattanzi S, Abou-Khalil B, Al Hail H, Asadi-Pooya AA. Drug-resistant epilepsy: Definition, pathophysiology, and management. *J Neurol Sci*. 2023 Sep 15;452:120766. doi: 10.1016/j.jns.2023.120766. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37597343.
11. Fonseca-Barriandos D, Frías-Soria CL, Pérez-Pérez D, Gómez-López R, Borroto Escuela DO, Rocha L. Drug-resistant epilepsy: Drug target hypothesis and beyond the receptors. *Epilepsia Open*. 2022 Aug;7 Suppl 1(Suppl 1):S23-S33. doi: 10.1002/epi4.12539. Epub 2021 Oct 22. PMID: 34542940; PMCID: PMC9340308.
12. Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs*. 2021 Sep;35(9):935-963. doi: 10.1007/s40263-021-00827-8. Epub 2021 Jun 18. Erratum in: *CNS Drugs*. 2021 Sep;35(9):1033-1034. doi: 10.1007/s40263-021-00853-6. PMID: 34145528; PMCID: PMC8408078.
13. Morita-Sherman M, Trink A, Kwan P, Ikeda A, Cho M, Hampel H. Precision medicine for epilepsy: challenges and perspectives for an optimized clinical care pathway. *Front Neurol*. 2025 Sep 11;16:1644835. doi: 10.3389/fneur.2025.1644835. PMID: 41018203; PMCID: PMC12460136.

14. Shi J, Xie J, Li Z, He X, Wei P, Sander JW, Zhao G. The Role of Neuroinflammation and Network Anomalies in Drug-Resistant Epilepsy. *Neurosci Bull.* 2025 May;41(5):881-905. doi: 10.1007/s12264-025-01348-w. Epub 2025 Feb 24. PMID: 39992353; PMCID: PMC12014895.
15. Bazhanova ED, Kozlov AA, Litovchenko AV. Mechanisms of Drug Resistance in the Pathogenesis of Epilepsy: Role of Neuroinflammation. A Literature Review. *Brain Sci.* 2021;11(5):663. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8161227/>
16. Andersen BM, Quintana FJ. Neuro-immune crosstalk in drug-resistant epilepsy. *Nat Neurosci.* 2022 Jul;25(7):843-844. doi: 10.1038/s41593-022-01112-7. PMID: 35739272.
17. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmschurst JM, Specchio N, Riney K, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022 Jun;63(6):1349-1397. doi: 10.1111/epi.17239. Epub 2022 May 3. PMID: 35503712.
18. Strzelczyk A, Schubert-Bast S. Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies. *CNS Drugs.* 2021 Jan;35(1):61-83. doi: 10.1007/s40263-020-00784-8. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33479851; PMCID: PMC7873005.
19. Riney K, Bogacz A, Somerville E, Hirsch E, Nabbout R, Scheffer IE, et al. International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia.* 2022 Jun;63(6):1443-1474. doi: 10.1111/epi.17240. Epub 2022 May 3. PMID: 35503725.
20. Urio OH, Kija E, Weckhuysen S, Makungu H, Naburi H. Drug resistant epilepsy and

- associated factors among children with epilepsies in tanzania: a cross-sectional study. *BMC Neurol.* 2024 Jan 2;24(1):8. doi: 10.1186/s12883-023-03508-9. PMID: 38166885; PMCID: PMC10759687.
21. Ayoub D, Jaafar F, Al-Hajje A, Salameh P, Jost J, Hmaimess G, Wazne J, Ismail-Fawaz Z, Sabbagh S, Boumediene F, Beydoun A. Predictors of drug-resistant epilepsy in childhood epilepsy syndromes: A subgroup analysis from a prospective cohort study. *Epilepsia.* 2024 Oct;65(10):2995-3009. doi: 10.1111/epi.18100. Epub 2024 Aug 16. PMID: 39150742.
 22. Paz KM, Saucedo-Acosta D, Álvarez DR, Durón R, Blanco A, Zúniga-Gutiérrez M, et al. Factores asociados a epilepsia farmacorresistente en niños atendidos en un hospital de referencia nacional. *Rev Méd Hondur.* 2023;91(1):38–45. doi: 10.5377/rmh.v91i1.16332.
 23. Nugroho RA, Gunawan PI, Utomo B. Risk factors for drug-resistant epilepsy (DRE) in children and a model to predict development of DRE. *Rom J Neurol.* 2023;22(1):5–10. doi: 10.37897/RJN.2023.1.1.
 24. Geng H, Chen X. Development and validation of a nomogram for the early prediction of drug resistance in children with epilepsy. *Front Pediatr.* 2022 Aug 30;10:905177. doi: 10.3389/fped.2022.905177. PMID: 36110106; PMCID: PMC9468368.
 25. Karaoğlu P, Yaş U, Polat Aİ, Ayanoglu M, Hız S. Clinical predictors of drug-resistant epilepsy in children. *Turk J Med Sci.* 2021 Jun 28;51(3):1249-1252. doi: 10.3906/sag-2010-27. PMID: 33600098; PMCID: PMC8283437.
 26. Delgado Ríos JC. Factores asociados a epilepsia refractaria en el Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, julio 2009 – junio 2014 [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017. Disponible en: <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/6122>

27. Alatrística García OE. Factores asociados a epilepsia refractaria en pacientes de 2 hospitales – MINSA de la ciudad de Cusco, periodo 2021-2024 [Tesis]. Cusco: Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco; 2025. Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12918/10674>
28. Iglesias-Rodríguez M, Navarro-Abia V, Barbadillo-Mariscal B, Gil-Calderón FJ, Gonzalo-San Esteban A, Mañaricua-Arnaiz A, Tejero-Pastor L, Conejo-Moreno D. Características de los pacientes con epilepsia refractaria en un hospital de tercer nivel [Characteristics of patients with drug-resistant epilepsy in a tertiary hospital]. *Rev Neurol*. 2024 Nov 16;79(10):273-277. Spanish. doi: 10.33588/rn.7910.2024321. PMID: 39540379; PMCID: PMC11605899.
29. Wong M, Bordey A, Danzer SC. mTOR in Acquired and Genetic Models of Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Vezzani A, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 5th ed. New York: Oxford University Press; 2024. Chapter 4. PMID: 39637117.
30. Culminas E, Gochioco DC, Villaluz MM. Risk factors for drug-resistant epilepsy among pediatric patients in a single medical center in the Philippines. *J Neurol Sci*. 2023;452:121516. doi: 10.1016/j.jns.2023.121515.
31. Feroze N, Karim T, Ostojic K, McIntyre S, Barnes EH, Lee BC; Cerebral Palsy Alliance study group; Dale RC, Gill D, Kothur K. Clinical features associated with epilepsy occurrence, resolution, and drug resistance in children with cerebral palsy: A population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 2024 Jun;66(6):793-803. doi: 10.1111/dmcn.15807. Epub 2023 Dec 7. PMID: 38059324.
32. Mohammadzadeh P, Nazarbaghi S. The prevalence of drug-resistant-epilepsy and its associated factors in patients with epilepsy. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022 Feb;213:107086. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.107086. Epub 2021 Dec 7. PMID: 35063723.

33. Scheffer IE, Zuberi SM, Mefford HC, et al. Developmental and epileptic encephalopathies. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10:61. doi: 10.1038/s41572-024-00546-6.
34. Chang YT, Hong SY, Lin WD, Lin CH, Lin SS, Tsai FJ, Chou IC. Genetic Testing in Children with Developmental and Epileptic Encephalopathies: A Review of Advances in Epilepsy Genomics. *Children (Basel)*. 2023 Mar 15;10(3):556. doi: 10.3390/children10030556. PMID: 36980114; PMCID: PMC10047509.
35. Boff M, Xavier F, Diz F, Gonçalves J, Ferreira L, Zambeli J, et al. mTORopathies in Epilepsy and Neurodevelopmental Disorders: The Future of Therapeutics and the Role of Gene Editing. *Cells*. 2025 Apr 30;14(9):662. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/14/9/662>
36. Splitkova B, Mackova K, Koblizek M, Holubova Z, Kyncl M, Bukacova K, et al. A new perspective on drug-resistant epilepsy in children with focal cortical dysplasia type 1: From challenge to favorable outcome. *Epilepsia*. 2025 Mar;66(3):632-647. doi: 10.1111/epi.18237. Epub 2024 Dec 26. PMID: 39724384; PMCID: PMC11908667.
37. Aronica E, Specchio N, Luinenburg MJ, Curatolo P. Epileptogenesis in tuberous sclerosis complex-related developmental and epileptic encephalopathy. *Brain*. 2023 Jul 3;146(7):2694-2710. doi: 10.1093/brain/awad048. PMID: 36806388; PMCID: PMC10316778.
38. Cohen NT, McGoldrick PE, Wolf DS, Ganesan S, Karia S, O'Neill BR, et al. Prevalence and Risk Factors for Pharmacoresistance in Children With Focal Cortical Dysplasia-Related Epilepsy. *Neurology*. 2022;99(18):e2006-13. doi: 10.1212/WNL.0000000000201267.
39. Chang P, Xie H, Illapani VSP, You X, Anwar T, Pasupuleti A, Vu TA, Vezina LG, Gholipour T, Oluigbo CO, Zhang A, Gaillard WD, Cohen NT. Focal to bilateral

- tonic-clonic seizures predict pharmacoresistance in focal cortical dysplasia-related epilepsy. *Epilepsia*. 2023 Sep;64(9):2434-2442. doi: 10.1111/epi.17700. Epub 2023 Jul 7. PMID: 37349955; PMCID: PMC10529443.
40. Sanders M, Ebel M, Chari A, Fleumer M, Vasilica A, Eriksson M, et al. What determines the timing of epilepsy surgery in children with cortical malformations and low-grade epilepsy-associated tumors? *Epilepsia Open*. 2025 Oct;10(5):1345-1352. doi: 10.1002/epi4.70074. Epub 2025 Aug 6.
 41. Mayer F, et al. Seizure outcomes after pediatric brain tumor surgery: the impact of timing and extent of resection. *Pediatr Neurol*. 2025. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2025.06.021.
 42. Buckingham SC, Robel S. Glutamate and tumor-associated epilepsy: glial cell dysfunction in the peritumoral environment. *Neurochem Int*. 2013 Dec;63(7):696-701. doi: 10.1016/j.neuint.2013.01.027. Epub 2013 Feb 4.
 43. Mousavi SF, Hasanpour K, Nazarzadeh M, Adli A, Bazghandi MS, Asadi A, Rad A, Gholami O. ABCG2, SCN1A and CYP3A5 genes polymorphism and drug-resistant epilepsy in children: A case-control study. *Seizure*. 2022 Apr;97:58-62. doi: 10.1016/j.seizure.2022.03.009. Epub 2022 Mar 12. PMID: 35338956.
 44. Yildiz EP, Gunes D, Bektas G, Aksu Uzunhan T, Tatli B, Caliskan M, Aydinli N, Ozmen M. Predictive factors of drug-resistant epilepsy in children presenting under 2 years of age: experience of a tertiary center in Turkey. *Acta Neurol Belg*. 2018 Mar;118(1):71-75. doi: 10.1007/s13760-017-0850-3. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29063291.
 45. Guerrini R, Conti V, Mantegazza M, Balestrini S, Galanopoulou AS, Benfenati F. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiol Rev*. 2023 Jan 1;103(1):433-513. doi: 10.1152/physrev.00063.2021. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35951482; PMCID:

PMC9576177.

46. Abokrysha NT, Taha N, Shamloul R, Elsayed S, Osama W, Hatem G. Clinical, radiological and electrophysiological predictors for drug-resistant epilepsy. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg.* 2023;59(1):44. doi: 10.1186/s41983-023-00647-1. Epub 2023 Mar 29. PMID: 37009468; PMCID: PMC10052302.
47. Lin CH, Chou IC, Hong SY. Genetic factors and the risk of drug-resistant epilepsy in young children with epilepsy and neurodevelopment disability: A prospective study and updated meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Mar 26;100(12):e25277. doi: 10.1097/MD.00000000000025277. PMID: 33761731; PMCID: PMC8049163.
48. Otiniano-Sifuentes R, Márquez-Dextre E, Guillén-Ponce E, Arévalo-López J, Alva-Díaz C. Características clínicas de los niños con epilepsia farmacorresistente atendidos en un hospital nacional de Lima, Perú. *Rev Neuropsiquiatr.* 2015;78(2):67-75. doi: 10.20453/rnp.v78i2.2460.
49. Tedrus GMAS, Silva JFCPD, Barros GS. The impact of COVID-19 on patients with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021 Apr;79(4):310-314. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2020-0517. PMID: 33681882; PMCID: PMC9231454.
50. Wang S, Perucca E, Berkovic SF, Perucca P. Precision therapies for genetic epilepsies in 2025: Promises and pitfalls. *Epilepsia Open.* 2025. doi: 10.1002/epi4.70065.
51. Wang S, Perucca E, Berkovic SF, Perucca P. Precision therapies for genetic epilepsies in 2025: Promises and pitfalls. *Epilepsia Open.* 2025 May 24. doi: 10.1002/epi4.70065. Epub ahead of print. PMID: 40411479.
52. Krey I, Platzer K, Esterhuizen A, Berkovic S, Helbig I, Hildebrand MS, et al. Current practice in diagnostic genetic testing of the epilepsies. *Epileptic Disord.* 2022 Oct 1;24(5):765-786. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1684/epd.2022.1448>

ANEXO N° 01

MATRIZ DE CONSISTENCIA

AUTORA: Yadira Isabella Cabanillas Aguilar

TÍTULO: FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2019 A 2025							
PROBLEMAS GENERAL:	OBJETIVOS	HIPÓTESIS		VARIABLES E INDICADORES			
				DIMENSIONES	INDICADORES	ÍTEMS	ESCALA DE VALORES
	OBJETIVO GENERAL:	HIPÓTESIS ALTERNA (H1):	VARIABLE DEPENDIENTE:				
¿Cuáles son los factores sociodemográficos, clínicos, etiológicos y neurofisiológicos asociados a la epilepsia refractaria en la población pediátrica atendida en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2019-2025?	Determinar los factores asociados a epilepsia refractaria en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins durante el periodo 2019 a 2025, mediante análisis bivariado y regresión logística multivariada.	Existen factores sociodemográficos, clínicos (edad inicio, estatus), etiológicos (lesiones estructurales) y neurofisiológicos asociados significativamente a la epilepsia refractaria en la población de estudio.	EPILEPSIA REFRACTARIA (Desenlace)	Clínica / Farmacológica	Cumplimiento del criterio ILAE (2010): Falla de ≥ 2 esquemas de fármacos anticrisis.	1. Sí (Caso: Refractario) 0. No (Control: Farmacosensible)	Nominal (Dicotómica)
PROBLEMAS ESPECÍFICOS	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	HIPÓTESIS NULA (H0):	VARIABLE DEPENDIENTE:				
PE1. ¿Cuál es la asociación entre las características sociodemográficas y los antecedentes clínicos con el desarrollo de epilepsia refractaria?	OE1. Estimar la asociación entre características sociodemográficas y antecedentes clínicos con epilepsia refractaria.	No existen factores asociados significativamente a la epilepsia refractaria; las diferencias observadas se deben al azar.	VARIABLE INDEPENDIENTE 1: EDAD DE INICIO DE CRISIS (Factor Clínico)	Clínica / Temporal	Edad cronológica en meses al momento de la primera crisis.	1. < 12 meses (Riesgo) 0. ≥ 12 meses	Nominal (Dicotómica)
PE2. ¿Cuál es la relación entre los hallazgos de neuroimagen y el patrón electroencefalográfico con la refractariedad farmacológica?	OE2. Determinar la asociación entre hallazgos de neuroimagen y patrón electroencefalográfico con refractariedad farmacológica.		VARIABLE INDEPENDIENTE 2: ESTATUS EPILEPTICO (Factor de Severidad)	Clínica / Severidad	Antecedente de crisis prolongada (>5 min) o ingreso por estatus.	1. Sí 0. No	Nominal (Dicotómica)
PE3. ¿En qué medida las comorbilidades del neurodesarrollo se asocian con el diagnóstico de epilepsia refractaria?	OE3. Evaluar la asociación entre comorbilidades del neurodesarrollo y epilepsia refractaria.		VARIABLE INDEPENDIENTE 3: HALLAZGOS EN NEUROIMAGEN (Factor Etiológico)	Etiológica / Estructural	Resultado del informe oficial de Resonancia Magnética (RM).	0. Normal 1. Displasia Cortical 2. Esclerosis Mesial 3. Secuela (Gliosis) 4. Otros	Nominal (Politémica)
PE4. ¿Cuáles son los factores que se asocian de forma independiente a la epilepsia refractaria mediante un modelo multivariado?	OE4. Identificar los factores independientemente asociados mediante modelo de regresión logística binaria.		VARIABLE INDEPENDIENTE 4: HALLAZGOS EEG y/o VEEG (Factor Neurofisiológico)	Neurofisiológica	Patrón de actividad eléctrica en el último EEG y/o VEEG interictal.	0. Normal 1. Lentitud difusa 2. Descargas Focales 3. Descargas Generalizadas 4. Descargas Multifocales	Nominal (Politémica)
			VARIABLE INTERVINIENTE 1: COMORBILIDAD	Clínica / Comorbilidad	Diagnóstico concurrente (ej. Parálisis Cerebral, Retraso).	1. Sí 0. No	Nominal (Dicotómica)

			DEL NEURODESARROLLO (Factor Confusor)				
			VARIABLES DE CARACTERIZACIÓN: N: EDAD ACTUAL Y SEXO	Sociodemográfica	Datos de filiación.	- Edad: Años cumplidos. - Sexo: 1. Masc / 2. Fem	Razón / Nominal

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	POBLACIÓN Y MUESTRA	TÉCNICAS E INSTRUMENTOS	MÉTODO DE ANÁLISIS DE DATOS
Enfoque: Cuantitativo. Tipo: Básica (Teórica/Pura). Nivel: Explicativo (Analítico/Asociativo). Diseño Específico: Observacional, Analítico, Retrospectivo y de Casos y Controles no emparejados.	Población: Pacientes pediátricos (< 16 años) con diagnóstico confirmado de epilepsia (CIE-10 G40) atendidos en el Servicio de Neuropediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) durante el periodo 2019-2025. Muestra: - Casos: Muestreo Censal (No probabilístico) de todos los pacientes accesibles con epilepsia refractaria. - Controles: Selección aleatoria simple (Probabilístico) de pacientes farmacosenesibles. Tamaño Muestral: 244 participantes en total: - 81 Casos - 163 Controles Calculado con software G*Power 3.1.9.7 (Potencia: 80%, Confianza: 95%, Razón 1:2, OR esperado: 2.5).	Técnica: Revisión Documental de fuentes secundarias, basada en la extracción de datos de Historias Clínicas Electrónicas y reportes de servicios auxiliares (Neuroimagen y Neurofisiología). Instrumento: Ficha de Recolección de Datos ad hoc, estructurada en dimensiones sociodemográficas, clínicas y paraclínicas. Validación: Juicio de 3 Expertos (Neurólogo, Metodólogo, Epidemiólogo) con coeficiente V de Aiken > 0.85. Confiabilidad: Prueba piloto con 15 historias clínicas y cálculo del índice Kappa de Cohen para asegurar reproducibilidad inter-observador.	Software: Procesamiento estadístico en SPSS versión 29.0. Estadística Descriptiva: - Variables Cualitativas: Frecuencias absolutas (n) y relativas (%). - Variables Cuantitativas: Mediana y Rango Intercuartílico (RIC) o Media $\pm$ Desviación Estándar (previa prueba de normalidad Shapiro-Wilk). Estadística Inferencial (Analítica): - Bivariado: Prueba de Chi-cuadrado de Pearson (X^2) o Test Exacto de Fisher para asociación de variables categóricas. Cálculo del Odds Ratio (OR) Crudo con IC95%. - Multivariado: Regresión Logística Binaria (Método Enter) para el control de confusores y obtención del Odds Ratio Ajustado (ORa).

ANEXO N°02

ANEXO A: CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

El tamaño muestral se calculó para un estudio de casos y controles no pareado, con el objetivo de evaluar la asociación entre factores clínicos, etiológicos, neurofisiológicos y la epilepsia farmacorresistente.

Los parámetros de cálculo se obtuvieron del estudio de Paz et al. (25):

- Razón controles:casos = 2:1
- Proporción de controles expuestos = 39,5%
- Proporción de casos expuestos = 79% (correspondiente a un OR de 2,78).

Se consideró un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0,05$) y una potencia estadística del 90% ($\beta = 0,10$), aplicando la fórmula de Fleiss basada en la prueba Z para comparación de dos proporciones independientes, con hipótesis bilateral. El cálculo inicial arrojó un mínimo de 76 casos y 152 controles (total 228). Se aplicó un incremento del 10% para compensar posibles pérdidas de información, estableciendo el tamaño mínimo definitivo en 84 casos y 168 controles (total 252 participantes). El cálculo se ejecutó utilizando el programa EPIDAT versión 4.2.

Cálculo de tamaño muestral:

[6] Tamaños de muestra. Estudios de casos y controles. Grupos independientes:

Datos:

Proporción de casos expuestos:	62,009%
Proporción de controles expuestos:	39,500%
Odds ratio a detectar:	2,500
Número de controles por caso:	2
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Casos	Controles	Total
90,0	76	152	228

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

Fuente: Software EPIDAT Versión 4.2.

ANEXO B: ANÁLISIS DE POTENCIA ESTADÍSTICA POST-HOC

La muestra recolectada (n=303) presentó una razón casos:controles de 1:1,89, difiriendo mínimamente de la razón planificada de 1:2. Para garantizar que esta variación (5,5%) no comprometía la validez del estudio, se realizó un análisis *post-hoc*.

Según Hulley et al. (59), se aceptan proporciones entre 1:1 y 1:4 como válidas. Además, los modelos de regresión logística binaria utilizados en el análisis multivariado ajustan automáticamente estas ponderaciones. Como se observa en la Tabla 1, la potencia estadística superó el 99% y la eficiencia estadística relativa fue del 123,1%, permitiendo detectar un OR mínimo de 1,98.

Tabla 1. Comparación de parámetros muestrales planeados vs. obtenidos

Parámetro	Valor Planeado	Valor Obtenido
Tamaño muestral total	252	303 (+20%)
Casos (n)	84	105
Controles (n)	168	198
Razón casos:controles	1:2,00	1:1,89
Potencia estadística calculada	90,0%	>99,0%
OR mínimo detectable (80% potencia)	2,13	1,98
Eficiencia estadística relativa	100%	123,1%

ANEXO N° 03

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

PROYECTO: "FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2019 A 2025"

INSTRUCCIONES:

- Llenar una ficha por cada paciente seleccionado.
- Marcar con una "X" la opción correspondiente o completar con letra clara en los espacios punteados.

SECCIÓN I: DATOS DE IDENTIFICACIÓN Y CONTROL

1.1. FICHA N°:

1.3 FECHA DE RECOLECCIÓN:

1.2. HISTORIA CLÍNICA N°:

SECCIÓN II: DATOS GENERALES DEL MENOR

2.1. Edad actual del niño(a)	____ años ____ meses
2.2. Sexo del menor	☐ Masculino ☐ Femenino
2.3. Procedencia	☐ Lima/Callao ☐ Provincias

SECCIÓN III: DATOS DE ANTECEDENTES FAMILIARES DEL PACIENTE

3.1. ¿El niño(a) tiene algún familiar que diagnóstico de epilepsia?	☐ Sí ☐ No *Si marcó NO, pasar a la pregunta 3.2 *Si marcó SÍ, pasar a la pregunta 3.3
3.2. ¿El niño(a) tiene algún familiar con antecedente de crisis epiléptica de única presentación?	☐ Sí ☐ No
3.3. ¿Qué parentesco tiene el paciente con el familiar que presenta el diagnóstico de epilepsia	☐ Padre ☐ Madre ☐ Hermano(a)

o antecedente de crisis epiléptica?	☐ Otro: Especifique:
-------------------------------------	---

SECCIÓN IV: DATOS DE ANTECEDENTES PATOLÓGICOS DEL PACIENTE

ANTECEDENTES PERINATALES	
4.1. Datos generales de nacimiento del paciente: Edad gestacional, tipo de parto (motivo), complicaciones intraparto, etc.	
4.2. ¿El niño(a) presentó asfixia/hipoxia perinatal?	☐ Sí ☐ No *Si contestó SÍ, pase a la pregunta 4.3
4.3. ¿Desarrolló complicaciones debido a ello?	☐ Sí ☐ No
4.3. ¿Qué complicaciones presenta?	☐ Motoras: Parálisis cerebral ☐ Sensoriales: Pérdida auditiva, discapacidad visual, etc. ☐ Cognitivas: Alteración en memoria/atención, bajo rendimiento académico. ☐ Conductuales: Explosividad/Irritabilidad, etc. ☐ Neuropsiquiátricas ☐ Neurodesarrollo: Espectro autista
ANTECEDENTES POST-NATALES	
4.3. Describa patologías médicas diagnosticadas	
4.4 Síndrome genético o dismórfico asociado	☐ Sí: ☐ Genético confirmado ☐ Dismórfico / sospecha clínica ☐ No Si marcó SÍ: Especificar (si consta en HC): _____

SECCIÓN V: DATOS DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS DEL PACIENTE

Se pueden marcar varias opciones en el caso de crisis epiléptica.

Esta información se tomará de la Historia Clínica.

5.1. ¿A qué edad tuvo su primera crisis epiléptica?	☐ Neonatal: 0 a 28 días ☐ Lactante (Infante): 29 días a < 2 años ☐ Pre-escolar: 2 a 5 años 11 meses ☐ Escolar: 6 a 11 años Adolescente: 12 a 17 años [
5.2. ¿A qué edad recibió diagnóstico definitivo de epilepsia o síndrome epiléptico?	☐ Neonatal: 0 a 28 días ☐ Lactante (Infante): 29 días a < 2 años ☐ Pre-escolar: 2 a 5 años 11 meses ☐ Escolar: 6 a 11 años ☐ Adolescente: 12 a 17 años

5.3. Tipo de crisis epiléptica AL DEBUT ¿Con qué tipo de crisis epiléptica inició la enfermedad? (Marcar una sola opción, según primera descripción clínica documentada)	☐ A. INICIO FOCAL ☐ Focal motora: (Incluye las antiguas <i>simples motoras y complejas con automatismos</i>). ☐ Focal no motora: (Incluye las antiguas <i>simples sensitivas, sensoriales y autonómicas</i>). ☐ Focal con evolución a tónico-clónica bilateral ☐ B. INICIO GENERALIZADO ☐ Motoras: (Tónico-clónica, tónica, clónica, mioclónica, atónica). ☐ No motoras (Ausencias): (Típicas, atípicas). ☐ C. INICIO DESCONOCIDO / NO CLASIFICABLE ☐ D. ESPASMOS EPILÉPTICOS  Clasificación basada en ILAE.
---	---

5.4. Tipo de crisis DURANTE LA EVOLUCIÓN Durante el curso de la enfermedad, el paciente ha presentado: (Puede marcar más de una opción)	☐ A. INICIO FOCAL ☐ Focal motora ☐ Focal no motor ☐ Focal con evolución a tónico-clónica bilateral ☐ B. INICIO GENERALIZADO ☐ Motoras ☐ No motoras (Ausencias) ☐ C. INICIO DESCONOCIDO / NO CLASIFICABLE ☐ D. ESPASMOS EPILEPTICOS
5.5. Cambios en el patrón de crisis a lo largo del tiempo Comparado con el debut, el patrón de crisis del paciente: (Marcar una sola opción)	☐ Se mantuvo similar ☐ Se modificó (cambio de tipo de crisis) ☐ Progresó (aparición de múltiples tipos de crisis)
5.6. Antecedente de estatus epiléptico	
5.6.1. ¿El paciente ha presentado estatus epiléptico? (Crisis epiléptica $\geq$ 5 minutos o crisis repetidas sin recuperación de conciencia)	☐ Sí ☐ No
5.6.2. Tipo de estatus (si aplica):	☐ Convulsivo ☐ No convulsivo ☐ Refractario / superrefractario
5.6.3. Momento de presentación:	☐ Al inicio de la enfermedad ☐ Durante la evolución ☐ En ambos momentos

5.7.. Frecuencia basal de crisis (previo al diagnóstico definitivo):	☐ Baja: Menos de 1 crisis al mes (esporádicas) ☐ Intermedia: 2 a 3 por mes o hasta 3 por semana ☐ Alta: $\geq$ 1 semana ☐ Muy alta: Diarias *Si marcó ALTA, pasar a la pregunta 5.8.
--	--

5.8. ¿Cuál era el intervalo más largo que pasaba el paciente sin crisis?

SECCIÓN VI: DATOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ACTUAL

Esta información se tomará de la Historia Clínica.

6.1. Respuesta al PRIMER Esquema de Tratamiento (Fármaco 1):

Fármaco utilizado: _____

Respuesta clínica:

☐ Respuesta adecuada

(Reducción ≥ 50 % de la frecuencia de crisis o desaparición transitoria)

☐ Respuesta inadecuada / Falla terapéutica

(Reducción < 50 % o persistencia de crisis)

☐ Suspensión por efectos adversos

Nota: La respuesta se evaluó durante el seguimiento clínico posterior al inicio del fármaco.

6.2. Respuesta al SEGUNDO Esquema de Tratamiento (Fármaco 2 o Combinación)

Fármaco añadido o esquema utilizado: _____

Respuesta clínica al segundo FAC o combinación:

☐ Respuesta adecuada

☐ Respuesta inadecuada / Falla terapéutica

☐ Suspensión por efectos adversos

6.3. Libertad de crisis epilépticas durante el tratamiento

Según criterio clínico (consenso):

Ausencia total de crisis durante ≥ 12 meses o ≥ 3 veces el intervalo intercrisis más prolongado previo al tratamiento, el que sea mayor.

☐ Sí (cumple criterio de libertad de crisis)

☐ No (no cumple criterio)

Tiempo documentado sin crisis: _____ meses

6.4. Clasificación del paciente	☐ Epilepsia farmacorresistente: Fracaso de ≥ 2 FAC adecuados y no libertad de crisis ☐ Epilepsia farmacosensible: Logra libertad de crisis según criterio
--	--

SECCIÓN VII: EXÁMENES DIAGNÓSTICOS AUXILIARES

7.1. Hallazgos electroencefalográficos (EEG Y/O VEEG)	
7.1.1. ¿El paciente cuenta con EEG registrado?	☐ Sí ☐ No (Si No , pasar a Neuroimagen)
7.1.2. Resultado del EEG predominante (Marcar una sola opción, según informe más representativo)	☐ Normal ☐ Anormal epileptiforme ☐ Anormal no epileptiforme *Si fue anormal; pasar a pregunta 7.1.3.
7.1.3. Tipo de alteración electroencefalográfica	☐ Descargas epileptiformes focales ☐ Descargas epileptiformes generalizadas ☐ Actividad epileptiforme multifocal ☐ Lentificación focal ☐ Lentificación difusa
7.1.4. ¿El paciente cuenta con EEG registrado?	☐ Sí ☐ No (Si No , pasar a Neuroimagen)
7.1.5. Resultado del VEEG predominante (Marcar una sola opción, según informe más representativo)	☐ Normal ☐ Anormal epileptiforme ☐ Anormal no epileptiforme *Si fue anormal; pasar a pregunta 7.1.6.
7.1.6. Tipo de alteración el VEEG	☐ Actividad epileptiforme interictal ☐ Lentificación del ritmo de fondo ☐ Alteración focal no epileptiforme ☐ Patrón epileptiforme activado por el sueño ☐ Registro ictal en VEEG: Crisis electroclínica captada durante el estudio ☐ Otro patrón anormal

7.7.7. Correlación electroclínica	☐ Concordante con tipo de crisis ☐ No concordante ☐ No evaluable
--	---

7.2. Hallazgos en neuroimagen (Resonancia Magnética Cerebral)	
7.2.1. ¿El paciente cuenta con Resonancia Magnética registrada?	☐ Sí ☐ No (Si No , terminar ficha)
7.2.2. Resultado de la RM cerebral	☐ Normal ☐ Anormal *Si fue anormal; pasar a pregunta 7.2.3.
7.2.3. Tipo de lesión estructural identificada	☐ Displasia cortical focal ☐ Malformación del desarrollo cortical (no DCF) ☐ Esclerosis hipocampal ☐ Lesión postinfecciosa ☐ Lesión postisquémica / hipóxico-isquémica ☐ Tumoral ☐ Calcificaciones ☐ Otras (especificar): _____
7.3. ¿Se identifica una causa estructural de epilepsia en la RM cerebral?	☐ Sí ☐ No

ANEXO N° 04: VALIDEZ DE CONTENIDO DEL INSTRUMENTO

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DEL INSTRUMENTO

INSTRUMENTO: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

N°	DIMENSIONES / ÍTEMS DEL INSTRUMENTO	Pertinencia	Relevancia	Claridad	Sugerencias
	SECCIÓN I Y II: Datos Generales y Sociodemográficos	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
1	Edad actual	Sí	Sí	Sí	
2	Sexo	Sí	Sí	Sí	
3	Procedencia	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN III: Antecedentes Familiares del Paciente	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
4	Familiar con diagnóstico de Epilepsia	Sí	Sí	Sí	
5	Familiar con antecedente de crisis epiléptica sin diagnóstico	Sí	Sí	Sí	
6	Grado de parentesco con paciente	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN IV: Antecedentes patológicos del paciente				Ninguna.
7	Antecedente de Asfixia/Hipoxia Perinatal	Sí	Sí	Sí	
8	Presencia de complicaciones a largo plazo por asfixia/hipoxia perinatal	Sí	Sí	Sí	
9	Tipo de complicación/comorbilidad (Motora, cognitiva, neurodesarrollo, etc).	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN V: Datos de crisis epilépticas de paciente				Ninguna.
10	Edad de primer episodio de crisis epiléptica	Sí	Sí	Sí	

11	Edad al recibir diagnóstico definitivo	Sí	Sí	Sí	
12	Tipos de crisis al debut y durante evolución de enfermedad	Sí	Sí	Sí	
13	Cambios en el patrón de crisis a lo largo del tiempo	Sí	Sí	Sí	
14	Antecedente de estatus epiléptico	Sí	Sí	Sí	
15	Frecuencia de crisis al debut	Sí	Sí	Sí	
16	Intervalo intercrisis	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN VI: Datos del tratamiento farmacológico	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
17	Respuesta al PRIMER esquema de tratamiento (FÁRMACO 1)	Sí	Sí	Sí	
18	Respuesta al SEGUNDO Esquema de Tratamiento (Fármaco 2 o Combinación)	Sí	Sí	Sí	
19	Valoración de libertad de crisis epilépticas durante tratamiento	Sí	Sí	Sí	
20	Clasificación final de paciente (refractaria o farmacosensible)	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN VII: Exámenes diagnóstico auxiliares	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
21	Hallazgos en Electroencefalograma (EEG)	Sí	Sí	Sí	
22	Hallazgos en Electroencefalograma (VEEG)				
23	Hallazgos en Neuroimagen (Resonancia Magnética)	Sí	Sí	Sí	

Observaciones:

Ninguna.

.....
.....
.....

Opinión de aplicabilidad:

☒ Aplicable

☐ Aplicable después de corregir

☐ No aplicable

Apellidos y nombres del juez validador (Dr./Mg.): Delgado Salinas, Armin Heli

DNI: 29420448

Especialidad: Neurología / Pediatría / Metodología / Salud Pública

Fecha: 03 / 02 / 2026



Dr. Armin Heli Delgado Salinas
Neurólogo Pediatra del Departamento de Pediatría Especializada
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DEL INSTRUMENTO

INSTRUMENTO: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nº	DIMENSIONES / ÍTEMS DEL INSTRUMENTO	Pertinencia	Relevancia	Claridad	Sugerencias
	SECCIÓN I Y II: Datos Generales y Sociodemográficos	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
1	Edad actual	Sí	Sí	Sí	
2	Sexo	Sí	Sí	Sí	
3	Procedencia	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN III: Antecedentes Familiares del Paciente	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
4	Familiar con diagnóstico de Epilepsia	Sí	Sí	Sí	
5	Familiar con antecedente de crisis epiléptica sin diagnóstico	Sí	Sí	Sí	
6	Grado de parentesco con paciente	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN IV: Antecedentes patológicos del paciente				Ninguna.
7	Antecedente de Asfixia/Hipoxia Perinatal	Sí	Sí	Sí	
8	Presencia de complicaciones a largo plazo por asfixia/hipoxia perinatal	Sí	Sí	Sí	
9	Tipo de complicación/comorbilidad (Motora, cognitiva, neurodesarrollo, etc).	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN V: Datos de crisis epilépticas de paciente				Ninguna.
10	Edad de primer episodio de crisis epiléptica	Sí	Sí	Sí	

11	Edad al recibir diagnóstico definitivo	Sí	Sí	Sí	
12	Tipos de crisis al debut y durante evolución de enfermedad	Sí	Sí	Sí	
13	Cambios en el patrón de crisis a lo largo del tiempo	Sí	Sí	Sí	
14	Antecedente de estatus epiléptico	Sí	Sí	Sí	
15	Frecuencia de crisis al debut	Sí	Sí	No	Observación.
16	Intervalo intercrisis	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN VI: Datos del tratamiento farmacológico	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
17	Respuesta al PRIMER esquema de tratamiento (FÁRMACO 1)	Sí	Sí	Sí	
18	Respuesta al SEGUNDO Esquema de Tratamiento (Fármaco 2 o Combinación)	Sí	Sí	Sí	
19	Valoración de libertad de crisis epilépticas durante tratamiento	Sí	Sí	Sí	
20	Clasificación final de paciente (refractaria o farmacosensible)	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN VII: Exámenes diagnóstico auxiliares	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
21	Hallazgos en Electroencefalograma (EEG)	Sí	Sí	Sí	
22	Hallazgos en Electroencefalograma (VEEG)				
23	Hallazgos en Neuroimagen (Resonancia Magnética)	Sí	Sí	Sí	

Observaciones:

Se sugiere corregir ítem de 'Frecuencia de crisis al debut' por 'Frecuencia de crisis previo a diagnóstico definitivo'

.....

Opinión de aplicabilidad:

☒ Aplicable

☐ Aplicable después de corregir

☐ No aplicable

Apellidos y nombres del juez validador (Dr./Mg.): Dr. Danny Asparrín Ramos

DNI: 45242964

Especialidad: Neurología / Pediatría / Metodología / Salud Pública

Fecha: 28 / Enero / 2026



Dr. Danny Asparrín Ramos
Pediatra del Departamento de Pediatría Clínica
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DEL INSTRUMENTO

INSTRUMENTO: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nº	DIMENSIONES / ÍTEMS DEL INSTRUMENTO	Pertinencia	Relevancia	Claridad	Sugerencias
	SECCIÓN I Y II: Datos Generales y Sociodemográficos	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
1	Edad actual	Sí	Sí	Sí	
2	Sexo	Sí	Sí	Sí	
3	Procedencia	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN III: Antecedentes Familiares del Paciente	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
4	Familiar con diagnóstico de Epilepsia	Sí	Sí	Sí	
5	Familiar con antecedente de crisis epiléptica sin diagnóstico	Sí	Sí	Sí	
6	Grado de parentesco con paciente	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN IV: Antecedentes patológicos del paciente				Ninguna.
7	Antecedente de Asfixia/Hipoxia Perinatal	Sí	Sí	Sí	
8	Presencia de complicaciones a largo plazo por asfixia/hipoxia perinatal	Sí	Sí	Sí	
9	Tipo de complicación/comorbilidad (Motora, cognitiva, neurodesarrollo, etc).	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN V: Datos de crisis epilépticas de paciente				Ninguna.

10	Edad de primer episodio de crisis epiléptica	Sí	Sí	Sí	
11	Edad al recibir diagnóstico definitivo	Sí	Sí	Sí	
12	Tipos de crisis al debut y durante evolución de enfermedad	Sí	Sí	Sí	
13	Cambios en el patrón de crisis a lo largo del tiempo	Sí	Sí	Sí	
14	Antecedente de estatus epiléptico	Sí	Sí	Sí	
15	Frecuencia de crisis previo a diagnóstico definitivo	Sí	Sí	Sí	
16	Intervalo intercrisis	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN VI: Datos del tratamiento farmacológico	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
17	Respuesta al PRIMER esquema de tratamiento (FÁRMACO 1)	Sí	Sí	Sí	
18	Respuesta al SEGUNDO Esquema de Tratamiento (Fármaco 2 o Combinación)	Sí	Sí	Sí	
19	Valoración de libertad de crisis epilépticas durante tratamiento	Sí	Sí	Sí	
20	Clasificación final de paciente (refractaria o farmacosensible)	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN VII: Exámenes diagnóstico auxiliares	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
21	Hallazgos en Electroencefalograma (EEG)	Sí	Sí	Sí	
22	Hallazgos en Electroencefalograma (VEEG)				
23	Hallazgos en Neuroimagen (Resonancia Magnética)	Sí	Sí	Sí	

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DEL INSTRUMENTO

INSTRUMENTO: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nº	DIMENSIONES / ÍTEMS DEL INSTRUMENTO	Pertinencia	Relevancia	Claridad	Sugerencias
	SECCIÓN I Y II: Datos Generales y Sociodemográficos	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
1	Edad actual	Sí	Sí	Sí	
2	Sexo	Sí	Sí	Sí	
3	Procedencia	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN III: Antecedentes Familiares del Paciente	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
4	Familiar con diagnóstico de Epilepsia	Sí	Sí	Sí	
5	Familiar con antecedente de crisis epiléptica sin diagnóstico	Sí	Sí	Sí	
6	Grado de parentesco con paciente	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN IV: Antecedentes patológicos del paciente				Ninguna.
7	Antecedente de Asfixia/Hipoxia Perinatal	Sí	Sí	Sí	Observación.
8	Presencia de complicaciones a largo plazo por asfixia/hipoxia perinatal	Sí	Sí	Sí	
9	Tipo de complicación/comorbilidad (Motora, cognitiva, neurodesarrollo, etc).	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN V: Datos de crisis epilépticas de paciente				Ninguna.

10	Edad de primer episodio de crisis epiléptica	Sí	Sí	Sí	
11	Edad al recibir diagnóstico definitivo	Sí	Sí	Sí	
12	Tipos de crisis al debut y durante evolución de enfermedad	Sí	Sí	Sí	
13	Cambios en el patrón de crisis a lo largo del tiempo	Sí	Sí	Sí	
14	Antecedente de estatus epiléptico	Sí	Sí	Sí	
15	Frecuencia de crisis previo a diagnóstico definitivo	Sí	Sí	Sí	
16	Intervalo intercrisis	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN VI: Datos del tratamiento farmacológico	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
17	Respuesta al PRIMER esquema de tratamiento (FÁRMACO 1)	Sí	Sí	Sí	
18	Respuesta al SEGUNDO Esquema de Tratamiento (Fármaco 2 o Combinación)	Sí	Sí	Sí	
19	Valoración de libertad de crisis epilépticas durante tratamiento	Sí	Sí	Sí	
20	Clasificación final de paciente (refractaria o farmacosensible)	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN VII: Exámenes diagnóstico auxiliares	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
21	Hallazgos en Electroencefalograma (EEG)	Sí	Sí	Sí	
22	Hallazgos en Electroencefalograma (VEEG)				
23	Hallazgos en Neuroimagen (Resonancia Magnética)	Sí	Sí	Sí	

Observaciones:

Se recomienda especificar con mayor claridad los antecedentes neonatales de riesgo neurológico (prematuridad, asfixia perinatal, encefalopatía hipóxico-isquémica), por su asociación con epilepsia refractaria

.....

Opinión de aplicabilidad:

☒ Aplicable

☐ Aplicable después de corregir

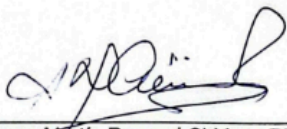
☐ No aplicable

Apellidos y nombres del juez validador (Dr./Mg.): MC. Jorge Martín Chirinos Rivera

Especialidad: Neurología / **Pediatría (Neonatología)** / Metodología / Salud Pública

Fecha: 05 / Febrero / 2026

Firma:



Dr. Jorge Martín Pascual Chirinos Rivera
Médico Asistente del Servicio de Neonatología

.....
Dr. Jorge Martín Chirinos Rivera
Médico Cirujano CMP 21780
Pediatra RNE 5955
Neonatólogo RNE 26920
E.S. Salud H.N.E.R.M.
REG. ASISTENCIAL REGAGUATI

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DEL INSTRUMENTO

INSTRUMENTO: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nº	DIMENSIONES / ÍTEMS DEL INSTRUMENTO	Pertinencia	Relevancia	Claridad	Sugerencias
	SECCIÓN I Y II: Datos Generales y Sociodemográficos	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
1	Edad actual	Sí	Sí	Sí	
2	Sexo	Sí	Sí	Sí	
3	Procedencia	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN III: Antecedentes Familiares del Paciente	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
4	Familiar con diagnóstico de Epilepsia	Sí	Sí	Sí	
5	Familiar con antecedente de crisis epiléptica sin diagnóstico	Sí	Sí	Sí	
6	Grado de parentesco con paciente	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN IV: Antecedentes patológicos del paciente				Ninguna.
7	Antecedente de Asfixia/Hipoxia Perinatal	Sí	Sí	Sí	
8	Presencia de complicaciones a largo plazo por asfixia/hipoxia perinatal	Sí	Sí	Sí	
9	Tipo de complicación/comorbilidad (Motora, cognitiva, neurodesarrollo, etc).	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN V: Datos de				Ninguna.

	crisis epilépticas de paciente				
10	Edad de primer episodio de crisis epiléptica	Sí	Sí	Sí	
11	Edad al recibir diagnóstico definitivo	Sí	Sí	Sí	
12	Tipos de crisis al debut y durante evolución de enfermedad	Sí	Sí	Sí	
13	Cambios en el patrón de crisis a lo largo del tiempo	Sí	Sí	Sí	
14	Antecedente de estatus epiléptico	Sí	Sí	Sí	
15	Frecuencia de crisis al debut	Sí	Sí	Sí	
16	Intervalo intercrisis	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN VI: Datos del tratamiento farmacológico	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
17	Respuesta al PRIMER esquema de tratamiento (FÁRMACO 1)	Sí	Sí	Sí	
18	Respuesta al SEGUNDO Esquema de Tratamiento (Fármaco 2 o Combinación)	Sí	Sí	Sí	
19	Valoración de libertad de crisis epilépticas durante tratamiento	Sí	Sí	Sí	
20	Clasificación final de paciente (refractaria o farmacosensible)	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN VII: Exámenes diagnóstico auxiliares	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
21	Hallazgos en Electroencefalograma (EEG)	Sí	Sí	Sí	
22	Hallazgos en Electroencefalograma (VEEG)				
23	Hallazgos en Neuroimagen (Resonancia Magnética)	Sí	Sí	Sí	

Observaciones:

Se sugiere incluir dentro de antecedentes patológicos la presencia de síndrome genéticos confirmados y/o rasgos dismórficos con sospecha sindrómica debido a su asociación con epilepsia de difícil control.

.....

Opinión de aplicabilidad:

☒ Aplicable

☐ Aplicable después de corregir

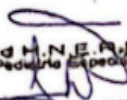
☐ No aplicable

Apellidos y nombres del juez validador (Dr./Mg.): MC. Jill Aguilar Ayambo

Especialidad: Neurología / Pediatría / Metodología / Salud Pública

Fecha: 05 / Febrero / 2026

Firma:


Instituto H.N.E.A.M.
Servicio De Pediatría Especializada
Dra. JILL AGUILAR AYAMBO
NEUROLOGIA PEDIATRICA
CUP. 62001 RNS. 34351

CERTIFICADO DE VALIDEZ DE CONTENIDO DEL INSTRUMENTO

INSTRUMENTO: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nº	DIMENSIONES / ÍTEMS DEL INSTRUMENTO	Pertinencia	Relevancia	Claridad	Sugerencias
	SECCIÓN I Y II: Datos Generales y Sociodemográficos	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
1	Edad actual	Sí	Sí	Sí	
2	Sexo	Sí	Sí	Sí	
3	Procedencia	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN III: Antecedentes Familiares del Paciente	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
4	Familiar con diagnóstico de Epilepsia	Sí	Sí	Sí	
5	Familiar con antecedente de crisis epiléptica sin diagnóstico	Sí	Sí	Sí	
6	Grado de parentesco con paciente	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN IV: Antecedentes patológicos del paciente				Ninguna.
7	Datos generales perinatales				
8	Antecedente de Asfixia/Hipoxia Perinatal	Sí	Sí	Sí	
9	Presencia de complicaciones a largo plazo por asfixia/hipoxia perinatal	Sí	Sí	Sí	
10	Tipo de complicación/comorbilidad (Motora, cognitiva, neurodesarrollo, etc).	Sí	Sí	Sí	
11	Presencia de síndrome genético	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN V: Datos de crisis epilépticas de paciente				Ninguna.

12	Edad de primer episodio de crisis epiléptica	Sí	Sí	Sí	
13	Edad al recibir diagnóstico definitivo	Sí	Sí	Sí	
14	Tipos de crisis al debut y durante evolución de enfermedad	Sí	Sí	Sí	
15	Cambios en el patrón de crisis a lo largo del tiempo	Sí	Sí	Sí	
16	Antecedente de estatus epiléptico	Sí	Sí	Sí	
17	Frecuencia de crisis al debut	Sí	Sí	Sí	
18	Intervalo intercrisis	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN VI: Datos del tratamiento farmacológico	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Ninguna.
19	Respuesta al PRIMER esquema de tratamiento (FÁRMACO 1)	Sí	Sí	Sí	
20	Respuesta al SEGUNDO Esquema de Tratamiento (Fármaco 2 o Combinación)	Sí	Sí	Sí	
21	Valoración de libertad de crisis epilépticas durante tratamiento	Sí	Sí	Sí	
22	Clasificación final de paciente (refractaria o farmacosensible)	Sí	Sí	Sí	
	SECCIÓN VII: Exámenes diagnóstico auxiliares	Sí / No	Sí / No	Sí / No	Observaciones.
23	Hallazgos en Electroencefalograma (EEG)	Sí	Sí	Sí	
24	Hallazgos en Electroencefalograma (VEEG)				
25	Hallazgos en Neuroimagen (Resonancia Magnética)	Sí	Sí	Sí	

Observaciones:

Se añadir 'ESPASMOS EPILÉPTICOS' dentro de tipificación de crisis epiléptica según ILAE 2017, asimismo se sugiere modificar los parámetros de clasificación de las alteraciones observadas en el estudio de Electroencefalograma considerando el ítem de 'ANORMAL' muy general, de modo que podría plantearse como: 'ANORMAL EPILEPTIFORME' y 'ANORMAL NO EPILEPTIFORME'.

.....

Opinión de aplicabilidad:

☒ Aplicable

☐ Aplicable después de corregir

☐ No aplicable

Apellidos y nombres del juez validador (Dr./Mg.): MC. Elizabeth Ruth Espíritu Rojas

Especialidad: Neurología / **Pediatría (Neonatología)** / Metodología / Salud Pública

Fecha: 17 / Febrero / 2026

Firma:



.....
Dra. ELIZABETH RUTH ESPÍRITU ROJAS
C.M.P. 36628 R.N.E. 37322
Médico Asistente de Neurología y Pediatría
Servicio de Pediatría y Especialidades Clínicas
E.S. EsSalud - I.N.E.P.

ANEXO N° 05: ASPECTOS ÉTICOS: EVALUACIÓN Y APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE ÉTICA DE SEDE HOSPITALARIA DE INVESTIGACIÓN



"Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres"
"Año de la Esperanza y el Fortalecimiento de la Democracia"

COMITÉ DE ÉTICA DEL HOSPITAL NACIONAL
EDGARDO REBAGLIATI MARTINS

CERTIFICADO DE CALIFICACIÓN ÉTICA

Es grato dirigirme a usted para saludarla cordialmente, a fin de comunicarle que el Comité de Ética que represento, en la sesión realizada el 12 de marzo de 2026, acordó aprobar el proyecto de investigación Titulado: **"FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2019 A 2025"**, presentado por la IP Alum. Yadira Isabella Cabanillas Aguilar, como investigadora principal y el Dr. Danny Asparrin Ramos, como coinvestigador responsable.

La investigadora deberá hacer llegar al Comité de Ética un informe de avance del estudio en forma anual.

FECHA: 13 de marzo de 2026
FIRMA :

 Firmado digitalmente por
SANCHEZ FELIX Gadeyn FAU
20131257750 hard
Motivo: Soy el autor del documento.
Fecha: 13.03.2026 10:55:38-0500

GSE/rcs
(CEI: 2234)
Exp. 0553220260007571

ANEXO N° 06: CONSTANCIA DE COMPROMISO DE ASESORAMIENTO

CONSTANCIA DE COMPROMISO DE ASESORAMIENTO DE TESIS

El suscrito, BARRANTES BRIONES, MARCO ANTONIO, identificado con DNI N° 26611550, docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca, manifiesto mi compromiso de asesorar el Proyecto de Tesis titulado:

“FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2019 A 2025”

Presentado por la alumna CABANILLAS AGUILAR, YADIRA ISABELLA, durante todas las etapas de ejecución, elaboración y culminación del presente trabajo de investigación, en concordancia con el Reglamento de Grados y Títulos y el Manual de Procedimientos vigente.

Me comprometo a velar por el cumplimiento ético, metodológico y científico del estudio hasta la sustentación y publicación del informe final.

Se expide la presente para los fines pertinentes.

Cajamarca, 2 de marzo del 2026.




Marco A. Barrantes Briones
PEDIATRA
CMP: 31116 - RNE: 18910
TUTOR PEDIATRIA UNC

FIRMA Y SELLO

ANEXO N° 06: CONSTANCIA DE EVALUACIÓN CONTINUA Y RÚBRICA STROBE

CONSTANCIA DE EVALUACIÓN CONTINUA DURANTE LA EJECUCIÓN

El Asesor de la tesis: BARRANTES BRIONES, MARCO ANTONIO, docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca, hace constar que la tesis titulada:

“FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2019 A 2025”

Elaborado por la alumna: CABANILLAS AGUILAR, YADIRA ISABELLA, ha sido evaluada continuamente durante su ejecución, verificando el cumplimiento de los criterios metodológicos y éticos exigidos. A continuación, se presenta la rúbrica de evaluación final según el diseño del estudio:

Ítem	N.º	Descripción del Criterio STROBE	Ubicación en la Tesis
Título	1	Indicar el diseño del estudio con un término comúnmente utilizado en el título (o subtítulo).	Título de la portada y Cap. I: "...estudio observacional analítico, retrospectivo y de casos y controles..."
Introducción	2-3	Explicar los antecedentes científicos y la justificación de la investigación.	Cap. I: Introducción (Antecedentes y Justificación).
Objetivos	4	Indicar objetivos específicos e hipótesis preespecificadas.	Cap. I: Objetivos (General y Específicos) e Hipótesis.
Diseño	5	Presentar los elementos clave del diseño temprano en el manuscrito.	Cap. II: Ítem 2.1 (Diseño: Observacional, Analítico, Retrospectivo, Casos y Controles).
Contexto	6	Describir el entorno, ubicaciones y fechas relevantes (recolección).	Cap. II: Ítem 2.2 (HNERM, Servicio de Neuropediatría, periodo 2019-2025).
Participantes	7	Criterios de elegibilidad, fuentes y métodos de selección.	Cap. II: Ítem 2.2.1 (Criterios de inclusión, exclusión y definición de casos/controles).
Variables	12	Definir claramente desenlaces, exposiciones y predictores.	Cap. II: Ítem 2.3 (Tabla de Operacionalización de Variables).
Fuentes de datos	13	Indicar fuentes de datos y métodos de evaluación (medición).	Cap. II: Ítem 2.4 (Revisión documental de historias clínicas electrónicas ESSI y triangulación).
Sesgos	14	Describir esfuerzos para abordar fuentes potenciales de sesgo.	Cap. II: Ítem 2.4 (Aleatorización de controles) y Cap. IV: Ítem 4.7 (Limitaciones y sesgos).
Tamaño del estudio	15	Explicar cómo se determinó el tamaño de la muestra.	Cap. II: Ítem 2.3 (Cálculo con G*Power, n calculado 252, n final 303).
Variables cuantitativas	16	Explicar cómo se manejarán las variables cuantitativas en el análisis.	Cap. II: Ítem 2.6 (Prueba Shapiro-Wilk, uso de medianas y RIC para edad).
Métodos estadísticos	17	Describir todos los métodos estadísticos, incluidos los de ajuste.	Cap. II: Ítem 2.6 (Chi-cuadrado, Mann-Whitney U, Regresión Logística Binaria Forward LR).
Análisis de subgrupos	18	Describir análisis de subgrupos o interacciones.	Cap. III: Ítem 3.5 (Análisis estratificado por grupo etario <5 años vs ≥5 años).
Datos faltantes	19	Explicar cómo se trataron los datos faltantes.	Cap. III: Ítem 3.1.2 (Enfoque de casos completos por análisis y reporte de n válido).
Seguimiento	20	Pérdida de seguimiento (solo para cohortes).	No aplica (Diseño de casos y controles).

Emparejamiento	21	Métodos de emparejamiento (solo casos y controles).	No aplica (Muestreo no pareado, razón 1:2 aproximada).
Estrategia de muestreo	22	Detallar el método de muestreo si no es probabilístico.	Cap. II: Ítem 2.3 (Muestreo censal para casos, probabilístico aleatorio simple para controles).
Análisis sensibilidad	23	Describir análisis de sensibilidad realizados.	Cap. III: Ítem 3.5 (Diagnóstico de multicolinealidad VIF y Potencia estadística post-hoc).

Cajamarca, 02 de marzo de 2026



 Marco A. Barrantes Briones
 PEDIATRA
 CMP: 31116 - RNE: 18910
 TUTOR PEDIATRIA UNC

FIRMA Y SELLO

ANEXO N°07: CONSTANCIA DE ASESORAMIENTO CONTINUO DEL DOCENTE ASESOR PARA EJECUCIÓN DE TESIS

CONSTANCIA DE ASESORAMIENTO CONTINUO DEL DOCENTE ASESOR PARA EJECUCIÓN DE TESIS

El Asesor de Tesis: BARRANTES BRIONES, MARCO ANTONIO, identificado con DNI N° 26611550, docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca, hace constar que:

El Informe Final de Tesis titulado: “FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2019 A 2025”

Elaborado por la alumna: CABANILLAS AGUILAR, YADIRA ISABELLA, ha contado con mi asesoramiento continuo y supervisión técnica en todas sus etapas, desde la concepción del proyecto hasta la culminación del presente informe. Como especialista en el tema, certifico que la investigación se ha desarrollado bajo un riguroso cumplimiento del método científico, habiendo supervisado personalmente:

1. La recolección y control de calidad de los datos clínicos del sistema ESSI y archivos de Neuropediatría.
2. El procesamiento estadístico avanzado (Análisis bivariado con Chi-cuadrado/Mann-Whitney U y Regresión Logística Binaria Multivariada).
3. La discusión de resultados con evidencia científica de alto impacto y contrastación internacional.
4. El cumplimiento de los estándares éticos y de originalidad (antiplagio).

El presente trabajo de investigación se encuentra finalizado y se ha estructurado estrictamente de acuerdo al "MANUAL DE PROCEDIMIENTOS PARA LA ELABORACIÓN DE PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN DE FIN DE PROGRAMA: PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN BACHILLER, PROYECTOS DE TESIS Y TRABAJO FINAL DE TESIS EN EL PRE-GRADO Y SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN - RESIDENTADO MÉDICO - 2025" en su versión 2. Por lo expuesto, doy mi CONFORMIDAD Y APROBACIÓN para que la interesada proceda con los trámites administrativos correspondientes para su sustentación pública ante el jurado evaluador. Se expide la presente a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente.

Cajamarca, 02 de Marzo del 2026



Marco A. Barrantes Briones
PEDIATRA
CMP: 31116 - RNE: 18910
TUTOR PEDIATRIA UNC

FIRMA Y SELLO

ANEXO N° 08: CONSTANCIA DE EVALUACIÓN CONTÍNUA FIRMADA DURANTE LA EJECUCIÓN DE LA TESIS DE GRADO

CONSTANCIA DE EVALUACIÓN CONTÍNUA FIRMADA DURANTE LA EJECUCIÓN DE LA TESIS DE GRADO

El Asesor de la tesis: BARRANTES BRIONES, MARCO ANTONIO, identificado con DNI N° 26611550,, docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca, hace constar que: la tesis titulada:

“FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2019 A 2025”

Elaborado por la alumna: CABANILLAS AGUILAR, YADIRA ISABELLA, ha sido asesorado por mi persona desde la creación de la tesis, dejando constancia del seguimiento, asesoramiento y visto bueno de conformidad por cada acápite de la tesis revisado y culminado, de acuerdo a las fechas que a continuación presento:

Acápite	Fecha de revisión
Título	15 de enero de 2026
Plan de investigación (Planteamiento, Justificación)	05 de febrero de 2026
Marco teórico (Antecedentes, Bases teóricas)	28 de marzo de 2026
Formulación de Hipótesis y definición de variables	15 de abril de 2026
Metodología de la investigación	10 de mayo de 2026
Aspectos administrativos	22 de mayo de 2026
Referencias bibliográficas	30 de mayo de 2026

Se expide la presente, a solicitud de la interesada para los fines que estime conveniente para el proceso de expedición del grado correspondiente.

Cajamarca, 02 de marzo del 2026.



Marco A. Barrantes Briones
PEDIATRA
CMP: 31116 - RNE: 18910
TUTOR PEDIATRIA UNC

FIRMA Y SELLO

ANEXO N° 09: RESOLUCIÓN DE APROBACIÓN DEL PROYECTO



Yadira Cabanillas

Universidad Nacional de Cajamarca

"Norte de la Universidad Peruana"
Fundada por Ley 14015 del 13 de Febrero de 1962

FACULTAD DE MEDICINA



Resolución de Consejo de Facultad N° 026-2026-FM-UNC.

Cajamarca, 11 de febrero del 2026.

Visto: el Oficio N° 014-2026-UI-FM-UNC, con Registro N° 0019186-2026, de fecha 10 de febrero del 2026, suscrito por el Dr. Enzo Renato Bazauldo Fiorini, Director (e) de la Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca, y;

CONSIDERANDO:

Que, la Facultad de Medicina, unidad fundamental de la organización académica, formadora de académicos y profesionales de la Medicina de alto nivel, expertos en esta rama del saber y de la práctica de la Medicina Humana, con gran capacidad de integración social que contribuyan prioritariamente al desarrollo Regional y Nacional, buscando satisfacer las necesidades de Salud-Enfermedad;

Que, con Resolución de Consejo de Facultad 111-2025-FM-UNC, de fecha 24 de julio del 2025 se aprueba del Proyecto de Tesis titulado: "Factores asociados a Epilepsia Refractaria en Estatus Convulsivo en Población Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2025: Casos y Controles", a ser ejecutado por Yadira Isabella Cabanillas Aguilar;

Que, mediante documento de visto se indica que, en relación al documento presentado por la alumna del séptimo año de la Facultad de Medicina Yadira Isabella Cabanillas Aguilar, quien solicita modificar su proyecto de Tesis "Factores asociados a Epilepsia Refractaria en Estatus Convulsivo en Población Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019-2025: Casos y Controles", aprobado con Resolución de Consejo de Facultad N° 111-2025-FM-UNC, de fecha 24 de julio del 2025, por "Factores asociados a Epilepsia Refractaria en Población Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019 a 2025", argumentando que, al haber hecho un análisis de factibilidad y un barrido preliminar de la base de datos institucional, se ha identificado que la restricción de la muestra a pacientes con antecedente de Estatus Convulsivo limita críticamente la potencia estadística del estudio imposibilitando alcanzar el tamaño muestral necesario para obtener resultados con validez externa; en tal sentido considerando el Informe de aprobación de solicitud para cambio de enfoque del proyecto del MC. Marco Antonio Barrantes Briones, Asesor del Proyecto, el Informe N° 02-2026-ERBF del Miembro del Comité de Investigación, se opina por la procedencia de la modificatoria solicitada por la estudiante antes indicada, cuyo nuevo título es: "Factores asociados a Epilepsia Refractaria en Población Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019 a 2025"; por lo que se eleva al Consejo de Facultad para los fines pertinentes;

Estando a lo expuesto, a lo acordado por el Consejo de Facultad en su Sesión Ordinaria de fecha 10 de febrero del 2026; y en uso de las atribuciones conferidas por los Artículos 46° y 54° del Estatuto vigente.

SE RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO. MODIFICAR, el Artículo Primero de la Resolución de Consejo de Facultad 111-2025-FM-UNC, de fecha 24 de julio del 2025; **precisando** que, el Título del Proyecto de Tesis, queda redactado de la siguiente manera: "Factores asociados a Epilepsia Refractaria en Población Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins 2019 a 2025", que será ejecutado por la alumna del séptimo año de estudios de la Escuela Académico Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca, Yadira Isabella Cabanillas Aguilar, con el asesoramiento del MC. Marco Antonio Barrantes Briones.

ARTÍCULO SEGUNDO. COMUNICAR la presente Resolución, a la Escuela Académico Profesional de Medicina Humana, Unidad de Investigación e interesados, para los fines pertinentes.

Regístrese, comuníquese y archívese.



Dr. DIOMEDES TITO URQUIAGA MELQUIADES
Decano (e)

Distribución:
- Escuela Académico Profesional de Medicina Humana
- Unidad de Investigación
- Interesada
- Archivo



Mtro. VÍCTOR JULIO ZAVALA GAVIDIA
Secretario Académico (e)

ANEXO N° 10: CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD POR TURNITIN DEL ASESOR

1. Investigador: CABANILLAS AGUILAR, YADIRA ISABELLA

DNI: 74901883

Escuela Profesional: Medicina Humana

2. Asesor: Mag. MC. MARCO ANTONIO BARRANTES BRIONES

Facultad/ Unidad UNC: Medicina Humana

3. Grado Académico o título Profesional: Maestro en educación con mención en docencia universitaria y gestión educativa, Médico Cirujano.

4. Tipo de Investigación: Básica.

5. Título de Trabajo de Investigación: “FACTORES ASOCIADOS A EPILEPSIA REFRACTARIA EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2019 A 2025”

6. Fecha de Evaluación: 03/03/2026

7. Software Antiplagio: Turnitin

8. Porcentaje de Informe de Similitud: 6%

9. Código Documento: 2893402498

10. Resultado de la Evaluación de Similitud: Aprobado

Cajamarca, 03 de marzo de 2026



Marco A. Barrantes Briones
PEDIATRA
CMP: 31116 - RNE: 18910
TUTOR PEDIATRIA UNC

INFORME DE SIMILITUD-TESIS EPILPSIA REFRACTARIA-YICA

por Turnitin Perú

Fecha de entrega: 03-mar-2026 09:52p. m. (UTC+0530)

Identificador de la entrega: 2893402498

Nombre del archivo: TESIS_YADIRA_v_11_0.1.pdf (5.06M)

Total de palabras: 17942

Total de caracteres: 106104

INFORME DE SIMILITUD-TESIS EPILPSIA REFRACTARIA-YICA

INFORME DE ORIGINALIDAD

6%

INDICE DE SIMILITUD

2%

FUENTES DE INTERNET

0%

PUBLICACIONES

5%

TRABAJOS DEL
ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

Submitted to Universidad Nacional de
Cajamarca

Trabajo del estudiante

5%

2

hdl.handle.net

Fuente de Internet

1%

3

repositorio.unsaac.edu.pe

Fuente de Internet

1%

Excluir citas

Activo

Excluir coincidencias < 1%

Excluir bibliografía

Activo

ANEXO N°11: SALIDAS DE SPSS

(A continuación se presentan los resultados del análisis estadístico generados en IBM SPSS v29.0, correspondientes a la población de estudio)

1. SINTAXIS DE COMANDOS (REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA)

text

LOGISTIC REGRESSION VARIABLES VDependiente

/METHOD=ENTER FrecuenciaAlta Comorbilidad RM_Anormal

/CONTRAST (FrecuenciaAlta)=Indicator(0)

/CONTRAST (Comorbilidad)=Indicator(0)

/CONTRAST (RM_Anormal)=Indicator(0)

/CRITERIA=PIN(.05) POUT(.10) ITERATE(20) CUT(.5).

2. RESUMEN DEL PROCESAMIENTO DE CASOS

Casos	N	Porcentaje
Seleccionados e incluidos en el análisis	251	82,8%
Casos perdidos (Datos faltantes en variables del modelo)	52	17,2%
Total	303	100,0%

3. CODIFICACIÓN DE LA VARIABLE DEPENDIENTE

Valor Original	Valor Interno
0 (Control: Farmacosensible)	0
1 (Caso: Refractaria)	1

4. RESUMEN DEL MODELO (MODELO FINAL)

Paso	-2 Log de verosimilitud	R cuadrado de Cox y Snell	R cuadrado de Nagelkerke
1	117,452	0,495	0,661

Nota: El coeficiente R^2 de Nagelkerke indica que el modelo explica el 66,1% de la variabilidad de la epilepsia refractaria.

5. PRUEBA DE HOSMER Y LEMESHOW (BONDAD DE AJUSTE)

Paso	Chi-cuadrado	gl	Sig.
1	10,892	8	0,176

Interpretación: $p=0,176 > 0,05$, lo que indica que el modelo tiene un ajuste adecuado a los datos observados.

6. VARIABLES EN LA ECUACIÓN (MODELO AJUSTADO)

(Nota: $Exp(B)$ representa el Odds Ratio Ajustado - ORa)

Variable	B (Coeficiente)	E.T.	Wald	gl	Sig. (p-valor)	Exp(B) (ORa)	I.C. 95% para EXP(B) Inferior	I.C. 95% para EXP(B) Superior
Frecuencia crisis alta/muy alta	4,510	0,710	40,382	1	<0,001	90,910	27,030	370,370
Hallazgo RM/TC anormal	1,404	0,644	4,753	1	0,029	4,070	1,150	14,290
Comorbilidad genética/neurodesarrollo	2,659	0,664	16,031	1	<0,001	14,290	3,850	52,630
Constante	-4,219	0,715	34,804	1	<0,001	0,015		

7. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS (FRECUENCIAS CLÍNICAS)

Frecuencia: Grupo de Estudio

Grupo	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0 (Control: Farmacosensible)	198	65,3	65,3	65,3
1 (Caso: Refractaria)	105	34,7	34,7	100,0
Total	303	100,0	100,0	

Frecuencia: Etiología ILAE 2017

Categoría	Frecuencia	Porcentaje
Desconocida	91	30,0
Estructural	141	46,5
Genética/Funcional	41	13,5
Inmune/Autoinmune	28	9,2
Metabólica/Infecciosa	2	0,7
Total	303	100,0