



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

REGISTRO: 243/2014

**CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE**

"Estudio de autocontroles para evaluar la disminución en la frecuencia y/o duración mensual de crisis en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria y tratamiento antiepiléptico de base tras la adición de IgG IV."

**Tesis de postgrado para obtener el título de
médico especialista en Neurología Pediátrica**

Presenta:

Dra. Zurisadai González Castillo

Asesor de tesis:

Dra. Elsa Solórzano Gómez

Dr. Armando Torres Gómez

México, D.F AGOSTO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dra. Aura A. Erazo Valle Solís
Subdirector de Enseñanza e Investigación del CMN “20 de Noviembre”

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma
Profesor Titular Neurología Pediátrica

Dra. Elsa Solórzano Gómez
Médico Neurólogo Peditra
Asesor de Tesis

Dr. Armando Torres Gómez
Médico Ortopedista y Traumatólogo
Asesor de Tesis

Dra. Zurisadai González Castillo
Médico Residente de Neurología Pediátrica



AGRADECIMIENTOS

“ Los niños son aún el símbolo del matrimonio eterno entre el amor y el deber”

George Eliot.

Primeramente a Aquel por quien son todas las cosas porque día a día a pesar de mis imperfecciones siempre es fiel y me da su amor, Gracias Dios.

A mis padres, hermanos y a toda mi familia que han sido mi motivación y que me han brindado su apoyo incondicional a pesar de la distancia.

A mis maestros: Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma, gracias por su apoyo incondicional, enseñanzas, consejos y su confianza; Dra. Elsa Solórzano Gómez, por la paciencia y el tiempo invertido en la revisión de este proyecto y también por cada una de las pláticas durante mi formación en la Neurología que han sido muy importantes en la forma de analizar y pensar; Dr. José Antonio Venta Sobero, que con su toque de alegría siempre hizo mas ameno el trabajo y el aprendizaje. Cada uno de ustedes contribuyó de forma muy especial en mi aprendizaje y por lo cual les agradeceré siempre.

Dr. Armando Torres Gómez, gracias por su amistad y por participar nuevamente conmigo en este proyecto.

A mis amigos, hermanos que me han acompañado en esta carrera, agradezco a Dios por haberlos puesto en mi camino: Jesús gracias por tu amistad incondicional porque se que siempre has estado ahí aunque muchas veces no te lo pidiera; Silvia y Mario gracias por todos los momentos que hemos compartido los quiero; Humberto agradezco tu apoyo en estos 2 años, tu personalidad hizo más interesante y alegre el trabajo. A mis compañeros residentes de Neurología Pediátrica (Abram, Luisa, Yanin, Martín), gracias por los momentos de convivencia.

Raúl gracias por tus cuestionamientos que me obligaban a leer más, gracias por los días de concierto, ópera, ballet, entre otras cosas que hicieron más relajante estos años, no sabes lo importante que fue todos y cada uno de esos momentos.

A cada una de las personas que de alguna u otra forma contribuyeron a mi formación:

¡Gracias!

Dra. Zurisadai González Castillo



ÍNDICE

	página
I. Resumen.....	4
II. Introducción.....	5
III. Material y Métodos.....	14
IV. Resultados.....	17
V. Discusión.....	21
VI. Conclusiones.....	24
VII. Bibliografía.....	25
VIII. Anexos.....	27

RESÚMEN

Introducción: La epilepsia es la enfermedad neurológica más común en la infancia, dependiendo de la definición de epilepsia refractaria la incidencia varía de 10-23% en población pediátrica. El objetivo de este estudio fue Contabilizar la disminución en la frecuencia y/o duración mensual de crisis en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria y tratamiento antiepiléptico de base, previo y posterior a la adición de IgG IV. **Material y métodos:** Presentamos un estudio de cohorte retrospectivo, los sujetos fueron sus propios controles. Se estudiaron pacientes pediátricos atendidos en el CMN 20 de Noviembre durante el 2003-2013 con diagnóstico de epilepsia que desarrollaron epilepsia refractaria y recibieron tratamiento con inmunoglobulina. La muestra total fue de 38 pacientes. **Resultados:** 167 pacientes (19.5%) desarrollaron epilepsia de difícil control y 44 (5.1%) iniciaron tratamiento coadyuvante con IgG. La edad media de los pacientes al inicio del tratamiento con IgG fue de 6.12 años (± 5.14); en cuanto a la etiología de la epilepsia 3 (7.90%) fueron idiopáticos, 25 (65.78%) sintomáticos y 10 (26.3%) criptogénicos. A los 2 meses de la aplicación de Inmunoglobulina la duración de las crisis se redujo al 66.66% y la frecuencia de las crisis alcanzó una reducción del 64% a los 4 meses de iniciado el tratamiento, ($p < 0.001$). **Discusión:** existe una correlación de reducción tanto en frecuencia como en duración de crisis, sin embargo la reducción $\geq 50\%$ se alcanza primero en la duración dado que a los 2 meses el 52% de los pacientes ya tenía una reducción del 66% con una p significativa < 0.001 . **Conclusión:** La inmunoglobulina intravenosa es un tratamiento coadyuvante eficaz para la disminución en la frecuencia y duración de las crisis en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

Palabras clave: epilepsia refractaria, inmunoglobulina.

INTRODUCCIÓN

En la literatura se refiere como sinónimos a la epilepsia médicamente intratable, refractaria y farmacorresistente; los criterios para establecer una adecuada definición varían según los propósitos y necesidades para los que se emplee el término. Así en los estudios realizados por las industrias farmacéuticas la definición de epilepsia refractaria se toma en cuenta un basal muy alto de frecuencia de crisis para poder alcanzar un adecuado poder estadístico con un tamaño de muestra menor; otro ejemplo lo constituyen los estudios epidemiológicos en los cuales se considera el resultado de la epilepsia en respuesta al tratamiento, es decir el éxito o falla con el uso subsecuente de diferentes esquemas antiepilépticos.¹

Dada la amplia variabilidad en la definición de epilepsia refractaria se han considerado 3 elementos clave: 1) número de antiepilépticos (AEP) fallidos empleados solos o combinados 2) frecuencia de las crisis y 3) tiempo de duración de las crisis persistentes.² La definición de epilepsia refractaria en pediatría ha variado según lo reportado en los diferentes estudios basándose en los 3 elementos clave previamente mencionados; así encontramos que Ko³, Casetta⁴, Kwong⁵ y Camfield⁶ consideran ≥ 3 AEP como epilepsia refractaria en tanto que Kim⁷, Berg^{8,9}, Depositario¹⁰, Kwan¹¹, Geerts¹² y Yilmaz¹³ ≥ 2 ; en cuanto a la frecuencia de crisis Berg, Kwong y Depositario concuerdan mencionando 1 crisis mensual y duración de 18 meses. A continuación se presenta un cuadro que describe la variación en los elementos para definir epilepsia refractaria en diferentes estudios.

Autor	Estudio	# AEP	# Crisis	Duración
Ko y cols. (1999) ³	Cohorte retrospectiva: identificación de factores electroencefalográficos y clínicos asociados a epilepsia infantil refractaria.	≥ 3	-----	-----
Casetta y cols. (1999) ⁴	Estudio comunitario: caso-control prospectivo. Identificación de predictores tempranos de intratabilidad en	≥ 3	≥ 1 crisis-mes	-----

	epilepsia infantil			
Kim SK y cols. (2000) ⁷	Cohorte retrospectiva: Epilepsia refractaria pediátrica y evaluación prequirúrgica	> 2	-----	-----
Berg AT y cols. (2001) ⁸	Prospectivo caso-control: Factores para desarrollo temprano de epilepsia intratable infantil	> 2	1 crisis- mes por ≥ 18 meses	Sin remisión > 3 meses en 18 meses
Kwong y cols (2003) ⁵	Cohorte prospectiva: determinación de factores de intratabilidad en epilepsia infantil	≥ 3	1 crisis- mes	Sin remisión por 2 años
Camfield P y cols. (2005) ⁶	Cohorte prospectiva: Determinación de la frecuencia de crisis intratables al suspender AEP en niños con epilepsia libre de crisis.	≥ 3	1 crisis cada 3 meses	Sin remisión por 1 año
Berg AT y cols (2006) ⁹	Estudio prospectivo caso-control comunitario: concordancia entre la definición de epilepsia infantil intratable y la frecuencia de la misma.	> 2	1 crisis- mes por ≥ 18 meses	Sin remisión > 3 meses en 18 meses
Depositario- Cabacar y cols. (2008) ¹⁰	Revisión definición quirúrgica de epilepsia refractaria infantil	> 2	1 crisis- mes por ≥ 18 meses	Sin remisión en 18 meses

Kwan y cols. (2010) ¹¹	Definición de epilepsia resistente. Consenso de la Comisión de Estrategias Terapéuticas de la ILAE.	≥ 2	-----	-----
Geerts y cols. (2012) ¹²	Cohorte prospectiva: determinación del inicio, curso y duración de epilepsia intratable en niños.	≥ 2	1 crisis cada 3 meses	Sin remisión > 3 meses durante un período mínimo de 1 año.
Yilmaz y cols. (2013) ¹³	Cohorte retrospectiva: factores predictores de epilepsia infantil intratable	≥ 2	-----	Sin remisión durante un período de 18 meses.

La definición que propone la ILAE para Epilepsia refractaria hace alusión al “Fallo de 2 regímenes de AEP adecuados y tolerados, ya sea como monoterapia o en combinación para estar de manera sostenida sin crisis”.¹¹ Esta definición implica que los regímenes utilizados sean con una dosis clínica efectiva y de esta forma eliminar el hecho de que el fallo sea secundario a otras razones.¹¹ Esta definición ha sido empleada tanto en población adulta como pediátrica, sin embargo, en esta última la importancia de incluir no sólo el factor del número de AEP fallidos sino también el número y el tiempo libre de crisis reviste una gran importancia sobre todo cuando nos referimos a los Síndromes Epilépticos dada la elevada frecuencia de crisis. En cuanto a esto el grupo de Berg y colaboradores⁹ realizó un estudio comparativo en el 2006 entre 4 diferentes definiciones de epilepsia infantil refractaria en una cohorte de 613 pacientes pediátricos con epilepsia y lo que encontró fue una asociación más fuerte entre la definición Canadiense, y la de Connecticut para definir epilepsia refractaria. Las definiciones se describen en el cuadro siguiente:

Estudio	Definición
Canadá	Fallo 3 AEP, ≥ 1 crisis cada 2 meses durante un período mínimo de 1 año
Connecticut	Fallo 2 AEP, 1 crisis por mes en un período de 18 meses

EPIDEMIOLOGIA:

La epilepsia es la enfermedad neurológica más común en la infancia, existen aproximadamente 10.5 millones de niños epilépticos con diagnóstico reciente lo cual constituye el 25% de la población mundial con epilepsia. Cada año 3.5 millones de casos nuevos de epilepsia se reportan y de estos el 40% corresponde a menores de 18 años; más del 80% de ellos se encuentran en países en desarrollo. Desafortunadamente del 6-14% de estos niños con epilepsia desarrollarán epilepsia intratable.¹³ Dependiendo de la definición de epilepsia refractaria empleada en diferentes publicaciones, la incidencia varía desde 10 a 23% en la población pediátrica.¹⁴

En un estudio de seguimiento en pacientes pediátricos recién diagnosticados con epilepsia realizado en los Países Bajos entre 1988-1992, se encontró que de los 453 pacientes (seguimiento de 5 años) 12.1% desarrolló intratabilidad. Los pacientes con etiología idiopática, criptogénica y sintomática 4.3%, 15%, 22.6% tuvo epilepsia refractaria respectivamente.¹²

La persistencia y la ausencia de un adecuado control de las crisis convulsivas tienen un impacto negativo psicosocial, conductual, cognitivo, económico además de estar asociado con un incremento de la morbilidad y mortalidad.¹⁵

EVALUACIÓN Y MANEJO DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA:

Dentro de las herramientas básicas de evaluación en los pacientes con epilepsia refractaria en primer lugar hay que considerar la obtención de una adecuada semiología de las crisis seguido de un examen neurológico completo apoyado de estudios electrofisiológicos (que incluyan EEG) y de imagen que nos permitan establecer un diagnóstico etiológico y clasificación adecuada. La ILAE establece que dentro de los estudios de imagen la resonancia magnética de cerebro (RM) es una herramienta importante y que deben realizarse cortes de 5mm o de menor grosor e incluir al menos secuencias ponderadas en T1 y T2 en cortes axiales, coronales y sagitales. También existen otras herramientas que pueden considerarse estudios de extensión como lo son los estudios de video-EEG, espectroscopia, estudios neurofuncionales y genéticos.¹⁵

El manejo farmacológico de la epilepsia pediátrica refractaria es un desafío frecuente para los neurólogos pediatras y para esto se requiere de una clasificación adecuada de la epilepsia. De esta manera la elección de los AEP va depender del conocimiento sobre la eficacia en ciertos tipos de epilepsia, la anticipación de los efectos adversos y la consideración de las morbilidades del paciente.¹⁶

Dentro de las posibilidades de manejo en la epilepsia refractaria además de la cirugía de epilepsia se han considerado el manejo dietético (dieta cetogénica), neuroestimulador vagal, medicina alternativa, esteroides e inmunoglobulinas.¹⁴

USO DE IgG IV EN EPILEPSIA PEDIÁTRICA REFRACTARIA :

El concepto de que el sistema inmune juega un papel importante en el proceso epileptogénico se ha planteado desde hace más de 20 años y desde ese entonces se han reportado numerosos estudios sobre una variedad de alteraciones inmunológicas encontradas en pacientes con epilepsia. Existen algunas alteraciones inmunológicas bien definidas en ciertos síndromes neurológicos como en la encefalitis de Rasmussen (detección de autoanticuerpos en contra la subunidad 3 del receptor neuronal de glutamato), en el síndrome de West, Lennox Gastaut y Landau Kleffner (anticuerpos cerebrales, deficiencia de IgG2, patrón de HLA con incremento de DR4 como en ciertas enfermedades autoinmunes).¹⁷ Se han encontrado otras alteraciones en pacientes epilépticos que incluyen: menor cantidad de células T CD4 circulantes, asociación con el HLA-DQ2, -DR4 y -DR7, autoanticuerpos contra la descarboxilasa de ácido glutámico y GM1 (gangliósido). También existe evidencia sobre un estado proinflamatorio con expresión elevada de citocinas (IL-1, IL-1Ra, IL-6, TNF- α) demostrado en modelos animales en los cuales se ha inducido crisis convulsivas y se ha encontrado elevación de estas citocinas en 24 horas; estos datos sugieren sobre todo que IL-1 y TNF- α tiene un papel importante en la disfunción neuronal.¹⁷

Los componentes de la preparación de IgIV cruzan la barrera hematoencefálica, incrementan significativamente las concentraciones de IgG y tiene un mecanismo de acción inmunomodulador de la actividad cerebral. Esto se estableció en un estudio realizado por Van Engelen y colaboradores en donde observaron un incremento significativo de niveles de IgG en el líquido cefalorraquídeo.¹⁸ También existen otros mecanismos de acción propuestos para la inmunoglobulina como: un efecto antiviral, interacción idiotipo-antiidiotipo y efecto neuromodulador.^{19,20} En 1971 Sorrel y colaboradores reportaron mediciones anormalmente bajas de IgA sérica en pacientes con epilepsia y meses después iniciaron publicaciones de esta disminución en pacientes epiléptico que habían sido tratados con fenitoína; desde entonces se ha estudiado el efecto de la inmunoglobulina como tratamiento coadyuvante en la epilepsia.²¹

Péchadre y colaboradores en 1977 fueron los primeros en reportar mejoría clínica en pacientes epilépticos tratados con Ig intramuscular por presentar infecciones respiratorias de repetición, posteriormente en 1983 Arizumi y colaboradores

confirmaron esta mejoría en pacientes pediátricos con síndrome de West que fueron tratados con dosis altas de IgG y seguido a esto existen varios estudios que han reportado una mejoría hasta en el 50% de los casos sin embargo la mayoría de estos estudios son abiertos, no aleatorizados.²²

La variación en los estudios publicados sobre IgG IV en epilepsia refractaria tienen una muestra que va de 6 a 64 pacientes con diferentes tipos de epilepsia desde parciales, hasta generalizadas y con diferentes etiologías.^{23,24,25,26,27,28,29} A continuación se describe en orden cronológico lo descrito hasta el momento sobre uso de inmunoglobulina como tratamiento de adición en epilepsia refractaria infantil.

Autor	Tipo de Estudio	Población	Tipo y # AEP	Dosis de IgIV	Resultados
Van Engelen y cols ¹⁸ (1994)	Piloto: tratamiento coadyuvante con IgIV	15 niños con Síndrome de West y Lennox-Gastaut intratables	2-3; AVP, Clo, Nitr, VGB, CBZ	0.4gr/kg 5 días consecutivos, cada 2 semanas por 3 meses	Reducción de crisis clínicas 70%, reducción en el EEG 40%
Van Rijckevors el y cols ²³ (1994)	Ensayo clínico placebo-control, doble ciego, multicéntrico, tratamiento coadyuvante con IgIV	61 niños con epilepsia parcial, Síndrome de West y Lennox-Gastaut: 43 tratados con IgGIV y 18 con placebo	No especificado	100, 250 y 400mg/kilo (7 infusiones consecutivas, repitiéndose cada 2, 3 y 6 semanas por 6 meses	Reducción frecuencia de crisis > 50% en pacientes con IgGIV (27.78% grupo placebo vs 52.5% en grupo de Ig)
Turkay y cols ²⁴ (1996)	Serie de casos	6 niños con varios tipos de epilepsia no especificada	No especificado	No especificado	Reducción de crisis en 2 pacientes

		o			
Granata y cols ²⁵ (2003)	Cohorte retrospectiva	15 pacientes (niños y adultos jóvenes con Síndrome de Rasmussen)	No especificado	No especificado	13 pacientes con reducción de crisis > 50%
Billia y cols ²⁶ (2007)	Estudio abierto prospectivo	13 niños con Síndromes epilépticos, Epilepsia parcial y generalizada	2-3; No especifica tipo	0.4gr/kg 4 días consecutivos, seguido por intervalos cada 3 semanas por 6 dosis	Reducción frecuencia > 50% en 31%.
Arts y cols ²⁷ (2009)	Serie de casos	6 niños con Síndrome de Landau-Kleffner y Síndrome de Punta-Onda continua durante el sueño	No especificado, emplearon esteroides	0.4gr/kg por 5 días consecutivos, repitiendo cada 3 semana por 8 dosis	1 paciente con mejoría que solo recibió IgG; esteroides+IgG con mejoría 4.
Mikati y cols ²⁸ (2010)	Cohorte prospectiva, abierto, coadyuvante con IgIV	37 niños con epilepsia parcial, Síndrome de West y Lennox-	Número no referido; AVP, TP, LMT, Clo, CBZ, FB, FH, VGB,	2gramos/kg dividido en 4 dosis diarias consecutivas, seguido de 1gr/kilo	43.2% de los pacientes tuvo reducción > 50% de las crisis clínicas y 15% de

		gastaut	Zoni, Actz	divido en 2 dosis diarias cada mes por 6 meses	estos estuvo libre de crisis.
Geva-Dayan y cols ²⁹ (2012)	Cohorte retrospectiva, multicéntrica	64 niños con epilepsia refractaria y encefalopatía epiléptica	No especificado	2gr/kg dividido en 5 dosis diarias consecutivas, seguido de 0.5gr/kg cada 4-6 semanas	14% con remisión total y 15% remisión parcial

* AVP= valproato, Clo= clonacepam, Nitr= Nitrazepam, VGB= vigabatrina, CBZ= carbamacepina, LMT= lamotrigina, TP= topiramato, FB= fenobarbital, FH= fenitoína, Zoni= Zonisamida, Actz= Acetazolamida.

La mayor parte de la literatura publicada sobre el uso de la IgIV en epilepsia refractaria, como se observa en el cuadro previo esta constituido por estudios retrospectivos o bien prospectivos abiertos; en la biblioteca Cochrane existe publicado en el 2014 una revisión sistematizada sobre el uso de la IgIV en epilepsia; solamente se encontraron 8 ensayos clínicos, de los cuales sólo uno fue aleatorizado, doble ciego, placebo-control, multicéntrico con terapia coadyuvante de IgIV; este estudio es el de Van Rijckevorsel y colaboradores realizado en 1994 en el cual se estudiaron 61 pacientes pediátricos con epilepsia refractaria tratados con IgG, no se encontró una relación dosis-efecto estadísticamente significativa y tampoco relación entre los niveles séricos de IgG2 y los resultados en la reducción de las crisis; el resultado obtenido con el estudio fue una reducción 52.5% en la frecuencia de las crisis en los pacientes que recibieron IgG IV vs 27.78% en el grupo placebo^{23, 30}

En el Servicio de Neurología Pediátrica del CMN “20 de Noviembre” ISSSTE, se inició el uso de IgG IV desde 1998, inicialmente en pacientes con Síndrome de West y Lennox-Gastaut y a partir de entonces se ha ampliado su uso en pacientes con otros tipos de epilepsia refractaria e inclusive en epilepsias idiopáticas. El primer estudio con el que se cuenta constituyó un protocolo de tesis realizado en el período de 1998-1999 en 5 pacientes con síndrome de West y Lennox-Gastaut con epilepsia



refractaria y que recibieron IgG IV en dosis de 500 mg por kilo de peso en infusión por 5 días consecutivos seguidos de 6 dosis quincenales y se encontró una reducción en la frecuencia de las crisis en 1 paciente se alcanzó el 100% de reducción y en los restantes 4 pacientes: 94.1%, 89.5%, 97.5% y 84.5% respectivamente, también se encontró una correlación positiva entre la mejoría clínica de las crisis y los hallazgos electroencefalográficos.³

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO:

Se empleó una muestra a conveniencia. Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, en el que los sujetos fueron sus propios controles. Se estudiaron pacientes pediátricos atendidos en el CMN 20 de Noviembre durante un período de 10 años (2003-2013) con diagnóstico de epilepsia que desarrollaron epilepsia refractaria y recibieron tratamiento con inmunoglobulina.

SELECCIÓN DE PACIENTES:

UNIVERSO: Pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia atendidos en el Servicio de Neurología Pediátrica del CMN “20 de Noviembre, ISSSTE”.

POBLACIÓN: Pacientes pediátricos del Servicio de Neurología Pediátrica del CMN “20 de Noviembre, ISSSTE”, con epilepsia refractaria y tratamiento antiepiléptico de base que hayan recibido de forma coadyuvante IgG IV.

Se realizó una revisión mediante el sistema electrónico del SIAH (sistema integral de administración hospitalaria) del CMN 20 de Noviembre ISSSTE sobre los pacientes pediátricos atendidos en el servicio de Neurología Pediátrica en el período comprendido de enero 2003 a diciembre del 2013 y se incluyeron a los pacientes que cumplieron con la definición de epilepsia refractaria o de difícil control. De los 856 pacientes con epilepsia atendidos durante ese período de tiempo 44 desarrollaron epilepsia refractaria y recibieron tratamiento con inmunoglobulina.

De los 44 pacientes a los cuales se les inició inmunoglobulina solamente 38 pacientes completaron el tratamiento y contaban con el 80% de los datos necesarios en el expediente clínico y electrónico y por lo tanto fueron los que se consideraron para el análisis estadístico.

DEFINICIONES OPERACIONALES Y VARIABLES:

Epilepsia refractaria: Se empleará la definición de Berg y colaboradores: Fallo de 2 AEP, 1 crisis por mes durante un período de 18 meses.

Reducción significativa en la frecuencia y duración de las crisis convulsivas: > 50% en comparación a la frecuencia y/o duración en minutos mensual de crisis 3 meses antes del inicio de IgG IV.

- VARIABLE INDEPENDIENTE: Pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia refractaria tratados con IgG IV.
- VARIABLE DEPENDIENTE: edad, peso, género, lugar de origen, número de antiepilépticos, etc.

Variables	Tipo	Valor/Unidad de medida
Edad	Cuantitativa Numérica continua	1,2,3...
Peso	Cuantitativa Numérica continua	kilogramo
Sexo	Categórica	Masculino Femenino
Número de antiepilépticos empleados	Cuantitativa Numérica Discreta	1, 2, 3.....
Frecuencia de crisis convulsivas	Cuantitativa Numérica	1, 2, 3.....
Duración de crisis convulsivas	Cuantitativa Numérica, continua	1, 2, 3 (minutos)
Tratamiento quirúrgico	Cualitativa Nominal	Neuroestimulador vagal, otro

ADMINISTRACIÓN DE INMUNOGLOBULINA:

La dosis de inmunoglobulina empleada fue de 400mg por kilo de peso administrado en 5 días consecutivos de forma diaria en infusión durante 4 horas y posteriormene 5 ciclos que se repitieron cada tercera semana hasta completar 5 dosis más.

RECOLECCIÓN DE DATOS:

Para la recolección de la información de las variables mencionadas se empleó el formato que se encuentra en el apartado de Anexos. Se realizó una revisión de los expedientes electrónicos de cada uno de los 38 pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria y tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en búsqueda de las variables que se plantearon estudiar.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes y se obtuvo la información mediante una hoja de recolección de datos para posteriormente analizarla.

Los datos se cargaron en una hoja de datos de Excel y posteriormente se exportaron a R (V 3.0.1) para su análisis.

Las variables categóricas se describieron en frecuencias absolutas y relativas, las variables continuas se describieron como mediana (min – max).

Dado que no hubo una distribución normal en cuanto a las comparaciones antes y después (pareadas) de las variables continuas, el análisis se hizo mediante la prueba de Friedman.

Se reportan intervalos de confianza al 95%. Los datos se presentan de manera gráfica y tabular. Un valor p a dos colas <0.05 se consideró como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Identificamos 856 pacientes con epilepsia. De éstos, 167 (19.5%) desarrollaron epilepsia de difícil control y 44 (5.1%) iniciaron tratamiento coadyuvante con IgG. Se eliminaron 6 pacientes que no completaron el tratamiento. 38 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron considerados para el análisis estadístico.

La edad media de los pacientes al inicio del tratamiento con IgG fue de 6.12 años (± 5.14); 26 pacientes fueron masculinos (68.4%) y 12 femeninos (31.6%).

En cuanto a la etiología de la epilepsia 3 (7.90%) fueron idiopáticos, 25 (65.78%) sintomáticos y 10 (26.3%) criptogénicos. Los tipos de epilepsia más frecuentes fueron el síndrome de Lennox-Gastaut, la epilepsia del lóbulo frontal, el síndrome de West y la epilepsia fronto-temporal, en orden descendente de frecuencia (Tabla 1).

A los 2 meses de la aplicación de Inmunoglobulina la duración de las crisis se redujo al 66.66% y la frecuencia de las crisis alcanzó una reducción del 64% a los 4 meses de iniciado el tratamiento, ($p < 0.001$) (Tabla 2).

No hubo diferencia en el número de antiepilépticos empleados antes y después del tratamiento con inmunoglobulina, ($p 0.655$). (Figura 3).

De los 5 (13.1%) pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico a 3 se les colocó neuroestimulador (en 2 pacientes esto fue 1 y 2 años previo a la IgG y el otro 1 año posterior a la IgG) y a 2 se les realizó callosotomía (uno 6 años previo a la administración de IgG y el otro 1 año después de la IgG).

Tabla 1. Frecuencias absolutas y relativas de tipos de epilepsia

Tipo de Epilepsia	Número de Pacientes (%)
Síndromes:	
• Doose	2 (5.2%)
• West	
• Lennox-Gastaut	5 (13.1%)
• Aicardi	14 (36.8%)
• Rasmussen	
	1 (2.6%)
	1 (2.6%)
Frontal	9 (23.6%)
Fronto-temporal	5 (13.1%)
No clasificable	1 (2.6%)

Figura 1. Gráfico de cajas que muestra la reducción en la frecuencia mensual de las crisis.

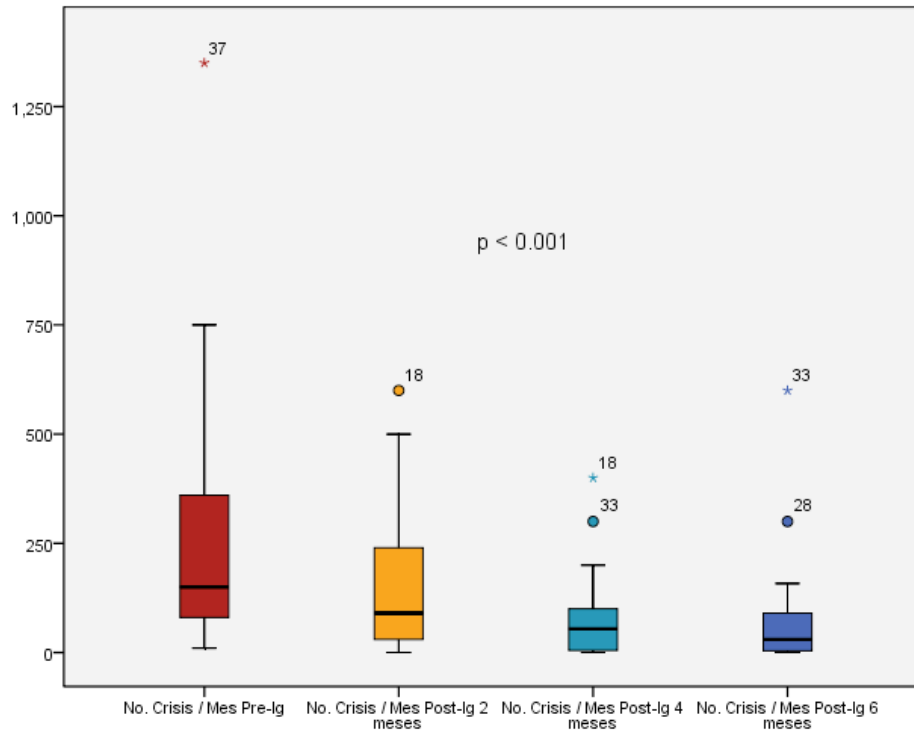


Figura 2. Gráfico de barras que muestra la reducción de la duración de crisis (en minutos).

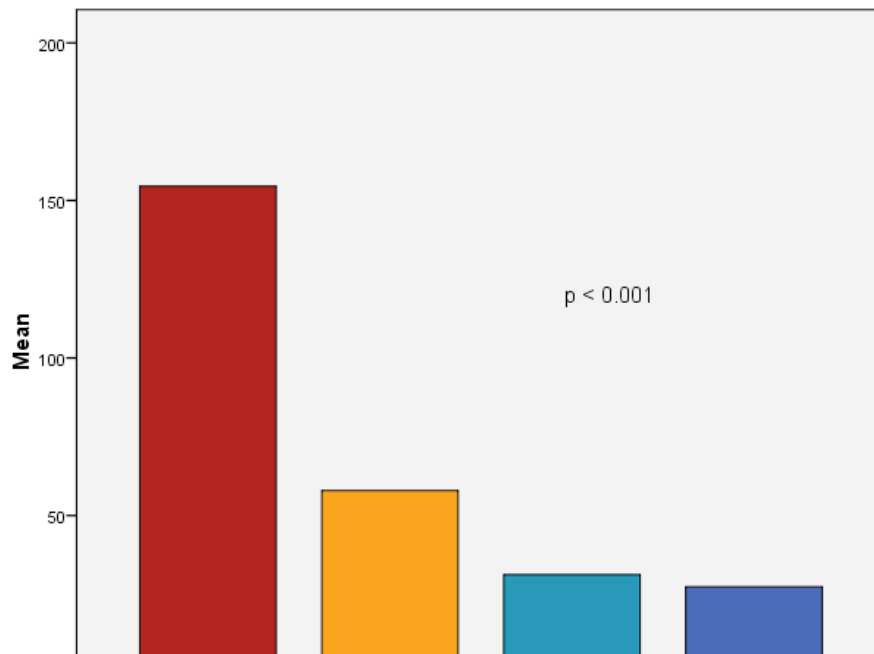
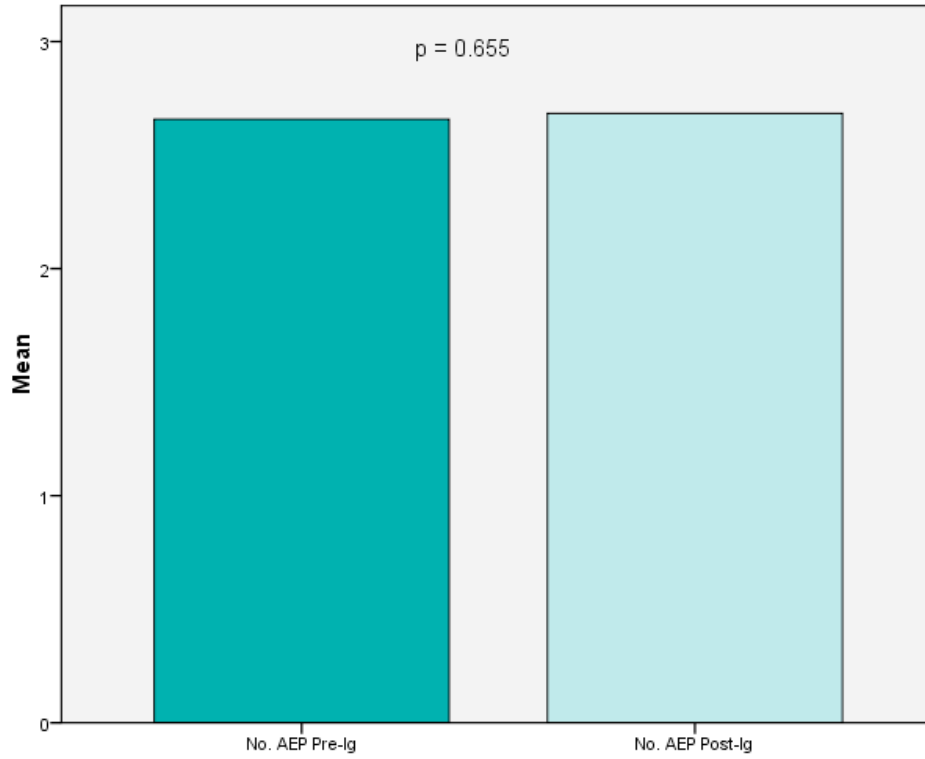


Tabla 2. Disminución en la frecuencia y duración de las crisis.

	PRE-IGG	2 MESES POST-IGG	4 MESES POST-IGG	6 MESES POST-IGG	P
Frecuencia:					
• Mediana.	150(±277.9)	90(±148.80)	54(±89.46)	30(±108.52)	< 0.001
• Min-Máx.		0-600	0-400	0-600	
• %Reducción.					
• No. Pac ≤50%	10-1350	40	64	80	
	-----	19(50%)	33(86%)	33(86%)	
Duración (min):					
• Mediana.	90(±249.13)	30 ±68.8	17.5 (±41.21)	10 (±51)	< 0.001
• Min-Máx.		0-300		0-300	
• %Reducción					
• No. Pac < 50%	5-1500	66.66	0-155	88.88	
	-----	20(52%)	80.55	33(86%)	
			32(84%)		
No. Pacientes libre de crisis					
		4(10.5%)	5(13%)	5(13%)	

Figura 3. Gráfico de barras que muestra el número de antiepilépticos empleados.



DISCUSIÓN

Lo que encontramos en el presente estudio es que el porcentaje de pacientes que desarrolló epilepsia refractaria de un total de 856 pacientes fue de 19.5 % y de estos 5.1% recibió tratamiento con inmunoglobulina. El porcentaje de epilepsia intratable o de difícil control que se reporta en la literatura varía de 6 a 14 % según lo reportado por Yilmaz y colaboradores,¹³ y en otros estudios dependiendo de la definición empleada para epilepsia de difícil control lo que se ha encontrado es que de 10 a 23%¹⁴. Lo que reportamos concuerda con el rango reportado en la literatura.

Al igual que Geerts y colaboradores en este estudio el mayor porcentaje de pacientes que desarrollaron epilepsia refractaria o intratable fueron los sintomáticos seguidos por los criptogénicos y los idiopáticos; sin embargo la etiología sintomática estuvo constituida por el 65.78% en comparación a lo reportado por Geerts en su estudio en población pediátrica (1988-1992) en los Países Bajos que fue de 22.6%. Esto podría explicarse en parte a la diferencia de tiempo de casi 20 años en el que la innovación de la tecnología sobre todo de imagen ha permitido una mayor identificación de alteraciones estructurales que expliquen la epilepsia de los pacientes.¹²

Los 2 principales tipos de epilepsia que encontramos fueron el Síndrome de Lennox-Gastaut (36.8%), seguido de la epilepsia del lóbulo frontal 23.6%; Mikati²⁸ y colaboradores en el 2010 reportaron en su cohorte de 37 pacientes pediátricos con epilepsia refractaria que el 45.9% tenían Lennox-Gastaut y 29.7% epilepsia parcial lo cual es similar a lo que estamos reportando.

En cuanto a la respuesta al tratamiento coadyuvante con Inmunoglobulina en este estudio la mitad de los pacientes a los 2 meses ya había alcanzado una reducción del 40% de las crisis y a los 4 meses de iniciada la inmunoglobulina el 86% de los pacientes alcanzó una reducción del porcentaje de crisis igual ó mayor al 50% lo cual se mantuvo a los 6 meses de seguimiento, con un valor de p estadísticamente significativo (<0.01).

Cuando comparamos estos resultados con lo reportado en la literatura vemos que existe una gran variabilidad en cuanto al porcentaje de pacientes que alcanza una reducción significativa ($\geq 50\%$), dado que la mayoría de estos estudios son de cohortes y series de casos se hará referencia aquellos con mayor número de pacientes analizados: Granata²⁵ (15 pacientes en el 2003) reportan reducción en 86% de los pacientes, Billiau y colaboradores²⁶ en 31% (13 pacientes en el 2007), Mikati²⁸ en 43% (37 pacientes en el 2009) y Geva Dayan²⁹ en 15% (64 pacientes en

el 2012); de todos estos el de Mikati es el que por tamaño de muestra se asemeja al nuestro, sin embargo su período de seguimiento fue mayor (14 meses) mientras que en el presente estudio solamente se siguieron los pacientes hasta los 6 meses y la otra diferencia es que Mikati reporta que el tiempo promedio de administración de inmunoglobulina fue de 15 meses en comparación a los 4 meses de nuestro grupo de pacientes.

Si comparamos nuestros resultados con lo reportado por Van Rijckevorsel²³ (único estudio clínico controlado aleatorizado, placebo-control que existe), el cual es de 1994 con una cohorte de 61 pacientes y un período de seguimiento de 3 meses y medio donde encuentran una reducción en 52.5% de los pacientes que recibieron inmunoglobulina en comparación al grupo placebo, vemos que los resultados que nosotros reportamos se encuentran dentro de lo esperado y publicado en la literatura.

No se observó una reducción significativa en cuanto al número de antiepilépticos empleados antes y después del manejo con inmunoglobulina y esto apoya el hecho de que lo que se plantea es una terapia coadyuvante y no una que sustituya los antiepilépticos; de los pacientes que se incluyeron en el estudio 3 (7.8%) habían recibido tratamiento quirúrgico previo con poca respuesta y ameritando posteriormente como alternativa la inmunoglobulina y obteniendo buena respuesta.

Dentro de todos los estudios encontrados en la literatura solamente en la cohorte de pacientes de Mikati²⁸ se hace referencia a un tiempo de administración de inmunoglobulina más largo (hasta 15 meses) siendo el principal parámetro para decidir esto que persistiera respuesta clínica al tratamiento.

Esto es muy importante recalcar dado que siendo uno de los estudios con un buen tamaño de muestra y un período largo de seguimiento se evidencia que los pacientes con epilepsia refractaria se ven beneficiados con el uso de inmunoglobulina y su aplicación durante largos períodos de tiempo, por lo tanto es importante considerar que los pacientes con buena respuesta al tratamiento sean candidatos para aplicación de inmunoglobulina continua siempre y cuando siga observándose un efecto de reducción igual o mayor al 50% ya sea en la frecuencia o en la duración de las crisis convulsivas.

Dado que el presente estudio es una cohorte retrospectiva en la cual cada paciente fue su propio control, dentro de las desventajas que se pueden mencionar es la limitación en cuanto a los datos que se pueden obtener mediante la revisión de

los expedientes clínicos y a la falta de control de ciertas variables, además que lo ideal sería comparar pacientes que recibieron inmunoglobulinas con un grupo control que no la recibiera para poder determinar la efectividad del tratamiento en la reducción de la duración y frecuencia de las crisis.

A pesar de eso este es el primer estudio en donde se toma en cuenta para el análisis de respuesta al tratamiento la variable del tiempo (duración de las crisis) además de la frecuencia de las mismas, ya que los estudios previos solamente hablan del porcentaje de reducción en frecuencia. Lo que nosotros encontramos es que existe una correlación de reducción tanto en frecuencia como en la duración de crisis, sin embargo la reducción $\geq 50\%$ se alcanza primero en cuanto a la duración dado que a los 2 meses el 52% de los pacientes ya tenía una reducción del 66% con una p significativa < 0.001 .

Esto nos habla del impacto que tiene la inmunoglobulina como terapia coadyuvante primero en la duración de las crisis y segundo en la frecuencia de las mismas (en promedio al segundo ciclo de aplicación de la misma) y de la importancia que tiene llevar una adecuada contabilización de ambos parámetros antes de decidir en el transcurso del tratamiento la falla de respuesta al mismo.

Con el presente estudio se demuestra la efectividad del tratamiento alternativo con inmunoglobulina en la epilepsia refractaria pediátrica no solamente en los pacientes con etiología conocida sino inclusive en aquellos en los cuales no se logra llegar a un diagnóstico etiológico y quedan como idiopáticas, de hecho lo que se ha visto con la el paso del tiempo en los estudios reportados es que se ha ido incluyendo a los pacientes con etiología idiopática como candidatos para inmunoglobulina como terapia alternativa en el caso de la epilepsia intratable.

El uso de inmunoglobulina intravenosa en epilepsia refractaria tiene un papel importante como alternativa terapéutica y como un coadyuvante positivo en el tratamiento para mejorar el control de las crisis disminuyendo tanto la frecuencia como la duración de las mismas con una p estadísticamente significativa.

En el futuro sería importante considerar realizar un ensayo clínico controlado en los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria y considerar además de la respuesta clínica los resultados del tratamiento en la actividad electroencefalográfica.



CONCLUSIONES

La inmunoglobulina intravenosa es un tratamiento coadyuvante eficaz para la disminución en la frecuencia y duración de las crisis en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Kwan P, Sander JW. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neuro Surg Psychiatry* 2004.
2. Sinha S, Siddiqui KA. Definition of intractable epilepsy. *Neurosc* 2011; 16: 3-9.
3. Ko TS, Holmes GL. EEG and clinical predictors of medically intractable childhood epilepsy. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 1245-1251.
4. Casetta I, Granieri E, Monetti VC, Gilli G, Tola MR, Paolino E, et al. Early predictor of intractability in childhood epilepsy: a community-based case-control study in Copparo, Italy. *Acta Neurol Scand* 1999; 99: 329-333.
5. Kwong KL, Sung WY, Wong SN, So KT. Early Predictors of Medical Intractability in Childhood Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2003 ; 29: 46-52
6. Camfield P, Camfield C. The frequency of intractable seizures after stopping AEDs in seizure-free children with epilepsy. *Neurology* 2005; 64: 973-975.
7. Kim SK , Wang KC, Hwang YS, Kim KJ, Kim IO, Lee DS, et al. Pediatric intractable epilepsy: the role of presurgical evaluation and seizure outcome. *Child's Nerv Syst* 2000; 16: 278-286.
8. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children. A prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445-1452.
9. Berg AT, Kelly MM. Defining Intractability: Comparisons among Published Definitions. *Epilepsia* 2006; 47: 431-436.
10. Depositario-Cabacar DT, Riviello JJ, Takeoka M. Present Status of Surgical Intervention for Children with Intractable Seizures. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2008; 8: 123-129.
11. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy. Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-1077.
12. Geerts A, Brouwer O, Stroink H, van Donselaar C, Peters B, Peeters E, et al. Onset of intractability and its course over time: The Dutch study of epilepsy in childhood. *Epilepsia* 2012; 4: 741-751.
13. Yilmaz BS, Okuyaz C, Komur M. Predictors of Intractable Childhood Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2013; 48: 52-55.
14. Kossoff EH. Intractable Childhood Epilepsy: Choosing Between the Treatments. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 145-149.
15. Skjei KL, Dlugos DJ. The Evaluation of Treatment-Resistant Epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 18: 150-170.
16. Hussain S, Sankar R. Pharmacologic Treatment of Intractable Epilepsy in Children: A Syndrome-Based Approach. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 171-178.
17. Billiau AD; Wouters CH, Lagae LG. Epilepsy and the immune system: is there a link? *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9: 29-42.
18. Van Engelen B, Renier W, Weemaes C. Immunoglobulin treatment in human and experimental epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:72-75.

19. Duse M, Notarangelo L, Tiberti S, Menegati E, Plebano A, Ugazio A. Intravenous immunoglobulin in the treatment of intractable childhood epilepsy. *Clin Exp Immunol* 1996; 1: 71-76.
20. Villani F, Avanzini G. The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurol Sci* 2002; 23: 33-37.
21. Aarli JA. Immunoglobulins in Epilepsy. *Springer Semin Immunopathol* 1985; 8: 5-27.
22. Ariizumi M, Shiihara H, Hibio S, Ryo S, Baba K, Ogawa K et al. High dose gammaglobulin for intractable childhood epilepsy. *Lancet* 1983; 11:162.
23. Rijckevorsel-Harmant K, Delire M, Schmitz-Moorman W, Wieser HG. Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. *Int J Clin Lab Res* 1994; 24: 162-166.
24. Turkay S, Baskin E, Dener S, Gultekin A, Tanzer F, Sekreter E. Immune globulin treatment in intractable epilepsy of childhood. *Turk J Pediatr* 1996; 38: 301-305.
25. Granata T. Rasmussen's syndrome. *Neurol Sci* 2003; 24: 239-243.
26. Billiau AD, Witters P, Ceulemans B, Kasran A, Wouters C, Lagae L. Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile. *Epilepsia* 2007; 48: 1739-1749.
27. Arts WF, Aarsen FK, Scheltens-de Boer M, Catsman-Berrevoets CE. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: Treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 2009; 50: 55-58.
28. Mikati MA, Kurdi R, El-Khoury Z, Rahi A, Raad W. Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: Open-label study and review of the literature. *Epilep and Behav* 2010; 17: 90-94.
29. Geva-Dayan K, Shorer Z, Menascu S, Linder I, Goldberg-Stern H, Heyman E, et al. Immunoglobulin Treatment for Severe Childhood Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2012; 46: 375-381.
30. JinSong G, JianCheng D, Youping L, HengJian N, Kui J et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, Art. 2014.
31. Espinosa JP. Tratamiento Intravenoso con Inmunoglobulinas en el Síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de West de difícil control. Tesis de Posgrado en Neurología Pediátrica, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE, 2000.



HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____

1.- () EDAD EN AÑOS

2.- () PESO EN Kg

3.- () SEXO

4.- () NÚMERO DE ANTIEPILÉPTICOS EMPLEADOS 3 MESES PREVIO AL
USO DE IgG IV:

5.- () NÚMERO DE ANTIEPILÉPTICOS EMPLEADOS AL FINALIZAR EL
TRATAMIENTO CON IgG IV:

6.- () FRECUENCIA MENSUAL DE CRISIS EN PACIENTES CON EPILEPSIA
REFRACTARIA 3 MESES PREVIO A IgG IV.

7.- FRECUENCIA MENSUAL DE CRISIS EN PACIENTES CON EPILEPSIA
REFRACTARIA A LOS 2 (); 4 (); 6 () MESES DEL INICIO DE IgG IV.

8.- () DURACIÓN EN MINUTOS MENSUAL DE CRISIS EN PACIENTES CON
EPILEPSIA REFRACTARIA 3 MESES PREVIO A IgG IV.

9. DURACIÓN EN MINUTOS MENSUAL DE CRISIS EN PACIENTES CON
EPILEPSIA REFRACTARIA A LOS 2 (); 4 (); 6 () MESES DEL INICIO DE
IgG IV.

10. () TRATAMIENTO QUIRÚRGICO: A) NEUROESTIMULADOR B)
CIRUGÍA DE EPILEPSIA