



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

"EFICACIA DEL USO DE INMUNOGLOBULINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE, EXPERIENCIA DE 7 AÑOS."

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. CAROL JOSSELINE ZUNIGA GARCÍA

TUTOR:

DRA. ELSA SOLÓRZANO GÓMEZ

SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE"

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

Año: 2017



ISSSTE



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

"EFICACIA DEL USO DE INMUNOGLOBULINA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA
FARMACORRESISTENTE, EXPERIENCIA DE 7 AÑOS."

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. CAROL JOSSELINE ZUNIGA GARCÍA

TUTOR:

DRA. ELSA SOLÓRZANO GÓMEZ

SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



ISSSTE

Año: 2017

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís

Subdirectora de Enseñanza e Investigación
del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma

Profesor Titular de la Especialidad de Neurología Pediátrica Universidad Nacional
Autónoma de México.
Jefe de Servicio de Neurología Pediátrica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
ISSSTE

Dra. Elsa Solórzano Gómez

Asesor de tesis y Médico Adscrito del servicio de Neurología pediátrica
del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dra. Carol Josseline Zuniga García

Tesista
Residente de Segundo año de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional "20 de
Noviembre" ISSSTE

INDICE

I. RESUMEN	6
II. ANTECEDENTES	7
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
IV. JUSTIFICACIÓN	12
V. OBJETIVO GENERAL	13
VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
VII. HIPOTESIS	13
VIII. METODOLOGIA	14
IX. RESULTADOS	15
X. DISCUSION	21
XI. CONCLUSION	22
XII. BIBLIOGRAFIA	23
XIII. ANEXOS	25

AGRADECIMIENTOS

A mi familia mis padres, mis hermanas y mi esposo que han sido mi apoyo durante toda mi preparación profesional.

A mis amigos que se convierten en familia y representan un gran complemento de vida.

A mis maestros: Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma, Dra. Elsa Solórzano Gómez, Dr. José Antonio Venta Sobero, les agradezco por la confianza puesta en mi persona, y darme la oportunidad de aprender de ustedes Neurología Pediátrica, mi gratitud por siempre.

ABREVIATURAS

IG: Inmunoglobulina

EEG: Electroencefalograma

SW: síndrome de West

SLG: Síndrome de Lennox Gastaut

SLK: Síndrome de Landau Kleffner

DAE: antiepilépticos,

CRF: factor corticotropina

ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia

NMDA: N-metil-D-aspartato

I. RESUMEN

Introducción: La epilepsia fármacorresistente, se define como aquellos casos en los cuales se han utilizado dos o más antiepilépticos (DAE), con indicación demostrada para el tipo de epilepsia por un año de tratamiento, sin respuesta. A pesar de un tratamiento adecuado con fármacos antiepilépticos, alrededor del 30 % de los pacientes con epilepsia seguirá presentando crisis.

Objetivo: Describir la eficacia de Inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en niños con epilepsia farmacorresistente.

Metodología: Estudio transversal analítico de 7 cohortes de pacientes con epilepsia farmacorresistente tomadas de Enero 2010 a diciembre 2016. Se consideró buena respuesta cuando el número y/o tiempo de crisis disminuyeron al menos 50% con respecto a la medición basal. Las variables de impacto número y tiempo de crisis se midieron en cuatro 4 etapas: Basal, 3, 6 y 12 meses.

Resultados: se encontraron 18 pacientes masculinos y 12 femeninos, el mayor número de remisiones se logró a los 6 meses de aplicación continua de IGIV, con 7 pacientes que representó el 23% de ese corte, teniendo sólo un paciente que logró remisión a los 3 meses y persistió durante todo el seguimiento. El tamaño del efecto en la reducción del número y tiempo de crisis, inicio a los tres meses, disminuyó más a los seis meses y tuvo un ligero incremento a los 12 meses, alcanzando un decremento mayor al 50% del número de crisis en 80% de la muestra total y en tiempo el 73% de los casos. $p= 0.000$.

Conclusiones: En base a los resultados descritos sugerimos que los esquemas de aplicación de Inmunoglobulina Intravenosa como terapia adjunta en Epilepsia Farmacorresistente pediátrica se mantengan al menos 12 meses.

II. ANTECEDENTES

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define la epilepsia como una enfermedad bajo las siguientes tres acepciones: (1) aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación >24 h; (2) aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de recurrencia de crisis mayor al 60% del riesgo de la población general en los siguientes 10 años (3) diagnóstico de un síndrome epiléptico.¹ La epilepsia fármacorresistente, se define como aquellos casos en los cuales se han utilizado dos o más antiepilépticos (DAE), con indicación demostrada para el tipo de epilepsia por un año de tratamiento, sin respuesta. A pesar de un tratamiento adecuado con fármacos antiepilépticos, alrededor del 30 % de los pacientes con epilepsia seguirá presentando crisis.

La epilepsia afecta a 50 millones de personas en el mundo, tiene una incidencia de 100-190/100,000 x año. La epilepsia es un padecimiento con una etiología multifactorial, dentro de los tipos de epilepsia fármacorresistente esta la epilepsia del lóbulo temporal (forma más frecuente de epilepsia focal), las encefalopatías epilépticas en la infancia se conocen como malignas en virtud de que afectan el neurodesarrollo entre ellas se encuentran el síndrome de West, Dravet, Lennox – Gastaut y la epilepsia punta-onda continua durante el sueño² en los últimos años, se han descritos formas de epilepsia que tienen una base inmunológica e inflamatoria basado en la relación entre neuronas, glía, por parte del SNC e inmunoglobulinas e interleucinas,⁽³⁾ el mejor ejemplo de esta asociación es la encefalitis de Rasmussen, donde existe pérdida neuronal, inflamación cortical y gliosis confinadas a un hemisferio cerebral. En estos pacientes los estudios patológicos describen la presencia de autoanticuerpos contra linfocitos B y T citotóxicos, activación de microglia, astrocitos, y células Natural Killer (NK), hechos que demuestran la implicación de fenómenos inmunológicos en su patogenia.⁽⁴⁻⁶⁾ Autoanticuerpos específicos fueron evidentes en pacientes con epilepsia dirigidos a la descarboxilasa del ácido glutámico, componente del complejo de canal de potasio dependiente de voltaje, y del ácido gamma-aminobutírico N-metil-D-aspartato, a-amino- 3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico, y glutamato receptor 3. Por otra parte, se demostró que las crisis responden a los tratamientos como los corticosteroides y ACTH. A la luz de estos hallazgos, el tratamiento inmunosupresor parece prometedor como tratamiento complementario en casos de epilepsia refractaria. La inflamación puede ser estudiada mediante la medición de mediadores inflamatorios, tales como citoquinas que son proteínas solubles que median el crecimiento celular, la activación y la diferenciación de la respuesta inflamatoria¹⁰. Varios estudios relacionan las citoquinas (especialmente IL-1 β) con cambios en las características de la excitabilidad y red neuronal y sugiere un papel potencial como terapia dirigida.⁽⁷⁻¹¹⁾

La relación entre la activación del sistema inmune y la presencia de crisis fue posteriormente consolidada por la identificación de auto-anticuerpos circulantes en ciertos pacientes con epilepsia, así como por la alta frecuencia de epilepsia en diferentes enfermedades autoinmunes. Una base inmunológica en la patofisiología de la epilepsia no es bien reconocida aun, numerosos ensayos clínicos y de laboratorio revelan alteraciones en diversas vías del sistema inmunológico en pacientes epilépticos en comparación con la población general. Tales anomalías incluyen deficiencias humorales (principalmente IgA e IgG2), un aumento de la prevalencia de determinados tipo de antígeno leucocitario humano, y alteraciones en citoquinas y perfiles de interleucinas.¹²

Dentro de los síndromes epilépticos con un sustrato inmunológico se encuentran el síndrome de West, Lennox Gastaut, Landau Kleffner y la epilepsia punta-onda continua durante el sueño.

Dentro de los factores descritos en la inmunogenicidad en el síndrome de West se encuentran la activación de la respuesta al estrés así como la liberación del factor de corticotropina (CRF). El estrés disminuye el nivel de IgG materna y la maduración del sistema inmunitario en el feto. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que algunos factores durante el embarazo afectan negativamente la transferencia de IgG y alteran la regulación de ACTH. Los pacientes con SW tienen una alteración en la inmunidad humoral, encontrando niveles disminuidos de IgA, IgG, e IgM, la inmunidad celular también se altera en estos pacientes, con la presencia de linfocitos inmaduros en Sangre periférica, disminución de los niveles de CD3, CD4, CD19, Y CD25, un aumento en los niveles de CD8, y disminución en la Relación de CD4- CD8. Además que los niveles séricos de algunas citoquinas (interleucina-2 [IL-2], Factor de necrosis tumoral α , e interferón α) están todos aumentados.

En algunos pacientes con síndrome de Lennox Gastaut se ha encontrado asociación con HLA-7 y HLA-DR5, en SLG criptogenico se ha visto aumento de IgG e IgM en series pequeñas.

El síndrome de Landau Kleffner el mecanismo inmunológico se ha asociado con anticuerpos contra mielina e incremento de IgG contra células endoteliales cerebrales en algunos casos, en cuanto a la participación de factores genéticos en SLK y PO continua de sueño lento, alrededor del 20% se puede asociar a deterioro del habla explicado por mutaciones en el gen GRIN2 A (codificación la subunidad $\alpha 2$ del receptor de glutamato de NMDA, GluN2A).¹³

INMUNOGLOBULINA es un producto sanguíneo purificado agrupado de más de 1000 donantes de sangre humana. Se compone principalmente de Inmunoglobulina G (IgG) (95%) y el resto es IgA con concentraciones muy pequeñas de IgM.

Su uso en epilepsia fue en 1977 por Péchadre cuyo hallazgo se obtuvo por serendipia, cuando los niños que recibieron IGIV para el tratamiento de infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior y que tenían epilepsia se observó un control significativo de sus crisis.

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina intravenosa en el sistema nervioso central sigue siendo poco claro. El efecto terapéutico de la IGIV depende de la dosis utilizada, en epilepsia se utilizan dosis altas, IGIV alcanza el líquido cefalorraquídeo cruzando la barrera hematoencefalica, se han propuesto varios posibles mecanismos de acción, entre ellos;

- modulación de la expresión y función de la fracción Fc de IgG,
- interferencia con la activación de la cascada de complemento y de la red de citoquinas,
- Neutralización de autoanticuerpos y regulación de proliferación celular⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Algunos autores han examinado el papel de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la epilepsia farmacoresistente en pediatría, con distintos tamaños de n, en 1984 Stanley estudio 5 pacientes en edades entre 6-17 años, en los cuales encontraron dos pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, dos con ausencia atípica y un paciente con epilepsia focal, en cuanto a los resultados un paciente mostro reducción de más 75% del número de crisis, dos respuesta parcial y uno reducción del 25% del número de crisis,¹⁷ el primer estudio realizado contra placebo por Rijckevorsel-Harmant, en 1994 con una n de 61 pacientes con medias de edad no pareados en niños y adultos de los cuales 18 recibieron placebo y 43 IG teniendo dentro de su muestra 4 SLW, 46 epilepsia parcial y 8 pacientes con epilepsia generalizada encontrando del grupo placebo 2 (16.7%) respondedores (reducción de >50% del número de crisis), del grupo IG 19 (55.8%) respondedores, 2 libres de crisis,¹⁸ por lo cual es difícil transpolar estos resultados a nuestra muestra, cada vez más

se ha demostrado el papel inmunológico en diversos estudios en cierto tipo de síndromes epilépticos y en epilepsia focales los que se resumen en la tabla 1.

Autor	n	Tipo de epilepsia	resultados	Efectos Adversos
Stanley et al.1989	n= 5 6-17 años	2 SLG 2 ausencia atípica 1 epilepsia focal.	1 paciente reducción de más 75% del número de crisis, dos mostraron respuesta parcial y uno reducción del 25% del número de crisis.	No descritos
K. van Rijckevorsel-Harmant, et al.1994	n= 61 placebo 18, edad media 18.5 años (2-34) IG n: 43 edad media 26.2 años (3.7-51)	4 SLW 46 epilepsia parcial 8 epilepsia generalizada	Del grupo placebo 2 (16.7%) respondedores (reducción de >50% del número de crisis), del grupo IG 19 (55.8%) respondedores, 2 libres de crisis.	Un paciente vomito
An D. Billiau,et al.2007.	n= 13 media de edad 5.3a (1.6-25.8)	4: SW, 2: SLG, 1 con Rasmussen, 1 epilepsia con crisis al despertar, 1 epilepsia parcial benigna atípica 1 Sx focos múltiples independientes 3 epilepsia mioclónica	cuatro (31%) pacientes mostraron una marcada mejora con la reducción de $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis, y tres pacientes (23%) mostraron una mejoría moderada con reducción de <50%. En cinco pacientes la frecuencia de las crisis se mantuvo sin cambios.	un paciente presento parestesias y otro fiebre.
Mohamad A. Mikati,et al.2010.	n= 37 2-20 años	11 localización específica 9 SW 17 SLG.	El 43,2% de la los pacientes experimentaban una reducción > 50% en la frecuencia de las crisis en comparación con su basal, y 15% de ellos se encontraban libres de crisis.	uno de los pacientes presento hipotensión durante la infusión, dos fiebre y uno meningitis aséptica después de la infusión.
Karen Geva-Dayan, et al.2012.	n= 64; 35 niños y 29 niñas edades entre 1-12 años	14 SW 12 estado eléctrico durante el sueño 9 Epilepsia relacionada con infección 4 SLK	Nueve pacientes (14%) demostraron resolución completa y 10 (15,6%) mostraron una mejoría parcial. De estos 19 respondedores (29,7%), ocho presentaron recaída.	fiebre con escalofríos, exantema, elevación de la urea, flebitis, meningitis aséptica, e hipotensión

		3 Epilepsia mioclonica astática 2 encefalitis de Rasmussen 2 SLG		
E. Bello-Espinosa, et al. 2014.	n=27 3-17 años	2 punta-onda continúa durante el sueño. 1 SLW 1 epilepsia mioclonica astática	4 libre de crisis, 8 reducción del 90% del número de crisis, 5 presentaron reducción del 75%, y 5 reducción del 50%. 5 (19%) de los pacientes no mostraron respuesta	Un paciente vomito
Ryuki Matsuura, et al. 2016	n= 70 1-3 años	Síndrome de West	El tratamiento inicial con Ig fue eficaz en 10% de los pacientes con síndrome de West. El cese completo de espasmos ocurrieron en 21.4-63.6 % de los pacientes.	Dos pacientes uno hipertensión y otro meningitis aséptica.

III. PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia fármacorresistente, se define como aquellos casos en los cuales se han utilizado dos o más antiepilépticos (DAE), con indicación demostrada para el tipo de epilepsia por un año de tratamiento, sin respuesta.

A pesar de un tratamiento adecuado con fármacos antiepilépticos, alrededor del 30 % de los pacientes con epilepsia seguirá presentando crisis. Este padecimiento afecta a 50 millones de personas en el mundo, tiene una incidencia de 100-190/100,000 x año.

Diversas observaciones realizadas hace algunas décadas han sugerido la implicación de factores inmunoinflamatorios en la epilepsia. La relevancia de la inflamación en la epilepsia fue inicialmente identificada por estudios patológicos realizados en sujetos afectados por encefalitis de Rasmussen, un síndrome epiléptico caracterizado por pérdida neuronal, inflamación cortical y gliosis confinadas a un hemisferio cerebral.

En estos pacientes los estudios patológicos describen la presencia de autoanticuerpos contra linfocitos B y T citotóxicos, activación de microglia, astrocitos, y células Natural Killer (NK), hechos que demuestran la implicación de fenómenos inmunológicos en su patogenia. ⁽⁴⁻⁶⁾

Una base inmunológica en la patofisiología de la epilepsia no es bien reconocida aun, numerosos ensayos clínicos y de laboratorio revelan alteraciones en diversas vías del sistema inmunológico en pacientes epilépticos en comparación con la población general. Por lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta

¿En niños con epilepsia farmacorresistente el uso de inmunoglobulina intravenosa puede ayudar a mejorar el control de su epilepsia?

IV. JUSTIFICACION

De los pacientes con epilepsia el 30% corresponde a epilepsia farmacorresistente, sin embargo en el Centro médico Nacional “20 de Noviembre” por ser un centro de referencia nacional la frecuencia de epilepsia refractaria es alta, por lo cual dentro de los tratamientos alternativos descritos se encuentra la inmunoglobulina.

Se han realizado diversos estudios encontrando resultados variables en cuanto a su eficacia en este tipo de epilepsia.

En este centro se utiliza como tratamiento desde el año 2000 por lo cual se realizó un estudio retrospectivo para valorar la eficacia de la inmunoglobulina en este tipo de epilepsia.

V. OBJETIVO GENERAL

Describir la eficacia de IGIV en niños con epilepsia farmacorresistente.

VI. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Detallar si hay cambio en el número y/o tiempo de crisis medida por bitácora parental, en cuatro momentos (basal, 3, 6 y 12 meses)
- Establecer si el tipo y/o etiología de la epilepsia modifican la respuesta de la IGIV
- Determinar si el sexo de los pacientes modifica la respuesta terapéutica
- Detallar los hallazgos séricos y en LCR de las inmunoglobulinas pre y post aplicación de la dosis inicial de IGIV
- Describir los efectos indeseables post aplicación de inmunoglobulina

VII. HIPOTESIS

Los niños con epilepsia farmacorresistente a los cuales se les aplique inmunoglobulina intravenosa como terapia de adición mostraran una mejoría en el control de crisis ya sea en tiempo y/o número de al menos el 30%.

VIII. METODOLOGIA

Se trata de un estudio Transversal analítico de 7 cohortes de pacientes con epilepsia farmacorresistente tomadas de Enero 2010 a diciembre 2016, se eligió por conveniencia, de acuerdo al número de pacientes que llegaban a la clínica de epilepsia de la consulta externa del servicio de neurología pediátrica, siendo elegibles aquellos que contaran con los criterios de inclusión, de los expedientes electrónicos se tomaran datos demográficos como edad cronológica, edad del diagnóstico de la epilepsia, edad del inicio de inmunoglobulina, sexo, tipo de epilepsia, etiología de la misma, bitácora de número y tiempo de crisis medidas de manera mensual. Esta información se vació en una base de datos de SPSS versión 24 haciendo tratamiento estadístico descriptivo de todas las variables demográficas, se realizó estadística analítica para variables como tipo y etiología de las crisis y su respuesta a la inmunoglobulina ya que los datos presentaban una distribución no paramétrica.

Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes a cargo de Neurología Pediátrica durante el periodo de estudio.
2. Con epilepsia farmacorresistente
3. En manejo con Inmunoglobulina IV mensual
4. Con bitácora parental de número y tiempo de crisis
5. Sexo masculino o femenino
6. Con edad de 1 año a 17 años 11 meses.

Criterios de exclusión:

Pacientes con epilepsia farmacorresistente y que tengan alguna enfermedad autoinmune distinta al SNC.

IX. RESULTADOS

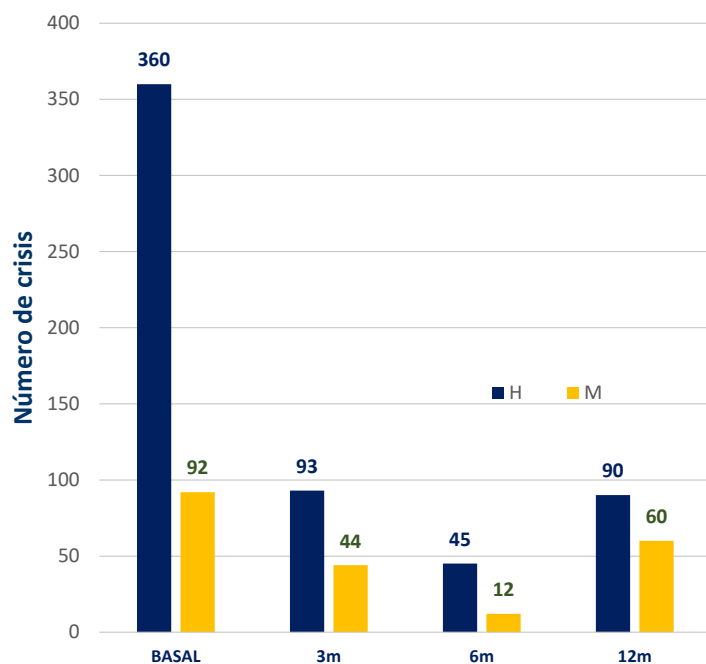
Se incluyeron en el estudio un total de 30 pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente atendidos en el servicio de Neurología pediátrica en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE.

Tabla 1. Datos demográficos y generales de 30 niños con epilepsia refractaria

CARACTERÍSTICA	NÚM. (%)	
Sexo	18 hombres	12 mujeres
Procedencia		
CDMX	12	(40%)
Foráneos	18	(60%)
Tipo Epilepsia		
Generalizada	8	(26.7%)
Parcial	9	(30%)
Síndromes	13	(43.%)
Etiología Epilepsia		
Idiopáticos	5	(16.7%)
Criptogénico	3	(10%)
Sintomático	22	(73.3%)
Edad		
Mediana Edad cronológica	14 (3 a 21)	(P 8-19)
Mediana Inicio Epilepsia	1.2 (0.08 a 12)	(P 0.25-4)
Mediana Inicio IGIV	10 (1 a 17)	(P4.5-14)
Número de Ciclos IGIV	6	(6-12)

El 60 % fueron del sexo masculino, 60% eran foraneos, se encontraron 13 (36.1%) pacientes con epilepsia sindromatica, de los cuales 9 pacientes eran síndrome de Lennox Gastaut, 2 síndrome de West, 1 síndrome de Doose y un paciente con enfermedad de Rasmussen. La mediana de edad de inicio de Epilepsia fue de 1.2 años (P 0.25- 4 años).

Grafica 1. Medianas del numero de crisis por genero basal y seguimiento

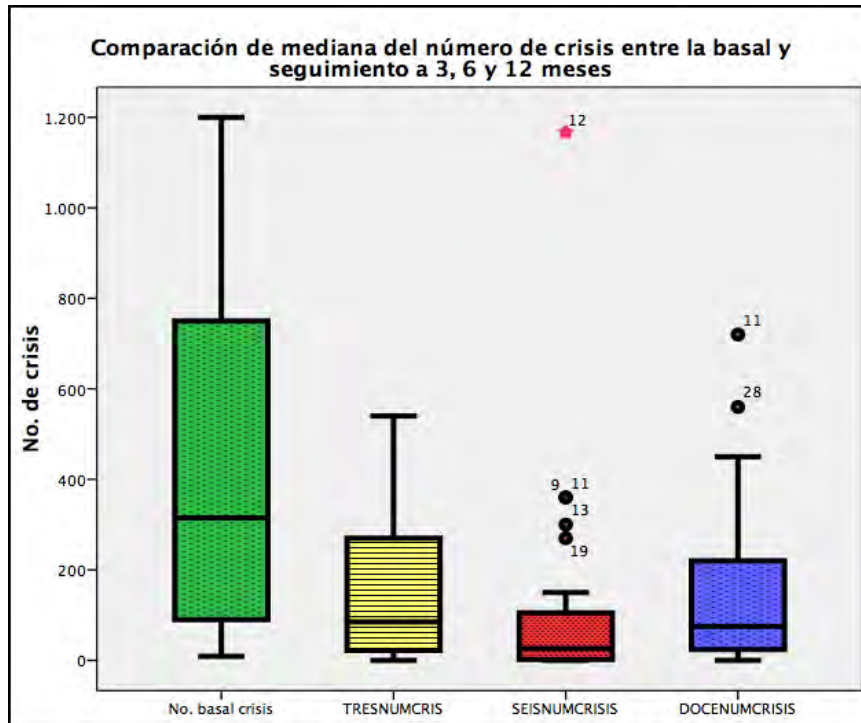


El sexo masculino presento mayores medianas en cuanto al numero de crisis desde el numero basal y durante todo el seguimiento en comparacion con las mujeres.

Tabla 2. Respuesta del número de crisis medida en seguimiento de 3, 6 y 12 meses en 30 pacientes con epilepsia farmacorresistente

	3 meses		6 meses		12 meses		Total	Rangos Friedman
	No.	%	No.	%	No.	%		
Remitido	2	6.7	7	23	4	13	13	
Muy Buena	17	57	15	50	14	47	46	
Buena	6	20	4	13	4	13	14	
Mala	5	17					5	
Muy Mala			3	10	5	17	8	
Rangos	2.25		1.73		2.40		86	P=0.000

Grafica 2. Respuesta del número de crisis medida en seguimiento de 3, 6 y 12 meses en 30 pacientes con epilepsia farmacorresistente

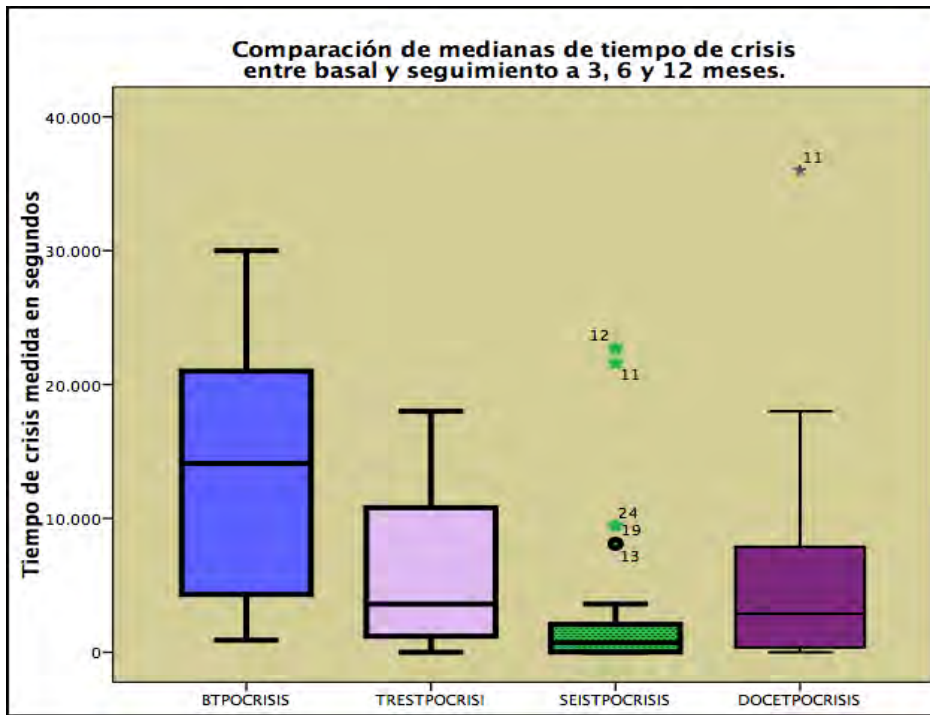


En cuanto al número de crisis El 51% de los pacientes mostraron disminución de 75% de las crisis mientras que 16 % de los casos tuvieron mejoría del 50 al 75%. El estudio mostró que la mejoría a los 12 meses disminuyó de manera marginal.

Tabla 3. Respuesta a la IGIV del tiempo de crisis en seguimiento de 3, 6 y 12 meses en 30 pacientes con epilepsia farmacorresistente

	3 meses		6 meses		12 meses		Total	Rangos Friedman
	Tpo.	%	Tpo.	%	Tpo.	%		
Remitido	2	6.7	7	23	4	13	13	
Muy Buena	20	67	17	57	16	53	53	
Buena	6	20	3	10	4	13	13	
Mala	2	8	2	7	3	10	7	
Rangos	2.09		1.83		2.07		86	P=0.000

Grafica 3. Respuesta a la IGIV del tiempo de crisis en seguimiento de 3, 6 y 12 meses en 30 pacientes con epilepsia farmacorresistente



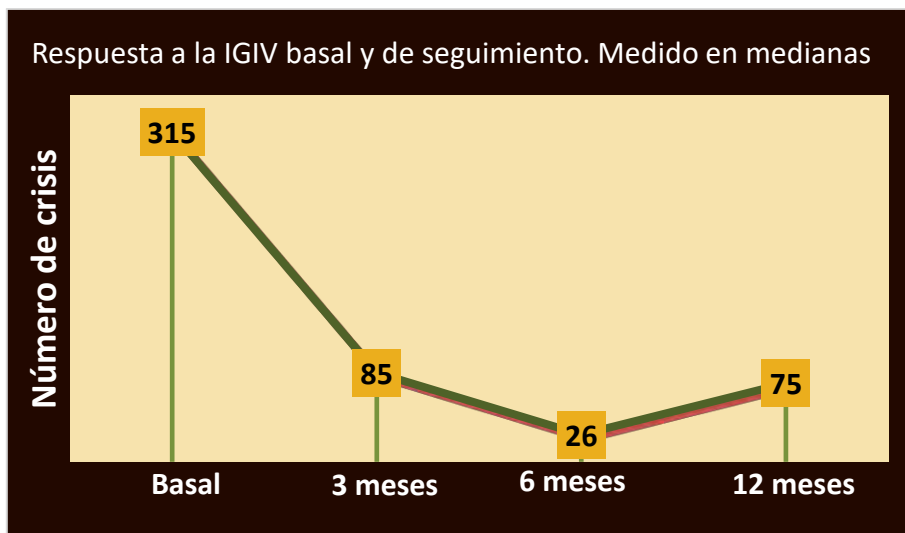
La respuesta a la IGIV en cuanto la reducción en el tiempo de las crisis mostró que 59% de los casos alcanzaron disminución de >75%, mientras que únicamente el 14% lo tuvo de 50% al 75%. La mejor respuesta se obtuvo a los 3 meses, disminuyendo ligeramente a los 6 y 12 meses.

Tabla 4. Evolución de pacientes pos intervención

Pac	No. De crisis			Tiempo de crisis		
	3m	6m	12m	3m	6m	12m
1	B	REM	MB	MB	REM	MB
2	MB	MB	REM	MB	MB	REM
3	MB			B		
4	MB	MB	MB	MB	MB	MB
5	MB	MB	MB	MB	MB	MB
6	MB	MB		MB	MB	
7	MB	REM	MB	MB	REM	MB
8	MB	MB	MB	MB	MB	MB
9	B	MM		MB	MB	
10	MB	MB	MB	MB	MB	MB
11	B	MM	MM	B	M	M
12	MB	MM	B	M	M	M
13	MB	B	MB	MB	B	MB
14	M	MB	MB	MB	MB	B
15	MB	MB	MB	MB	MB	MB
16	MB	B	B	M	MB	MB
17	MB	MB	MB	MB	MB	MB
18	B	MB	MB	MB	MB	MB
19	MM	B		B	B	
20	REM	REM	REM	REM	REM	REM
21	MB	REM	MB	MB	REM	MB
22	MM	REM	REM	MB	REM	REM
23	MB	B	B	MB	MB	MB
24	B	MB	MB	B	B	B
25	MM	MB	MB	MB	MB	B
26	MB	REM	MM	MB	REM	MB
27	MM	REM	MM	B	REM	M
28	REM	MB	MM	REM	MB	MB
29	MB	MB	REM	MB	MB	REM
30	B	MB	B	B	MB	MB

El 6.7% (3) de los pacientes remitieron a los 3 meses, 13% (4) a los 12 meses y la mayor frecuencia de remisión fue a los 6 meses con 7 pacientes que representan el 23% de esa cohorte.

Grafica 4. Evolución de pacientes pos intervención



La mayor respuesta en cuanto a la reducción del número de crisis medido en medianas fue a los 6 meses.

X. DISCUSION

Existe actualmente debate sobre la eficacia de Inmunoglobulina IV como tratamiento de rescate en epilepsia pediátrica farmacorresistente, se han publicado múltiples estudios a lo largo del tiempo encontrando resultados diversos sobretodo en síndromes epilépticos con un sustrato inmunológico o neuroinflamatorio. (Mikati Epil & Beh 2010).

Iniciando con Stanley et al. en 1989 con una muestra de 5 pacientes, dos SLG, dos ausencia atípica y una epilepsia focal, cuyos resultados mostraron reducción de más 75% del número de crisis en un paciente, dos mostraron respuesta parcial y uno reducción del 25% del número de crisis. En el estudio se encontraron 13 epilepsias sindromáticas de los cuales 9 pacientes eran síndrome de Lennox Gastaut, 2 síndrome de West, 1 síndrome de Doose y un paciente con enfermedad de Rasmussen. La mediana de edad de inicio de Epilepsia fue de 1.2 años (P 0.25- 4 años). Lo que concuerda con lo reportado en la literatura observando una mejoría en cuanto al número de crisis de hasta 51% de los pacientes.

Ryuki Matura, et al. en el año 2016 publicó una serie de 70 pacientes con síndrome de West en edades comprendidas entre 1-3 años, encontrando con el tratamiento inicial una mejoría del 10% de los pacientes y el cese completo de espasmos ocurrieron en 21.4-63.6 % de los pacientes a los 6 meses de tratamiento, en nuestro estudio observamos que la mayor frecuencia de remisión fue a los 6 meses con 7 pacientes que representan el 23% de esa cohorte.

Dentro de los estudios publicados en los cuales se describen efectos adversos se encuentran los siguientes Mohamad A. Mikati, et al. en el año 2010 reportando Un paciente con hipotensión durante la infusión, dos fiebre y uno meningitis aséptica después de la infusión. Karen Geva-Dayana, et al. en el 2012 encontró como efectos adversos fiebre con escalofríos, exantema, elevación de la urea, flebitis, meningitis aséptica, e hipotensión, Ryuki Matsuura, et al. en el 2016 reporto dos pacientes con efectos secundarios de una muestra de 70 pacientes uno con hipertensión y otro meningitis aséptica. En nuestra serie no se reportaron efectos adversos, cabe mencionar que uno de los efectos adversos más temidos es la meningitis aséptica post inmunoglobulina sin embargo no se realizó punción lumbar en 26 de los 30 pacientes incluidos en el estudio, sin embargo ninguno desarrollo sintomatología propia de meningitis aséptica.

XI. CONCLUSIONES

- En nuestra serie el mayor número de remisiones se logró a los 6 meses de aplicación continua de IGIV, con 7 pacientes que representó el 23% de ese corte, teniendo sólo un paciente que logró remisión a los 3 meses y persistió durante todo el seguimiento.
- El tamaño del efecto en la reducción del número y tiempo de crisis, inicio a los tres meses, disminuyó mas a los seis meses y tuvo un ligero incremento a los 12 meses, alcanzando un decremento mayor al 50% del número de crisis en 80% de la muestra total y en tiempo el 73% de los casos. $p= 0.000$.
- No se presentaron efectos adversos descritos en la literatura.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Robert S. Fisher, Carlos Acevedo, Alexis Arzimanoglou. Definición clínica práctica de la epilepsia. *Epilepsia*.2014;55(4):475–482.
2. Herrera-VazquesO, Rojas At,Fleury A. Neuroinflamacion y epilepsia. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*.2016;19(1):24-31.
3. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Conte M, Gallo A, Attanasio G, et al. Autoimmune epilepsy. *Autoimmunity Reviews*.2016;15(3):221–5.
4. Zarczuk R, Łukasik D, Jedrych M, Borowicz KK. Immunological aspects of epilepsy. *Pharmacol Reports*. 2010;62(4):592–607
5. Ramaswamy V, Walsh J.G, Sinclair D.B, Johnson E, Tang-Wai R, Wheatley B.M, Branton W, Maingat F, Snyder T, Gross D.W, Power C.Inflammasome induction in Rasmussen’s encephalitis: cortical and associated white matter pathogenesis. *J.Neuroinflammation*.2013;10:152.
6. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram T.Z. The role of inflammation inepilepsy. *Nat. Rev. Neurol*.2011;7: 31–40.
7. Vezzani A, Viviani B. Neuromodulatory properties of inflammatorycytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology*.2015; 96:70–82.
8. Vezzani A.M. Preventing epileptogenesis: anti-inflammatory strategy. *Epilepsia*. 2010;51:166.
9. De Vries EE, Van den Munckhof B, Braun KPJ, Van Royen-Kerkhof A, de Jager W, Jansen FE. Inflammatory mediators in human epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;63:177–90.
10. Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Kobayashi M. Increased interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory generalized motor seizures. *Seizure*.2015;25:136–40.
11. Commins S.P, Borish L, Steinke J.W.. Immunologic messenger molecules:cytokines, interferons, and chemokine. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2010;125:53–72.
12. Carvalho KS, Walleigh DJ, Legido A. Generalized epilepsies: Immunologic and inflammatory mechanisms. *Semin Pediatr Neurol*. 2014;21(3):214–20.
13. Wilcox K.S, Vezzani A. Does brain inflammation mediate pathologicaloutcomes in epilepsy? *Adv. Exp. Med. Biol*. 2014;813: 169–183.
14. Aronica, E. Crino, P.B. Inflammation in epilepsy: clinical observations. *Epilepsia*. 2011;52: 26-32.
15. Bello-Espinosa LE, Rajapakse T, Rho JM, Buchhalter J. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in a Cohort of Children with Drug-Resistant Epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2015;52(5):509–16.
16. Melvin JJ, Huntley Hardison H. Immunomodulatory treatments in epilepsy. *Semin Pediatr Neurol*.2014;21(3):232–7
17. Stanley a. Schwartz, kevin e. Gordon, Michael v. Johnston, and Gary w. Goldstein, Ann Arbor, Mich. Use of intravenous immune globulin in the treatment of seizure disorders. *Allergy clin immuno*. 1989: 4; 603-7

18. K. van Rijckevorsel-Harmant, M. Delire, W. Schmitz-Moorman, and H. G. Wieser. Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. *Int J Clin Lab Res.* 1994;24: 162-166.
19. An D. Billiau, Peter Witters, Bertien Ceulemans, Ahmad Kasran, Carine Wouters, et al. Intravenous Immunoglobulins in Refractory Childhood-onset Epilepsy: Effects on Seizure Frequency, EEG Activity, and Cerebrospinal Fluid Cytokine Profile. *Epilepsia*, 2007: 48(9); 1739–1749.
20. Mohamad A. Mikati , Rana Kurdi, Ziad El-Khoury, Amal Rahi, Wissam Raad. Intravenous immunoglobulin therapy in intractable childhood epilepsy: Open-label study and review of the literatura. *Epilepsy & Behavior*. 2010: 17; 90–94.
21. Karen Geva-Dayan, Zamir Shorer, Shay Menascu, Ilan Linder, Hadassah Goldberg-Stern, et al. Immunoglobulin Treatment for Severe Childhood Epilepsy. *Pediatric Neurology*. 2012: 46; 375-381. Israel
22. Ryuki Matsuura , Shin-ichiro Hamano, Yuko Hirata , Atsuko Oba, Kotoko Suzuki et al. Intravenous immunoglobulin therapy is rarely effective as the initial treatment in West syndrome: A retrospective study of 70 patients. *Journal of the Neurological Sciences*. 2016: 368; 140–144
23. Espinoza Zacarias Juan Pedro. Tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas en el síndrome de Lennox-Gastaut y Síndrome de West de difícil control. Tesis de postgrado para la obtención de título de subespecialidad en neurología pediátrica. 2000.

XIII. ANEXOS

Ficha de recolección de datos

Nombre del estudio:

“Eficacia del uso de inmunoglobulina en pacientes pediátricos con epilepsia farmacoresistente experiencia de 6 años”.

1.N° de expediente:

2.Sexo: M___ F___

_____ **Años-meses**

3.Edad cronológica: ____ / ____

4.Edad inic. epilepsia: ____ / ____

5.Edad inicio Tx IGIV: ____ / ____

6.Lugar de Origen

CDMX.....

Foránea.....

Tipo de Epilepsia

7.Sindromica..... _____ Especificar

7.1.Tipo de epilepsia Parcial Especificar _____ Generalizada

8.No Sindromica..... _____ Especificar

8.1Tipo de epilepsia Parcial Especificar _____ Generalizada

9. Etiología Especificar

10. Dosis total IGIV.....Gr. Ciclos de IG

11. Efectos indeseables: inmediatos..... Especificar 24-48 hr

mediatos..... Especificar 48 a 72 hrs

tardíos..... Especificar 72hr a 7 días

Baja NL Alta

12. IgG sérica pre aplicación.....(700-1600) mg\dl

Baja NL Alta

13. IgG sérica postaplicación.....mg\dl

Baja NL Alta

14. IgG LCR pre aplicación.....mg/dl

Baja NL Alta

15. IgG LCR post aplicación.....mg/dl

16. Citoquímico preaplicación proteinorraquia _____ glucosa _____ células _____ Linf _____ Neut _____

17. Citoquímico postaplicación proteinorraquia _____ glucosa _____ células _____ Linf _____ Neut _____

EEG:

18. Inicial.....nl.....anl.....Especificar. _____

6meses.....nl.....anl.....Especificar. _____

12meses.....nl.....anl.....Especificar. _____

Número y tiempo de crisis medido por bitácora parental en meses

Tiempo de crisis	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
Segundos/horas				

Numero de crisis	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
Continuo\mensual				

Numero de DAE	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
Especificar				

22.-Indice IG sérica-LCR pre aplicación _____ post aplicación _____