



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA.**

**Título de Tesis**

**NIVELES DE CD20 COMO BIOMARCADOR DE MEJORA CLINICA EN  
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA REFRACTARIA EN  
TRATAMIENTO CON METILPREDNISOLONA.**

***Tesis de postgrado para obtener el diploma de la  
Sub-especialidad en Neurología Pediátrica***

***Tesista***

Dra. Martha Esther Vidrio Becerra  
Residente de segundo año de neurología pediátrica

***Director de Tesis***

Dr. Francisco Miguel Mercado Silva  
Médico Neurólogo Peditra

Guadalajara, Jalisco; febrero del 2018



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.

## **IDENTIFICACIÓN DE AUTORES**

### **Tesista**

Dra. Martha Esther Vidrio Becerra

Residente de 2º año de la subespecialidad de Neurología pediátrica  
Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta Especialidad.  
Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente.  
Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia.  
Matrícula: 9298754 Tel 6141381749  
Correo electrónico: marthaglasshotmail.com

### **Director de tesis**

Dr. Francisco Miguel Mercado Silva

Médico Pediatra con subespecialidad en Neurología.  
Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta Especialidad.  
Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente.  
Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia.  
Matrícula: 9298754 Tel: 33 3156 6780  
Correo electrónico: fcomercado@megared.mx

### **Asesor metodológico**

Dra. Rosa Ortega Cortés.

Médico Pediatra. Maestría en ciencias  
Instituto Mexicano del Seguro Social. Unidad Médica de Alta especialidad.  
Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional de Occidente.  
Belisario Domínguez 735, Colonia Independencia.  
Matrícula: 9951873. Tel: 33 33991658.  
Correo electrónico: drarosyortegac@hotmail.com

## ÍNDICE GENERAL.

	<b>PÁGINA</b>
I. RESUMEN	4
II. INTRODUCCIÓN	5
III. MARCO TEÓRICO	6
IV. ANTECEDENTES	12
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
VI. REGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
VII. JUSTIFICACIÓN	17
VIII. OBJETIVOS	18
IX. HIPÓTESIS	19
X. MATERIAL Y MÉTODOS	
a) Clasificación del estudio	19
b) Universo de estudio	19
c) Criterios de selección	
- Criterios de inclusión	20
- Criterios de no inclusión	20
d) Operacionalización de las variables	21
e) Definición operacional de las variables	21
f) Desarrollo del estudio	25
g) Análisis de datos	25
XI. ASPECTOS ÉTICOS	26
XII. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	
a) Recursos materiales	27
b) Recursos humanos	27
c) Financiamiento	27
d) Cronograma de actividades	28
XIII. RESULTADOS	29
XIV. DISCUSIÓN	32
XV. CONCLUSIÓN	34
XVI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
XVII. ANEXOS	
a) Instrumento de recolección de datos	38
b) Resumen estructurado	39
c) Gráficas	44
d) Tablas	48

## RESUMEN

### NIVELES DE CD20 COMO BIOMARCADOR DE MEJORA CLINICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON EPILEPSIA REFRACTARIA EN TRATAMIENTO CON METILPREDNISOLONA.

<sup>1</sup>Mercado FM, <sup>2</sup>Vidrio ME.

<sup>1</sup> Adscrito al servicio de Neurología Pediátrica · <sup>2</sup> Residente de 2do años de Neurología Pediátrica.

**ANTECEDENTES:** La epilepsia es una enfermedad cerebral crónica que afecta a personas de todo el mundo y se caracteriza por convulsiones recurrentes. Cincuenta millones de personas en el mundo padecen epilepsia es importante mencionar que el 30% no responde a tratamiento. Las opciones terapéuticas de epilepsia refractaria son limitadas en algunos casos el tratamiento con esteroides es una opción, en contraparte con aquellos en los que se decide tratamiento quirúrgico. Los mecanismos inmunes desempeñan un papel en la patogénesis de la epilepsia refractaria.

**OBJETIVO:** Evaluar los niveles de CD20 como biomarcador de mejoría clínica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se llevará a cabo un estudio descriptivo y retrospectivo en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente IMSS. Se obtendrán los expedientes de pacientes ingresados con el diagnóstico epilepsia refractaria los cuales cuenten con esquema de tratamiento con metilprednisolona con medición de CD20 pretratamiento y postratamiento, del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2016. Se usará estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, para las numéricas medidas de tendencia central como media y mediana según la distribución de los resultados. El análisis bivariado se realizará utilizando Ji cuadrada de Pearson para las variables categóricas y t de Student o U de Mann-Whitney como medidas de comparación para las variables numéricas; con intervalos de confianza (IC) del 95%, un valor de p igual o menor a 0.05 será considerado como estadísticamente significativo.

**Palabras clave:** Epilepsia refractaria, CD20.

## INTRODUCCIÓN.

Según la OMS la epilepsia es definida como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes debidas a descargas excesivas de las neuronas cerebrales se asocia con diversas manifestaciones clínicas: motoras, sensorial, vegetativa y o psíquica según la localización de las neuronas; es el primer trastorno crónico del cerebro más común.<sup>1</sup>

Es de suma importancia mencionar que se sabe relativamente poco sobre los procesos que conducen a la generación de convulsiones individuales, estas brechas en nuestro conocimiento dificultan el desarrollo de mejores tratamientos preventivos y curaciones para el 30% de los casos de epilepsia que se demuestran resistentes a una amplia gama de fármacos antiepilépticos.<sup>1</sup> Los mecanismos inmunes que desempeñan un papel en la patogénesis, se han detectado varios mediadores inflamatorios en tejido cerebral resecado quirúrgicamente de pacientes con epilepsias refractarias, incluyendo epilepsia del lóbulo temporal (TLE) y epilepsia relacionada con displasia cortical.<sup>1,2</sup>

Dentro de los marcadores inmunológicos que se encuentran asociados a la respuesta inflamatoria cerebral se encuentran FNT –alfa, IL-6, CD 34, CD 25 y CD20.<sup>2</sup> El CD20 es una proteína transmembrana, que se expresa en los precursores de las células B y en las células B maduras. Se pierde tras su diferenciación en células plasmáticas y su función Biológica es formar un canal de Calcio que regula la activación de células B. Se expresa en el 95% de las células B normales de SP, tejido linfoide y médula ósea.<sup>3</sup> Algunos estudios lo han asociado a la mejoría clínica de las convulsiones en algunos Síndromes epilépticos, sin embargo hay pocos datos acerca de esto en niños

## MARCO TEORICO.

La epilepsia es caracterizada por recurrencia, espontaneidad y crisis convulsivas no provocadas que afecta 3,5-7,2 de cada 1000 Niños. Aunque la mayoría de los pacientes con epilepsia puede alcanzar el estado libre de crisis bajo el antiepiléptico apropiado, aproximadamente el 10% -20% de los pacientes puede continuar con convulsiones a pesar del tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) eficaces.<sup>4</sup>

La palabra epilepsia deriva del verbo griego epilambanein, que significa ser capturado, ser abrumado por sorpresa. La epilepsia se documentó con frecuencia en la antigüedad, de tal manera que las personas con epilepsia fueron consideradas como "elegidas" o "estar poseídas", dependiendo de la creencia prevalente de la población; esto afectó el tratamiento y la actitud de la sociedad hacia las personas con epilepsia.<sup>5</sup>

Las convulsiones se describieron en Mesopotamia antigua y se atribuyeron a "la mano del pecado", el dios de la luna. El código de Hammurabi, con fecha de 1780 a. C., dictó que la persona con epilepsia no podía casarse, o testificar en la corte. Fue hasta el año 400 a.C, que Hipócrates describió que la causa de la epilepsia radica en el cerebro, siendo los cambios en el sol, el viento y el frío, los que cambian la consistencia del cerebro.<sup>5</sup>

Han existido múltiples clasificaciones para epilepsia a lo largo de la historia; desde Galeno (125-216) quien las clasificó en: Idiopática o protopática como aquellas crisis debidas a una afección primaria y en simpática, (término posteriormente sustituido por sintomáticas), aquellas crisis debidas a causas extracerebrales que afectaban secundariamente al tejido cerebral. Tissot en 1770 dio una precisa descripción de un caso de epilepsia de ausencia en la

niñez, y Herpin (1867) describió a un paciente con lo que ahora se conoce como epilepsia mioclónica juvenil (JME). La identificación de ataques motores focales se debe a Bravais (1971), pero fue Jackson en 1932, quien primero comprendió completamente las implicaciones anatómicas de estos, como las convulsiones del lóbulo temporal, que propuso como "ataques uncinados".<sup>6</sup>

La Liga internacional de la Epilepsia (ILAE) en 1989, propuso la clasificación clásica de: crisis parciales (simples sin afectación de la conciencia; complejas con afectación de la conciencia) y crisis generalizadas, mientras que de las epilepsias y síndromes epilépticos tanto con localización como generalizados, los clasificó en: idiopáticos a aquellos de causa genética, sintomática que reflejan la existencia de una causa demostrable y criptogénicos engloban aquellas epilepsias que se consideraban de origen sintomático, pero en las que no era posible identificar la causa, por su origen etimológico griego (κρυπτός, oculto).<sup>7</sup>

Actualmente la clasificación más nueva de la ILAE de 2010, sustituye algunos términos, para denominarlos de otra manera. El término de crisis parciales, se sustituye por focales, desapareciendo los términos: simple y complejo, por "con conservación y pérdida de la conciencia". Para la clasificación de los síndromes epilépticos los nuevos términos son: epilepsias genéticas, epilepsias de origen estructural/metabólica y epilepsia de causa desconocida; para sustituir a la clasificación de idiopáticas, sintomáticas y criptogénicas respectivamente.<sup>7</sup>

Las neuronas anormales que forman parte del foco de epileptogénesis muestran alteraciones estructurales en su membrana. Los procesos moleculares que convergen con la aparición de esta serie de alteraciones,



dependen fundamentalmente de la actividad de receptores tanto ionotrópicos como metabotrópicos, los que no solo condicionan severas modificaciones en los flujos iónicos, sino en la transmisión sináptica y en la comunicación intracelular.<sup>5</sup>

Durante el proceso de epileptogénesis, disminuye la actividad del ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA), el que como neurotransmisor, inhibe la actividad de las neuronas postsinápticas en condiciones homeostáticas, además de que se incrementa la aferencia de las neuronas excitatorias que utilizan como principal neurotransmisor el Glutamato, desencadenando brotes de descargas epileptiformes breves, autolimitadas y de alta frecuencia.<sup>8</sup>

La descarga neuronal anormal puede desencadenarse en cualquier área de la corteza cerebral, y dependiendo de ésta, será la manifestación clínica, de tal manera que una descarga en el área motora primaria, producirá una crisis con movimiento anormal de un segmento del hemicuerpo contralateral; en el área visual se producirán fenómenos inhibitorios como falta de visión o irritativos tales como percepción de fenómenos luminosos; las relacionadas con el sistema límbico producirán crisis de desconexión (crisis parcial compleja), acompañadas o no de realización de acciones no propositivas (automatismos).<sup>9</sup>

En la epilepsia recientemente diagnosticada el objetivo del tratamiento con FAE es lograr el cese de las crisis epilépticas con ausencia o mínimos efectos adversos. Debe seleccionarse un solo FAE acorde al síndrome epiléptico de presentación y cuando el tipo de crisis es desconocida se recomienda usar un FAE de amplio espectro que sea efectivo contra las crisis generalizadas y focales: valproato de magnesio, lamotrigina, topiramato, zonisamida o levetiracetam. La combinación de FAE debe considerarse al fallar

los ensayos de monoterapia. La politerapia debe combinar dos FAE con diferente mecanismo de acción para lograr una sinergia y reducir los efectos secundarios.<sup>10</sup>

La epilepsia refractaria se define como insuficiente control de las convulsiones a pesar del tratamiento con al menos 2 FAE, en monoterapia o combinados, administrados en forma adecuada (dosis, niveles terapéuticos y tipo de epilepsia) y no haber sido retirados por intolerancia.<sup>11, 12</sup>

En 2014 Semra et al. realizaron un estudio de casos y control, con el objetivo de determinar los factores asociados a epilepsia refractaria en un total de incluyeron a niños de 1 mes a 18 años de edad, todos fueron diagnosticados con epilepsia refractaria. El análisis univariado mostró que la edad temprana de inicio de la epilepsia, la alta frecuencia diaria de convulsiones, el inicio con espasmos infantiles, la historia de convulsiones neonatales, el estado anormal del neurodesarrollo, retraso mental, etiología sintomática remota y alteraciones anormales de imágenes cerebrales fueron factores de riesgo significativos para el desarrollo de epilepsia intratable ( $P < 0,05$ ).<sup>13</sup>

Taghdiri et al, realizaron un estudio en septiembre del 2013 en la clínica de neurología pediátrica de un Hospital de Irán, con el objetivo de determinar los factores pronósticos para detectar a los pacientes que fracasan tratamiento de la epilepsia, en las primeras etapas de la enfermedad. Se estudiaron un total de 366 pacientes, de los cuales 178 tenían control de su epilepsia y 188 pacientes con epilepsia refractaria. Encontrando que existía una diferencia significativa entre los niveles séricos de antiepiléptico de ambos

grupos. Los pacientes con epilepsia refractaria, tuvieron un nivel sérico bajo del fármaco, lo cual manifiesta un mal apego al tratamiento médico.<sup>14</sup>

Se han postulado múltiples teorías que expliquen la fisiopatología de la epilepsia refractaria, entre las que destacan tres: 1. Sobreexpresión de los transportadores de eflujo en las células endoteliales capilares que constituyen la barrera hematoencefálica. 2. Se altera la expresión o función de los canales de iones neuronales con voltaje que se conocen como objetivo de los fármacos antiepilépticos y 3. Son mecanismos no dirigidos por los fármacos antiepilépticos actuales, tales como el error acoplamiento eléctrico, disfunción mitocondrial y autoanticuerpos contra el receptor de neurotransmisor.<sup>15</sup>

Diversas observaciones realizadas hace algunas décadas han sugerido la implicación de factores inmunoinflamatorios en la epilepsia. Estudios histológicos realizados en tejido cerebral de pacientes con epilepsia a priori, no vinculados a proceso inflamatorio, han demostrado la inducción de varias vías de señalización inflamatorias, sobreexpresión de genes de quimiocinas y citosinas proinflamatorias, así como una prominente activación de la microglia y de los astrocitos. La relación de causalidad entre epilepsia e inflamación se ha podido explorar en modelos experimentales, lo que ha podido demostrar que las crisis recurrentes inducen neuroinflamación, a su vez la neuroinflamación es una condición que favorece la ocurrencia de las crisis, ya que las citocinas proinflamatorias liberadas por la glía tienen un papel importante en la hiperexcitabilidad neuronal.<sup>16</sup>

Existen diferentes alternativas, para el tratamiento de la epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos, entre las cuales se pueden describir la dieta cetógena y la cirugía de Epilepsia. Los cambios en la dieta involucrados

son complicados y requieren un gran compromiso familiar, pero pueden ser extremadamente eficaces en la reducción de las convulsiones. La dieta incluye del 80- 90% de calorías de la grasa, cantidad de proteína apropiada para el crecimiento y restricción extrema de carbohidratos; la dieta típicamente es más eficaz con los niños más jóvenes, en quienes la dieta es controlada fácilmente por los padres, aunque tiene efectos adversos potenciales incluyen letargia, pérdida de peso, náuseas y vómitos, estreñimiento y diarrea.<sup>17</sup>

La cirugía sigue siendo utilizada como tratamiento para la epilepsia refractaria pediátrica. Los candidatos a tratamiento quirúrgico deben tener demostrada un área localizada como foco epileptógeno, potencialmente removible y estar en el riesgo bajo para los nuevos déficits neurológicos causados por la cirugía.<sup>17</sup>

La estimulación del nervio vago es una nueva modalidad que se introdujo en 1997, aunque el mecanismo de acción no está claro, esta mediado por conexiones al nervio vago. Se ha observado que reduce la frecuencia de crisis convulsivas en un 25-35% y una convulsión en 40% de los pacientes.<sup>17</sup>

El tratamiento inmediato con inmunoterapia puede conducir a mejores resultados. Las opciones de tratamiento inmune para el tratamiento de la epilepsia incluyen terapias tales como corticoesteroides, inmunoglobulinas, plasmaféresis o fármacos ahorradores de esteroides tales como azatioprina

En particular, se ha mostrado que la inhibición de la COX-2 tiene efecto antiepileptogénico, permitiendo reducir la frecuencia, duración y severidad de las crisis epilépticas.<sup>18</sup>

## ANTECEDENTES.

Es importante mencionar que en este tipo de pacientes que no responde a fármacos antiepilépticos, la cirugía constituye una alternativa terapéutica efectiva y potencialmente segura, sin embargo, el manejo quirúrgico de la epilepsia refractaria continúa subutilizado. Derivado de la resección incompleta o errónea de la zona epileptogénica lo que continúa constituyendo la principal limitante para el desarrollo de la cirugía de la epilepsia. <sup>19</sup>

En el Hospital Universitario de Santiago, una revisión bibliográfica con la finalidad de definir epilepsia drogo resistente y describir las alternativas terapéuticas, realizaron una revisión en Pub Med y recomendaciones de práctica clínica y sociedades científicas más relevantes. Determinando que la epilepsia refractaria es importante para optimizar el tratamiento médico, recomiendan una politerapia racional, refieren que cuando no se consigue el control adecuado de la crisis es necesario realizar una valoración prequirúrgica. <sup>19</sup>.

Morales et al. en 2015 realizaron una evaluación neurofuncional en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, realizaron una medición de los marcadores biológicos en suero con la finalidad de determinar factores predictores. Plantearon la existencia de trastornos de la funcionalidad de los linfocitos, así como alteraciones del complemento. Obteniendo como resultado en el grupo de pacientes epilépticos refractarios a tratamiento farmacológico alteraciones en la inmunidad celular referidas fundamentalmente al aumento significativo de las células CD8+ ( $p < 0.01$ ), una disminución del índice CD4/CD8 ( $p < 0.05$ ) y un aumento de los marcadores CD25, CD 34, CD20 y HLA-DR. <sup>20</sup>

Prantazelli y cols. Han demostrado que se puede reconocer el

inmunofenotipo de Síndrome Opsoclonos Mioclonos, midiendo con citometría de flujo de Linfocitos B (CD20, CD19, CD5), en pacientes con evolución desfavorable o pobre respuesta a tratamiento. En su estudio se revisó el caso de un paciente lactante femenino con diagnóstico de Síndrome Opsoclonos Mioclonos, de inicio a los 24 meses de edad, valorando las subpoblaciones linfocitarias por citometría de flujo antes y después del tratamiento con Rituximab, encontrando una disminución de los niveles de CD5 y CD19 hasta un tercio de la cifra basal después de 3 meses de tratamiento, con una correlación clínica manifestada por desaparición del Opsoclonos y logros en la motricidad gruesa <sup>21, 22</sup>

Recientemente en el 2016, Herrera et al, encontraron que los niños con síndrome de West (epilepsia caracterizada por espasmos tónicos breves asociados, hipsarritmia y alteraciones en el desarrollo psicomotor), antes del tratamiento con ACTH presentaban un fenotipo linfocitario periférico particular, comparando con sujetos controles, caracterizado por un aumento significativo en los linfocitos CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup> y CD20<sup>+</sup>. <sup>23</sup>

En los departamentos de neurología pediátrica de dos Hospitales en Francia se realizó una revisión retrospectiva de los cuadros de 44 niños con síndromes epilépticos que recibieron corticoesteroides a base de hidrocortisona con esquema de reducción mensual, iniciando a dosis de 5 mg/kg/día hasta 3 mg/kg/día, realizando una evaluación clínica y neuropsicológica antes, durante y después de la terapia con hidrocortisona, encontrando una respuesta positiva a los esteroides durante los primeros 3 meses de tratamiento en 34 de 44 pacientes (77,2%), con normalización del EEG en 21 pacientes. La recaída ocurrió en 14 de ellos. Por lo tanto, 20 pacientes (45,4%) respondieron a largo

plazo después de un solo pero prolongado ensayo de esteroides. Finalmente concluyen que los esteroides son seguros y eficientes para el tratamiento de epilepsia.<sup>24</sup>

En el 2015, Pera et al. en Italia realizaron un estudio similar al previo con el objetivo de determinar evaluar la frecuencia de las convulsiones, el patrón electroencefalográfico y el estado neuropsicológico, antes y después de la terapia con metilprednisolona intravenosa obteniendo como resultado reducciones estadísticamente significativas de las descargas generalizadas de pico y onda lenta ( $p < 0,0028$ ) y la frecuencia de las convulsiones ( $p < 0,013$ ), Finalmente concluyeron que este régimen de tratamiento con metilprednisolona no causó efectos adversos significativos o persistentes; sugieren que los niños con encefalopatía epiléptica sin una lesión estructural subyacente podrían ser los mejores candidatos para la terapia de pulso intravenoso de metilprednisolona.<sup>25</sup>

En Tailandia 2015, realizaron una cohorte en un total de 308 niños con el objetivo de establecer la predicción clínica de la epilepsia resistente a fármacos (ERD) en niños con manifestación clínica. Los resultados que obtuvieron fueron la incidencia de resistencia a fármacos del 42%. Los factores de riesgo fueron el inicio de la edad, déficits neurológicos previos y EEG anormal.<sup>26</sup>

En el departamento de pediatría Verhelst et al. presentaron la experiencia en 32 niños con diagnóstico de epilepsia intratable en los que utilizaron esteroides encontrando que el 47% hubo una disminución en la frecuencia de las convulsiones, el 25% se convirtió en libre de convulsiones y el 11% tuvo una reducción de las convulsiones; su estudio concluye que

existen pocos informes previos sobre el tratamiento eficaz con esteroides adyuvantes en niños con epilepsia intratable, refieren que los efectos secundarios, especialmente durante la terapia prolongada, siguen siendo una preocupación.<sup>27</sup>

Todas las publicaciones cuentan con hallazgos contradictorios, y desafortunadamente son pocos los estudios internacionales y nacionales acerca de la utilización CD20 como marcador de mejoría clínica con el tratamiento con esteroides en pacientes con epilepsia refractaria, de ahí la importancia que se realice este estudio en Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Guadalajara, Jalisco. <sup>28</sup>



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Según la OMS en todo el mundo, unos 50 millones de personas padecen epilepsia, lo que la convierte en uno de los trastornos neurológicos más comunes; cerca del 80% de los pacientes viven en países de ingresos bajos y medianos.

Las personas con epilepsia responden al tratamiento en aproximadamente un 70% de los casos. El término de epilepsia refractaria en general, se considera como aquella epilepsia, correctamente diagnosticada, en la que las crisis persisten interfiriendo en la vida del paciente, a pesar del tratamiento con dos fármacos antiepilépticos de elección y una combinación en dosis máximas tolerables durante dos años.

La Calidad de Vida es un concepto, que se entiende como el grado de bienestar general que alcanza una persona en su aspecto físico, mental y social. En la Epilepsia Refractaria, la Calidad de Vida está sumamente comprometido, por ser una enfermedad crónica que merma la capacidad funcional del paciente, en su interrelación social y familiar, condicionando afección a su neurodesarrollo, significando ello una carga económica familiar y social importante; una buena opción de tratamiento dependiendo del grado de lesión es primordial para el pronóstico de los pacientes, analizar todas las variables que en éste puedan existir, es determinante para lograr el éxito.

En México y específicamente en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente IMSS no existen estudios que determinen la utilidad de CD20 como biomarcador de mejoría clínica de epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona por lo que surge la siguiente **pregunta de investigación:**

¿Son los niveles de CD 20 un biomarcador de mejoría clínica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona?

### **JUSTIFICACIÓN.**

En México, la prevalencia en los centros del Programa Prioritario de Epilepsia es de 11 por cada 1000 personas. De tal manera, se calcula que en nuestro país el número de pacientes con epilepsia es de alrededor de 1.5 millones. La mayoría de estudios concuerdan que el 30% de los pacientes con epilepsia son fármaco resistente o epilepsia refractaria.

La Calidad de Vida y las condiciones psicosociales de los pacientes con epilepsia refractaria difieren considerablemente de las de los pacientes con epilepsia controlada, y los costes producidos por esta forma de epilepsia son mucho mayores. El CD20 es un marcador inmunológico que puede ser utilizado para evaluar la respuesta a tratamiento, es reducido el costo al compararlo con la necesidad de múltiples hospitalizaciones por descontrol de epilepsia o en el caso de aquellos sometidos a procedimientos quirúrgicos. En la actualidad existen estudios de marcadores inmunológicos utilizados para evaluar a los pacientes previo manejo quirúrgico; el CD20 podría ser utilizado para evaluar la tasa de éxito con el manejo de metilprednisolona y de manera indirecta evaluar aquellos pacientes candidatos a cirugía.

Con la finalidad de mejorar la atención al derechohabiente es necesario realizar este tipo de estudio para conocer la utilidad de CD20, disminuir el riesgo de complicaciones y elegir la mejor opción terapéutica dependiendo de la respuesta inmunológica del paciente, así mismo valorar qué tipo de manejo se

le debe otorgar, que proporcione mayores beneficios con el mínimo riesgo.

Este proyecto tendrá repercusión en la especialidad para mejorar el conocimiento de la utilización de CD20 como biomarcador de mejoría clínica; para la institución nos permitirá orientar mejor los recursos económicos en el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y al paciente se le ofrecerá un mejor tratamiento con disminución en el riesgo de complicaciones.

## **OBJETIVOS**

### ***OBJETIVO GENERAL***

Evaluar los niveles de CD20 como biomarcador de mejoría clínica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona.

### ***OBJETIVOS ESPECIFICOS***

1. Identificar la frecuencia y características clínicas de epilepsia refractaria en pacientes pediátricos de un tercer nivel de atención
2. Analizar el nivel de CD20 y el número de crisis pre y post tratamiento en pacientes con epilepsia refractaria en un tercer nivel de atención.
3. Asociar los niveles de CD 20 con la mejoría clínica de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria que tuvieron tratamiento con metilprednisolona.
4. Determinar los factores de riesgo para desarrollar Epilepsia refractaria en nuestra población de estudio.

## HIPOTESIS

Hipótesis alterna (H1): Los niveles bajos de CD20 se relacionan con mejoría clínica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño del estudio:

Descriptivo, retrospectivo

### Lugar del estudio:

Servicio de Neurología pediátrica Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente IMSS.

### Periodo de estudio:

Del 01 de enero 2016 al 31 de diciembre 2016.

### Población de estudio:

Pacientes de la consulta externa de pediatría referidos por diversas especialidades, con el diagnóstico de epilepsia refractaria sometidos a tratamiento con metilprednisolona que cuenten con medición de CD20 previo al tratamiento y posterior al mismo en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Guadalajara, Jalisco y que cumplan con criterios de selección.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:** No se realizó cálculo maestral ya que se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con criterios de selección, de tal forma que es un estudio por conveniencia. Con revisión de la base de datos, el número aproximado de la muestra es de 50 pacientes.

**Muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos.

## **Criterios de selección de la muestra**

### **Criterios de inclusión:**

Expedientes de pacientes que cumplan con la definición de Epilepsia refractaria ya sea con un Síndrome Epiléptico o encefalopatía epiléptica.

Expedientes de pacientes que hayan sido ingresados al Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente en el periodo de 01 de enero de 2016 a 31 de diciembre del 2016.

Expedientes de pacientes de ambos géneros.

Expedientes de pacientes de 0 a 16 años de edad.

Expedientes de pacientes que hayan sido sometidos a tratamiento con metilprednisolona para control de crisis epilépticas.

Expedientes de pacientes que tengan mediciones de CD20 antes y después del tratamiento con metilprednisolona.

### **Criterios de exclusión:**

Expedientes de pacientes con datos incompletos.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
<b>Edad</b>	Tiempo de permanencia dentro del ciclo de vida de un individuo.	Edad registrada en el expediente u hoja de recolección	Cuantitativa discreta	Años de vida.
<b>Genero</b>	Conjunto de características biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos que los definen como hombre y mujer	Se contabilizará el número de hombres y mujeres participantes de acuerdo al instrumento de recolección.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino</li> <li>• Masculino</li> </ul>
<b>Síndrome epiléptico</b>	Síndrome epiléptico es el nombre de un conjunto de signos y síntomas específicos, que incluyen uno o más tipos de crisis	Se obtendrá del expediente clínico.	Cualitativa nominal	Encefalopatía epiléptica. Rolándica Síndrome de Doose Síndrome de Dravet.

	epiléptica junto con sintomatología no necesariamente convulsiva, como, por ejemplo, retardo mental o psicomotor, y que pese a constituir una entidad diferenciable clínicamente, puede tener diversas causas.			Síndrome de West  Síndrome de Ohtahara
<b>CD20 previo al tratamiento</b>	Es una fosfoproteína no glucosilada de aproximadamente 33kD que se expresa en linfocitos B normales y que actúa como receptor durante la activación y diferenciación de los linfocitos B.	Se obtendrá del expediente clínico. Previo al inicio de tratamiento con metilprednisolona.	Cuantitativa continua	Porcentaje
<b>CD20 posterior</b>	Es una	Se obtendrá del	Cuantitativa	Células

<b>al tratamiento</b>	fosfoproteína no glucosilada de aproximadamente 33kD que se expresa en linfocitos B normales y que actúa como receptor durante la activación y diferenciación de los linfocitos B.	expediente clínico. Posterior al inicio de tratamiento con inmunoterapia.	discreta.	porcentaje
<b>No. De crisis previo al tratamiento</b>	Son descargas eléctricas neuronales anormales que tiene manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial y que se asocian a trastornos clínicos (anormalidades Electroencefalográficas) y que se presentan de manera no provocada.	Se obtendrá del expediente clínico antes del inicio de Inmunoterapia.	Cuantitativa discreta	Numero
<b>No. De crisis posterior al tratamiento</b>	Son descargas eléctricas neuronales anormales que tiene	Se obtendrá del expediente clínico, posterior al inicio	Cuantitativa discreta	Numero



	<p>manifestaciones clínicas</p> <p>Variadas, de origen multifactorial y que se asocian a trastornos clínicos (anormalidades electroencefalográficas) y que se presentan de manera no provocada.</p>	de inmunoterapia.		
<b>Mejoría clínica</b>	<p>Prosperar en cuanto a la evolución natural de una enfermedad.</p>	<p>Se obtendrá de la comparación del número de crisis antes y después del tratamiento con inmunoterapia. Se considerará mejoría clínica cuando exista una disminución del número de crisis en un 50%.</p>	<p>Cualitativa nominal</p>	<p>Si No</p>

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se utilizó estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, para las numéricas medidas de tendencia central como media y mediana según la distribución de los resultados. Posteriormente el análisis bivariado se realizó utilizando Ji cuadrada de Pearson para las variables categóricas y t de Student o U de Mann-Whitney como medidas de comparación para las variables numéricas; con intervalos de confianza (IC) del 95%, un valor de p igual o menor a 0.05 fue considerado como estadísticamente significativo. Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS 23.

## **DESARROLLO DEL ESTUDIO.**

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo el cual se presentará al comité de Ética, en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente IMSS del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Una vez autorizado el protocolo de investigación, se acudió a la Dirección del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente IMSS y se presentó la carta consentimiento para obtener la autorización del director.

Se procedió a la revisión de la base de datos del departamento de estadísticas del archivo de la unidad durante el periodo comprendido del 01 de enero 2015 al 31 de diciembre del 2016 se seleccionarán aquellos pacientes con diagnóstico de epilepsia en los cuales fueron manejados con metilprednisolona y aunado a que cuenten con medición de CD20 previo al inicio de tratamiento y posterior al mismo y que cumplan con los criterios de inclusión; se imprimió su nombre y número de afiliación para proceder a la búsqueda del expediente

clínico.

Se programaron las revisiones de los expedientes de lunes a viernes en el turno matutino 2 expedientes al día durante ocho semanas; se capturó en el instrumento de recolección de datos y finalmente se conjuntó en una base en Excel para su análisis, utilizando el paquete estadístico SPSS 23 para Windows; se concluirá con la redacción.

### **ASPECTOS ÉTICOS.**

De acuerdo con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, se clasifica por sus características como un estudio sin riesgo. No requiere carta de consentimiento informado, solo el asentimiento del personal de archivo clínico para la revisión de expedientes. No es un estudio de riesgo ya que es un estudio retrospectivo en el cual no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables de los individuos que participan en el estudio. Este protocolo será sometido al Comité Local de Investigación y Educación en Salud del hospital para su revisión y análisis.

Los investigadores declaran que este protocolo cumple con las normas y reglamentaciones en materia de investigación en seres humanos, de acuerdo a lo dispuesto en la Ley General de Salud, el Instituto Mexicano del Seguro social y las declaraciones de Nüremberg, Helsinki y sus enmiendas realizadas en diversas fechas.

## RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y MATERIALES.

### Recursos humanos:

- Investigador principal:

Se encargó de dar el apoyo académico en la investigación realizada en el protocolo.

- Tesista:

Residente de neurología, quien se encargó de la recolección de la información, así como participación de la interpretación de los mismos y dar formato digital e impresión de la investigación.

- Asesor metodológico:

Investigador clínico, quien colaboró en el diseño, recolección, análisis, interpretación de resultados y escritura del informe final.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Meses	Actividad	Producto
<b>Septiembre 2017</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Reconocimiento de la problemática.</li> <li>➤ Planteamiento del problema.</li> <li>➤ Búsqueda de la bibliografía.</li> <li>➤ Redacción del protocolo.</li> </ul>	Protocolo de investigación.
<b>Octubre 2017</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Revisión de protocolo con asesor.</li> <li>➤ Correcciones.</li> </ul>	Identificar errores o sesgos dentro de la temática del protocolo.
<b>Noviembre 2017</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Correcciones.</li> </ul>	Completar el protocolo.
<b>Diciembre 2017</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Subir protocolo a SIRELCIS</li> </ul>	Pendiente la evaluación
<b>Enero 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Aprobación del protocolo</li> <li>➤ Recolección y análisis de resultados.</li> </ul>	Base de datos y análisis estadístico
<b>Febrero 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Recolección y análisis de resultados.</li> <li>➤ Discusión de resultados.</li> <li>➤ Redacción de discusión y conclusiones.</li> <li>➤ Informe técnico</li> </ul>	Análisis y Discusión  Conclusiones
<b>Enero 2018</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Redacción de escrito final.</li> <li>➤ Redacción de manuscrito.</li> <li>➤ Presentación de seminario.</li> </ul>	Culminación del protocolo por escrito y encuadernado y/o empastado.  Presentación de resultados en el HP CMNO.

## RESULTADOS.

Se obtuvieron datos de 61 expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Epilepsia Refractaria, en el Hospital de Pediatría de CMNO Guadalajara, Jalisco, en el período de enero de 2015 a diciembre de 2016. Se contó con una base total de 112 expedientes, sin embargo Fueron excluidos 42 expedientes por haber recibido tratamiento para epilepsia refractaria con Inmunoglobulina intravenosa humana, y finalmente de los 82 restantes que fueron manejados metilprednisolona, se eliminaron 21 expedientes por no contar con la información suficiente, incluyendo CD20 postratamiento y variabilidad de las crisis con la inmunoterapia. La distribución por género de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, 27.8% (17 pacientes) de los casos femeninos y 72.1% (44 pacientes) masculinos (ver Gráfico 1).

Del total de la muestra (62 pacientes) se encontró una frecuencia del diagnóstico de Epilepsia, tomando en cuenta que independientemente del síndrome epiléptico o epilepsia focal, todas cumplieron los criterios de epilepsia refractaria, encontrando que la epilepsia de mayor frecuencia fue la Epilepsia del lóbulo frontal 31.1% (19 pacientes), seguida de la Epilepsia del lóbulo temporal 26.2% (16 pacientes), Síndrome de Lennox-gastaut 18% (11 pacientes), Síndrome de Doose y West con un 8.2% (5 pacientes) y solo un 4.9% (3 pacientes), el síndrome de Dravet. (Ver gráfico 2)

Los antecedentes personales patológicos más frecuentes por orden de frecuencia fueron: Hipoxia perinatal 13 pacientes (21.3%), con la misma cantidad de pacientes, antecedente de crisis febriles, encefalitis viral e hidrocefalia congénita, 3 (4.9%). Finalmente con 2 pacientes que representan el 3.3%, Preeclampsia materna y meningitis bacteriana. Del resto de pacientes, que son la mayoría están exentos de algún antecedente de importancia. (Ver gráfico 4).

Las malformaciones cerebrales reportadas en los expedientes revisados fueron en orden de importancia: Paquigirias frontales con un 34.8%, polimicrogirias (15%), malformación y variante de Dandy Walker (11%), displasia silviana (5%)

y con un 4% malformación de Arnold Chiari y Disgenesia de cuerpo caloso. (Ver gráfico 5).

Se identificaron también factores de riesgo asociados al desarrollo de epilepsia refractaria, el más frecuente asociado fue la disgenesia cerebral con 41 pacientes (67.2%), seguido del antecedentes de pacientes con espasmos infantiles con 24 pacientes (39%), la edad temprana de debut de la epilepsia 12 pacientes (19.6%) y finalmente el antecedente de crisis convulsivas neonatales con 6 pacientes (9.8%).

Se encontró que de los 13 pacientes con antecedente de encefalopatía hipóxica isquémica, 12(92%) de ellos, tienen una disgenesia cerebral asociada, lo cual puede tratarse de un evento centinela, es decir, que su alteración en sistema nervioso central, ocasionó un periodo expulsivo prolongado. (Gráfico 7).

Como parte de los objetivos del estudio, se estudió la mejoría clínica, ya definida como la disminución de las crisis en un 50%, y la mejoría de los niveles de CD20, después de haber sometido a los pacientes a tratamiento con metilprednisolona, encontrando que hay una disminución en ambos, 49(80.3%) pacientes mejoraron la cantidad de crisis respecto a la basal y 48(78.6%) tuvieron mejoría de los niveles de CD20 (gráficas 6 y 7)

En las Tablas 1 y 3, se realizó una relación de las variables de mejoría clínica y de mejoría de CD20, para establecer si estas dos variables tenían alguna modificación asociada el antecedente personal patológico, a la Disgenesia cerebral o al tipo de epilepsia del paciente, sin embargo no existe ninguna relación estadísticamente significativa a excepción del tipo de Epilepsia con la mejoría clínica, de tal manera que la Epilepsia que mejor responde al tratamiento con inmunoterapia a base de metilprednisolona es la Epilepsia del Lóbulo Frontal con mejoría clínica en 18 de 19 pacientes (94.7%), no así la del lóbulo Temporal que solo respondió el 43.7% (7 de 16 pacientes; éstos resultados con un valor de  $p= 0.004$

Finalmente, y como el resultado más representativo del este estudio, que responde a la pregunta de investigación se encontró una relación

estadísticamente significativa con un valor de  $p=$  de 0.001, entre la mejoría clínica (disminución de crisis de más del 50%), con la mejoría de CD20 (normalización del valor entre 12-16%), con una modificación de ambas variables de una forma directamente proporcional, de tal forma, que al someter a un paciente con epilepsia refractaria a tratamiento con metilprednisolona, no solo mejora la cantidad de crisis, sino también el nivel de CD20 postratamiento. (Ver Tabla 4).



## DISCUSIÓN.

Las opciones terapéuticas de epilepsia refractaria son limitadas en algunos casos el tratamiento con esteroides es una opción, en contraparte con aquellos en los que se decide tratamiento quirúrgico. El presente trabajo ha demostrado que el tratamiento con metilprednisolona ocasiona una mejoría clínica más de la mitad de la población estudio (80.3%), lo cual se asemeja a lo que se describe en las publicaciones a nivel mundial, como en el estudio realizado por Perú et al, en Italia, en el cual sometieron a pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento con metilprednisolona obteniendo una mejoría de la frecuencia y patrón de las crisis convulsivas con un valor de  $p= 0.013$  e incluso nuestra población supera el número de pacientes con mejoría clínica que se reporta en la literatura, que es solo del 47% (Verhelst et al).

Por otra parte se ha encontrado una relación con algunos factores de riesgo para desarrollar epilepsia refractaria, en el estudio de cohorte realizado en Tailandia en el 2015 con 308 pacientes, se describieron como factores de riesgo la edad temprana de inicio de las crisis, que el paciente tuviera déficits neurológicos previos y un electroencefalograma anormal, que comparado con nuestro estudio solo coincide la edad temprana del debut de las crisis, sumándose a ellos, el antecedente de espasmos infantiles y el más significativo en frecuencia, la disgenesia cerebral.

Como describe en el 2014, Semra y colaboradores, el mal apego al tratamiento farmacológico, puede predisponer a los pacientes pediátricos a desarrollar epilepsia refractaria, demostrando que los niveles séricos en estos pacientes fueron subterapéuticos, una variable que no se incluye en nuestro estudio y posiblemente sería un fuerte predictor de evolucionar a una epilepsia refractaria.

Está demostrado como se describe en la publicación del New England Journal del 2011, que la epilepsia refractaria tiene un origen inmunológico, incluso con múltiples teorías que explican que las crisis convulsivas recurrentes desencadenan una respuesta inflamatoria local encefálica, que contribuye a perpetuar la hiperexcitabilidad neuronal. Por otra parte Morales et al,

describieron que en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal refractaria existe una alteración linfocítica con activación del complemento, lo que lleva a un incremento de marcadores como el CD20. En nuestra población de estudio, se encontró que los pacientes con epilepsia refractaria, en los cuales se decidió iniciar inmunoterapia, tenían niveles de CD20 superiores al rango de normalidad que oscila entre 12 y 16%, con cifras de hasta 34%, y que además tiene un descenso e incluso normalización al terminar el tratamiento con metilprednisolona, que se manifiesta con una mejoría clínica entendida como una disminución del 50% de las crisis convulsivas.

A pesar de que existen estudios que demuestran por separado tanto la mejoría clínica con el uso de inmunoterapia y la evidencia de elevación de marcadores linfocitarios como CD20 entre otros, actualmente no existe ninguna publicación que haga una relación de ambos, de tal manera que no puede compararse nuestro estudio, en ese aspecto con ningún otro.

Por lo anterior consideramos que el presente, es de utilidad para el inicio de otras publicaciones en las que pueda demostrarse como en nuestro estudio, que el CD20 puede utilizarse como biomarcador de mejoría clínica en pacientes con epilepsia refractaria, ya que casi el 92% de nuestros pacientes, tuvo una disminución de las crisis convulsivas, directamente proporcional al descenso de los niveles de CD20 después del tratamiento con metilprednisolona.

## CONCLUSIÓN.

Podemos referirnos a epilepsia refractaria al insuficiente control de las convulsiones a pesar del tratamiento con al menos 2 FAE, en monoterapia o combinados, administrados en forma adecuada (dosis, niveles terapéuticos y tipo de epilepsia) y no haber sido retirados por intolerancia.

El objetivo del estudio fue evaluar si los niveles de CD20 sirven como biomarcadores de mejoría clínica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona, tomando en cuenta que la fisiopatología de las crisis tan recurrentes tiene una base inmunológica.

En el Hospital de pediatría de Centro Médico de Occidente se estudiaron un total de 61 pacientes, con una relación 2.5:1 en cuanto a género, 72.1% masculinos y 27.9% son femeninos, con respuesta al tratamiento con metilprednisolona en el 80.3% del total de la muestra, que se traduce en una mejoría de las crisis mayor al 50%, siendo una muy buena alternativa para pacientes con refractariedad a tratamiento farmacológico.

El antecedente con relación más estrecha en los pacientes con epilepsia refractaria es la hipoxia perinatal, y de ellos el 92% son portadores de disgenesia cerebral, que por sí misma pudo condicionar un nacimiento con complicaciones.

Por otra parte existen factores de riesgo, para que un paciente con Epilepsia sea medicamente intratable, o en otras palabras, desarrolle una epilepsia refractaria, el más importante de ellos, en este Hospital es tener una alteración estructural cerebral (62%), seguida del antecedente de haber debutado con espasmos infantiles.

Finalmente, podemos concluir que los niveles de CD20 pueden utilizarse como biomarcador de mejoría clínica, de tal manera que la disminución de CD20 traduce una disminución de la cantidad de crisis epilépticas en más del 50% después del tratamiento con metilprednisolona, que traduce una mejoría clínica con un valor de  $p=0.001$ , es decir, con significancia estadística, por lo tanto, puede ser una herramienta útil para tomar decisiones terapéuticas, teniendo certeza de que si un paciente con Epilepsia refractaria, tiene un CD20 superior al normal, tendrá mejoría clínica al someterlo con a tratamiento con metilprednisolona y por consiguiente normalización de CD20.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Vezzani A, French J, Bartfai T. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(1): 31–40.
2. Coban A, Ekizoğlu E. Epilepsy and Autoimmunity. *Epilepsy*. 2013;19(2):39-47.
3. Chang KL, Arber DA. CD20: Amreview. *Applied Immunohistochemistry* 1996; 4:1-15
4. Saygi S, Erol I, Alehan F. Early clinical predictors of intractable epilepsy in childhood. *Turk J Med Sci*. 2014; 44: 490-495.
5. The History and Stigma of Epilepsy. *Epilepsia*. 2003; 44(6):12-14. Disponible: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.15281157.44.s.6.2.x/pdf>
6. Wolf P. History of epilepsy: nosological concepts and classification. *Epileptic Disord* 2014; 16 (3): 261- 269.
7. Casas-Fernández C. Análisis crítico de la nueva clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia. *Rev Neurol* 2012; 54 (Supl 3): S7-S18.
8. Boletín de Información Clínica Terapéutica de la Academia Nacional de Medicina. Fisiopatología de la epilepsia. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. 2016; 59(5): 37-41
9. Rivera C, Gutiérrez J, Venta J. Respuesta al tratamiento de epilepsia parcial en niños. *Revista de Especialidades Médico-quirúrgicas*. 2003; 8(3): 12-16.
10. Rodríguez PL. Diagnóstico y tratamiento medico de la Epilepsia. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2015; 5(2):164–185
11. Kho loud H, Rawan O, Areej A, Zainab H, Sara N, Dareen S, Nouf S, Mohammed M. Intravenous Methylprednisolone for Intractable Childhood Epilepsy. *Neurología pediátrica*. 2014; 40: 334–336.  
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, King Abdulaziz University, Jeddah, Saudi Arabia  
Central Vision Loss Associated with Silicone Oil in the Treatment of Retinal Detachment. *Int J Open Access Ophthal*. 2016; 1(2): 4.
12. Tadayuki S, Takako T, Hiroko S, Kanato Y. Role of Inflammatory Mediators in the Pathogenesis of Epilepsy. *Hindawi Publishing Corporation*. 2014;1: 1-7.
13. Gupta R, Appleton R. Corticosteroids in the management of the pediatric epilepsies. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 379–384.

14. Taghdiri MM, Omidbeigi M, Asaadi S, Mohebbi M, Azarghashb E, Ghofrani M. Childhood Epilepsy; Prognostic Factors in Predicting the Treatment Failure. *Iran J Child Neurol*. Winter 2017; 11(1):21-28.
15. Kwan P, Schachter S, Martin J. Drug-Resistant Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 2011; 365: 919-26.
16. Herrera O, Neuroinflamación y epilepsia. *Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, 19(1):24-31, 2016
17. Lopez FJ. Rodriguez X. Epilepsia resistente a fármacos. Concepto y Alternativas terapéuticas. *Elsevier Neurología*. 2015; 30(7):439—446
18. Melvin J. Immunomodulatory treatments in Epilepsy. *Elsevier Seminars in Pediatric Neurology*. 2014; 21(3): 232-237
19. Barbara Olson MD. Treatment of refractory epilepsy. *Proceedings. Adv Stud Med* 2005; 5 (5B): 470-473.
20. González L, Osorio R, Rein G, Martínez C, Fernández S, Haba V, et al. Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. *Neurología*. 2015; 30 (7): 439-446.
21. Dávila-Gutiérrez G, Palacios-Acosta JM. Síndrome de opsoclonos Mioclonos causado por un neuroblastoma. Informe de un caso. *Acta Pediatr Mex* 2010; 31(1):36-41
22. Pranzatelli M, Tate E, Travelstead A, Longee D. Immunologic and Clinical Responses to Rituximab in a Child With Opsoclonus-Myoclonus Syndrome. *Pediatrics*. 2005; 115(1): 115-119
23. N. P. Turrin and S. Rivest, "Innate immune reaction in response to seizures: implications for the neuropathology associated with epilepsy," *Neurobiology of Disease*, vol. 16, no. 2, pp. 321–334, 2004.
24. Buzatu M, Christine B, Altuzarra C, Dulac C, Van B. Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep. *Epilepsia*. 2009. 50; 1: 68-72.
25. Pera MA, Randazzo G, Masnada S, Donetti S, Giorgis V, Balottin U. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Functional Neurology* 2015; 30(3): 173-179.
26. Boonluksiri P. Clinical Prediction Rule of Drug Resistant Epilepsy in

Children. Journal of Epilepsy Research. 2015; 1: 85-89.

27. Verhelst H, Boon P, Buyse G, Caulemans B, Hooghe M, Meirlen L. Steroids in childhood epilepsy. Seizure. 2005; 14, 412-421.

28. Boon P, Ryvlin P, Wheless JW, Kensuke K. Treating Drug-resistant Epilepsy – Why are we Waiting?. Touch medical media.2015; 1: 172.

**ANEXO 1**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE PEDIATRIA DE CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE**

**CD20 COMO BIOMARCADOR DE MEJORÍA CLÍNICA EN PACIENTES CON EPILEPSIA  
REFRACTARIA EN UN TERCER NIVEL DE ATENCION**

**INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

<b>FICHA DE IDENTIFICACIÓN</b>		Folio	
Nombre del paciente.	Afiliación	Edad	Género
<b>Comorbilidades</b> _____			
<b>Tipo de crisis convulsiva</b> _____		AHF _____	
<b>Pronostico</b> Bueno _____ Malo _____			
Numero de crisis convulsivas pretratamiento _____			
Numero de crisis convulsivas postratamiento _____			
CD20 pretratamiento _____		CD20 postratamiento _____	
			Fecha de egreso:

## RESUMEN ESTRUCTURADO.

**Título:** Niveles de CD20 como biomarcador de mejoría clínica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona.

**Antecedentes:** Según la OMS la epilepsia es definida como una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes debidas a descargas excesivas de las neuronas cerebrales se asocia con diversas manifestaciones clínicas: motoras, sensorial, vegetativa y o psíquica según la localización de las neuronas; es el tercer trastorno crónico del cerebro más común. La epilepsia es caracterizada por recurrencia, espontaneidad y crisis convulsivas no provocadas que afecta 3,5-7,2 de cada 1000 Niños (1). Aunque la mayoría de los pacientes con epilepsia puede alcanzar el estado libre de crisis bajo el antiepiléptico apropiado, aproximadamente el 10% -20% de los pacientes puede continuar con convulsiones a pesar del tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) eficaces. La epilepsia refractaria se define como insuficiente control de las convulsiones a pesar del tratamiento con al menos 2 FAE, en monoterapia o combinados, administrados en forma adecuada (dosis, niveles terapéuticos y tipo de epilepsia) y no haber sido retirados por intolerancia.

Los mecanismos inmunes desempeñan un papel en la patogénesis ya que se ha demostrado que en este grupo de pacientes existe una respuesta inflamatoria en el tejido cerebral, secundario a la descarga epiléptica repetitiva. Dentro de los marcadores inmunológicos que se encuentran asociados a la respuesta inflamatoria cerebral se encuentran FNT –alfa, IL-6, CD 34, CD 25 y CD20. El CD20 es una proteína transmembrana, que se expresa en los precursores de las células B y en las células B maduras. Se pierde tras su diferenciación en células plasmáticas y su función Biológica es formar un canal de Calcio que regula la activación de células B. Se ha descrito que el uso de corticoesteroides sistémicos es eficaz para el tratamiento de epilepsia refractaria,

En los departamentos de neurología pediátrica de dos Hospitales en Francia se realizó una revisión retrospectiva de los cuadros de 44 niños con síndromes epilépticos que recibieron que recibieron corticoesteroides a base de



hidrocortisona con esquema de reducción mensual, iniciando a dosis de 5 mg/kg/día hasta 3 mg/kg/día ,realizando una evaluación clínica y neuropsicológica antes, durante y después de la terapia con hidrocortisona, encontrando una respuesta positiva a los esteroides durante los primeros 3 meses de tratamiento en 34 de 44 pacientes (77,2%), con normalización del EEG en 21 pacientes. La recaída ocurrió en 14 de ellos. Por lo tanto, 20 pacientes (45,4%) respondieron a largo plazo después de un solo pero prolongado ensayo de esteroides. Finalmente concluyen que los esteroides son seguros y eficientes para el tratamiento de epilepsia.

**Justificación:** En México, la prevalencia en los centros del Programa Prioritario de Epilepsia es de 11 por cada 1000 personas. De tal manera, se calcula que en nuestro país el número de pacientes con epilepsia es de alrededor de 1.5 millones. La mayoría de estudios concuerdan que el 30% de los pacientes con epilepsia son fármaco resistente o epilepsia refractaria. El CD20 es un marcador inmunológico que puede ser utilizado para evaluar la respuesta a tratamiento, es reducido el costo al compararlo con la necesidad de múltiples hospitalizaciones por descontrol de epilepsia o en el caso de aquellos sometidos a procedimientos quirúrgicos.

**Pregunta de investigación:** ¿Son los niveles de CD 20 un biomarcador de mejoría clínica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona?

**Objetivos:** General: Evaluar los niveles CD20 como biomarcador de mejoría clínica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona.

Específicos: 1.- Identificar la frecuencia y características clínicas de epilepsia refractaria en pacientes pediátricos de un tercer nivel de atención., 2.- Analizar el nivel de CD20 pre y post tratamiento en pacientes con epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona en un tercer nivel de atención., 3.- Relacionar los niveles de CD 20 con la mejoría clínica de pacientes pediátricos con epilepsia refractaria que tuvieron tratamiento con metilprednisolona.

**Hipótesis:** Los niveles bajos de CD20 se relacionan con mejoría clínica en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria en tratamiento con metilprednisolona.

**Material y métodos: Tipo de estudio:** Descriptivo, Retrospectivo

**Universo de estudio:** Pacientes pediátricos con Epilepsia Refractaria sometidos a tratamiento con metilprednisolona en la UMAE Hospital de Pediatría CMNO.

**Población de estudio:** Pacientes de la consulta externa de pediatría referidos por diversas especialidades, con el diagnóstico de epilepsia refractaria sometidos a tratamiento con metilprednisolona que cuenten con medición de CD20 previo al tratamiento y posterior al mismo en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de Guadalajara, Jalisco y que cumplan con criterios de selección.

**Criterios de inclusión:**

- Expedientes de pacientes que cumplan con la definición de Epilepsia refractaria ya sea con un Síndrome Epiléptico o encefalopatía epiléptica estipulado en las notas clínicas.
- Expedientes de pacientes que hayan sido ingresados al CMNO Hospital de Pediatría en el periodo de 01 de enero de 2016 a 31 de diciembre del 2016.
- Expedientes de pacientes de ambos géneros.
- Expedientes de pacientes de 0 a 16 años de edad.
- Expedientes de pacientes que hayan sido sometidos a tratamiento con metilprednisolona para control de crisis epilépticas.
- Expedientes de pacientes que tengan mediciones de CD20 antes y después del tratamiento con metilprednisolona.

**Criterios de exclusión:**

- Expedientes de pacientes con datos incompletos.

**Tamaño de la muestra:** No se realizará cálculo del tamaño de la muestra ya que se incluirán a todos los pacientes que cumplan con criterios de selección en tiempo estipulado.

**Muestreo:** No probabilístico de casos consecutivos.

**VARIABLES: dependiente:**

- Mejoría clínica por número de crisis post tratamiento

- Nivel de CD20 pre tratamiento

**VARIABLES INDEPENDIENTES:**

- Sexo
- Edad
- Síndrome epiléptico
- Numero de crisis pre tratamiento.
- Nivel de CD20 post tratamiento
- Numero de crisis post tratamiento

**Desarrollo del proyecto:** Se procederá a la revisión de la base de datos del departamento de estadísticas del archivo de la unidad durante el periodo comprendido del 01 de enero 2016 al 31 de diciembre del 2016 se seleccionarán aquellos pacientes con diagnóstico de epilepsia en los cuales fueron manejados con metilprednisolona y aunado a que cuenten con medición de CD20 previo al inicio de tratamiento y posterior al mismo y que cumplan con los criterios de inclusión; se imprimirá su nombre y número de afiliación para proceder a la búsqueda del expediente clínico. Se programarán las revisiones de los expedientes de lunes a viernes en el turno matutino 2 expedientes al día durante ocho semanas; se capturará en el instrumento de recolección de datos y finalmente se conjuntará en una base en Excel para su análisis, utilizando el paquete estadístico SPSS 23 para Windows; se concluirá con la redacción.

**Análisis estadístico:** Se usará estadística descriptiva con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, para las numéricas medidas de tendencia central como media y mediana según la distribución de los resultados. Posteriormente el análisis bivariado se realizará utilizando Ji cuadrada para las variables categóricas y t de Student o U de Mann-Whitney como medidas de comparación para las variables numéricas; con intervalos de confianza (IC) del 95%, un valor de p igual o menor a 0.05 será considerado como estadísticamente significativo. Los datos se analizarán con el programa estadístico SPSS 23.

**Aspectos éticos:** El protocolo será sometido para su revisión y dictamen por el

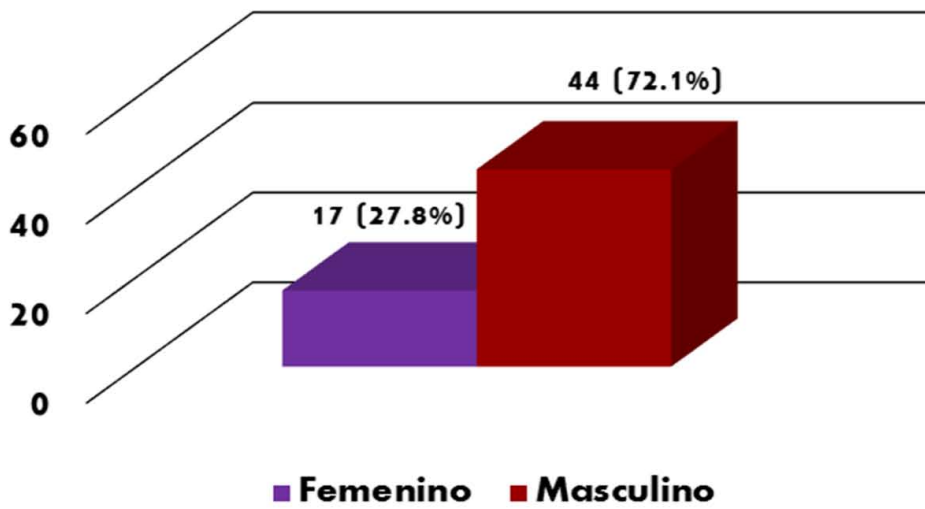
Comité Local de Ética e Investigación en Salud de la unidad en que se realizará.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, se clasifica por sus características como un estudio sin riesgo. No requiere carta de consentimiento informado ya que se trata de una revisión de expedientes. Se encuentra dentro de las consideraciones éticas de acuerdo al Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki modificada en 2012.

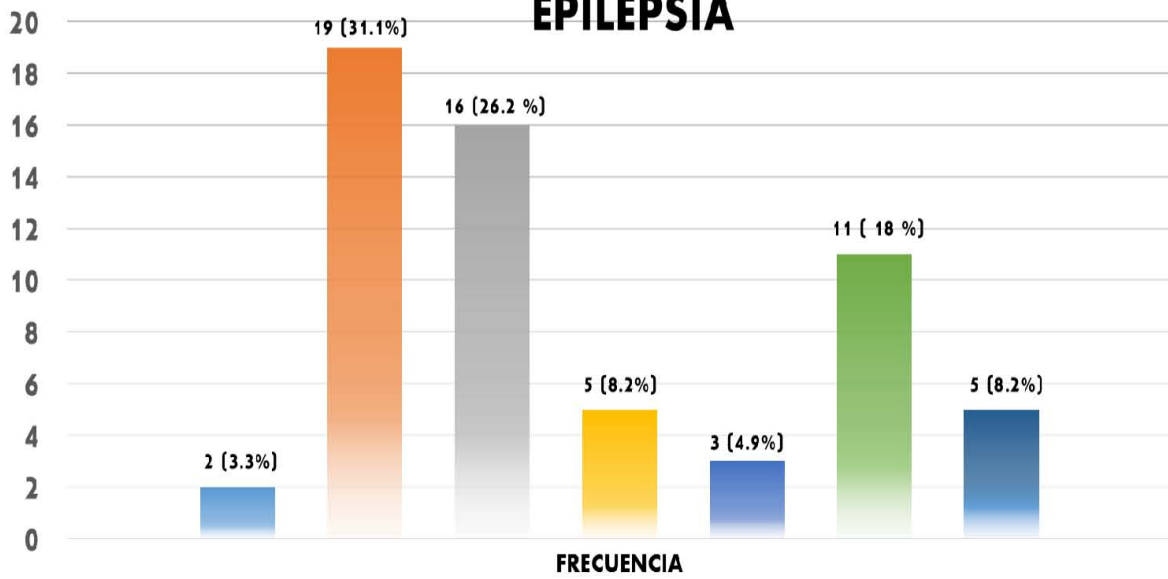
**Recursos humanos, físicos y financieros y experiencia del grupo:** La UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente cuenta con un laboratorio y equipo de vanguardia así como personal entrenado para los procedimientos que se requieren para este proyecto. Los insumos necesarios de papelería y software serán cubiertos por los investigadores y el tesista, por lo que esta investigación no requiere de financiamiento. Se cuenta con los recursos humanos del tesista, del director de tesis que es neurólogo pediatra con más de 20 años de experiencia, es profesor titular de la subespecialidad de neurología pediátrica del hospital y ha dirigido múltiples tesis de especialidad; la asesora metodológica es pediatra y maestra en Ciencias Médicas y ha sido revisora y asesora de tesis de postgrado de especialidad y subespecialidad.

**Tiempo estimado de realización:** 1º de Octubre del 2017 al 15 de enero del 2018.

## FRECUENCIA POR GÉNERO

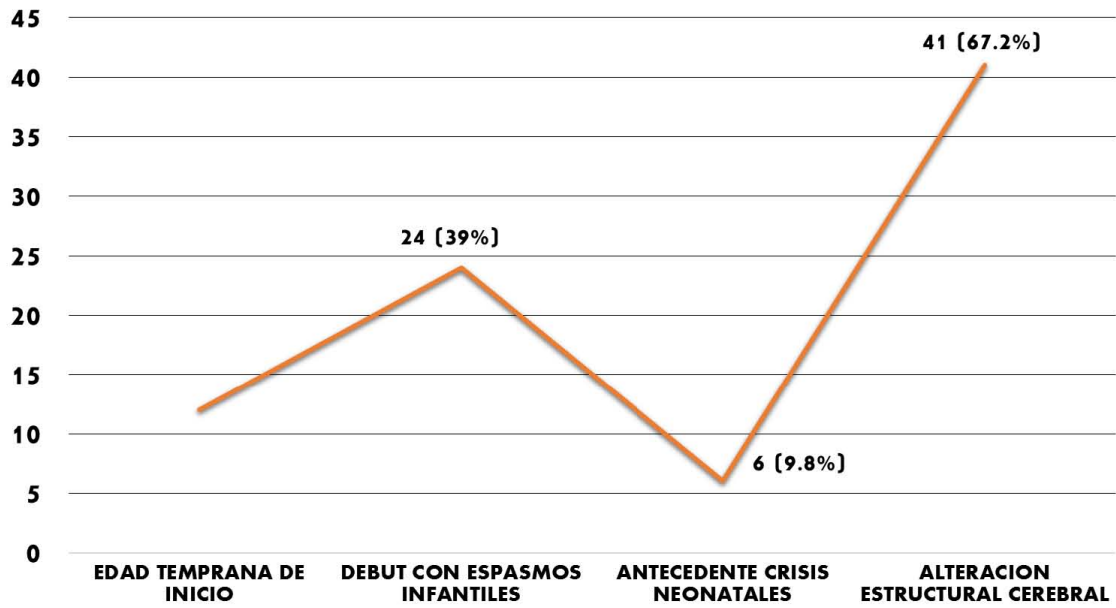


## EPILEPSIA

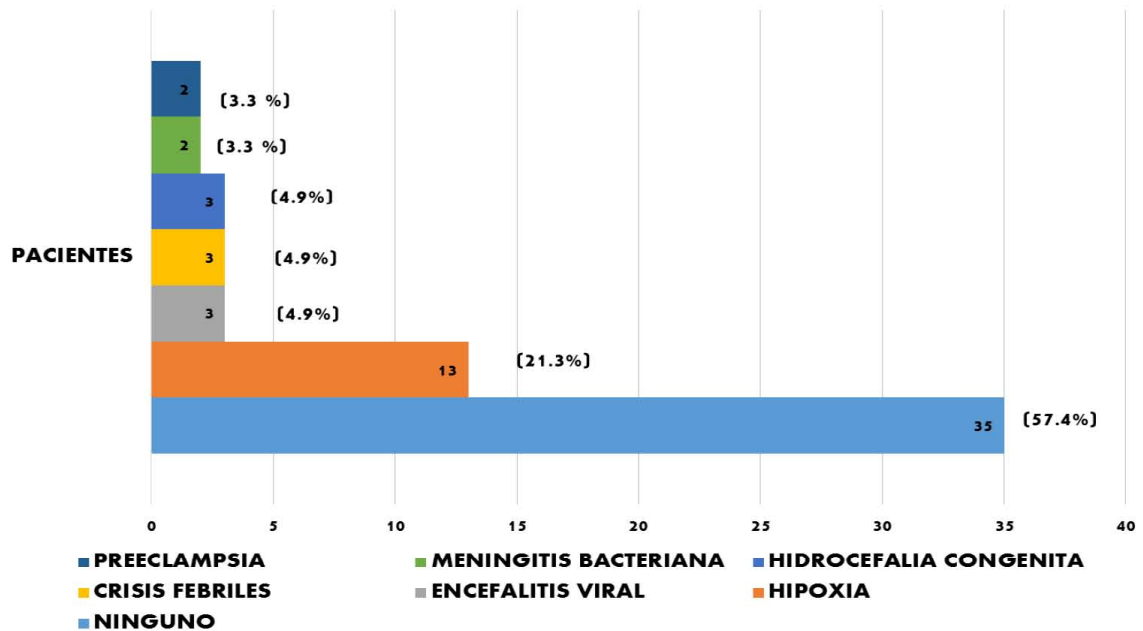


- EPILEPSIA MIGRATORIA MALIGNA DEL LACTANTE
- EPILEPSIA DE LOBULO FRONTAL
- EPILEPSIA DE LOBULO TEMPORAL
- SINDROME DE DOOSE
- SINDROME DE DRAVET
- SINDROME DE LENNOX-GASTAUT
- SINDROME DE WEST

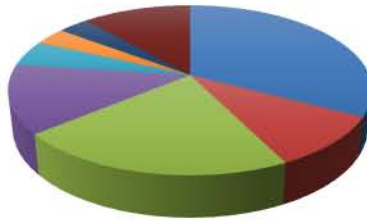
## FACTORES DE RIESGO



## ANTECEDENTES.

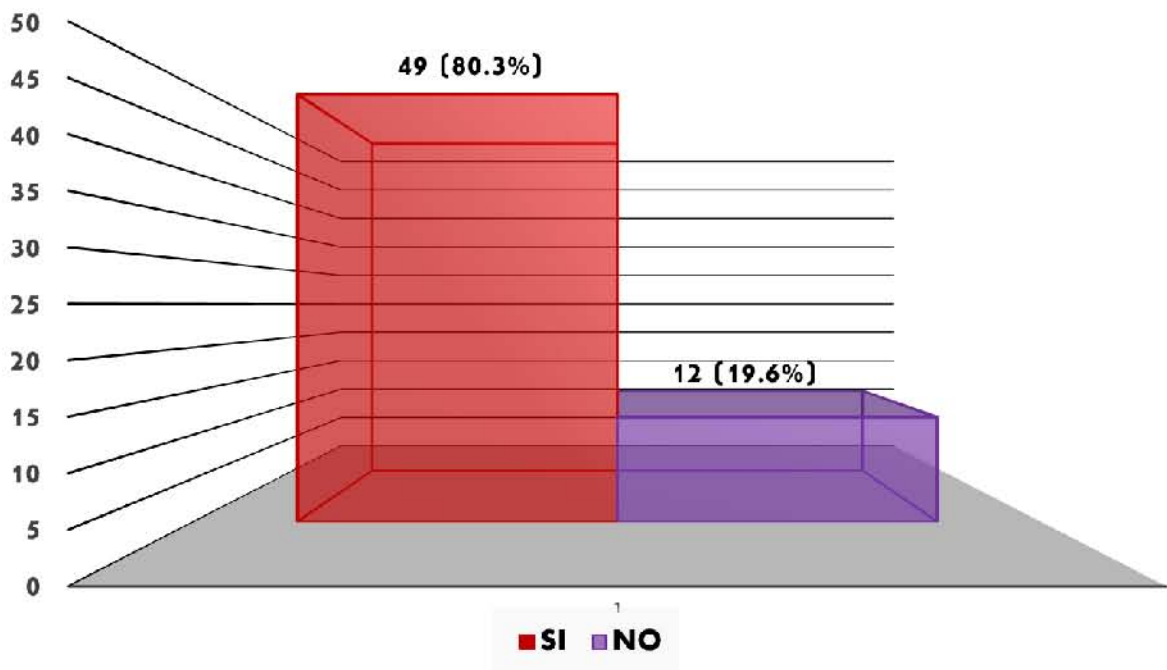


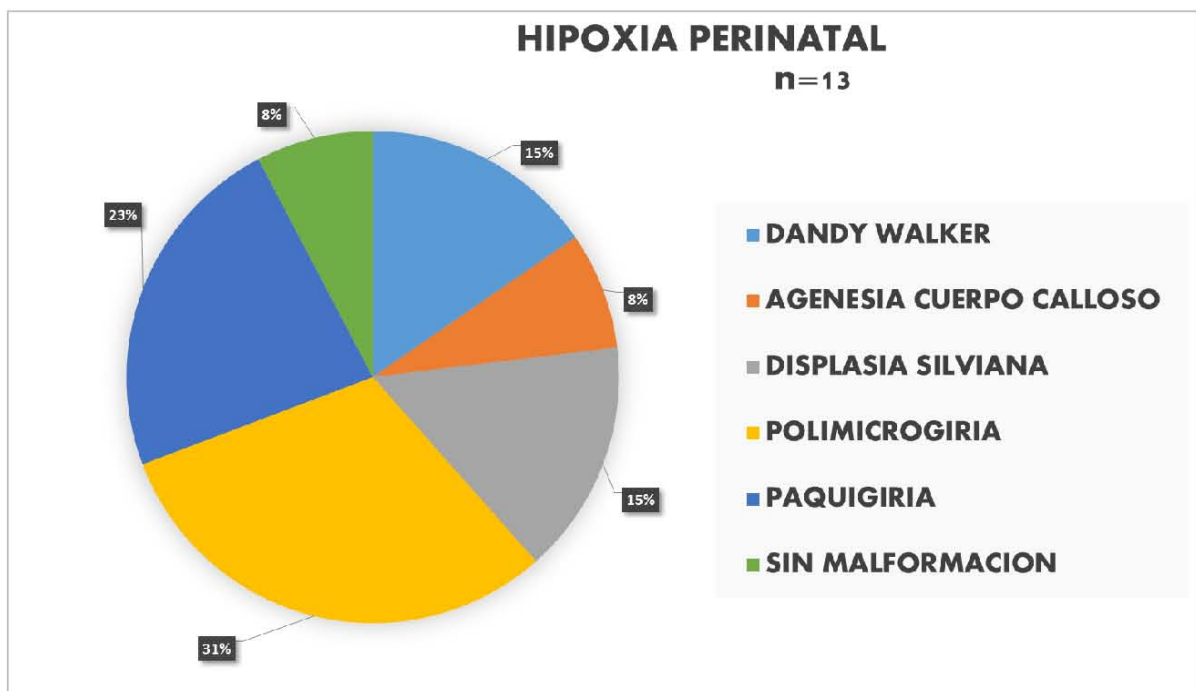
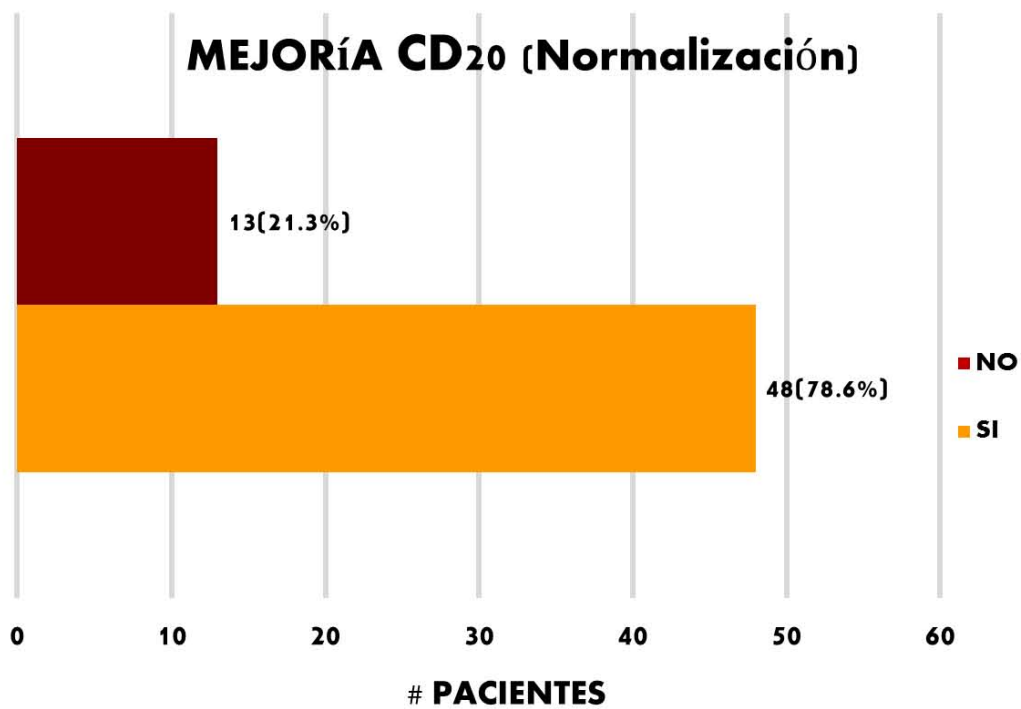
## DISGENESIA CEREBRAL



- NINGUNA
- DANDY WALKER
- PAQUIGIRIAS
- POLIMICROGIRIAS
- ARNOLD CHIARI
- AGENESIA CUERPO CALLOSO
- ESQUIZENCEFALIA

## MEJORÍA CLÍNICA







<b>MEJORÍA CLÍNICA</b>	<b>Con Mejoría n=49</b>	<b>Sin Mejoría n=12</b>	<b>Valor de p.</b>
<b>Antecedente.</b>			<i>p</i> = 0.739
Ninguno	28 (57.1%)	7 (58.3%)	
Hipoxia	10 (20.4%)	3 (25%)	
Encefalitis viral	3 (6.12%)	0 ----	
Crisis Febriles	3 (6.12%)	0 ----	
Hidrocefalia congénita	2 (4.08%)	1 (8.32%)	
Meningitis bacteriana	2 (4.08%)	0 ----	
Preeclampsia	1 (2.04%)	1 (8.32%)	
<b>Disgenesia Cerebral.</b>			<i>p</i> = 0.162
Ninguna	18 (36.7%)	2 (16.6%)	
Dandy Walker	6 (12.3%)	0 ----	
Displasia silviana	4 (8.16%)	3 (25%)	
Paquigiria	12 (24.4%)	1 (8.32%)	
Polimicrogiria	5 (10.2%)	3 (25%)	
Esquizencefalia	1 (2.04%)	1 (8.32%)	
Agenesia Cuerpo Calloso	1 (2.04%)	1 (8.32%)	
Arnold chiari	2 ((4.08%)	1 (8.32%)	
<b>Epilepsia.</b>			<i>p</i> = 0.004
EMML	1 (2.04%)	1 (8.32%)	
Epilepsia Lóbulo Frontal	18 (36.7%)	1 (8.32%)	
Epilepsia Lóbulo Temporal	9 (18.3%)	7 (58.3%)	
Síndrome de Lennox-Gastaut	9 (18.3%)	2 (16.6%)	
Síndrome de West	5 (10.2%)	0 ----	
Síndrome de Dravet	4 (8.16%)	1 (8.32%)	
Síndrome de Doose	3 (6.12%)	0 ----	

EMML = Epilepsia Migratoria maligna del Lactante  
\* El valor de p fue calculado con chi cuadrada

	<b>Mejoría n=49</b>	<b>Sin Mejoría n=12</b>
<b>Edad media +- DS</b>		
7 meses – 5 años n=27 (44.2%)	6.4 +- 3.7	4.9+-2.9
6 – 10 años n=22 (44.2%)	21 (42.8%)	6 (50%)
11- 15 años n=7 (11.4%)	21 (42.8%)	6 (50%)
	7 (14.9%)	0 ----
<b>Crisis PreM</b>	16.2 +- 23	14.2 +- 14
1- 10 crisis n=37 (60.6%)	31 (63.2%)	6 (50%)
11-20 crisis n=15 (24.5%)	11 (22.4%)	4 (33.3%)
21-50 crisis n=6 (9.8%)	4 (8.16%)	2 (16.6%)
51-100 crisis n=3 (4.9%)	3 (6.12%)	0 ----
<b>CD20 PreM</b>	24.8+-7	28.3+-9.3
17-25% n=36 (59.0%)	31 (63.2%)	5 (41.6%)
26-30% n=11 (18.03%)	8 (16.3%)	3 (25%)
> 30 % n=14 (22.4%)	10 (2.04%)	4 (33.3%)
<b>Crisis PostM</b>	3.1 +- 5.6	7.4+-9
0-0.9 crisis n=25 (40.4%)	21 (42.8%)	4 (33.3%)
1-10 crisis n=30 (55.7%)	25 (51.02%)	5 (41.6%)
11-20 crisis n=4 (16.5%)	2 (4.08%)	2 (16.6%)
21-50 crisis n= 2 (3.2%)	1 (2.04%)	1 (8.3%)
<b>CD20 PostM</b>	13.6 +- 3.7	18.3 +-4
10-16% n=46 (75.4%)	41 (83.67%)	5 (41.6%)
17-25% n 11 (18.03%)	6 (12.24%)	5 (41.6%)
> 25% n= 4 (6.5%)	2 (4.09%)	2 (16.6%)

CD= cluster differentiation  
DS = Derivación Standard  
PreM = Antes de tratamiento con metilprednisolona  
PostM= después del tratamiento con metilprednisolona

<b>CD20</b>	<b>Mejoría</b> n= 48	<b>Sin Mejoría</b> n=11	<b>Valor de p.</b>
<b>Antecedente.</b>			<i>p</i> = 0. 658
Ninguno	28 (58.3%)	7 (63.6%)	
Hipoxia	9 (18.75%)	4 (36.3%)	
Encefalitis viral	3 (6.25%)	0 ----	
Crisis Febriles	3 (6.25%)	0 ----	
Hidrocefalia congénita	2 (4.16%)	1 (9.09%)	
Meningitis bacteriana	2 (4.16%)	0 ----	
Preeclampsia	1 (2.08%)	1 (9.09%)	
<b>Disgenesia Cerebral.</b>			<i>p</i> = 0.617
Ninguna	17 (35.4%)	3 (16.6%)	
Dandy Walker	5 (10.4%)	1 (9.09%)	
Displasia silviana	4 (8.33%)	3 (27.2%)	
Paquigiria	11 (22.9%)	2 (18.1%)	
Polimicrogria	5 (10.4%)	3 (27.2%)	
Esquizencefalia	2 (4.16%)	0 ----	
Agenesia Cuerpo Calloso	2 (4.16%)	0 ----	
Arnold chiari	2 (4.16%)	1 (9.09%)	
<b>Epilepsia.</b>			<i>p</i> = 0.143
EMML	1 (2.08%)	1 (9.09%)	
Epilepsia Lóbulo Frontal	18 (36.7%)	1 (9.09%)	
Epilepsia Lóbulo Temporal	9 (18.7%)	7 (63.6%)	
Síndrome de Lennox-Gastaut	9 (18.7%)	2 (18.1%)	
Síndrome de West	4 (8.33%)	1 (9.09%)	
Síndrome de Dravet	4 (8.33%)	1 (9.09%)	
Síndrome de Doose	3 (6.25%)	0 ----	
EMML = Epilepsia Migratoria maligna del Lactante			
* El valor de p fue calculado con chi cuadrada			

	<b>MEJORÍA CLÍNICA</b>		<b>Valor de p</b>
	SI n=49	NO n=12	<i>p</i> = <0.001
<b>CD20</b>			
Mejoría	45 (91.8%)	3 (25%)	
Sin mejoría	4 (8.16%)	9 (75%)	
CD= cluster differentiation			
* El valor de p se obtuvo con chi cuadrada			