



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR GAUDENCIO GONZALEZ GARZA"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA**

**RESPUESTA DEL USO DE INMUNOMODULADORES EN EPILEPSIA REFRACTARIA EN EL
HOSPITAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DURANTE 2017 AL 2021**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIATRICA

P R E S E N T A

DR. JOEL GRANADOS ALVAREZ

NÚMERO DE REGISTRO: R-2022-3502-020

TUTOR DE TESIS:

DR. MARTÍN ARTURO SILVA RAMÍREZ



CIUDAD DE MÉXICO,

JUNIO 2023



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3502**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **18 CI 09 002 001**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 027 2017101**

FECHA Jueves, 10 de marzo de 2022

M.E. Martín Arturo Silva Ramírez

PRESENTE

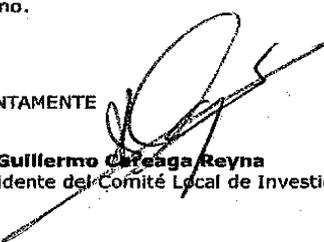
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RESPUESTA DEL USO DE INMUNOMODULADORES EN EPILEPSIA REFRACTARIA EN EL HOSPITAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DURANTE 2017 AL 2021** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional

R-2022-3502-020

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Ortega Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dr. Martín Arturo Silva Ramírez

Matrícula: 11025158

Servicio: Neurología pediátrica

Adscripción: Profesor titular del Curso Universitario de Neurología Pediátrica en Hospital General Centro Médico Nacional La Raza

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México.

Teléfono: 5724 5900 Ext. 23464

Correo: neuro_marturosilva@yahoo.com

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

Dr. Joel Granados Alvarez

Residente del segundo año de Neurología Pediátrica del HG CMN la Raza

Matrícula: 97157654

Servicio: Neurología Pediátrica

Adscripción: Hospital General Centro Médico Nacional La Raza

Dirección: Av. Vallejo y Jacarandas SN. Colonia La Raza. Azcapotzalco. Ciudad de México

Teléfono: 55 43 819123

Correo: jga_ying89@hotmail.com

**RESPUESTA DEL USO DE INMUNOMODULADORES EN EPILEPSIA REFRACTARIA EN EL
HOSPITAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DURANTE 2017 AL 2021**

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R-2022-3502-020

AUTORIZADA POR:

DRA. MARÍA TERESA RAMOS CERVANTES

**DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CMN "LA RAZA"**

DR. MARTÍN ARTURO SILVA RAMÍREZ

**TUTOR DE TESIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA PEDIATRICA
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CMN "LA RAZA"**

DR. JOEL GRANADOS ALVAREZ

**TESISTA
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA PEDIATRICA
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CMN "LA RAZA"**

TÍTULO

**RESPUESTA DEL USO DE INMUNOMODULADORES EN EPILEPSIA REFRACTARIA EN EL
HOSPITAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DURANTE 2017 AL 2021**

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por siempre brindarme de alguna u otra manera la fortaleza de mi Fé y sentir que incluso en el momento mas tormentoso de mi Vida, todo es posible.

Agradezco a mis padres, mis hermana y familia que siempre han mostrado un apoyo incondicional y a saberme levantar cuando pienso que no puedo continuar, que Dios me los bendiga siempre y la paradoja del tiempo en ellos sea eterna.

Agradezco a todos los doctores del hospital, en especial a mi tutor de tesis que cada vez que las circunstancias se ponían difíciles, él con su paciencia que lo caracteriza nos animaba y brindaba no solo conocimiento sino también una gran ayuda para la solución de nuestros problemas, siempre agradecido estaré.

ÍNDICE

RESUMEN	8
ANTECEDENTES	10
JUSTIFICACIÓN	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
HIPÓTESIS GENERAL	21
OBJETIVO GENERAL	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	22
DEFINICIÓN DE VARIABLES	23
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	25
CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
RECURSOS	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	33
CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	40

RESUMEN

TÍTULO: RESPUESTA DEL USO DE INMUNOMODULADORES EN EPILEPSIA REFRACTARIA EN EL HOSPITAL GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA DEL CMN LA RAZA DURANTE 2017 AL 2021

Antecedentes:

La epilepsia afecta aproximadamente a 50 millones de personas en todo el mundo y es uno de los trastornos neurológicos discapacitantes más frecuentes. La farmacoterapia sigue siendo el enfoque principal de la terapia antiepiléptica. Sin embargo, a pesar de la introducción de una variedad de nuevos medicamentos antiepilépticos en las últimas décadas, aproximadamente el 20% -30% de los pacientes con epilepsia continúan teniendo crisis epilépticas refractarias. La refractariedad generalmente se define por el fracaso de dos o tres medicamentos y un número mínimo de crisis epilépticas incapacitantes (o la falta de una remisión más prolongada) durante un cierto período de tiempo.

La inflamación puede tratarse como un factor importante en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria. Aún faltan más estudios que permitan comprobar y ofrecer el uso seguro de la terapia inmunomoduladora para la epilepsia refractaria, que hasta el momento los pocos realizados han mostrado resultados favorables.

Objetivo:

Conocer la respuesta de los inmunomoduladores en el manejo del paciente con epilepsia refractaria para reducir la frecuencia e intensidad de crisis epilépticas en pacientes en el servicio de neurología pediátrica en el Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido del 1 de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021.

Material y métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional.

El estudio se llevó a cabo en la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en la Ciudad de México, donde se analizaron los expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Epilepsia refractaria que recibieron inmunoterapia, durante el primero de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021 en el servicio de Neurología Pediátrica.

Se usó una hoja de recolección de datos donde se incluyeron las variables edad, sexo, tipos de crisis epilépticas, intensidad y frecuencia de crisis epilépticas, antiepilépticos utilizados, uso de inmunoterapia, respuesta parcial, completa o sin respuesta. También si existía comorbilidad asociada. Con este instrumento de trabajo se abarcó un análisis completo que permitió conocer la efectividad de la inmunoterapia en el manejo del paciente con epilepsia refractaria, su evolución y respuesta a la misma.

Los resultados se describieron utilizando SPSS; tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio según la naturaleza de cada variable.

Se utilizó como material una hoja de recolección de datos, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

Resultados:

Se analizaron un total de expedientes clínicos, de los cuales únicamente 38 pacientes cumplían con el diagnóstico de epilepsia refractaria; de dichos pacientes fueron 18(47%) hombres y 20 (53%) mujeres (**Gráfica 1**), predominantemente fueron lactantes 13 (34.2 %), escolares 11 (28.9%), adolescentes 9 (23.7%), preescolares 5 (13.2%) (**Gráfica 2**), el tipo de epilepsia más frecuente fue focal motora 19 (50%), focal motora con generalización secundaria 10 (26.3%) y generalizada motora 9 (23.7%) (**Gráfica 3**). La causa más frecuente de epilepsia fue autoinmune 17 (45%), estructural 12 (31%) y desconocido 9 (24%) (**Gráfica 4**). Los fármacos más utilizados en el manejo de la epilepsia refractaria fueron Levetiracetam (LEV) 30 (24%), Clonazepam (CZP) 24 (19.2%), Ácido valproico (VPA) 19 (15.2%), Topiramato (TPM) 19 (15.2%), Oxcarbazepina (OXC) 11 (8.8%), Vigabatrina (VGB) 10 (8%), Fenitoína (PHT) 4 (3.2%), Clobazam (CLB) 3 (2.4%), Carbamazepina (CBZ) 3 (2.4%) y Lamotrigina (LTG) 2 (1.6%) (**Gráfica 5**). La duración promedio de las crisis epilépticas más frecuente fue entre 30 s y 1 min (52.6%), con una frecuencia de 5 a 7 eventos por día (47.2%) (**Gráfica 6 y 7**), así mismo la disminución en duración promedio fue entre 15 y 30 s, con una reducción en frecuencia entre 40 a 60% tras el uso de terapia inmunomoduladora (respuesta parcial con el uso de al menos dos ciclos de prednisolona y 1 ciclo de prednisolona con dos o más de inmunoglobulina) (**Tabla 2**).

En cuanto a la terapia inmunomoduladora empleada fue: Prednisolona 12 (31%), Prednisolona con Inmunoglobulina (IG) 20 (53%) y solo 6 (16%) no utilizaron ninguna terapia inmunomoduladora (**Gráfica 8**). De la prednisolona utilizada 9 (75%) con un ciclo no tuvieron respuesta y 3 (25%) con dos ciclos, tuvieron respuesta parcial. Así mismo de la terapia combinada con un ciclo de IG 5 (25%) no tuvieron respuesta, el resto con 2 ciclos 8 (40%), 3 ciclos 3 (15%) y 4 ciclos 4 (20%) demostraron una respuesta parcial, de tal manera que los pacientes que tuvieron respuesta al tratamiento no hubo ninguno con respuesta completa o con progresión de la enfermedad, 18 (56.2%) respuesta parcial y 14 (43.8%) sin respuesta (**Gráfica 9**). Del total de pacientes presentaban diagnóstico reciente, con lo cual 17 (44.8%) no contaban con comorbilidad asociada, 11 (28.9%) con discapacidad cognitiva y 10 (26.3%) con retraso en el neurodesarrollo (**Gráfica 10**).

Conclusiones:

El manejo de los pacientes refractarios a los medicamentos es definitivamente todavía un gran reto para los médicos. La heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, en términos de semiología y curso de las crisis epilépticas, con períodos variables y a menudo impredecibles de remisión y recaídas en pacientes con epilepsia refractaria, hace que sea difícil comparar estudios clínicos y definir directrices.

Este es un estudio descriptivo centrado en el tratamiento inmunomodulador para la epilepsia refractaria, donde es probable que los mediadores inflamatorios contribuyan significativamente al inicio y la recurrencia de las convulsiones. Lo que agrega nuestro estudio es proporcionar evidencia de apoyo sobre la eficacia de la terapia inmunomoduladora (prednisolona o inmunoglobulina) en niños con epilepsia resistente a los medicamentos. El uso de esteroides e inmunoglobulina para las convulsiones refractarias parece ser seguro y se asocia con una reducción clínica de las convulsiones en duración y frecuencia.

MARCO TEÓRICO

La epilepsia no es una sola entidad, sino que comprende un amplio espectro de trastornos neurológicos con semiología, etiología, evolución, tratamiento y pronóstico diferentes. Una correcta clasificación de este conjunto de afecciones permite un diagnóstico preciso y un manejo adecuado de la enfermedad. Por otro lado, la clasificación supone un lenguaje común y estandarizado que facilita la comunicación a nivel clínico y en el ámbito de la investigación.^{1,2}

Además, es importante que los esquemas clasificatorios vayan cambiando con el tiempo, de forma que puedan incorporar los avances científicos y epidemiológicos. La búsqueda de la mejora en este campo ha supuesto un gran reto tanto para la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) como la Organización Mundial de la Salud (OMS)².

La clasificación más aceptada en la actualidad es la propuesta por la ILAE en 2017 (**Tabla 1**)².

INICIO FOCAL		INICIO GENERALIZADO	INICIO DESCONOCIDO
CONSCIENCIA CONSERVADA	CONSCIENCIA ALTERADA		
INICIO MOTOR TÓNICA ATÓNICA CLÓNICA MIOCLÓNICA AUTOMATISMOS HIPERQUIINETICAS ESPASMO EPILEPTICO		MOTOR TONICO-CLÓNICA CLÓNICA ATÓNICA MIOCLÓNICA MIOCLÓNICA-TÓNICA-CLÓNICA MIOCLÓNICA-ATÓNICA ESPASMO EPILEPTICO	MOTOR TONICO-CLÓNICO OTRO MOTOR NO MOTOR DETENCIÓN DEL COMPORTAMIENTO
INICIO NO MOTOR SENSORIAL COGNITIVA EMOCIONAL AUTÓNOMICA DETENCIÓN DEL COMPORTAMIENTO		NO MOTOR (AUSENCIA) TÍPICA ATÍPICA MIOCLÓNICA MIOCLÓNICA-PALPEBRAL	
FOCAL A BILATERAL TÓNICA-CLÓNICA			NO CLASIFICADA

TABLA 1. Clasificación de Epilepsia de acuerdo a la ILAE 2017.

El diagnóstico inicial de epilepsia se basa en un historial de crisis epilépticas detalladas para diferenciar la epilepsia de otros episodios similares a crisis epilépticas. Deben excluirse las crisis epilépticas situacionales o sintomáticas provocadas por anomalías metabólicas o toxinas. El tratamiento inmediato después de una primera crisis epiléptica no provocada reduce el riesgo de otra crisis en los primeros 1 a 2 años, pero no afecta el resultado a largo plazo.³ La mayoría de los pacientes con crisis epilépticas recurrentes no provocadas a los que se les ha diagnosticado recientemente epilepsia tienen un buen pronóstico y se espera que entre el 50% y el 60% de los adultos y niños logren la remisión de las crisis epilépticas con tratamiento médico.⁴ La epilepsia no es un trastorno de por vida para muchos pacientes y hasta la mitad con crisis epilépticas totalmente controladas pueden dejar de recibir tratamiento antiepiléptico según la causa, la edad de inicio y la historia natural de la epilepsia subyacente.⁵

El número de convulsiones en los primeros 6 meses después del diagnóstico y la respuesta al tratamiento inicial son altamente predictivos de remisión temprana y a largo plazo, así mismo de pacientes que no responden a los dos primeros tratamientos tienen un alto riesgo de crisis epilépticas recurrentes.⁶

La epilepsia afecta aproximadamente a 50 millones de personas en todo el mundo y es uno de los trastornos neurológicos incapacitantes más frecuentes. La farmacoterapia sigue siendo el enfoque principal de la terapia antiepiléptica. Sin embargo, a pesar de la introducción de una variedad de nuevos medicamentos antiepilépticos en las últimas décadas, aproximadamente el 20% -30% de los pacientes con epilepsia continúan teniendo crisis epilépticas refractarias.⁷⁻⁸

Tres causas comunes de fracaso del tratamiento deben abordarse desde el principio: elección inadecuada del fármaco de primera línea, cumplimiento deficiente y factores del estilo de vida que contribuyen a la recurrencia de las crisis epilépticas. La epilepsia se presenta como un síndrome de epilepsia generalizada con crisis epilépticas que surgen de ambos hemisferios o como una epilepsia focal con convulsiones desencadenadas por un área epileptógena restringida. La elección del fármaco antiepiléptico de primera línea debe basarse en la impresión clínica de si el paciente tiene epilepsia focal o generalizada.⁹ La respuesta de las epilepsias generalizadas a la medicación es más selectiva y depende del síndrome epiléptico subyacente y la semiológica de la crisis. Las crisis epilépticas de ausencia, las mioclónicas y las tónico-clónicas generalizadas responden de manera diferente a los antiepilépticos disponibles. La falta de reconocimiento de un síndrome de epilepsia generalizada y de elegir el fármaco apropiado es una causa común de recurrencia de las crisis epilépticas. Varios tipos de crisis epilépticas de inicio focal con y sin generalización secundaria responden a la mayoría de los antiepilépticos, aunque con variabilidad interindividual. El incumplimiento es otra razón común de fracaso terapéutico y la causa más frecuente de estado epiléptico en pacientes con epilepsia crónica. Mejor educación de los pacientes, efectos secundarios reducidos, regímenes de dosis más fáciles y divulgación adecuada de los problemas de epilepsia en curso podrían mejorar el cumplimiento de la medicación. En algunos pacientes, las crisis epilépticas suelen tener factores desencadenantes que pueden incluir la ingesta excesiva de alcohol o la falta de sueño, y las modificaciones del estilo de vida pueden mejorar el control de las crisis epilépticas.¹⁰

Definición de epilepsia refractaria

Se han utilizado varios criterios para definir la epilepsia refractaria o farmacorresistente y no hay una definición uniforme que se ajuste a todos los propósitos. En sentido estricto, la farmacorresistencia o refractariedad incluye a todos los pacientes que no logran un control completo de las crisis epilépticas (incapacitantes). Sin embargo, tal definición no podría ser utilizada para medir la mejoría que vale la pena observar con la terapia médica o quirúrgica. Por lo tanto, la refractariedad generalmente se define por el fracaso de dos o tres medicamentos y un número mínimo de crisis epilépticas incapacitantes (o la falta de una remisión más prolongada) durante un cierto período de tiempo.¹¹ Desde la perspectiva del paciente, la epilepsia refractaria depende de la gravedad y la frecuencia de las crisis epilépticas, pero, sobre todo, en el efecto de las crisis sobre la calidad de vida, que puede variar con el nivel general de funcionamiento, otras deficiencias coexistentes o los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos. Para el médico tratante, la determinación de la epilepsia refractaria depende no solo de la definición, sino también de la precisión del diagnóstico, la historia natural del síndrome epiléptico subyacente y las opciones y alternativas de tratamiento disponibles. Sin una evaluación detallada, la determinación de epilepsia refractaria sería extremadamente arbitraria.

El rol de la inmunidad e inflamación en el desarrollo de epilepsia

La epilepsia es una enfermedad neurológica multifacética, caracterizada por crisis epilépticas espontáneas recurrentes. A pesar de la eficacia de los fármacos antiepilépticos actuales, casi el 30% de los pacientes con epilepsia son refractarios al tratamiento médico, tiene deterioro cognitivo progresivo y pueden requerir resección neuroquirúrgica del foco epiléptico para mejorar la recurrencia de las convulsiones.¹²

Se ha comprobado ampliamente que el desarrollo de epilepsia-epileptogénesis se puede deber a una amplia gama de factores, incluida la predisposición genética, disfunción en el neurodesarrollo y daño neurológico, que contribuyen a cambios sinápticos morfológicos y transmisión neuronal hiperexcitable.^{13,14} Por ejemplo, una historia familiar de epilepsia, anomalía del desarrollo neurológico y generación de las convulsiones febriles complejas se asocian con el mayor riesgo de desarrollo de epilepsia en lactantes.^{13,14} Es más, daño neurológico, como lesión cerebral traumática, hipoxia, convulsiones febriles, se asocian con muerte neuronal, modificación sináptica disfuncional, y la generación de una red hiperexcitable, que podría predisponer a crisis epilépticas recurrentes espontáneas.¹²⁻¹⁴

Las lesiones estructurales y los trastornos genéticos son a menudo asociados con epilepsia refractaria. El papel patogénico de la inmunidad y la inflamación en la epilepsia y particularmente en la epilepsia refractaria se sospecha desde hace mucho tiempo, sobre la base de observaciones de casos sobre la eficacia de las terapias inmunomoduladoras en el tratamiento de ciertas epilepsias. Hallazgos posteriores de marcadores inflamatorios, incluidos autoanticuerpos en pacientes con una variedad de trastornos epilépticos han dado más credibilidad al papel de la inflamación en epilepsia.¹⁵

Como ya se ha mencionado insultos al sistema nervioso central (SNC), como traumatismos, eventos cerebro vasculares, infección viral, convulsiones febriles y estado epiléptico son factores de riesgo considerados en el desarrollo de epilepsia. La inflamación del SNC se desarrolla inmediatamente después de estos eventos, lo que sugiere que un estado proinflamatorio en el cerebro podría jugar un rol en el desarrollo de la epilepsia. La evidencia de una mayor síntesis de mediadores inflamatorios en el cerebro durante la epileptogénesis ha sido corroborada por análisis genético, mostrando genes inflamatorios regulados de forma prominente.¹⁶ Estudios farmacológicos en modelos experimentales de crisis epilépticas agudas o crónicas y evaluación de estas en ratones modificados genéticamente, demostraron que mediadores proinflamatorios liberados de la glía activa y neuronas contribuyen al mecanismo de la ictogénesis.¹⁷ Los datos experimentales y clínicos sugieren que ambos y la inmunidad adaptativa puede estar involucrada en la epilepsia.

La lesión cerebral induce una cascada altamente regulada de eventos biológicos, caracterizada por la liberación de citocinas, quimiocinas, mediadores de lípidos, y proteínas en el microambiente neuronal.^{18,19} Fisiológicamente, los mediadores inflamatorios activan sus receptores correspondientes en diferentes células cerebrales para estimular diversas vías de señalización molecular y para iniciar reparación cerebral.²⁰ Desregulación de la expresión de mediadores y receptores podrían sufrir daño neuronal, lo que se manifiesta clínicamente según la región del cerebro afectado.²¹ Aunque los mecanismos celulares y moleculares de la epileptogénesis no están claros, se postula que la respuesta inflamatoria no regulada focal o sistémica de dichos procesos conducen a una conectividad neural aberrante y red neuronal hiperexcitable, que median el inicio de la epilepsia.¹⁸⁻²⁰

La epileptogénesis está asociada, junto con sutiles daños de neuronas, gliosis y microgliosis, con un aumento del estado inflamatorio fuerte y persistente en el microambiente del tejido neural.²² Los procesos inflamatorios pueden originarse en el sistema nervioso central o se adquiere de la circulación sistémica a través de una ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE).²³

A mayor amplitud de investigación sobre neuro inflamación y la epilepsia, se ha centrado en los focos del hipocampo en lugar de focos extrahipocampales de epilepsia debido a la patología, fisiología y clínica bien documentada de manifestaciones de atrofia hipocampal y esclerosis. Sin embargo, la evidencia también ha asociado la neuro inflamación con células neuronales extrahipocampales, muerte y gliosis.²⁴ El episodio agudo de neuro inflamación se cree que contribuye y empeora un estado preexistente de neuro inflamación crónica. Por ejemplo, los pacientes con esclerosis múltiple (EM) tienen mayor riesgo de desarrollo de epilepsia cuando la EM es asociado con el desarrollo de puras lesiones intracorticales, que causan una extensa inflamación cortical²⁵. Una comprensión más profunda de los mediadores químicos y los receptores relevantes para la neuro inflamación pueden dilucidar su contribución neurobiológica mecanicista a epileptogénesis.

Citocinas

Son proteínas que modulan los procesos inflamatorios, producidos principalmente por neuronas y células gliales durante la inflamación del cerebro. Las citoquinas proinflamatorias como interleucina-1 β (IL-1 β), IL-2 e IL-6, típicamente están concentrados en pequeñas cantidades dentro del cerebro, aumentan después de las crisis epilépticas.²⁶ En un estudio clínico, en las crisis convulsivas febriles aumentaron los niveles de citocinas IL-1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en el líquido cefalorraquídeo.²⁷ Además, la expresión de ARNm de las citocinas IL-1 β , IL-6 y TNF- α , junto con el factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1) y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se regula al alza en el hipocampo después de las crisis epilépticas²⁶⁻²⁸. Tales citocinas y receptores de citocinas implican varias vías inflamatorias mecanicistas que causan cambios sinápticos perjudiciales e hiperexcitabilidad neuronal.

Interleucina-1 β

Citoquina proinflamatoria IL-1 β , expresada en activada en la microglía y astrocitos, mejora la liberación de glutamato de los astrocitos y disminuye la recaptación de éste, aumentando así la disponibilidad de glutamato en las sinapsis de las neuronas y promoción de la hiperexcitabilidad neuronal. Se ha sugerido que la IL-1 β induce crisis epilépticas a través de la regulación positiva de los receptores NMDA postsinápticos a través de una activación de la subunidad GluN2B del receptor NMDA.²⁹ Estos hallazgos sugieren que los niveles no regulados de IL-1 β perjudican fisiológicamente la plasticidad sináptica y puede causar disfunción del potencial neuronal. La citocina IL-1 β también se ha encontrado que aumenta significativamente dentro del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la población pediátrica epiléptica a diferencia del grupo de control, lo que sugiere el papel importante de las citocinas en el inicio y la progresión de la epilepsia.³⁰

Factor de necrosis tumoral α

La citocina proinflamatoria TNF- α se libera a partir de microglia y astrocitos. Las células gliales detectan niveles extracelulares de glutamato y, al detectar niveles bajos de glutamato, liberan TNF- α para regular al alza las sinapsis y mantener un cierto nivel de entrada excitadora neuronal. Se ha informado que el TNF- α regula N-cadherina, una molécula de adhesión involucrada en la formación y organización de sinapsis excitadoras e inhibitoras. Se ha encontrado que el TNF- α aumenta la liberación de glutamato microglial a través de la regulación positiva de glutaminasa y uniones gap en microglia.³¹ Además, el TNF- α regula al alza los receptores AMPA, aumentando la transmisión

glutamérgica, de esta manera los receptores del AMPA aumentados permiten la absorción excesiva de calcio, lo que provoca neurotoxicidad. El TNF- α no solo amplifica el número de los receptores de glutamato, también induce endocitosis del receptor GABA, reduciendo el impulso inhibitorio y provocando cambios pertinentes en la excitabilidad.³²

Aunque TNF- α puede tener un papel importante en la epileptogénesis, la terapia con anti-TNF- α para la epilepsia está en debate debido a la sospecha de riesgos de infección y desarrollo de cáncer.

Interleucina-6

La IL-6, una citocina proinflamatoria, se encuentra típicamente en bajas cantidades en el sistema nervioso central, pero estimulación de astrocitos y microglia puede conducir a un aumento en su producción. La IL-6 también se regula al alza por un aumento niveles de otras citocinas como TNF- α , IL- 1β , IFN-gamma e IL-17. Se sugiere que la exposición prenatal a IL-6 da como resultado un mayor riesgo de neurodegeneración del hipocampo, lo que lleva a cambios en tanto la estructura como la morfología del hipocampo.³³

Prostaglandinas

Las prostaglandinas (PG) se forman a partir del ácido araquidónico por la ciclooxigenasa-1 expresada constitutivamente (COX-1) y las enzimas COX-2 inducibles, secretándose principalmente por astrocitos y microglia. La prostaglandina E2 (PGE2) se acopla con sus receptores EP1, EP2, EP3 y

EP4. La PGE2 estimula EP3 en astrocitos, aumentando liberación de glutamato astrocítico e inducción de hiperexcitabilidad y muerte de células neuronales; mientras tanto, inhibición de EP3 puede retrasar la inducción de convulsiones.³⁴

Factor activador de plaquetas

El PAF, un potente mediador lipídico proinflamatorio, tiene tanto implicaciones fisiológicas y patológicas en el cerebro. El PAF estimula la liberación de glutamato, además la acción de PAF está mediada por su interacción con distintos sitios de unión en presinápticos y membranas intracelulares.³⁵

CD44

Las moléculas de adhesión como CD44 también están implicadas en epileptogénesis. CD44 se expresa fisiológicamente en neuronas y células gliales y actúa como una molécula de señalización que guía el desarrollo de las neuronas³⁶. En respuesta a estrés como hiperexcitabilidad neuronal mediada por glutamato, se ha encontrado que CD44 induce la activación de la quinasa Src, que conduce a la remodelación de la actina y alteraciones de la morfología dendrítica como acortamiento dendrítico hipocampal. CD44 también está regulado positivamente en la epileptogénesis y se cree que juega un papel en la reorganización neuronal y brotación de fibras musgosas (MFS), un proceso de reordenamiento sináptico del hipocampo.³⁷

Matriz metaloproteinasa-9

La metaloproteinasa de matriz-9 (MMP-9) es una enzima proteolítica secretada principalmente por astrocitos y microglia en el hipocampo, la corteza cerebral y el cerebelo. La transcripción de MMP-9 aumenta en respuesta a despolarización de neuronas y regulación positiva de otras enfermedades inflamatorias. MMP-9 tiene varias funciones dentro del cerebro, que van desde modificaciones estructurales para facilitar la inflamación. Los niveles crónicos de MMP-9 causan adelgazamiento y alargamiento de las espinas dendríticas, lo que lleva a cambios en las sinapsis, y se asocian con alteraciones plasticidad sináptica. Además, una mayor expresión de MMP-9 indica una mayor

susceptibilidad a la epileptogénesis, como MMP-9 facilita la muerte celular a través de varios mecanismos que incluyen excitotoxicidad, apoptosis, y deterioro de las interacciones matriz extracelular-célula. Además, la actividad de MMP-9 aumenta en las células neurales y gliales, dentro de las regiones CA1 y CA2 del hipocampo en pacientes con esclerosis mesial hipocampal, y está implicado como un factor importante en que dicha epilepsia sea resistente a los medicamentos, sugiriendo un posible objetivo terapéutico en pacientes con epilepsia farmacorresistente.^{38,39}

Receptores tipo Toll

Receptores tipo Toll (TLR 1, 2, 3), expresados principalmente por microglia y astrocitos, median inmunidad innata y adaptativa. Los TLR inducen la secreción de citocinas como IL-1 β y otros mediadores inflamatorios que median epileptogénesis. En un modelo experimental de epilepsia, la eliminación de TLR3 limita las crisis epilépticas, reduce los niveles de citocinas TNF- α e IL-1 β , disminuye los niveles de actividad de microglía y aumenta las tasas de supervivencia.⁴⁰ TLR3 contribuye a la excitabilidad del hipocampo a través de su regulación positiva de citocinas proinflamatorias como IFN- β .⁴¹

Quimiocinas

Las quimiocinas son expresadas en el cerebro por microglia, astrocitos y células endoteliales, guían a los mediadores inflamatorios hacia la fuente de inflamación y activación de leucocitos. Muchas variantes de quimiocinas pueden alterar la fisiología neuronal mediante la modulación de canales dependientes de voltaje, activación de canales dependientes de proteína G y dar entrada de potasio, permitiendo mayor liberación de ciertos neurotransmisores. Quimiocinas CCL2, CCL3 y CCL4 se han detectado en análisis de hipocampos extirpados quirúrgicamente de pacientes con esclerosis mesial temporal. La quimiocina CCL2, que se une al receptor acoplado a proteína G, el receptor de quimiocinas C-C tipo 2 (CCR2), también está muy elevado en pacientes con epilepsia farmacorresistente y es que se encuentran en varios tipos de células cerebrales, incluidas neuronas, astrocitos, microglia, células progenitoras neurales y células endoteliales, lo que sugiere que CCL2 y su receptor CCR2 podría desempeñar un papel importante en la epilepsia refractaria.⁴²

Inflamación sistémica

Como se discutió, las moléculas inflamatorias se inducen en respuesta a la lesión cerebral, como en las enfermedades sistémicas, y no modulan solo conectividad neuronal y excitabilidad, pero contribuyen al colapso de la barrera hematoencefálica, lo que permite una mayor intrusión de sustancias químicas nocivas y mediadores. En un estudio de cohorte retrospectivo, se buscó la relación entre enfermedades autoinmunes, como LES, tiroiditis de Hashimoto, y AR, y el riesgo de epilepsia, se encontró que todos los trastornos autoinmunes examinados planteaban un aumento variable del riesgo de epilepsia y, como enfermedades autoinmunes enteras representaron un aumento de cinco veces el riesgo de epilepsia en niños y un riesgo cuatro veces mayor de epilepsia en adultos no ancianos (edad <65)⁴³. Un extenso estudio de metaanálisis investigó la relación entre trastornos autoinmunes sistémicos (SAD) y epilepsia y encontró un aumento de 2.5 veces de epilepsia en SAD, aumento de 2.5 veces de SAD en la epilepsia y estableció una asociación más fuerte de SAD y epilepsia en individuos menores de 20 años.⁴⁴

Debido a la evidente asociación estadística de la epilepsia y enfermedades inflamatorias sistémicas, combinadas con la comprensión bioquímica de la inflamación periférica que conduce a una inflamación central debido a la descomposición de la barrera hematoencefálica, es imperativo estudiar más a fondo la relación entre enfermedades inflamatorias sistémicas y la epilepsia para la

prevención y tratamiento. La mayoría de las vías mecánicas entre estas condiciones inflamatorias y la epilepsia siguen sin aclararse.

Varias asociaciones entre la epilepsia y la inmunología se han descrito en diversas enfermedades (**Tabla 2**). Así el lupus eritematoso sistémico (LES) y la epilepsia se han asociado de forma variable (10-20%), y la epilepsia también se ha asociado con la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aPL), anticuerpos anticardiolipina, anticuerpos antinucleares, anticuerpos de glucoproteína D2, y anticuerpos descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD).⁴⁵⁻⁴⁷

También se han detectado anticuerpos séricos específicos asociado con una serie de enfermedades del SNC. Por ejemplo, canal de calcio anti-GAD y anti-voltaje (VGCC) se han observado en la epilepsia y ataxia cerebelosa, los anticuerpos anti-acuaporina-4 se han asociado con neuromielitis óptica y se sospecha en trastornos neuropsiquiátricos autoinmunes pediátricos asociado con infección estreptocócica (PANDAS), síndrome opsoclono-mioclono, y encefalopatía de Hashimoto, en la que las crisis epilépticas también pueden ocurrir. En todas estas patologías, los marcadores del sistema inmunológico están bien definidos y, en consecuencia, la epilepsia es parte del síndrome subyacente. Otras ideas sobre la etiología inmunomediada de algunas epilepsias provienen de la detección del receptor AMPA de glutamato tipo 3 (GluR3) en pacientes con encefalitis de Rasmussen, y también en otras poblaciones epilépticas.^{48,49} Además, evidencia de una reacción inmunológica, como la infiltración de linfocitos T y nódulos microgliales, se ha informado ampliamente], lo que respalda el uso de terapias inmunomoduladoras al inicio de la enfermedad, por supuesto, aunque el tratamiento quirúrgico es obligatorio en casos más graves.

La inflamación del SNC y marcadores de inmunidad adaptativa se han asociado con algunos síndromes epilépticos, como el síndrome de West, epilepsia del lóbulo temporal, convulsiones febriles, convulsiones tónico-clónicas y esclerosis tuberosa. Además, se ha hipotetizado que la epilepsia crónica por displasia cortical focal u otras malformaciones del desarrollo cortical podría representar, como parte de la historia natural de la epilepsia, modificaciones inflamatorias, que son responsables para agravamientos agudos de la epilepsia.^{50,51}

Tabla 2. Anticuerpos asociados a la epilepsia en diversas enfermedades.

Anticuerpos antifosfolípidos (aPL)

Anticuerpos anticardiolipina

Anticuerpos antinucleares

Anticuerpos anti-glucoproteína D2

Anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD)

Anticuerpos anti-canal de calcio dependiente de voltaje (VGCC-Ab)

Anticuerpos anti-canales de potasio dependientes de voltaje (VGKC-Ab)

Anticuerpos contra el receptor NMDA

Enfermedades inflamatorias sistémicas relacionadas

Lupus eritematoso sistémico

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune crónica caracterizada por un aumento de antinucleares y autoanticuerpos anti-glomerulares, así como eventos inmunológicos que afectan a varios órganos a través de la activación de la inmunidad innata y adaptativa. La prevalencia de la epilepsia en el LES es hasta ocho veces mayor que en la población general, y las crisis epilépticas pueden aparecer muchos años antes de que se diagnostique el LES. Algunos casos de LES se asocian con anticuerpos antifosfolípidos y anticardiolipina y se correlacionan con hallazgos anormales en la resonancia magnética cerebral.⁵² El LES también puede inducir una

plasticidad anormal y promover conexiones neuronales aberrantes que son responsables de las crisis epilépticas y el eventual desarrollo de la epilepsia. En LES también aumenta la prolactina que modula la actividad neuronal, regula al alza IL-1 β , IL-8, IFN gamma y anticuerpos circulantes que activan la microglía. Además, aumento de los niveles de anticuerpos anti-fosfolípidos. están asociados con un mayor desarrollo de crisis epilépticas.⁵³

Encefalopatía de Hashimoto

Encefalopatía de Hashimoto (EH), una rara complicación de tiroiditis autoinmune implica un alto nivel de títulos de anticuerpos antitiroideos, y las manifestaciones clínicas incluyen crisis epiléptica, agitación y deterioro cognitivo. Hasta el 66% de los pacientes con EH presentan crisis epilépticas, y ambas formas convulsivas y no convulsivas de estado epiléptico en pacientes con EH. Además, en un estudio, el 80% de los pacientes con EH presentaba pleocitosis proteica y linfocítica. Específicamente, en la fisiopatología de la EH puede implicar la circulación de complejos o anticuerpos neuronales. Los pacientes con EH responden dramáticamente a los corticosteroides, y esta respuesta sugiere una reacción proinflamatoria inmunomediada como posible causa de los síntomas del SNC.⁵⁴

Enfermedad de Behcet

Enfermedad de Behcet (EB), caracterizada por úlceras orales recurrentes, úlceras genitales e inflamación de la capa media del ojo, se asocia con la epilepsia. La mayoría de las convulsiones son del tipo tónico-clónico, pero las crisis focales, como la epilepsia focal continua, también está asociada con BD. Las crisis epilépticas en BD han mostrado una mejoría con terapia inmunosupresora.⁵⁵

Diabetes tipo I

La diabetes tipo I (DM1) es una afección asociada con un aumento de autoanticuerpos GAD 45. Estos anticuerpos están presentes en el LCR de los pacientes con DM1. Hasta un 2–3.7% de los pacientes con DM1 tienen epilepsia, y los pacientes con diabetes tipo I tienen hasta seis veces el aumento del riesgo de epilepsia.⁵⁶

Enfermedad de Crohn

La enfermedad de Crohn es un trastorno inflamatorio crónico caracterizado por la regulación positiva de citocinas proinflamatorias e inducción de las vías Th1 y Th17. Según un estudio, la epilepsia ocurre en 3.5 a 5.9% de los pacientes con Crohn, mientras que las manifestaciones neurológicas generales ocurren en 33 a 67% de los pacientes. La enfermedad de Crohn se asocia específicamente con la regulación positiva del factor de transcripción NF-kB con niveles altos de TNF- α e IL-6. Las moléculas de CD44 también se duplican en las células sanguíneas periféricas y los ganglios linfáticos en la enfermedad de Crohn.⁵⁷

Síndrome antifosfolípido

Síndrome antifosfolípido, un estado recurrente de venas o trombosis arterial, se asocia con anticuerpos dirigido contra fosfolípidos aniónicos de membrana (es decir, anticuerpo anticardiolipina, antifosfatidilserina) o proteínas plasmáticas correspondientes, predominantemente beta-2 glicoproteína I (apolipoproteína H). Los pacientes con esta enfermedad tienen un riesgo 3.2 veces mayor de desarrollar epilepsia.⁵⁸

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria autoinmune caracterizada por el anticuerpo anti-IgG (RF Factor) y anticuerpo anti-CCP. Está asociado con una regulación positiva de TNF- α , IL-1 e IL-6. El desarrollo de epilepsia en pacientes con AR es de 1.27 veces más alto que los pacientes control sin AR. La duración de la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en pacientes con AR correlacionado negativamente con el desarrollo de epilepsia, mientras que los pacientes con terapia mínima de AINE tenían un mayor riesgo de desarrollar epilepsia. Esto sugiere que limitar el proceso inflamatorio inducido por AR reduce el riesgo de epileptogénesis.⁵⁹

Terapias Inmunomoduladoras en epilepsia refractaria: Importancia clínica

La comprensión de los mecanismos inmunitarios subyacentes a la epileptogénesis proporciona información sobre el desarrollo de inmunoterapias específicas para objetivos más eficaces en lugar de tratamientos generales que no regulan específicamente las respuestas inmunitarias por supresores. Una amplia evidencia experimental y clínica ha sugerido que es probable que la inflamación en el cerebro predisponga, precipite y perpetúe la epileptogénesis; sin embargo, también existen respuestas inmunitarias protectoras que promueven la reparación neuronal y restaura la homeostasis en la epilepsia, así como en otros trastornos neurológicos inmunomediados, como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Parkinson la neurodegeneración de Alzheimer. Por lo tanto, si la respuesta inmune detectada durante el inicio y el desarrollo de la epilepsia es siempre perjudicial para la supervivencia de las células cerebrales o quizás también puede mediar en las funciones neuro protectoras, merece una investigación más profunda.

La visión dominante actual de la epileptogénesis mediada por el sistema inmunológico implica contribuciones tanto de las células residentes en el cerebro que pueden eliminar las respuestas inmunitarias innatas como de las células efectoras inmunitarias innatas y adaptativas infiltrantes, derivadas periféricamente.

La evidencia de que el sistema inmunológico y la inflamación están involucrados en la fisiopatología de la epilepsia ofrece una perspectiva de un nuevo enfoque terapéutico para tratarla. Las pruebas acumuladas de que los mediadores inflamatorios contribuyen a la aparición y la reaparición de las crisis epilépticas, así como la presencia de moléculas inflamatorias en tejido epileptogénico humano, aumenta la posibilidad de dirigirse a las vías de inflamación relacionadas con inmunoterapias disponibles para controlar las epilepsias refractarias o farmacorresistentes.⁶⁰

Las opciones de inmunoterapia para el tratamiento de la epilepsia incluyen medicamentos como corticosteroides, inmunoglobulinas (IgIV), plasmaféresis y fármacos ahorradores de esteroides tales como azatioprina. Las opciones anteriores han incluido incluso tratamiento más agresivo con ciclofosfamida, el anti-pre-linfocitos B anticuerpo monoclonal rituximab, o anticuerpos monoclonales como falizumab o natalizumab, que se emplean actualmente para otros trastornos inflamatorios.

Glucocorticoides y fármacos asociados

Actúan como mediadores antiinflamatorios, inhibiendo las respuestas del sistema inmunológico y tener efectos endocrinos y propiedades neuromoduladoras.⁶¹ En general, se piensa que los esteroides actúan en neurotransmisores como el ácido γ -aminobutírico (GABA) y glutamato y por lo tanto inhiben las crisis epilépticas, pero el mecanismo exacto permanece desconocido. Las

hormonas esteroides han demostrado que tienen un efecto en la estabilización de la membrana y excitabilidad neuronal en el cerebro de mamíferos. Algunas de los cambios observados en los esteroides neuro activos parecen ser mediados a través de la función del receptor GABA-A que actúa para modular excitabilidad neuronal a través de la entrada inhibitoria y excitadora, alterando así la susceptibilidad a las crisis epilépticas.⁶²

La ACTH se utiliza como terapia para diversos trastornos neurológicos. Promueve la liberación de esteroides suprarrenales (glucocorticoides), y la mayoría de los efectos sobre el SNC han sido atribuido a la activación de los receptores de glucocorticoides. La ACTH puede influir directamente en las neuronas límbicas por reducir la expresión de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en las neuronas de la amígdala y activando receptores de la melanocortina.⁶³ La ACTH es eficaz para el tratamiento a corto plazo de espasmos infantiles, además, la ACTH ha resultado útil como tratamiento para pacientes con epilepsia refractaria asociado a síndrome de West.

Por tanto, la ACTH y los glucocorticoides han sido utilizados con éxito en el tratamiento de algunos tipos de epilepsia, incluido el síndrome de Lennox-Gastaut, crisis mioclónicas, síndrome de Parry-Romberg y síndrome de West.⁶⁴

La metilprednisolona es un sintético esteroide de actividad intermedia con acción pro-mineralocorticoide. Inhibe la actividad de la fosfolipasa A2 y la síntesis de prostaglandina, amortiguando así las citoquinas inflamatorias, inhibiendo la acción de las células T y disminuyendo la Extravasación y apoptosis activa de las células inmunes en el SNC e indirectamente disminuye los efectos citotóxicos del óxido nítrico y el factor de necrosis tumoral- α . El mecanismo por el cual la metilprednisolona controla las crisis epilépticas no se conoce con tal precisión, pero pueden estar relacionadas con la inhibición del gen para el péptido CRH, el cual se ha relacionado con provocar crisis epilépticas y su inhibición podría ser un mecanismo de los esteroides. El efecto de la metilprednisolona fue evaluado en 14 niños con epilepsia farmacorresistente, encontrándose en la mayoría de los sujetos disminución de la frecuencia de las crisis epilépticas o interrupción de estas, independientemente de la patología asociada.⁶⁵

Inmunoglobulina intravenosa

La IgIV es un producto sanguíneo purificado de más de 1000 donantes de sangre humana, compuesta principalmente por inmunoglobulina G (IgG) (95%) y el resto es IgA con concentraciones insignificantes de IgM. Tiene múltiples mecanismos de acción, aunque uno solo ha sido identificado como el principal, y es el estar ampliamente categorizado en inmunomoduladores y efectos de neuromodulación, permitiendo eficacia en la enfermedad autoinmunitaria, con actividades proinflamatorias y antiinflamatorias, dependiendo de su concentración. La actividad proinflamatoria en dosis bajas de la IgIV requiere una activación o unión complementaria del fragmento FC del receptor específico de IgG en células efectoras. Sus propiedades antiinflamatorias son usadas en epilepsia. Cómo este efecto antiinflamatorio aún no ha sido aclarado, se han propuesto varios posibles mecanismos, incluyendo

modulación de la expresión y función del fragmento FC de receptores específicos de IgG, interferencia con la activación de la cascada de complemento y la red de citoquinas, neutralización de autoanticuerpos y regulación de la proliferación celular.⁶⁶ Se ha utilizado una observación empírica en base a la epilepsia desde 1977, cuando los niños que recibieron IgIV un tratamiento de sus infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior también experimentó un control significativo de sus crisis epilépticas recurrentes. Sin embargo, la eficacia del tratamiento con IgIV para la epilepsia es difícil de determinar, dada la tremenda heterogeneidad de los estudios que se pueden atribuir a la variabilidad en los diseños, las modalidades de tratamiento y los parámetros de resultados. La mayoría de la literatura sobre el tratamiento de IgIV para la epilepsia se ha centrado

en las epilepsias infantiles. El tratamiento con IgIV proporciona algunos resultados satisfactorios en epilepsias infantiles refractarias.

Antagonistas de anticuerpos

Los anticuerpos monoclonales se han comercializado para un anfitrión de trastornos inflamatorios que incluyen psoriasis, esclerosis múltiple, artritis reumatoidea y enfermedad de Crohn. Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que da como resultado el agotamiento de células B. Inicialmente utilizado para tratar neoplasias de células B tales como linfoma no Hodgkin, recientemente se ha obtenido la licencia para el uso de trastornos autoinmunitarios. Se ha utilizado de forma no indicada para algunos trastornos neurológicos, ensayo doble ciego controlado por placebo, observándose reducir la actividad de la enfermedad en esclerosis múltiple remitente-recurrente. Hasta la fecha, existen ensayos clínicos aleatorizados sobre el efecto de rituximab en niños que no responden a terapias convencionales para el control epiléptico, con resultados favorables.⁶⁷

Agentes inmunosupresores

Ha habido informes de 3 agentes inmunosupresores clásicos con efectos antiepilépticos en modelos de epilepsia, a saber, ciclosporina A, FK-506, también conocida como astacrolimus, y rapamicina. Sus mecanismos de acción incluyen la inhibición de activación del linfocito T. Los estudios en animales han demostrado que la ciclosporina A puede tener una actividad inmunosupresora y puede provocar efectos neuro protectores al reducir la muerte celular y cambios estructurales o funcionales después de una lesión cerebral traumática.⁶⁸ Se ha informado que la ciclosporina A inhibe convulsiones recurrentes en el ratón modelo con epilepsia mesial del lóbulo temporal. Esto está en contraste con los informes humanos que muestran que la ciclosporina puede causar crisis epilépticas y disminuir el umbral convulsivo.⁶⁹

El reconocimiento temprano de los mecanismos inmunológicos en los trastornos neurológicos es importante y el tratamiento inmediato puede ofrecer mejores resultados, especialmente en epilepsia refractaria. Se ha observado en la mayoría de los pacientes pediátricos con epilepsia refractaria que se someten a terapia inmunomoduladora, una disminución de la frecuencia de las convulsiones (50%) o interrupción del estado epiléptico, independientemente de la patología subyacente.^{70, 71}

Los efectos de los fármacos antiepilépticos pueden evitarse y es posible modificar el curso real de la enfermedad con inmunoterapia. Al abordar la inflamación, podemos potencialmente prevenir el desarrollo de crisis epilépticas en pacientes en riesgo de epilepsia, incluidas víctimas de lesión traumática cerebral, accidente cerebrovascular e infección cerebral.

Por tanto, se puede sugerir que la inflamación puede tratarse como un factor importante en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria y ciertamente, las medidas antiinflamatorias profilácticas en pacientes con riesgo de epilepsia pueden servir para mejorar el daño neuronal. Aún faltan más estudios que permitan comprobar y ofrecer el uso seguro de la terapia inmunomoduladora para la epilepsia refractaria, que hasta el momento los pocos realizados han mostrado resultados favorables. El tratamiento adecuado y la posible resolución de otros trastornos inflamatorios sistémicos también pueden desempeñar un papel clave en la supresión de la progresión de la epilepsia.

JUSTIFICACIÓN

Existen pacientes que presentan epilepsia refractaria a diferentes fármacos antiepilépticos a pesar de estar indicados para el tipo de crisis epilépticas que presentan los pacientes, así como aquellas en las que se identifican causas focales (displasia cerebral, esclerosis mesial, entre otras) y son susceptibles de cirugía de epilepsia. También existen otras alternativas como son el estimulador vagal y la dieta cetogénica. Hay evidencia reciente de estudios abiertos (no aleatorizados, ni con ceguedad) que reportan la mejoría de la epilepsia refractaria con el uso de terapias inmunomoduladoras (esteroides, inmunoglobulina intravenosa); lo anterior sugiere que existe un mecanismo de inflamación que puede modularse con estas terapias en la epilepsia refractaria. Es por eso que realizamos un estudio retrospectivo para identificar la efectividad del uso de terapias inmunomoduladoras reflejado en el control tanto en frecuencia e intensidad de las crisis epilépticas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente no se cuenta con un reporte sobre el uso de terapia inmunomoduladora para el manejo de la epilepsia refractaria que se hayan utilizado en el servicio de Neurología Pediátrica de la UMAE “Dr. Gaudencio González Garza”, del 2017 al 2021.

Las recomendaciones de las guías establecen que el tratamiento inicial y las modificaciones subsecuentes deberán realizarse de acuerdo a las circunstancias clínicas del paciente, es decir de acuerdo al grado de respuesta, si tuvo una respuesta parcial, una respuesta completa, sin respuesta o progresión de la enfermedad, de acuerdo a la intensidad y frecuencia de las crisis epilépticas. Por lo tanto, el tratamiento establecido en algunos estudios pudiera ser el adecuado para nuestra población atendida, lo cual se analizó en esta investigación.

PREGUNTA

¿Cuál fue la respuesta de los inmunomoduladores utilizados en el manejo de epilepsia refractaria para reducir la frecuencia e intensidad de crisis epilépticas en pacientes en el servicio de neurología pediátrica en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido del primero de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021?

HIPÓTESIS GENERAL

HA: Con el uso de inmunomoduladores utilizados en el manejo de epilepsia refractaria en pacientes en el servicio de neurología pediátrica en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido del primero de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021 se observará reducción en la frecuencia e intensidad de las crisis epilépticas, en al menos un 50% (similar a lo reportado en la literatura internacional).

HO: Con el uso de inmunomoduladores utilizados en el manejo de epilepsia refractaria en pacientes en el servicio de neurología pediátrica en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido del primero de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021 no se observará reducción en el número de crisis de las crisis epilépticas de acuerdo a lo reportado en la literatura internacional.

OBJETIVO GENERAL

- Conocer la respuesta de los inmunomoduladores en el manejo del paciente con epilepsia refractaria para reducir la frecuencia e intensidad de crisis epilépticas en pacientes en el servicio de neurología pediátrica en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional la Raza, en el periodo comprendido del primero de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Conocer la respuesta de los inmunomoduladores que se administraron en pacientes con epilepsia refractaria de acuerdo con el grupo de edad de presentación y tipo de síndrome epiléptico presentado
- Conocer cuales tuvieron una respuesta parcial, una respuesta completa, sin respuesta o progresión de la enfermedad.
- Conocer el grado de respuesta a los inmunomoduladores en el manejo de la epilepsia refractaria.
- Saber si el paciente presenta alguna comorbilidad asociada a la epilepsia refractaria.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS:

Lugar donde se desarrollará el estudio: Servicio de Neurología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del primero de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021.

Diseño de estudio: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional.

Población de estudio: Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia refractaria o farmacorresistente que recibieron alguna terapia inmunomoduladora en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el primero de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes pediátricos, masculinos y femeninos, mayores de un mes de edad y menores de 18 años, con diagnóstico de epilepsia refractaria, que fueron hospitalizados o de manera ambulatoria para recibir terapia inmunomoduladora, en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el periodo comprendido del primero de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021.

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico Epilepsia refractaria previamente tratados en otro hospital.
- Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico Epilepsia refractaria que no requirieron o recibieron alguna terapia inmunomoduladora.

Criterios de eliminación:

- Expedientes clínicos incompletos.

Cálculo de la muestra

Por ser un estudio descriptivo no requiere cálculo del tamaño de la muestra, por lo que los pacientes serán seleccionados por conveniencia y se seleccionará a los pacientes que se encuentren con el diagnóstico de epilepsia refractaria en un lapso de tiempo determinado, mencionado en material y métodos.

Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Valor	Indicador
Sexo.	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas.	Fenotipo descrito en el expediente de acuerdo al aspecto genital del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica	Femenino, masculino	La registrada en el expediente clínico
Edad.	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o plantas. Se expresa en meses o años.	Tiempo vivido en años desde el nacimiento hasta el ingreso al servicio de Oncología Pediátrica	Cuantitativa discreta	Años/meses	La registrada en el expediente clínico
Fármacos antiepilépticos	Medicamento u otra sustancia que se usa para prevenir o interrumpir las crisis epilépticas de acuerdo a un protocolo establecido para el tipo de crisis presentada.	Sustancias destinadas a prevenir o disminuir la frecuencia y la severidad de las crisis epilépticas	Cualitativa Nominal Politómica	Diversos grupos de antiepilépticos	La registrada en el expediente clínico
Crisis epiléptica	Es un ataque que afecta una persona en aparente buen estado de salud, fenómenos que se presentan súbitos, transitorios, de tipo motor, sensitivo-motor o psíquico.	El tipo de entidad clínica que esté registrada en el expediente y estipulada por el servicio de Neurología pediátrica	Cualitativa Nominal Politómica	De inicio Focal De inicio desconocido Motora No motora No clasificable	La registrada en el expediente clínico
Epilepsia	(1) Aparición de al menos 2 crisis no provocadas (o reflejas con una Separación de 24 horas (2) Aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de que Aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo de Recurrencia general (al menos el 60%) después de 2 crisis no provocadas (3) diagnóstico de un síndrome epiléptico.	La entidad clínica que esté registrada en el expediente y estipulada por el servicio de Neurología pediátrica	Cualitativa Nominal Politómica	Focal Generalizada De inicio desconocido No clasificable	La registrada en el expediente clínico

Epilepsia refractaria	El fracaso de dos o tres medicamentos y un número mínimo de crisis epilépticas incapacitantes (o la falta de una remisión más prolongada) durante un cierto período de tiempo.	La entidad clínica que esté registrada en el expediente y estipulada por el servicio de Neurología pediátrica que presenta refractariedad de crisis epilépticas en frecuencia e intensidad a pesar del uso de 2 o 3 fármacos antiepilépticos	Cualitativa Nominal Politómica	Sin respuesta Con respuesta	La registrada en el expediente clínico
Intensidad	Grado de fuerza o energía con que se realiza una acción o se manifiesta un fenómeno.	Incremento en la fuerza y/o duración de una crisis epiléptica	Cualitativa Nominal Politómica	Tiempo de duración de crisis epiléptica	La registrada en el expediente clínico
Frecuencia	Medida del número de veces que se repite un fenómeno por unidad del tiempo	Incremento en el número de veces de presentación de crisis epilépticas en el tiempo	Cualitativa Nominal Politómica	Número de veces de presentación de crisis epiléptica por lapsos de tiempo	La registrada en el expediente clínico
Respuesta • Respuesta completa • Respuesta parcial • Sin respuesta	Epilepsia refractaria que presenta disminución en intensidad y frecuencia de crisis epilépticas, incluso el control de las mismas, dividiéndose en completa cuando abarca intensidad y frecuencia, parcial cuando presenta disminución ya sea en intensidad o frecuencia de crisis epilépticas o sin respuesta.	Epilepsia refractaria con control de crisis epilépticas	Cualitativa Ordinal	Respuesta completa Respuesta parcial Sin respuesta	La registrada en el expediente clínico La
Progresión de la enfermedad	Epilepsia refractaria sin respuesta, que continuó aumentando en intensidad y frecuencia a estado epiléptico	Epilepsia refractaria sin respuesta y presentando estado epiléptico	Cualitativa Nominal Politómica	Evoluciona a estado epiléptico Ausencia de estado epiléptico	La registrada en el expediente clínico
Comorbilidad	Presencia de uno o más trastornos o enfermedades, además del trastorno o enfermedad primaria de interés, y	La ocurrencia de más de una patología en la misma persona.	Cualitativa Nominal Politómica	Presencia Ausencia	La registrada en el expediente clínico

	al efecto de dichos trastornos o enfermedades en el paciente				
Terapia inmunomoduladora	Sustancias que tienen la capacidad de aumentar o disminuir la respuesta inmune y de esta manera ofrecer un control de la enfermedad	El tipo de inmunomodulador utilizado para el control de epilepsia refractaria	Cualitativa Nominal Politómica	Tipo de terapia inmunomoduladora	La registrada en el expediente clínico

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

El presente es un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional. Se realizó revisión del expediente clínico físico y digital (ECE) para extraer de ahí la información de los pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia refractaria que fueron tratados con alguna terapia inmunomoduladora en el período comprendido entre el 1° de Enero del 2017 y el 31 de Diciembre del 2021. Se revisó el tipo de terapias utilizadas de acuerdo al tipo de crisis epilépticas, y al grupo de riesgo, así como el grado de respuesta de la enfermedad al tratamiento. Se extrajo la información para saber cuáles tendrán una respuesta parcial, una respuesta completa, sin respuesta o progresión de la enfermedad, de acuerdo a los criterios establecidos en cuanto a frecuencia e intensidad de las crisis epilépticas. Todo esto se registró en una base de datos en Excel y se otorgó un número de folio consecutivo en el registro para garantizar la confidencialidad de los datos del paciente, brindar la seguridad de no identificar al sujeto y mantener la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Así como si existió o no una comorbilidad asociada al esquema de terapia utilizada. Los resultados se analizaron mediante el sistema Excel, SPSS, tablas y promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio según la naturaleza de cada variable.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Al tratarse de un estudio descriptivo, los resultados se presentaron mediante tablas, promedios y medianas con sus rangos intercuartílicos o promedio y desviación estándar según la naturaleza de cada variable y según los resultados obtenidos.

Por ser un estudio descriptivo no se hizo un tamaño del cálculo de la muestra. Pero se consideró como diferencia para la hipótesis alterna al menos un 50% de mejoría en las crisis epilépticas que es lo referido en la literatura internacional.

ASPECTOS ÉTICOS

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el Código de Núremberg, la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la investigación médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el consejo de Organizaciones Internacionales para Investigación con seres Humanos. Además, se ajusta a las normas éticas e institucionales de este Hospital con apego al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud: Título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I. El presente protocolo de investigación se clasifica como sin riesgo, por lo que no requiere de consentimiento informado. Como se trata de revisión de expedientes se garantiza la **confidencialidad** de los datos del paciente mediante la asignación de números o claves que los investigadores identificamos, para brindar la seguridad de no identificar al sujeto y mantener la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

Este tipo de estudio implica una investigación retrospectiva de expedientes clínicos, que **no incluye riesgo** de acuerdo al reglamento de investigación en salud, debido a que es un estudio únicamente observacional y descriptivo.

Este proyecto de investigación no tiene conflictos de interés. El presente estudio no representa **ningún beneficio para los pacientes**, pero puede representar información que puede beneficiar en el futuro a pacientes que padezcan la enfermedad farmacoresistente.

Este protocolo de investigación será sometido ante el Comité de Ética y el Comité de Investigación del Centro Médico Nacional la Raza "Dr. Gaudencio González Garza" para su autorización y exentar el requisito de carta de consentimiento informado.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS: Joel Granados Alvarez; Dr. Martin Arturo Silva Ramírez; Dr. Omar A. Martínez Fernández.

RECURSOS MATERIALES: Expedientes clínicos y electrónicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de Epilepsia refractaria que hayan sido tratados en el Centro Médico Nacional La Raza, durante el 1° de enero del 2017 al 31 de diciembre del 2021.

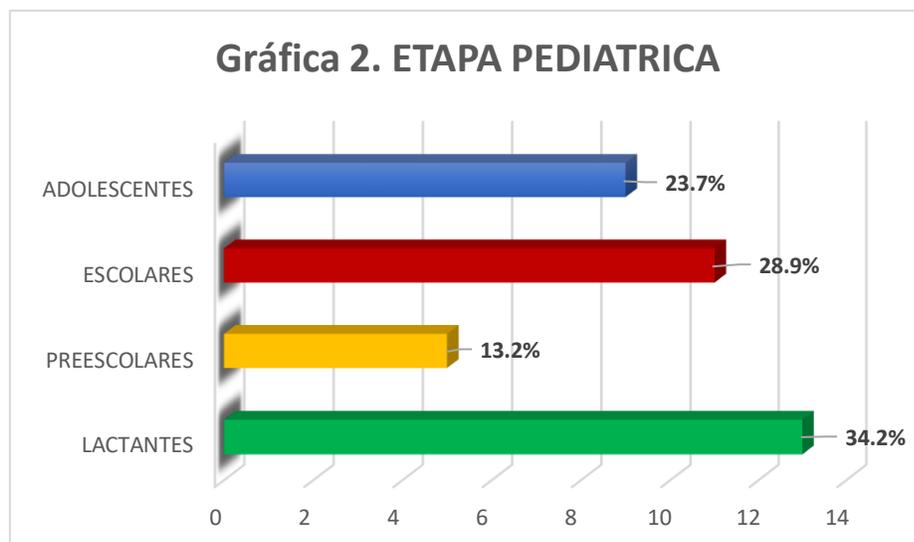
Hoja de recolección de datos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

RECURSOS FINANCIEROS:

El investigador asociado y alumno del curso de neurología pediátrica Joel Granados Alvarez donará las hojas, plumas, lápices requeridos para el protocolo.

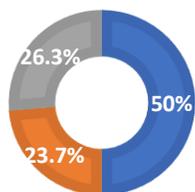
RESULTADOS

Se analizaron un total de expedientes clínicos, de los cuales únicamente 38 pacientes cumplían con el diagnóstico de epilepsia refractaria; de dichos pacientes fueron 18(47%) hombres y 20 (53%) mujeres (**Gráfica 1**), predominantemente fueron lactantes 13 (34.2 %), escolares 11 (28.9%), adolescentes 9 (23.7%), preescolares 5 (13.2%) (**Gráfica 2**), el tipo de epilepsia más frecuente fue focal motora 19 (50%), focal motora con generalización secundaria 10 (26.3%) y generalizada motora 9 (23.7%) (**Gráfica 3**). La causa más frecuente de epilepsia fue autoinmune 17 (45%), estructural 12 (31%) y desconocido 9 (24%) (**Gráfica 4**). Los fármacos más utilizados en el manejo de la epilepsia refractaria fueron Levetiracetam (LEV) 30 (24%), Clonazepam (CZP) 24 (19.2%), Ácido valproico (VPA) 19 (15.2%), Topiramato (TPM) 19 (15.2%), Oxcarbazepina (OXC) 11 (8.8%), Vigabatrina (VGB) 10 (8%), Fenitoína (PHT) 4 (3.2%), Clobazam (CLB) 3 (2.4%), Carbamazepina (CBZ) 3 (2.4%) y Lamotrigina (LTG) 2 (1.6%) (**Gráfica 5**). La duración promedio de las crisis epilépticas más frecuente fue entre 30 s y 1 min (52.6%), con una frecuencia de 5 a 7 eventos por día (47.2%) (**Gráfica 6 y 7**), así mismo la disminución en duración promedio fue entre 15 y 30 s, con una reducción en frecuencia entre 40 a 60% tras el uso de terapia inmunomoduladora (respuesta parcial con el uso de al menos dos ciclos de prednisolona y 1 ciclo de prednisolona con dos o más de inmunoglobulina) (**Tabla 2**). Las características de los pacientes se enlistan en la Tabla 1.



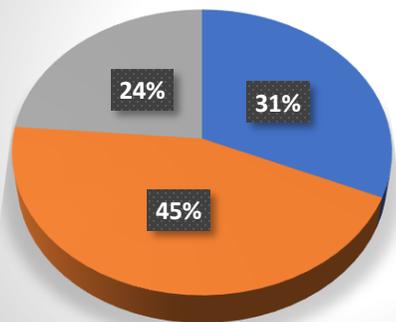
Gráfica 3. TIPO DE EPILEPSIA

■ FOCAL MOTORA ■ GENERALIZADA MOTORA
 ■ FOCAL + GENERALIZADA MOTORA



Gráfica 4. CAUSAS DE EPILEPSIA REFRACTARIA

■ ESTRUCTURAL
 ■ AUTOINMUNE



Gráfica 6. DURACION PROMEDIO DE CRISIS EPILÉPTICAS

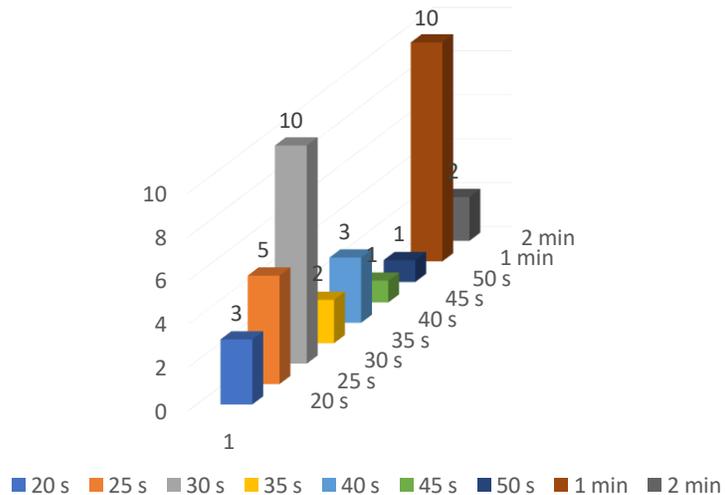


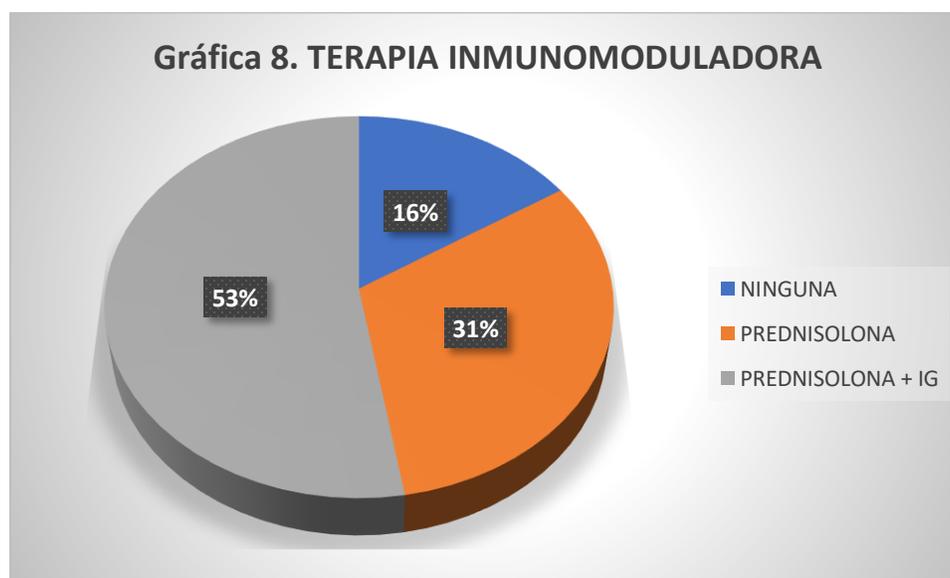


Tabla 1. Características generales de los 38 pacientes con epilepsia refractaria.

Características	n (%)
Edad	
Lactantes	13 (34.2)
Preescolares	5 (13.2)
Escolares	11 (28.9)
Adolescentes	9 (23.7)
Sexo	
Masculino	18 (47.0)
Femenino	20 (53.0)
Tipo de epilepsia	
Focal motora	19 (50.0)
Generalizada motora	9 (23.7)
Focal motora con Generalización secundaria	10 (26.3)
Etiología	
Autoinmune	17 (45.0)
Estructural	12 (31.0)
Desconocido	9 (24%)
Duración	
20 s	3 (7.9)
25 s	5 (13.4)
30 s	10 (26.5)
35 s	2 (5.5)
40 s	3 (8.9)
45 s	1 (2.9)
50 s	1 (2.9)
55 s	0 (0)
1 min	10 (26.5)
2 min	2 (5.5)

Frecuencia	9 (23.6)
5/día	4 (10.5)
6/día	5 (13.1)
7/día	
FAES	
LEV	30 (24.0)
CZP	24 (19.2)
VPA	19 (15.2)
TPM	19 (15.2)
OXC	11 (8.8)
VGB	10 (8.0)
PHT	4 (3.2)
CLB	3 (2.4)
CBZ	3 (2.4)
LTG	2 (1.6.)

En cuanto a la terapia inmunomoduladora empleada fue: Prednisolona 12 (31%), Prednisolona con Inmunoglobulina (IG) 20 (53%) y solo 6 (16%) no utilizaron ninguna terapia inmunomoduladora (**Gráfica 8**). De la prednisolona utilizada 9 (75%) con un ciclo no tuvieron respuesta y 3 (25%) con dos ciclos, tuvieron respuesta parcial. Así mismo de la terapia combinada con un ciclo de IG 5 (25%) no tuvieron respuesta, el resto con 2 ciclos 8 (40%), 3 ciclos 3 (15%) y 4 ciclos 4 (20%) demostraron una respuesta parcial por disminución de la duración con un promedio de 15 a 30 s y la frecuencia se redujo en un 40 a 60%, de tal manera que los paciente que tuvieron respuesta al tratamiento no hubo ninguno con respuesta completa o con progresión de la enfermedad, 18 (56.2%) respuesta parcial y 14 (43.8%) sin respuesta (**Gráfica 9**). Del total de pacientes presentaban diagnóstico reciente, con lo cual 17 (44.8%) no contaban con comorbilidad asociada, 11 (28.9%) con discapacidad cognitiva y 10 (26.3%) con retraso en el neurodesarrollo (**Gráfica 10**).



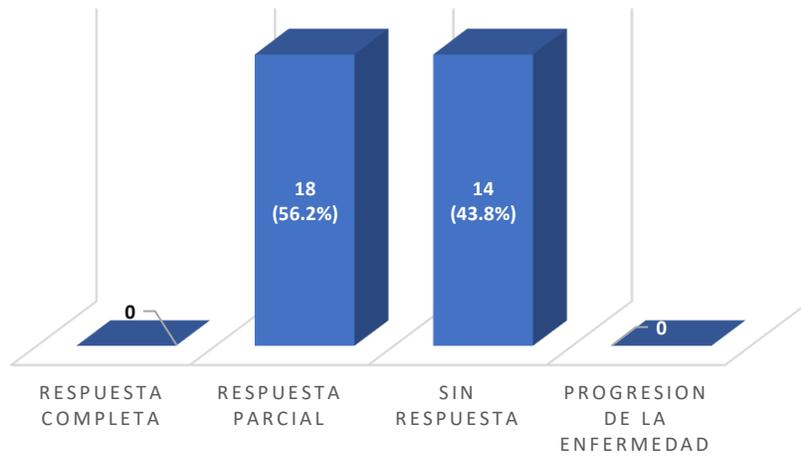
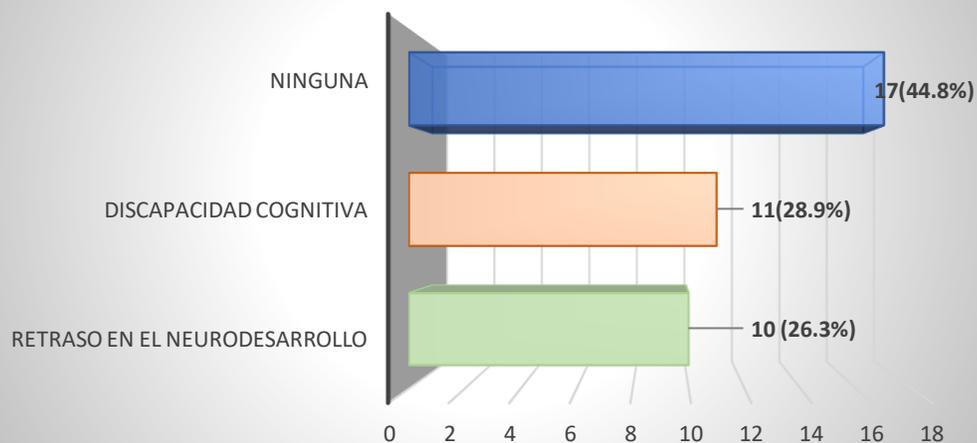
Gráfica 9. RESPUESTA AL TRATAMIENTO**Gráfica 10. COMORBILIDAD ASOCIADA**

TABLA 2

TERAPIA INMUNOMODULADORA	DURACION (MIN) (PRETERAPIA)	FRECUENCIA (POR DÍA) (PRETERAPIA)	DURACION (MIN) (POSTERAPIA)	FRECUENCIA (POR DÍA) (POSTERAPIA)
PREDNISOLONA	1 min	5/ día	1 min	5/día
PREDNISOLONA	2 min	3/día	2 min	3/día
PREDNISOLONA	1 min	10/día	1 min	10/día
PREDNISOLONA + IG	2 min	5/día	1 min	3/día
PREDNISOLONA	1 min	7/día	1 min	7/día
PREDNISOLONA + IG	30 s	15/día	10 s	10/día
PREDNISOLONA + IG	30 s	9/día	5 s	3/día
PREDNISOLONA + IG	1 min	7/día	30 s	5/día
PREDNISOLONA + IG	40 s	5/día	10 s	2/día
PREDNISOLONA + IG	30 s	9/día	10 s	7/día
PREDNISOLONA + IG	30 s	6/día	30 s	6/día
PREDNISOLONA	1 min	5/día	40 s	4/día
PREDNISOLONA + IG	25 s	12/día	10 s	10/día
PREDNISOLONA + IG	1 min	10/día	30 s	5/día
PREDNISOLONA	20 s	7/día	20 s	7/día
PREDNISOLONA + IG	45 s	6/día	45 s	6/día
PREDNISOLONA	25 s	17/día	15 s	15/día
PREDNISOLONA + IG	1 min	6/día	45 s	4/día
PREDNISOLONA	25 s	8/día	25 s	8/día
PREDNISOLONA	30 s	13/día	30 s	13/día
PREDNISOLONA + IG	30 s	7/día	5/día	2/día
PREDNISOLONA + IG	20 s	5/día	20 s	5/día
PREDNISOLONA	30 s	4/día	20 s	3/día
PREDNISOLONA + IG	1 min	5/día	20 s	1/día
PREDNISOLONA	40 s	8/día	40 s	8/día
PREDNISOLONA + IG	35 s	11/día	25 s	9/día
PREDNISOLONA + IG	50 s	13/día	50 s	13/día
PREDNISOLONA	1 min	10/día	1 min	10/día
PREDNISOLONA + IG	25 s	8/día	15 s	5/día
PREDNISOLONA + IG	20 s	12/día	10 s	6/día
PREDNISOLONA + IG	30 s	9/día	5 s	3/día
PREDNISOLONA + IG	35 s	5/día	35 s	5/día

DISCUSIÓN

En este estudio descriptivo analizamos la eficacia del tratamiento inmunomodulador para pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. Incluimos 38 pacientes con epilepsia médicamente refractaria, según la definición internacional del trastorno. Los datos analizados incluyeron el tipo y la etiología de la epilepsia, la frecuencia, duración de las crisis epilépticas, el tipo de terapia inmunomoduladora utilizada (prednisolona e inmunoglobulina), así como los ciclos empleados, la respuesta obtenida y además comorbilidades asociadas. Nuestros datos mostraron una respuesta parcial de las crisis epilépticas en niños con etiología estructural y etiologías inmunomediadas (autoinmune), siendo esta última la causa más frecuente de epilepsia refractaria, en comparación, la epilepsia refractaria de origen desconocido no mostró una respuesta adecuada a su uso. Así mismo, sólo aquel tratamiento que presentaba por lo menos 2 ciclos de prednisolona o 1 ciclo de prednisolona con 2 o más ciclos de inmunoglobulina mostraron mejoría parcial (56.2%) a la epilepsia refractaria, demostrándose una disminución promedio de su duración en 15 a 30 s, así como de su frecuencia en comparación con aquellas que solo se empleó 1 ciclo de prednisolona o 1 ciclo de la misma combinada con un ciclo de inmunoglobulina, donde no mostró una respuesta significativa (43.8%), pero tampoco progresión de la enfermedad. La evidencia científica establece que la proporción de pacientes que logran una resolución completa con el uso de terapia inmunomoduladora varía de 5 a 64% y así mismo existen muchos estudios en los que ninguno de los pacientes logró este objetivo, pero sí una tasa significativa de reducción de las crisis epilépticas, logrando una mejoría parcial que va del 35 al 68%.⁷²

El mecanismo de acción de los corticosteroides e inmunoglobulina en la epilepsia refractaria sigue sin estar claro. Estudios recientes han sugerido que la neuroinflamación puede precipitar y sostener crisis epilépticas en curso, lo que lleva a la teoría de que el proceso neuroinflamatorio puede estar involucrado no solo en la epileptogénesis, sino también en el desarrollo del perfil resistente a los medicamentos.⁷³ Como resultado, las terapias inmunomoduladoras se han considerado candidatos potenciales en la búsqueda continua de nuevos fármacos antiepilépticos. Los esteroides, así como la inmunoglobulina se han utilizado para tratar las crisis epilépticas médicamente refractarias sobre la base de su conocida acción antiinflamatoria mediada por la modulación y supresión de la cascada inmunitaria.

En la práctica clínica, los esteroides se usan como tratamiento de primera línea para los espasmos infantiles y el síndrome de Landau-Kleffner, la epilepsia con punta-onda continua en un sueño de onda lenta y también se usan temprano en el tratamiento de las encefalopatías epilépticas que se piensa que tienen una etiología inflamatoria o autoinmune como la encefalitis de Rasmussen.

Los modelos experimentales de neuroinflamación han mostrado que el daño neuronal y la aparición de convulsiones recurrentes espontáneas se modulan a través de interacciones complejas entre la inmunidad innata y adaptativa (78). Además, la inflamación también puede ocurrir como resultado de un proceso epiléptico en curso, como se ha demostrado en modelos animales. Las crisis epilépticas inducen una respuesta inflamatoria en el cerebro a través de la activación de las células inmunitarias residentes, es decir, la microglía y la producción de citocinas proinflamatorias y moléculas relacionadas. La hipótesis basada en modelos experimentales, proponiendo que los mediadores inflamatorios podrían estar contribuyendo a la aparición y recurrencia de las convulsiones, así como

la presencia de marcadores inflamatorios documentados en especímenes epileptogénicos humanos, apunta a enfocarse en las vías relacionadas con la inflamación como otra forma de controlar las convulsiones refractarias. Cuando subdividimos a nuestros pacientes según la semiología principal de las convulsiones, el análisis estadístico sugirió una posible respuesta significativa a la prednisolona a partir de 2 ciclos o 1 ciclo de prednisolona con 2 o más de inmunoglobulina, que en su mayoría fueron focales motoras. Esto está de acuerdo con estudios previos que mostraron una buena respuesta al tratamiento con esteroides o inmunoglobulina en niños con convulsiones focales, que tradicionalmente no se creía que fueran de naturaleza inflamatoria.

CONCLUSIONES

El manejo de los pacientes refractarios a los medicamentos es definitivamente todavía un gran reto para los médicos. La heterogeneidad de las manifestaciones clínicas, en términos de semiología y curso de las crisis epilépticas, con períodos variables y a menudo impredecibles de remisión y recaídas en pacientes con epilepsia refractaria, hace que sea difícil comparar estudios clínicos y definir directrices. Las teorías patogénicas conocidas hasta ahora, basados principalmente en estudios preclínicos, no dan una explicación única e integrada de la resistencia a los medicamentos, pero sugieren algunos mecanismos que pueden ser la base y podrían convertirse en el objetivo de nuevas terapéuticas desarrolladas.⁷⁴

Este es un estudio descriptivo centrado en el tratamiento inmunomodulador para la epilepsia refractaria, donde es probable que los mediadores inflamatorios contribuyan significativamente al inicio y la recurrencia de las convulsiones. Con los resultados obtenidos la evidencia sugiere la posible eficacia de la terapia inmunomoduladora (prednisolona o inmunoglobulina) en niños con epilepsia resistente a los medicamentos, la cual parece ser segura y se asocia con una reducción clínica de las convulsiones en duración y frecuencia.

Actualmente no existe un protocolo estándar para niños con convulsiones refractarias. Creemos que nuestro estudio refuerza la hipótesis de la eficacia de la terapia inmunomoduladora en el tratamiento de la epilepsia médicamente refractaria. En el seguimiento se requieren estudios longitudinales aleatorizados para establecer un protocolo terapéutico y así garantizar una respuesta adecuada al tratamiento y disminuir la morbimortalidad en dichos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 2017.
- 2.- Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, et al; ILAE Commission on Epidemiology. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia* 52 (Supp 7): 2-26, 2011.
- 3.- Marson A., Jacoby A., Johnson A., et al. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomised controlled trial. *Lancet* 365: 2007–13. 2017.
- 4.- Sillanpaa M., Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*. 129: 617–24, 2016.
- 5.- Shorvon S., Luciano AL. Prognosis of chronic and newly diagnosed epilepsy: revisiting temporal aspects. *Curr Opin Neurol*; 20: 208–12, 2017
- 6.- MacDonald BK., Johnson AL., Goodridge DM., et al. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol*; 48: 833–41, 2015.
- 7.- Kossoff EH. Intractable childhood epilepsy: Choosing between the treatments. *Semin Pediatr Neurol* 18:145-149, 2011.
- 8.- Kwan P., Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342:314-319. 2016.
- 9.- French JA, Kanner AM, Bautista J, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurolog* ; 62: 1252–60, 2014.
- 10.- Perucca E. Pharmacoresistance: how should it be defined? *CNS Drugs*; 10: 171–79. 2018.
- 11.- Berg AT., Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia*; 47: 431–36, 2016.
- 12.- Laxer K, Trinkka E, Hirsch L, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav*. 37:59–70, 2014.
- 13.- Rakhade SN, Jensen FE. Epileptogenesis in the immature brain: emerging mechanisms. *Nat Rev Neurol*. 5(7):380, 2009.
- 14.- Chung S. Febrile seizures. *Korean J Pediatric*. 57(9):384–95, 2014.
- 15.- Irani SR, Bien CG, Lang B: Autoimmune epilepsies. *Curr Opin Neurol* 24:146-153, 2011.
- 16.- Gorter JA, van Vliet EA, Aronica E, et al: Potential new antiepileptogenic targets indicated by microarray analysis in a rat model for temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 26:11083-11110, 2006.

- 17.- Maroso M, Balosso S, Ravizza T, et al: Toll-like receptor 4 and high- mobility group box-1 are involved in ictogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med* 16:413-419, 2010.
- 18.- Musto A, Gjorstrup P, Bazan N. The omega-3 fatty acid-derived neuroprotectin D1 limits hippocampal hyperexcitability and seizure susceptibility in kindling epileptogenesis. *Epilepsia*. 52(9):1601–8, 2011.
- 19.- Walker LE, Janigro D, Heinemann U, Riikonen R, Bernard C, Patel M. WONOEP appraisal: molecular and cellular biomarkers for epilepsy. *Epilepsia*. 57:1354–62, 2016.
- 20.- Chiang N, Serhan C. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Mol Asp Med*. 2017.
- 21.- Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 46:1724–43. 2015.
- 22.- Alyu F, Dikmen M. Inflammatory aspects of epileptogenesis: contribution of molecular inflammatory mechanisms. *Acta Neuropsychiatrica*. 29(01):1–16, 2016.
- 23.- Choi J, Koh S. Role of brain inflammation in epileptogenesis. *Yonsei Med J*. 49(1):1, 2010.
- 24.- Jung K-H, Chu K, Lee S-T, Kim J-H, Kang K-M, Song E-C, Kim S-J, Park H-K, Kim M, Lee SK, Roh J-K. Region-specific plasticity in the epileptic rat brain: a hippocampal and extrahippocampal analysis. *Epilepsia*. 50:537–49, 2015.
- 25.- Butler T, Li Y, Tsui W, et al. Transient and chronic seizure-induced inflammation in human focal epilepsy. *Epilepsia*. 57(9):e191–4. 2016.
- 26.- Scorza C, Marques M, Gomes da Silva S, Naffah-Mazzacoratti M, Scorza F, Cavalheiro E. Status epilepticus does not induce acute brain inflammatory response in the Amazon rodent *Proechimys*, an animal model resistant to epileptogenesis. *Neurosci Lett*. 2017.
- 27.- Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, Hayashi T, Furukawa S. Tumor necrosis factor- α , interleukin-1, and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology*. 50(2):407–11, 2010.
- 28.- Han T, Qin Y, Mou C, Wang M, Jiang M, Liu B. Seizure induced synaptic plasticity alteration in hippocampus is mediated by IL-1 β receptor through PI3K/Akt pathway. *Am J Transl Res*. 8(10):4499–509, 2016.
- 29.- Viviani B, Bartesaghi S, Gardoni F, Vezzani A, Behrens MM, Bartfai T, Binaglia M, Corsini E, Di Luca M, Galli CL, Marinovich M. Interleukin-1 β enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases. *J Neurosci*. 23:8692–700, 2013.
- 30.- Shi L, Chen R, Zhang H, Jiang C, Gong J. Cerebrospinal fluid neuron specific enolase, interleukin-1 β and erythropoietin concentrations in children after seizures. *Childs Nerv Syst*. 33(5):805–11, 2017.

- 31.- Kubota K, Inoue K, Hashimoto R, et al. Tumor necrosis factor receptor associated protein 1 regulates cell adhesion and synaptic morphology via modulation of N-cadherin expression. *J Neurochem.* 110(2):496–508, 2010.
- 32.- Stellwagen D. Differential regulation of AMPA receptor and GABA receptor trafficking by tumor necrosis factor-alpha. *J Neurosci.* 25(12):3219–28, 2015.
- 33.- Samuelsson A. Prenatal exposure to interleukin-6 results in inflammatory neurodegeneration in hippocampus with NMDA/GABAA dysregulation and impaired spatial learning. *AJP.* 290(5):R1345–56, 2015.
- 34.- Shimada T, Takemiya T, Sugiura H, Yamagata K. Role of inflammatory mediators in the pathogenesis of epilepsy. *Mediat Inflamm.* 2014: 901902. 2016.
- 35.- Marcheselli VL, Rossowska MJ, Domingo MT. et al. Distinct platelet-activating factor binding sites in synaptic endings and in intracellular membranes of rat cerebral cortex. *J Biol Chem.* 265:9140– 9145, 2010.
- 36.- Skupien A, Konopka A, Trzaskoma P, et al. CD44 regulates dendrite morphogenesis through Src tyrosine kinase-dependent positioning of the Golgi. *J Cell Sci.* 127(23):5038–51. 2014.
- 37.- Borges K, McDermott D, Dingleline R. Reciprocal changes of CD44 and GAP-43 expression in the dentate gyrus inner molecular layer after status epilepticus in mice. *Exp Neurol.* 188(1):1 10. 2015.
- 38.- Bronisz E, Kurkowska-Jastrzębska I. Matrix metalloproteinase 9 in epilepsy: the role of neuroinflammation in seizure development. *Mediat Inflamm.* 7369020. 2016
- 39.- Acar G, Tanriover G, Acar F, Demir R. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in patients with temporal lobe epilepsy. *Turkish Neurosurgery.* 25(5):749–756, 2015.
- 40.- Gross A, Benninger F, Madar R, et al. Toll-like receptor 3 deficiency decreases epileptogenesis in a pilocarpine model of SE-induced epilepsy in mice. *Epilepsia.* 58(4):586–96. 2017.
- 41.- Costello D, Lynch M. Toll-like receptor 3 activation modulates hippocampal network excitability, via glial production of interferon- β . *Hippocampus.* 23(8):696–707. 2013.
- 42.- Bozzi Y, Caleo M. Epilepsy, seizures, and inflammation: role of the C-C motif ligand 2 chemokine. *DNA Cell Biol.* 35(6):257–60, 2016.
- 43.- Ong M-S, Kohane I, Cai T, Gorman MP, Mandl K. Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy. *JAMA Neurol.* 71(5):569–74, 2017.
- 44.- Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Association between epilepsy and systemic autoimmune diseases: a metaanalysis. *Seizure.* 41:160–6, 2016.
- 45.- Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol.* 57:1689–92, 2010.

- 46.- Palace J, Lang B. Epilepsy: an autoimmune disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 69:711–4, 2010.
- 47.- Cimaz R., Romeo A., Scarano A, Avcin T., et al. Prevalence of anti-cardiolipin, anti-beta2 glycoprotein I, and anti-prothrombin antibodies in young patients with epilepsy. *Epilepsia* 43:52–9. 2012.
- 48.- Irani S, Lang B. Autoantibody-mediated disorders of the central nervous system. *Autoimmunity*. 41:55–65, 2010.
- 49.- Ganor Y., Goldberg-Stern H., Blank M., Shoenfeld Y., et al. Antibodies to glutamate receptor subtype 3 (GluR3) are found in some patients suffering from epilepsy as the main disease, but not in patients whose epilepsy accompanies antiphospholipid syndrome or Sneddon's syndrome. *Autoimmunity*. 38:417–24, 2015.
- 50.- Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*. 46:1724–43, 2015.
- 51.- Rhodes RH, Lehman RM, Wu BY, Roychowdhury S. Focal chronic inflammatory epileptic encephalopathy in a patient with malformations of cortical development, with a review of the spectrum of chronic inflammatory epileptic encephalopathy. *Epilepsia*, 48:1184–11202, 2017.
- 52.- Cimaz R., Meroni P., Shoenfeld Y. Epilepsy as part of systemic lupus erythematosus and systemic antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). *Lupus*. 15(4):191–7, 2016.
- 53.- Hawro T, Bogucki A, Krupińska-Kun M., et al. Intractable headaches, ischemic stroke, and seizures are linked to the presence of anti-β2GPI antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. 10(3):e0119911. 2015.
- 54.- Waternberg N, Greenstein D, Levine A. Topical review: encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: pediatric perspective. *J Child Neurol*. 21(1):1–5, 2016.
- 55.- Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 5(3):112–34, 2014.
- 56.- Fazeli Farsani S, Souverein P, van der Vorst M., et al. Chronic comorbidities in children with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Arch Dis Child*. 100(8):763–8, 2015.
- 57.- Damjanovich L, Volkó J, Forgács A, Hohenberger W, Bene L. Crohn's disease alters MHC-rafts in CD4+ T-cells. *Cytometry Part A*. 81A(2):149–64, 2011.
- 58.- Liimatainen S., Peltola M., Fallah M., et al. The high prevalence of antiphospholipid antibodies in refractory focal epilepsy is related to recurrent seizures. *Eur J Neurol*. 16(1):134–41, 2016.
- 59.- Chang K-H, Hsu Y-C, Chang M-Y, et al. A large-scale study indicates increase in the risk of epilepsy in patients with different risk factors, including rheumatoid arthritis. *Medicine*. 94(36):e1485, 2015.

- 60.- Roberts DJ., Goralski KB. A critical overview of the influence of inflammation and infection on P-glycoprotein expression and activity in the brain. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 4:1245-1264, 2008.
- 61.- Haberlandt E, Weger C, Sigl SB, et al: Adrenocorticotrophic hormone versus pulsatile dexamethasone in the treatment of infantile epilepsy syndromes. *Pediatr Neurol* 42:21-27, 2010.
- 62.- Yu N, Liu H, Di Q. Modulation of immunity and the inflammatory response: A new target for treating drug-resistant epilepsy. *Curr Neuropharmacol* 11:114-127, 2013.
- 63.- Brunson KL., Khan N., Eghbal-Ahmadi M., et al: Corticotropin (ACTH) acts directly on amygdala neurons to down-regulate corticotropin-releasing hormone gene expression. *Ann Neurol* 49:304-312, 2001.
- 64.- Gayatri NA., Ferrie CD., Cross H. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database Syst Rev* CD005222, 2007.
- 65.- Sevilla-Castillo RA., Palacios GC., Ramírez-Campos J., et al. Methylprednisolone for the treatment of children with refractory epilepsy. *Neuro-pediatrics* 40:265-268, 2009.
- 66.- Durandy A., Kaveri SV., Kuijpers TW., et al. Intravenous immunoglobulins: Understanding properties and mechanisms. *Clin Exp Immunol* 158:2-13, 2009.
- 67.- Arts WF, Aarsen FK, Scheltens-de Boer M, et al. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: Treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia* 50:55-58, 2009.
- 68.- Albensi BC, Sullivan PG, Thompson MB, et al. Cyclosporin ameliorates traumatic brain-injury-induced alterations of hippocampal synaptic plasticity. *Exp Neurol* 162:385-389, 2000.
- 69.- Gopal AK., Thorning DR., Back AL. Fatal outcome due to cyclosporine neurotoxicity with associated pathological findings. *Bone Marrow Transplant* 23:191-193, 2010.
- 70.- Sevilla-Castillo RA, Palacios GC, Ramirez-Campos J, et al: Methylprednisolone for the treatment of children with refractory epilepsy. *Neuropediatrics* 40:265-268, 2010.
71. Melvin J. and Hardison H. Immunomodulatory treatments in epilepsy. *Seminars Pediatric Neurology*. Elsevier 2014.
72. Kwan P., Arzimanoglou A., et al. Definición de epilepsia farmacorresistente: propuesta de consenso del grupo de trabajo ad hoc de la Comisión de Estrategias Terapéuticas de la ILAE. *Epilepsia* 51: 1069-1077, 2020.
73. A. Vezzani, A. Friedman, R.J. Dingledine. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*, 69. 2013.
74. A.M. Quek, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy *Arch. Neurol.*, 69 (5). 2012.

