UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

"CARACTERÍSTICAS DEL PERFIL HEMATOLÓGICO DE PACIENTES CON EPILEPSIA REFRACTARIA EN LA UMAE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, IMSS"

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA:
KAREN GIL MENDOZA

DIR. DE TESIS: **M. EN C. JUAN ANTONIO GIMÉNEZ SCHERER**
DR. RUBÉN MARROQUÍN SEGURA

FES
ZARAGOZA

MÉXICO, D. F. **2012**

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

JURADO ASIGNADO

Presidente	Dr. José Luis Mora Guevara
Vocal	M. en C. Juan Antonio Giménez Scherer
Secretario	Dr. Rubén Marroquín Segura
Suplente	Q. F. B. Patricia Vidal Millán
Suplente	Q. F. B. Georgina E. Ríos Olivera

Este trabajo se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Inmunología, UMAE Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el Distrito Federal, México.

M. en C. Juan Antonio Giménez Scherer
Director de Tesis

Dr. Rubén Marroquín Segura
Asesor

Karen Gil Mendoza
Sustentante

AGRADECIMIENTOS

A mis papás, Sergio Gil y Adriana Mendoza, por el amor y apoyo que siempre me han brindado. Gracias por estar conmigo y al pendiente de mí, siempre.

A mi hermana Alejandra por su cariño y apoyo, y por hacer posible la realización de este trabajo.

Al Doctor Juan Antonio Giménez por el tiempo y apoyo que me ha brindado, sobre todo, por guiarme y darme ánimos a lo largo de este trabajo.

Al Doctor Rubén Marroquín por aceptar ser mi asesor, por brindarme su apoyo y su confianza.

A los sinodales: Luis Mora, Patricia Vidal y Georgina Ríos por tomarse el tiempo de revisar mi trabajo, por sus consejos, su apoyo y su confianza.

Al Doctor Francisco Aguilar por apoyarme y dedicarme tiempo para resolver mis dudas.

A Eduardo por animarme a seguir adelante y ayudarme también a resolver mis dudas. A Carlos por su amistad incondicional. A Michelle y Mauricio por su ayuda y sus consejos. Y a todas las personas que estuvieron al pendiente de mi trabajo y me estuvieron apoyando.

RESUMEN

La epilepsia es un trastorno de la función cerebral caracterizado por el surgimiento periódico e impredecible de convulsiones. Se habla de epilepsia refractaria cuando el tratamiento anticonvulsivo no controla las crisis o cuando sus efectos secundarios son limitantes para el desarrollo normal de la persona; el periodo de tiempo para establecer este diagnóstico se ha estimado en alrededor de dos años, lo que representa un grave problema para el paciente su familia y el sector salud.

El objetivo de este trabajo fue determinar la existencia de cambios significativos en la fórmula leucocitaria de la biometría hemática de pacientes diagnosticados con epilepsia refractaria. Para ello, se revisaron los expedientes de pacientes sin epilepsia, pacientes con epilepsia tratable y pacientes con epilepsia refractaria; se analizaron los valores de las biometrías de cada paciente, de los cuales se obtuvo la media, mediana y desviación estándar; se elaboraron las gráficas porcentuales y de números absolutos para neutrófilos, linfocitos y leucocitos, y se realizó el análisis comparativo entre grupos aplicando la prueba de Fisher, de Tukey y de la mediana. También se realizó el análisis estadístico de los medicamentos para determinar si éstos tenían relación con los cambios hematológicos observados.

Los resultados mostraron diferencias significativas entre los grupos de pacientes control y pacientes con epilepsia tratable de los grupos de pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut y pacientes con epilepsia de difícil control. Estas diferencias consisten en una disminución por debajo del 50% y menos de 3000 neutrófilos/mm^3 y un aumento por arriba del 40% y más de 3000 linfocitos/mm^3, manteniéndose el número total de leucocitos. El análisis de los medicamentos no mostró relación de éstos con los cambios anteriormente descritos, al menos en este estudio. Lo anterior confirma la hipótesis de que dicho cambio puede distinguir a los pacientes con epilepsia refractaria de los que sí responderán al tratamiento.

ABSTRACT

Epilepsy is a disorder of the brain function characterized by the appearance of unpredictable periodic convulsions. It is referred as refractory epilepsy when anticonvulsant therapy does not control the crisis or when side effects are limiting for the normal development of a person. The period of time to establish this diagnosis has been estimated at about two years, which represents a serious problem for the patient, family and health sector.

The objective of this study was to determine the existence of significant changes in the differential leukocytes count in blood studies from patients diagnosed with refractory epilepsy. For this, files from patients without epilepsy, patients with treatable epilepsy and patients with refractory epilepsy were reviewed. The values of the blood studies were analyzed, from which the mean, median, and standard deviation were obtained, percentage charts were developed and absolute numbers for neutrophils, lymphocytes and leukocytes, and performed the comparative analysis among groups applying Fisher's and Tukey's tests, and median. The statistical analysis was also performed to the drugs to determine if these had any relation with the hematological changes observed.

Results showed significant differences between the control-patients group and the patients with treatable epilepsy with the Lennox–Gastaut Syndrome patients and patients with difficult-to-control epilepsy. These differences were consistent with a decrease of more than 50% and less than 3000 neutrophils/mm^3 and an increase over 40% and more than 3000 lymphocytes/mm^3, maintaining the total number of leucocytes. The drug analysis did not show any relation with the changes previously described, at least in this study. All the above confirms the hypothesis that such change may distinguish patients with refractory epilepsy from those who will respond to treatment.

ÍNDICE

	Página
1. Introducción	9
2. Marco teórico	11
2.1 Epilepsia, generalidades	11
2.1.1 Diagnóstico	13
2.1.2 Tratamientos	14
2.2 Epilepsia refractaria	18
2.2.1 Síndrome de West	19
2.2.2 Síndrome de Lennox-Gastaut	20
2.2.3 Síndrome de Rasmussen	21
2.3 Aspectos inmunológicos en epilepsia	22
2.3.1 Tratamiento con inmunoglobulinas	23
2.4 Circulación y sus componentes	24
2.4.1 Serie blanca	26
2.4.2 Biometría hemática	28
3. Planteamiento del problema	29
4. Objetivos	30
4.1 Objetivo general	30
4.2 Objetivos específicos	30
5. Hipótesis	31
6. Material y Método	32
6.1 Tipo de estudio	32
6.2 Población de estudio	32
6.3 Variables	32
6.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	33
6.5 Método	35
6.6 Análisis estadístico	36
6.7 Diagrama de flujo	37
7. Resultados	38
8. Discusión de resultados	48
9. Conclusiones	52
10. Propuestas	53
11. Referencias	54
12. Anexos	57

1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno de la función cerebral que se caracteriza por el surgimiento periódico e impredecible de convulsiones, éstas son trastornos transitorios de la conducta causados por la activación desordenada, sincrónica y rítmica de poblaciones enteras de neuronas cerebrales.[1]

Las manifestaciones de las crisis epilépticas son muy complejas, formando un espectro muy variado, desde casos esporádicos y controlables hasta otros en que las crisis son continuas, en ocasiones con más de 100 crisis/día y resistentes a los tratamientos utilizados; éstas últimas pueden agruparse en epilepsias refractarias, de difícil control o fármacorresistentes, que se presentan cuando en un paciente persisten las crisis epilépticas a pesar de recibir terapias farmacológicas anticonvulsivas (por ejemplo: carbamazepina, ácido valpróico, etc.).[2]

En los últimos años el tratamiento de los pacientes con epilepsia ha evolucionado considerablemente, tanto por el desarrollo de fármacos antiepilépticos nuevos y más seguros, como por el incremento en el uso de la cirugía como medio terapéutico o paliativo, sin embargo, la epilepsia refractaria continúa siendo un problema aún no resuelto.[3]

Es notable que a partir del trabajo de Pechadre et al [4] existen publicaciones que han mostrado un efecto de ciertas inmunoterapias, especialmente la administración de gama globulina intravenosa (IVIG), sobre algunas epilepsias refractarias [5, 6]. Este es un hallazgo registrado, reproducido, pero controvertido y aún inexplicado, que sugiere algún tipo de participación del sistema inmune en la fisiopatología de esta enfermedad.

Un estudio piloto de la Unidad de Investigación en Inmunología y el servicio de neurología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS comparando pacientes con epilepsia refractaria y epilepsia controlable mostró diferencias consistentes en la biometría hemática entre ambos grupos. El patrón observado consistió en un aumento de linfocitos con una reducción de neutrófilos manteniéndose el número total de leucocitos.[7]

2. MARCO TEÓRICO

2.1 EPILEPSIA, GENERALIDADES

La epilepsia es un conjunto de trastornos neurológicos crónicos que tienen en común la existencia de episodios repentinos y transitorios de descargas anormales y sincrónicas en un punto del sistema nervioso central (Figura 1), conocidos como convulsiones.

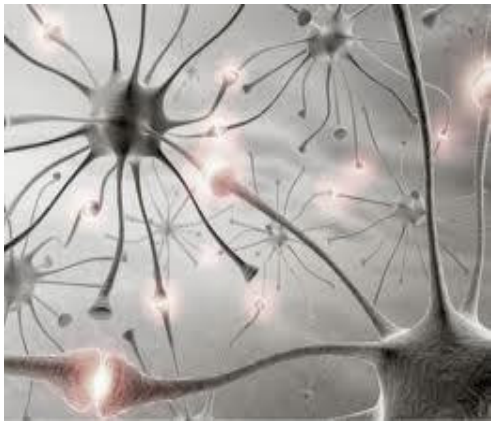


Figura 1. Activación desordenada y sincrónica de neuronas

Las convulsiones pueden ser no epilépticas, cuando se evocan en un cerebro normal mediante recursos como electrochoques o agentes convulsivos químicos, o epilépticas, cuando ocurren sin provocación.

Las convulsiones se clasifican en convulsiones parciales, que inician de manera focal en un sitio cortical, y convulsiones generalizadas, que abarcan ambos hemisferios [1]; en la Tabla 1 se ofrece información más detallada de su clasificación.

Tabla 1. Clasificación de las convulsiones [1]

TIPO DE CONVULSIÓN	CARACTERÍSTICAS	ANTICONVULSIVOS CLÁSICOS
CONVULSIONES PARCIALES		
Parciales simples	Diversas manifestaciones que dependen de la región de la corteza activada por las crisis convulsivas, que duran aproximadamente de 20 a 60 s. El aspecto clave es la conservación del conocimiento	Carbamazepina Fenilhidantoína Fenobarbital Primidona Valproato
Parciales complejas	Pérdida del conocimiento que dura de 30 s a 20 min, en muchos casos aunada a movimientos propositivos como chasquear o agitar la mano	Carbamazepina Fenilhidantoína Fenobarbital Primidona Valproato
Parciales con convulsiones tónico clónicas generalizadas de manera secundaria	La convulsión simple o parcial compleja evoluciona hasta convulsión tónico clónica con pérdida del conocimiento y contracciones sostenidas (tónicas) de los músculos de todo el cuerpo, a lo que siguen periodos de contracción muscular alternada con periodos de relajación, que en su forma característica duran de 1 a 2 min.	Carbamazepina Fenilhidantoína Fenobarbital Primidona Valproato
CONVULSIONES GENERALIZADAS		
Crisis de ausencia	Inicio repentino de perdida del conocimiento, aunado a mirada fija e interrupción de las actividades que se estaban realizando, y que dura de manera característica menos de 30 s.	Clonazepam Etosuximida Valproato
Convulsión mioclónica	Contracción muscular breve (quizá de 1 s de duración) de tipo choque eléctrico, ya sea circunscrita a parte de una extremidad o generalizada	Valproato
Convulsión tónico clónica	Lo mismo que en el caso de las convulsiones parciales con convulsiones tónico clónicas generalizadas de manera secundaria, salvo que no van precedidas por una convulsión parcial.	Carbamazepina Fenilhidantoína Fenobarbital Primidona Valproato

2.1.1 DIAGNÓSTICO [8]

A) Signos y síntomas

En algunos pacientes hay alteraciones inespecíficas como cefalea, cambio de ánimo, letargo y sacudidas mioclónicas que los ponen en alerta sobre una convulsión inminente horas antes de que ocurra. En la mayoría de los enfermos, las convulsiones ocurren en forma impredecible, en cualquier época y sin ninguna relación con la postura o las actividades en curso. Sin embargo, en ocasiones se presentan a una hora en particular o relacionadas con precipitantes extremos como falta de sueño, omisión de alimentos, estrés emocional, menstruación, ingestión de alcohol o el uso de ciertos fármacos.

B) Estudios de laboratorio, radiológicos y otros

En pacientes mayores de 10 años deben realizarse pruebas hematológicas y bioquímicas de selección para excluir diversas causas de convulsiones y proporcionar una base para la vigilancia subsiguiente de los efectos del tratamiento a largo plazo.

Los datos encefalográficos pueden apoyar el diagnóstico clínico de epilepsia, proporcionar una guía para el pronóstico y ayudar a clasificar el trastorno convulsivo, con lo cual además, se podrá determinar el medicamento anticonvulsivo más apropiado para iniciar el tratamiento.

2.1.2 TRATAMIENTOS

Cuando en un paciente se encuentra la causa específica de la epilepsia, se toma la decisión de emplear medicamentos para controlar las convulsiones; la finalidad del tratamiento es conservar al paciente libre de convulsiones sin alterar sus funciones normales. En la mayor parte de los casos, la medicación debe iniciarse con un solo fármaco; cuya dosificación se incrementa a intervalos apropiados según lo requieran el control de las convulsiones.[1]

Si un solo compuesto no brinda el control adecuado de las convulsiones en la dosificación máxima tolerada, y se ha confirmado que el paciente cumple con el régimen prescrito, debe efectuarse la sustitución por otro medicamento. En caso de resultar también inadecuado el tratamiento con un segundo fármaco, muchos médicos cambian por un tercero antes de instituir un régimen farmacológico combinado.[1]

Para el paciente, cumplir con el régimen prescrito es un problema de primer orden dada la necesidad de tratamiento a largo plazo, que en el caso de muchos de los agentes terapéuticos conlleva efectos adversos. Para fines de este estudio, se presentan los efectos adversos producidos en la médula ósea (Tabla 2), pues algunos medicamentos producen cambios en los valores de la fórmula leucocitaria.

Tabla 2. Reacciones hematológicas adversas de los fármacos antiepilépticos [1, 9, 10, 11]

FÁRMACO	REACCIONES HEMATOLÓGICAS
Fenilhidantoína	Leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. Agranulocitosis.
Primidona	Leucopenia, neutropenia y trombocitopenia. Agranulocitosis.
Carbamazepina	Agranulocitosis. Neutropenia. Leucopenia leve transitoria en casi 10% de los enfermos durante el inicio de la terapia, que suele resolverse durante los 4 primeros meses de la administración sostenida; se ha observado también trombocitopenia transitoria. En cerca de 2% de los sujetos, se presenta leucopenia persistente que requiere suspender la administración del fármaco.
Etosuximida	Eosinofilia, trombocitopenia y pancitopenia. Agranulocitosis. Anemia aplásica. La leucopenia puede ser transitoria a pesar de que se continúe la medicación pero se han producido varias muertes por depresión de la médula ósea.
Trimetadiona	Agranulocitosis. Neutropenia moderada (incidencia de hasta 20%). Han ocurrido pancitopenia fulminante y anemia aplásica.
Valproato	Leucopenia, trombocitopenia y pancitopenia. Hipoplasia de células rojas, reducción del fibrinógeno.

Los mecanismos de acción éstos fármacos encajan en tres categorías principales. Los medicamentos eficaces contra las formas más frecuentes de crisis epilépticas parecen actuar por uno de dos mecanismos. Uno consiste en limitar la acción repetitiva y sostenida de una neurona, efecto mediado por la promoción del estado inactivado de los canales de sodio (Na^+) activados por voltaje. El otro mecanismo parece consistir en un incremento de la inhibición sináptica mediada por el ácido gamma-aminobutírico (GABA), efecto al que media la acción presináptica de algunos fármacos y la posináptica de otros.[1]

Los fármacos eficaces contra una forma menos frecuente de trastorno epiléptico (crisis de ausencia), limitan la activación de un canal de calcio (Ca^{2+}) causada por voltaje de tipo particular, que se denomina corriente T.[1]

En la Tabla 3, se muestran algunos de los fármacos anticonvulsivantes más empleados, así como su mecanismo de acción.

Tabla 3. Fármacos Anticonvulsivantes [12]

FÁRMACO	MECANISMO DE ACCIÓN
Carbamazepina **Fenitoína**	Bloquea los canales de Na^+ dependientes de voltaje en las membranas neuronales y prolonga el periodo neuronal refractario
Primidona	Análogo estructural del fenobarbital
Ácido valpróico	Bloquea los canales de Na^+ dependientes de voltaje en las membranas neuronales y prolonga el periodo neuronal refractario (a dosis altas); inhibe los canales de Ca^{2+} de tipo T, particularmente en el tálamo; puede mejorar también el flujo de K^+
Etosuximida	Inhibe los canales de Ca^{2+} de tipo T, particularmente en el tálamo
Clonazepam	Modula alostéricamente la acción del GABA en los receptores $GABA_A$, con lo que aumenta la frecuencia de la entrada de Cl^- e hiperpolariza las neuronas
Diazepam, Clorazepam	Modula alostéricamente la acción del GABA en los receptores $GABA_A$, con lo que aumenta la frecuencia de la entrada de Cl^- e hiperpolariza las neuronas
Felbamato, Gabapentina	Incierto
Lamotrigina	Bloquea los canales de Na^+ dependientes de voltaje en las membranas neuronales y prolonga el periodo neuronal refractario
Fenobarbital	Bloquea los canales de Na^+ dependientes de voltaje en las membranas neuronales y prolonga el periodo neuronal refractario (a dosis altas); puede ser antagonista de los receptores del Glu
Tiagabina	Inhibe los transportadores del GABA y puede aumentar la cantidad de GABA en la sinapsis
Topiramato	Puede ser un agonista de los receptores del Glu; puede bloquear los canales de Na^+ y potenciar la acción del GABA
Vigabatrina	Bloquea irreversiblemente la transaminasa del GABA (enzima que termina la acción del GABA), y así favorece su acción

Una proporción relativamente alta de los pacientes no llegan a responder a ninguno de los medicamentos convencionales; estos casos en los que falla el tratamiento se han englobado bajo los términos de epilepsia intratable, epilepsia de difícil control y epilepsia refractaria que es el término que se usará en este proyecto.

El término de epilepsia de difícil control se usará solo para designar uno de los subgrupos de epilepsia refractaria estudiados y para mantener el diagnóstico clínico hecho por el servicio de neurología.

2.2 EPILEPSIA REFRACTARIA

Se habla de epilepsia refractaria cuando el tratamiento anticonvulsivante no controla las crisis o cuando sus efectos secundarios son limitantes para el desarrollo normal de la persona.

La refractariedad puede ser de tipo biológica o farmacológica. La biológica, es aquella con un pronóstico desfavorable en cuanto al control de las crisis, el desarrollo cognitivo y las habilidades sociales; su pronóstico está dado fundamentalmente por el tipo de síndrome epiléptico.[13]

La farmacológica, se presenta cuando un paciente ha utilizado al menos dos medicamentos anticonvulsivos con indicación y dosis adecuadas en monoterapia o politerapia sin alcanzar un estado libre de crisis [13]. El periodo de tiempo establecido con el fin de definir el estado de refractariedad es arbitrario y representa el tiempo necesario para instaurar y evaluar la respuesta a varios fármacos de primera línea y terapias combinadas; de manera general se ha estimado en alrededor de 2 años, pero depende del tipo de epilepsia, la causa subyacente, las frecuencias de crisis y las condiciones descritas.[3]

Algunas de las epilepsias refractarias se manifiestan especialmente en la edad pediátrica, como son los síndromes de West, Lennox-Gastaut y Rasmussen.

2.2.1 SINDROME DE WEST

El síndrome de West es una encefalopatía epiléptica dependiente de la edad, generalmente entre 3–8 meses, caracterizada por la tríada electroclínica de espasmos epilépticos, retraso del desarrollo psicomotor y patrón electroencefalográfico (Figura 2) en un solo hemisferio, aunque uno de estos elementos puede estar ausente.[14]

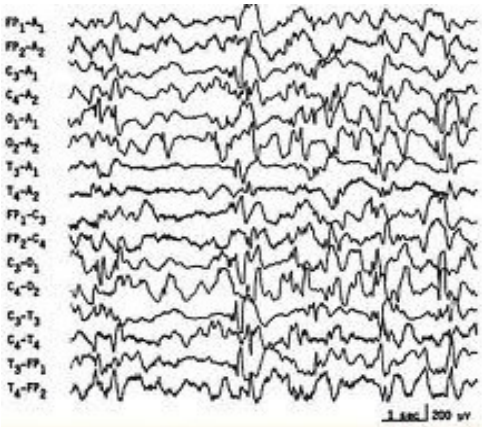


Figura 2. Patrón electroencefalográfico del Síndrome de West

Se clasifica de acuerdo con su etiología en idiopático o de causa desconocida, sintomático o secundario y criptogénico. El grupo idiopático está formado por pacientes con desarrollo psicomotor normal, ausencia de otro tipo de convulsiones además de espasmos y estudios de neuroimagen normales. El término sintomático se refiere a un síndrome en el cual las crisis son el resultado de una o más lesiones estructurales cerebrales identificables, mientras que criptogénico se refiere a aquellos síndromes en los cuales se presume que sean sintomáticos, pero la causa está oculta.[15]

2.2.2 SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT [16]

El síndrome de Lennox-Gastaut es una de las encefalopatías epilépticas más severas de la infancia; se caracteriza por la tríada electroclínica de actividad generalizada de punta onda lenta (POL) en el electroencefalograma (Figura 3), múltiples tipos de crisis epilépticas y retraso mental.

Figura 3. Patrón electroencefalográfico del Síndrome de Lennox-Gastaut

Por su etiología, se subdivide en los tipos sintomático, cuando es secundario a un trastorno cerebral subyacente, y criptogénico, cuando es de causa desconocida.

Se manifiesta en niños de 1-8 años de edad, pero aparece principalmente en niños prescolares; la frecuencia de las crisis es alta y el estado epiléptico es frecuente. Las crisis son de difícil control y el desarrollo generalmente es desfavorable. Existen escasas opciones de tratamiento eficaz ya que es altamente refractario a los fármacos anticonvulsivos.

2.2.3 SÍNDROME DE RASMUSSEN [17]

La enfermedad de Rasmussen es un trastorno cerebral inflamatorio, crónico y progresivo que se manifiesta con crisis focales motoras neocorticales resistentes al tratamiento y que culmina en un deterioro grave con hemiparesia, retraso cognitivo y afasia.

Esta enfermedad ha sido comprendida desde siempre como una entidad caracterizada por su curso progresivo y la resistencia al tratamiento anticomicial; el único tratamiento actualmente eficaz es la hemisferectomía funcional, que suele aplicarse en estadios precoces de la enfermedad, previo al deterioro neurológico.

2.3 ASPECTOS INMUNOLÓGICOS EN EPILEPSIA

El interés en el estudio de los aspectos inmuoneurológicos en el campo de la epilepsia nace de la observación de la mejoría de pacientes con síndromes epilépticos o con epilepsia refractaria al ser tratados con inmunoglobulina tipo G (IgG).

Desde 1977, Pechadré informó que los niños con epilepsia que recibieron IgG intramuscular para el tratamiento de infecciones respiratorias recurrentes tuvieron menos crisis y de menor intensidad; desde entonces varios autores han informado la utilidad de la IgG en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, West, Rasmussen y en diferentes tipos de epilepsia de difícil control, con efectos sobre el trazo del electroencefalograma.[18]

Aunque aún se desconocen los mecanismos inmunitarios que pueden producir epilepsia, se sabe que la afectación en el sistema nervioso central producida de forma aguda por un proceso inflamatorio, puede producir un trastorno en el cerebro similar a una encefalitis y desencadenar una epilepsia focal. El problema radica en determinar en que individuos el proceso inicial se seguirá de una cascada de desregulación del sistema inmune en el cerebro, en especial de la microglía, que puede dar lugar a un proceso crónico inflamatorio de muerte neuronal y epilepsia no controlada.[19]

2.3.1 TRATAMIENTO CON INMUNOGLOBULINAS

Los síndromes de West y de Lennox-Gastaut son considerados síndromes epilépticos catastróficos de la infancia por el efecto que producen en el neurodesarrollo y por su difícil control con medicamentos antiepilépticos.

Desde hace varios años se han empleado inmunoglobulinas, tanto por vía muscular como intravenosa, en pacientes con epilepsia de difícil control; su fundamento es el de actuar como inmunomodulador de la actividad cerebral por deficiencia en concentraciones séricas de inmunoglobulina G_2, por tener un efecto antivírico relacionado con la deficiencia de IgG_2, y, finalmente, por utilizarse como terapia sustitutiva en pacientes con inmunodeficiencia humoral concomitante.[20]

Dentro de la fisiopatología de la enfermedad de Rasmussen se han involucrado infecciones virales, así como la existencia de anticuerpos contra el receptor GluR3 cerebral. La asociación de esta enfermedad e inmunidad permitió a lo largo de la última década abrir nuevas expectativas a tratamientos para el control de la enfermedad¸ de esta manera se empezó a ensayar el uso de corticoides, plasmaféresis, inmunoglobulinas, interferón o combinaciones de varios de ellos. La gammaglobulina intravenosa se ha presentado como la solución más eficaz, capaz de controlar las crisis y detener el deterioro neurológico en algunos casos.[20]

2.4 CIRCULACIÓN Y SUS COMPONENTES [21]

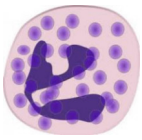
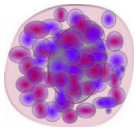
La sangre es un tejido conectivo compuesto por una matriz extracelular de líquido llamado plasma, en el cual se disuelven diversas sustancias y se encuentran numerosas células y fragmentos celulares en suspensión.

Está constituida en un 45% aproximadamente por elementos corpusculares, y en un 55% por plasma. Generalmente, más del 99% de los elementos corpusculares son glóbulos rojos (GR) o eritrocitos. Los glóbulos blancos (GB) o leucocitos y las plaquetas completan los componentes sanguíneos.

En la Tabla 4 se ofrece un breve resumen de las características de los elementos corpusculares de la sangre.

Tabla 4. Elementos corpusculares de la sangre [21]

Los leucocitos se separaban clásicamente en granulocitos y agranulocitos por su morfología, actualmente los monocitos se separan de los linfocitos y se unen a los neutrófilos por proceder de una estirpe común.

NOMBRE Y APARIENCIA	NÚMERO	FUNCIONES
Glóbulos blancos o leucocitos	5 000 – 10 000/µL	Combaten patógenos y sustancias exógenas que entran al organismo.
POLIMORFONUCLEARES		
Neutrófilos 	60 – 70% del total de GB	Fagocitosis. Destrucción de las bacterias por medio de la lisozima, defensina y fuertes agentes oxidantes.
Eosinófilos	2 – 4% del total de GB	Combaten los efectos de la histamina en las reacciones alérgicas, fagocita complejos antígeno - anticuerpo y destruyen ciertos parásitos (gusanos).
Basófilos 	0,5 – 1% del total de GB	Liberan heparina, histamina y serotonina en reacciones alérgicas que intensifican la respuesta inflamatoria global.
MONONUCLEARES		
Linfocitos (células B, T y natural killer - NK-)	20 – 25% del total de GB	Median respuestas inmunitarias, incluyendo reacciones antígeno - anticuerpo. Las células B se desarrollan en células plasmáticas, secretoras de anticuerpos. Las células T atacan a virus invasores, células cancerosas y células de tejidos trasplantados. Las células NK atacan una amplia variedad de microbios infecciosos y ciertas células tumorales.
Monocitos	3 – 8% del total de GB	Fagocitosis (tras transformarse en macrófagos fijos o circulantes).
Glóbulos rojos o eritrocitos	4,8 millones/µL (mujeres) 5,4 millones/µL (hombres)	La hemoglobina de los GR transporta la mayor parte del oxígeno y parte del dióxido de carbono en la sangre.
Plaquetas	150 000 – 400 000/µL	Forman el tapón plaquetario en la hemostasia; liberan sustancias químicas que promueven el vaso espasmo y la coagulación sanguínea.

2.4.1 SERIE BLANCA [22]

Los leucocitos son células presentes en la sangre cuya función es la defensa del organismo frente a las agresiones del medio externo; unos intervienen directamente en los mecanismos de fagocitosis (neutrófilos y monocitos) y otros en la respuesta inmunológica (linfocitos, células plasmáticas y monocitos).

El número total de leucocitos es alto al nacimiento, presenta un breve aumento a las 12 h de vida seguido de una rápida caída hacia el final de la primera semana; los valores quedan estables durante el primer año de vida y posteriormente se presenta un descenso paulatino hasta alcanzar las cifras de la edad adulta.

Al nacimiento, los neutrófilos importan la mitad de los leucocitos. Hay un aumento transitorio en las primeras horas de vida con la aparición de formas jóvenes, seguido de un descenso a 20–30% del total que se mantiene en el primer año. Durante la lactancia es frecuente observar cifras que sugieren neutropenia pero que no se confirman con los valores absolutos.

Los linfocitos suponen el 30% del total durante el período neonatal inmediato; la proporción aumenta rápidamente en el primer mes y se mantiene en el 60-70% hasta los 2 años de vida.

En la Tabla 5 se muestran los valores de los leucocitos presentes en la sangre según la edad del paciente.

Tabla 5. Recuento leucocitario según la edad [23]

	Leucocitos ($x10^9$/L)	**PMN (%)**	**Linfocitos (%)**	**Monocitos (%)**	**Eosinófilos (%)**	**Basófilos (%)**
0-1 días	9,0-37	37-67	18-38	1-12	1-4	0-2
2-4 días	8,0-24,0	30-60	16-46	3-14	1-5	0-2
5-7 días	5,0-21,0	27-51	24-54	4-17	2-6	0-2
8-14 días	5,0-21,0	22-46	30-62	4-17	1-5	0-2
15-30 días	5,0-21,0	20-40	41-61	2-15	1-5	0-2
1-2 meses	6,0-18,0	20-40	42-72	3-14	1-4	0-2
3-5 meses	6,0-18,0	18-38	45-75	2-11	1-4	0-2
6-11 meses	6,0-18,0	20-40	48-78	2-11	1-4	0-2
1-3 años	5,5-17,5	22-46	37-73	2-11	1-4	0-2
4-7 años	5,0-17,0	30-60	29-65	2-11	1-4	0-2
8-13 años	4,5-13,5	35-65	23-53	2-11	1-4	0-2
Hombres	4,5-11,5	50-70	18-42	2-11	1-3	0-2
Mujeres	4,5-11,5	50-70	18-42	2-11	1-3	0-2

2.4.2 BIOMETRÍA HEMÁTICA [24]

La biometría hemática (BH), también denominada citometría o citología hemática, aunque se considera como un solo examen de laboratorio, valora el estudio de tres líneas celulares: eritrocitos, leucocitos y plaquetas.

Ofrece información acerca de los padecimientos del tejido hematopoyético, incluyendo el estudio cuantitativo y morfológico de los elementos celulares de la sangre así como la evaluación de parámetros como el tamaño, forma y volumen celular.

SERIE ROJA

Los tres valores principales son la determinación de la cifra de hemoglobina (Hgb), la porción del hematocrito (Hto) y la cuenta de reticulocitos.

SERIE BLANCA

Su valoración inicial consiste en la interpretación cuantitativa total de los subtipos celulares.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia refractaria es un grave problema para el paciente, su familia y el sector salud. El diagnóstico de "refractaria" se obtiene después del fallo de varios esquemas terapéuticos, lo que puede tomar un lapso de hasta 2 años.

Los éxitos variables de las inmunoterapias y particularmente de las IVIG, que son de muy alto costo, hacen deseable poder distinguir a aquellos pacientes que requerirán y se beneficiarán por dicho tratamiento.

Un estudio piloto comparando pacientes con epilepsia refractaria y epilepsia controlable mostró diferencias consistentes en la biometría hemática entre ambos grupos. De confirmarse estas diferencias, su capacidad para poder distinguir tempranamente las epilepsias controlables de las no respondedoras y su potencial como un indicador pronóstico de esta enfermedad sería de enorme utilidad clínica, independientemente de sus mecanismos moleculares.

Evaluar la utilidad del cambio hematológico descrito como indicador temprano de epilepsia refractaria, hace necesaria su ampliación a más pacientes, determinación de sus límites y exclusión del posible efecto de otras variables (edad y terapia anticonvulsiva) como posibles generadoras del patrón.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar si existen cambios significativos en la fórmula leucocitaria de la biometría hemática de pacientes diagnosticados con epilepsia refractaria.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar si ocurren cambios en los valores porcentuales y absolutos de neutrófilos.
- Determinar si ocurren cambios en los valores porcentuales y absolutos de linfocitos.
- Determinar si ocurren cambios en el número total de leucocitos.
- Definir el perfil inmunohematológico en epilepsia refractaria.
- Determinar la proporción de casos de epilepsia refractaria que presentan el patrón.
- Determinar la relación del perfil con los distintos subgrupos de epilepsia refractaria.
- Evaluar la posibilidad de utilizar las variaciones numéricas de neutrófilos y linfocitos como indicador diagnóstico del tipo de epilepsia.

5. HIPÓTESIS

Los pacientes con epilepsia refractaria presentan cambios en la fórmula leucocitaria (específicamente neutrófilos y linfocitos) de la biometría hemática que permitirán discriminar entre estos pacientes y los que si responderán al tratamiento.

El cambio en la alteración de la biometría hemática será persistente en el tiempo y no relacionado con la edad del paciente o los tratamientos empleados.

HIPÓTESIS NULA:

El cambio no será consistente.

El cambio será secundario a otros factores como la edad y el tratamiento.

6. MATERIAL Y MÉTODO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo, Comparativo, Cuasi experimental

6.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes derechohabientes del IMSS, de hasta 17 años de edad, ambos sexos, atendidos en el servicio de neurología del HP del CMN Siglo XXI, diagnosticados con epilepsia refractaria (o sus variantes o subgrupos). Las unidades experimentales serán tanto las biometrías hemáticas individuales, como los valores de los pacientes.

6.3 VARIABLES

INDEPENDIENTES:

Epilepsia refractaria, Síndromes específicos

DEPENDIENTES:

Número de leucocitos en la BH

Números absoluto y porcentual de neutrófilos en la BH

Números absoluto y porcentual de linfocitos en la BH

VARIABLES DE CONFUSIÓN RELEVANTES:

Edad del paciente

Tratamientos antiepilépticos

Presencia de infección en el momento de la BH

VARIABLES DEMOGRÁFICAS:

Sexo del paciente

6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Del paciente:

Pacientes de hasta 17 años de edad, ambos sexos, diagnosticados y atendidos en el servicio de neurología del HP del CMN Siglo XXI

Con diagnósticos de epilepsia y epilepsia refractaria

Con una o más BH

Con expediente disponible e información crítica

De la biometría:

Con los valores completos de la serie leucocítica y la fecha del estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Del paciente:

Pacientes con expediente no disponible

Pacientes que no tengan BH

De la biometría:

Incompleta o sin fecha

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Del paciente:

Si no cuenta con al menos una BH en las condiciones del estudio

Si el diagnostico es rectificado en el expediente o por los neurólogos

Si falta información crítica en el expediente

De la biometría:

Si hay infección al momento de la BH

Si hay leucocitosis al momento de la BH (>12,000 células/mm^3)

6.5 MÉTODO

Se estudiaron 64 pacientes, los cuales fueron clasificados por grupos en: pacientes Control, con Epilepsia Tratable (ET), Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) y Epilepsia de Difícil Control (EDC), de acuerdo al diagnóstico realizado por los médicos de los servicios de neurología del HP del CMN Siglo XXI.

Se excluyeron aquellos pacientes que no tuvieran al menos una biometría hemática, y se excluyeron aquellas biometrías que estuvieran incompletas o que presentaran leucocitosis (valores mayores a 12000 leucocitos/mm^3 de sangre).

Se realizaron los cálculos de estadística descriptiva (media, mediana, y desviación estándar) de las biometrías de cada paciente con ayuda del programa Excel empleando las fórmulas: =Promedio (num1, num2…), =Mediana (num1, num2,…), =Desvesta(num1, num2, …)

Posteriormente se graficaron los valores porcentuales y absolutos de neutrófilos, linfocitos y leucocitos de las biometrías de los pacientes de cada grupo. En dichas gráficas se emplearon líneas de corte (50% neutrófilos, 40% linfocitos y 3000 neutrófilos y linfocitos totales) para distinguir cambios en los valores celulares. Estos límites son cifras fáciles de recordar por los médicos o químicos clínicos participantes en la evaluación de pacientes incluso en sitios lejanos con facilidades limitadas.

6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Después de obtener los valores de estadística descriptiva se procedió al análisis comparativo entre grupos mediante el programa GraphPad InStat, siguiendo los principios de la estadística, y considerando que las variaciones en neutrófilos y linfocitos pueden ser independientes entre sí, aunque interactúan cuando se consideran la expresión porcentual y el total de leucocitos.

Una primera aproximación, fue analizar, si por una parte, los neutrófilos estaban o no disminuidos más allá de un porcentaje mínimo de 50% en el conteo porcentual y de 3000 neutrófilos por mm^3 de sangre en números absolutos. Y, si por otra parte, los linfocitos estaban o no aumentados por encima de las líneas de corte de 40% y 3000 linfocitos por mm^3 de sangre en las expresiones porcentual y absoluta de dichas células. Para ello se utilizó la prueba de Fisher en sustitución de la de Xi^2 a partir del tamaño de muestra.

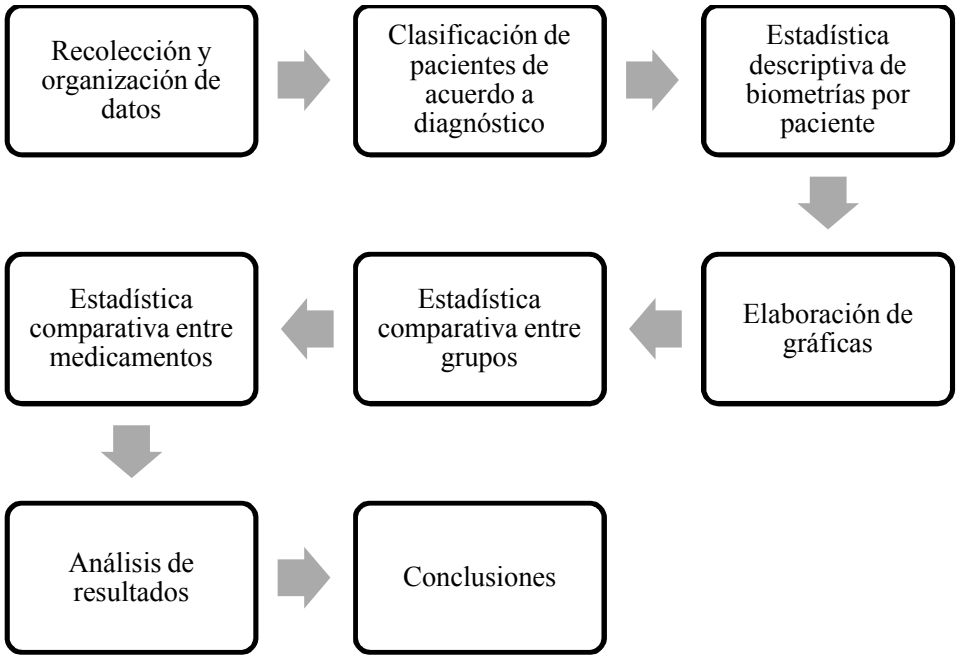
Un análisis secundario se realizó juntando los distintos grupos de epilepsia refractaria de acuerdo al principio estadístico de que grupos que no difieran entre sí pueden reunirse, cuando esta situación y las características de los grupos así lo permitían. En este análisis también se utilizó la prueba de Fisher tanto para neutrófilos como para linfocitos.

En una segunda aproximación, se comparó el conteo absoluto de neutrófilos en los distintos grupos de epilepsia mediante la prueba de la mediana. El mismo procedimiento se utilizó para los linfocitos.

Se realizó un tercer análisis empleando el programa IBM SPSS Statistics, utilizando ANOVA de un factor y la prueba de Tukey para conocer si había o no diferencias significativas entre los distintos grupos de epilepsia respecto a los valores porcentuales y absolutos de neutrófilos y linfocitos y leucocitos totales.

Para descartar el posible efecto de los medicamentos en la fórmula leucocitaria, se realizó el análisis de cada uno de los medicamentos administrados en relación con la inversión de los valores celulares. El análisis se realizó con los programas GraphPad InStat e IBM SPSS Statistics.

6.7 DIAGRAMA DE FLUJO



7. RESULTADOS

PORCENTAJE DE NEUTRÓFILOS

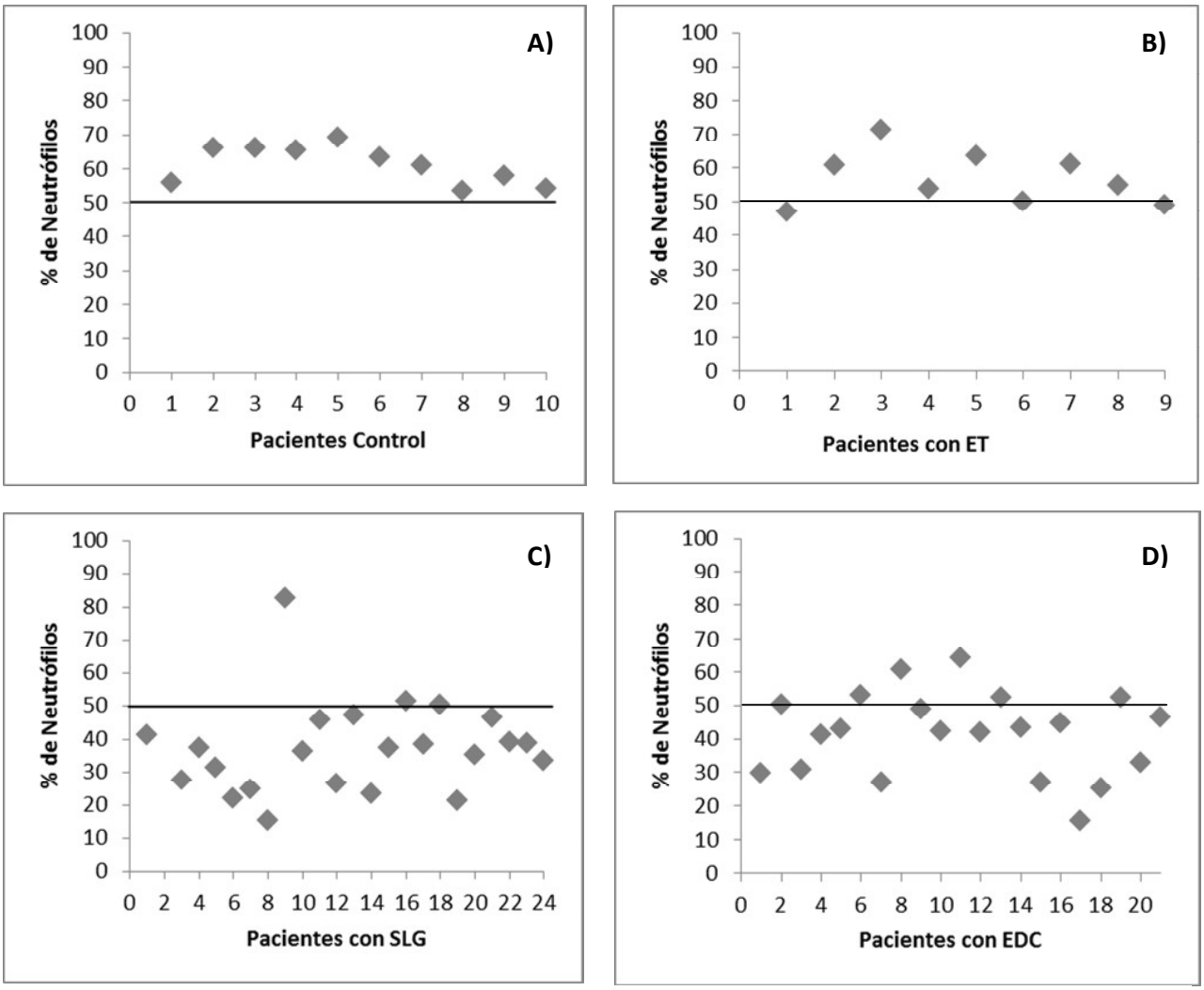


Figura 4. Gráficas porcentuales de neutrófilos de pacientes: A) Control, B) con Epilepsia Tratable, C) con Síndrome de Lennox-Gastaut y D) con Epilepsia de Difícil Control

Fisher: p = 0.2105 (No significativo)	A vs B	Tukey: p = 0.844 (No significativo)
p = 0.0001 (Significativo)	A vs C	p = 0.000 (Significativo)
p = 0.0003 (Significativo)	A vs D	p = 0.000 (Significativo)
p = 0.0021 (Significativo)	B vs C	p = 0.001 (Significativo)
p = 0.0227 (Significativo)	B vs D	p = 0.008 (Significativo)
p = 0.27 (No significativo)	C vs D	p = 0.675 (No significativo)

NEUTRÓFILOS TOTALES

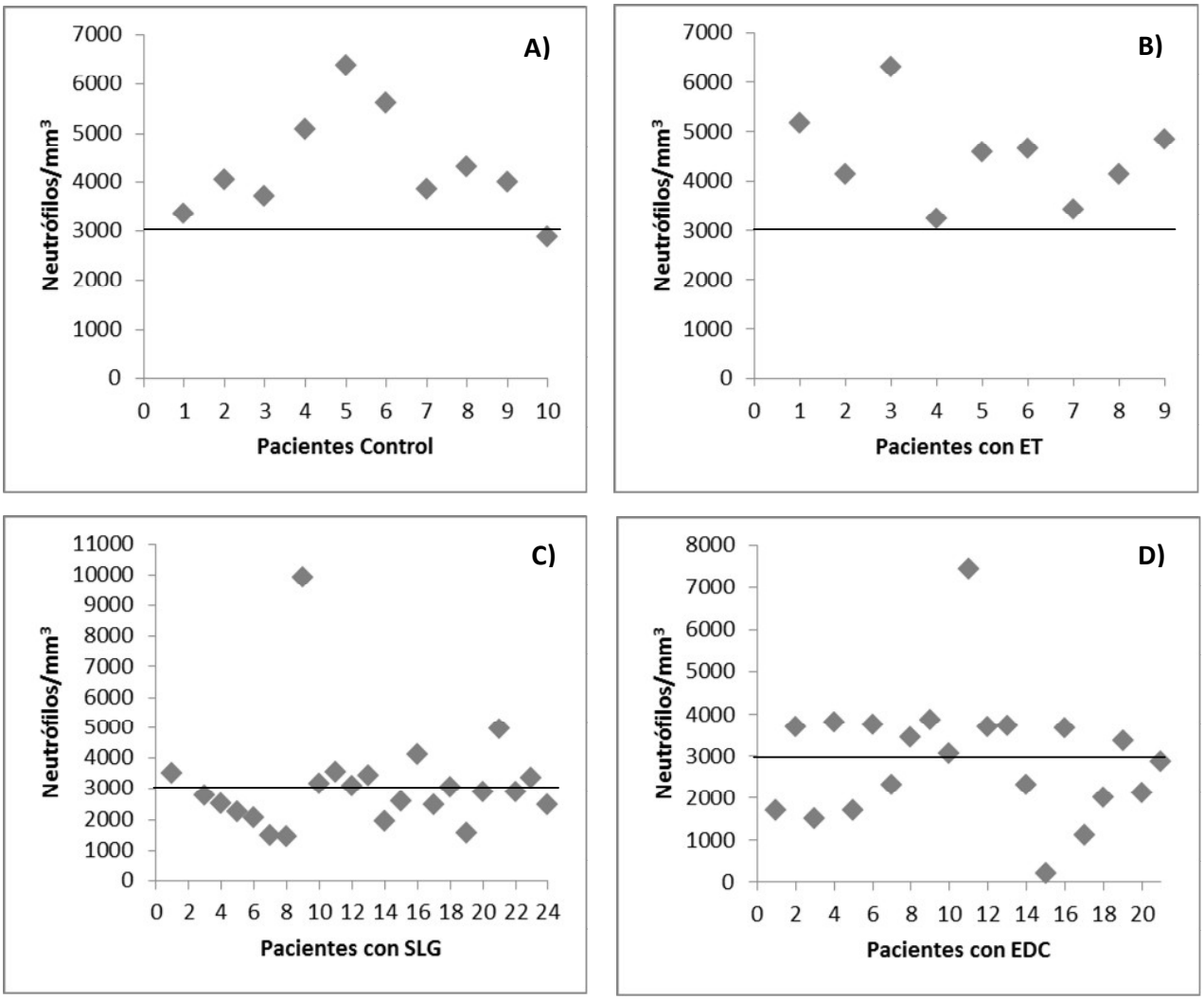


Figura 5. Gráficas de neutrófilos totales de pacientes: A) Control, B) con Epilepsia Tratable, C) con Síndrome de Lennox-Gastaut y D) con Epilepsia de Difícil Control

Fisher:		Tukey:
p = 0.5263 (No significativo)	A vs B	p = 0.993 (No significativo)
p = 0.0193 (Significativo)	A vs C	p = 0.125 (No significativo)
p = 0.0621 (No significativo)	A vs D	p = 0.100 (No significativo)
p = 0.0044 (Significativo)	B vs C	p = 0.075 (No significativo)
p = 0.0168 (Significativo)	B vs D	p = 0.060 (No significativo)
p = 0.4446 (No significativo)	C vs D	p = 0.998 (No significativo)

PORCENTAJE DE LINFOCITOS

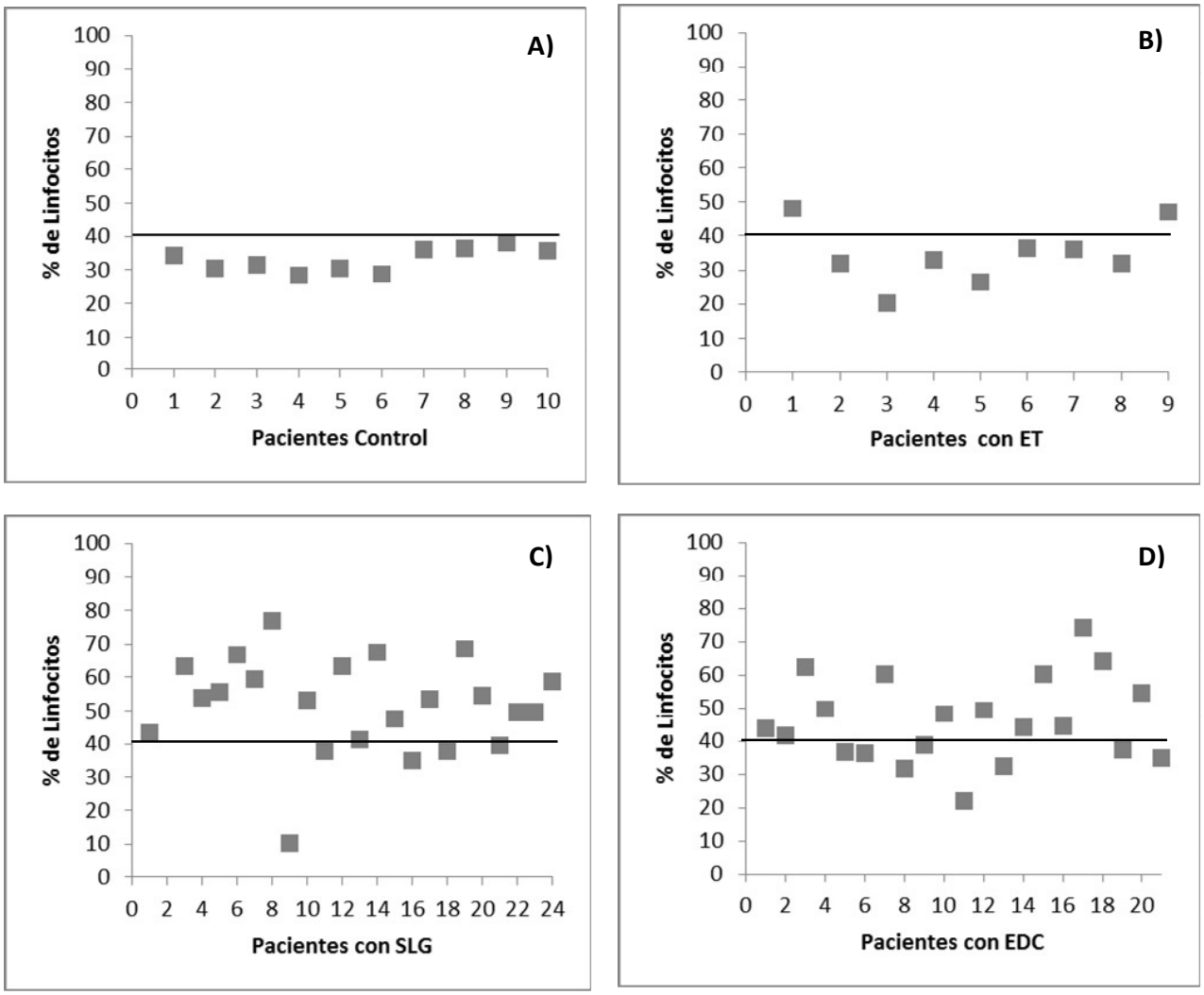


Figura 6. Gráficas porcentuales de linfocitos de pacientes: A) Control, B) con Epilepsia Tratable, C) con Síndrome de Lennox-Gastaut y D) con Epilepsia de Difícil Control

Fisher:		Tukey:
p = 0.2105 (No significativo)	A vs B	p = 0.992 (No significativo)
p = 0.0001 (Significativo)	A vs C	p = 0.001 (Significativo)
p = 0.0006 (Significativo)	A vs D	p = 0.033 (Significativo)
p = 0.0091 (Significativo)	B vs C	p = 0.003 (Significativo)
p = 0.0407 (Significativo)	B vs D	p = 0.092 (No significativo)
p = 0.26 (No significativo)	C vs D	p = 0.385 (No significativo)

LINFOCITOS TOTALES

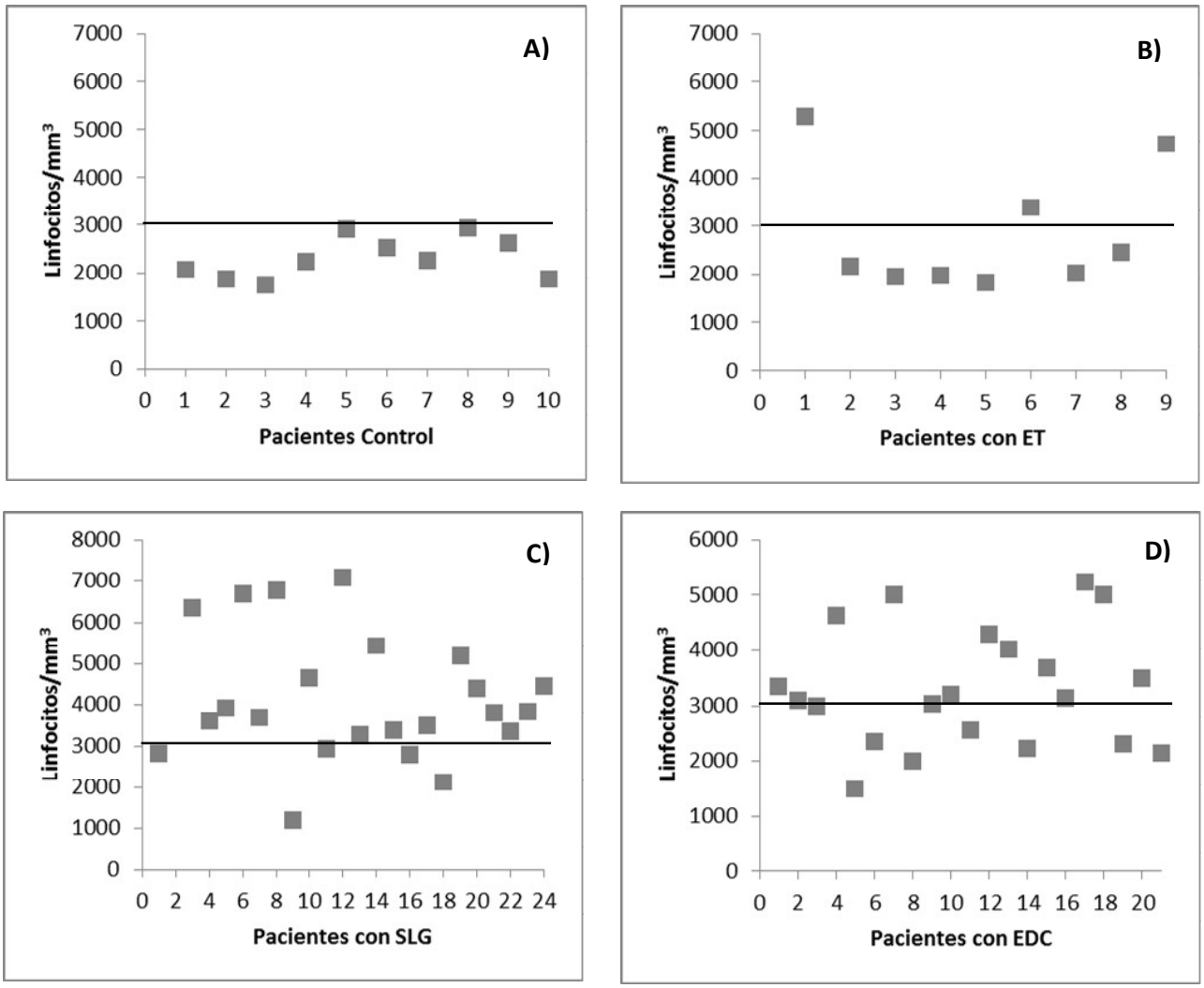


Figura 7. Gráficas de linfocitos totales de pacientes: A) Control, B) con Epilepsia Tratable, C) con Síndrome de Lennox-Gastaut y D) con Epilepsia de Difícil Control

Fisher:		Tukey:
p = 0.0867 (No significativo)	A vs B	p = 0.771 (No significativo)
p = 0.0001 (Significativo)	A vs C	p = 0.003 (Significativo)
p = 0.0003 (Significativo)	A vs D	p = 0.200 (No significativo)
p = 0.0365 (Significativo)	B vs C	p = 0.099 (No significativo)
p = 0.0744 (No significativo)	B vs D	p = 0.851 (No significativo)
p = 0.3868 (No significativo)	C vs D	p = 0.190 (No significativo)

LEUCOCITOS TOTALES

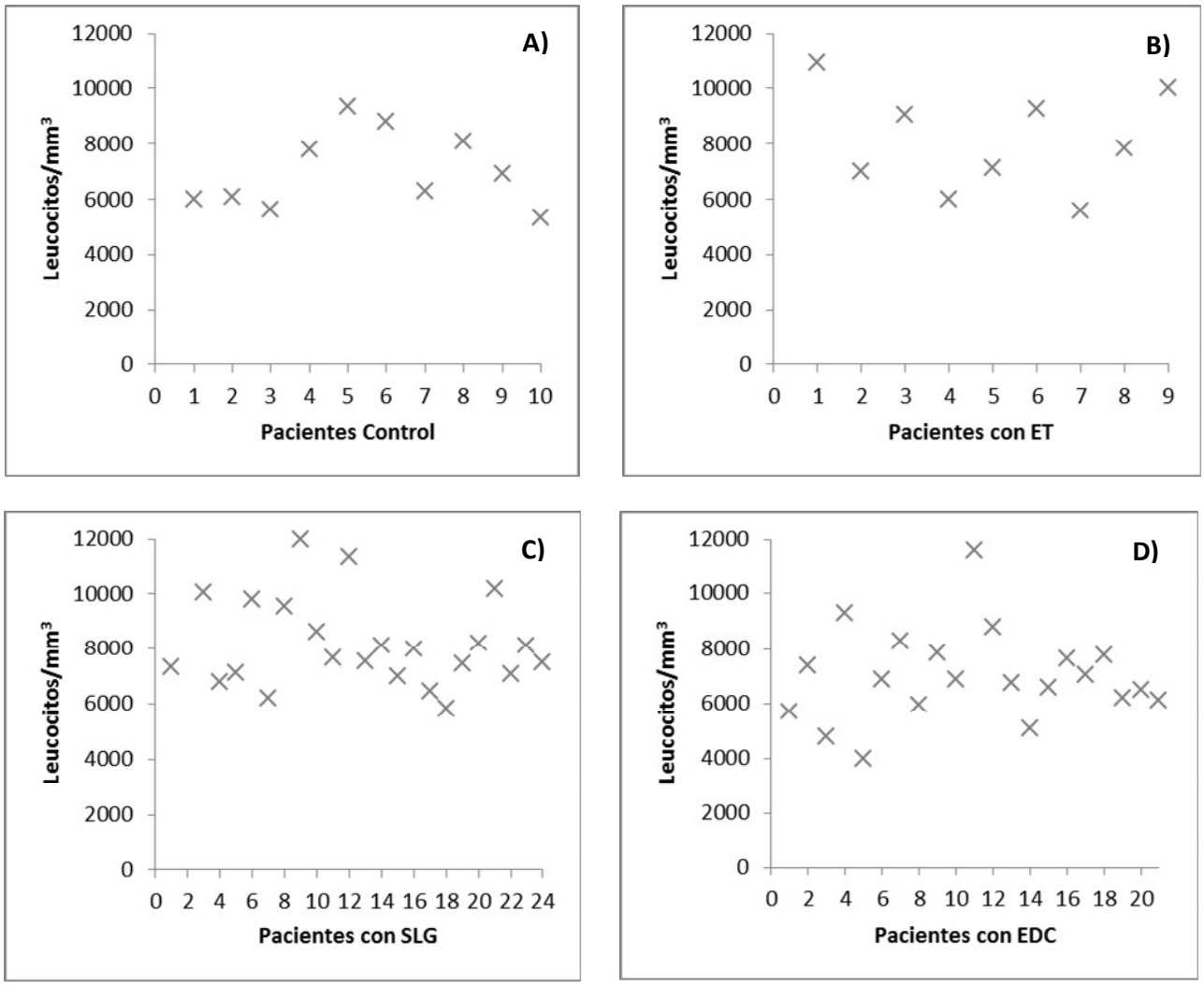


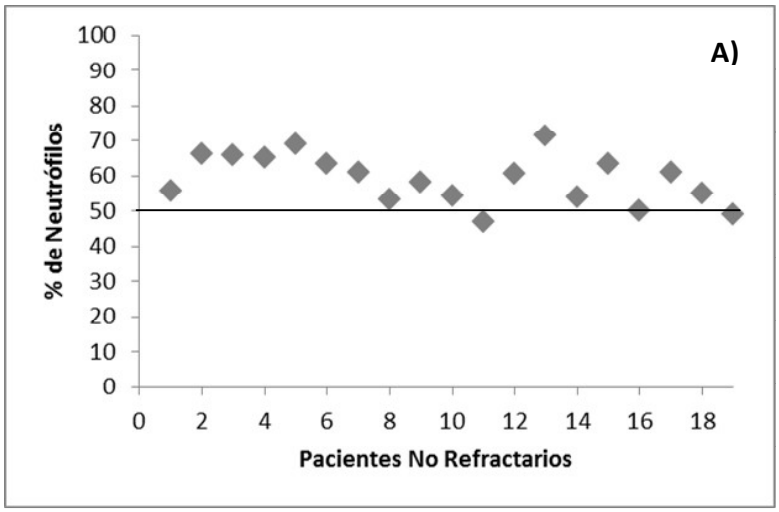
Figura 8. Gráficas de leucocitos totales de pacientes: A) Control, B) con Epilepsia Tratable, C) con Síndrome de Lennox-Gastaut y D) con Epilepsia de Difícil Control

Tukey:

A vs B	p = 0.478 (No significativo)
A vs C	p = 0.209 (No significativo)
A vs D	p = 1.000 (No significativo)
B vs C	p = 0.997 (No significativo)
B vs D	p = 0.301 (No significativo)
C vs D	p = 0.051 (No significativo)

DATOS AGRUPADOS

PORCENTAJE DE NEUTRÓFILOS



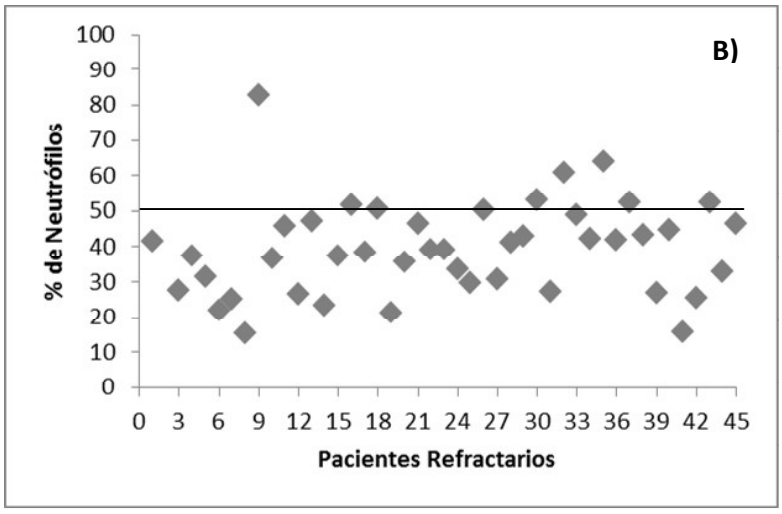


Figura 9. Gráficas porcentuales de neutrófilos de pacientes: A) No Refractarios y B) Refractarios

Fisher: A vs B $p = 0.0001$ (Significativo)

NEUTRÓFILOS TOTALES

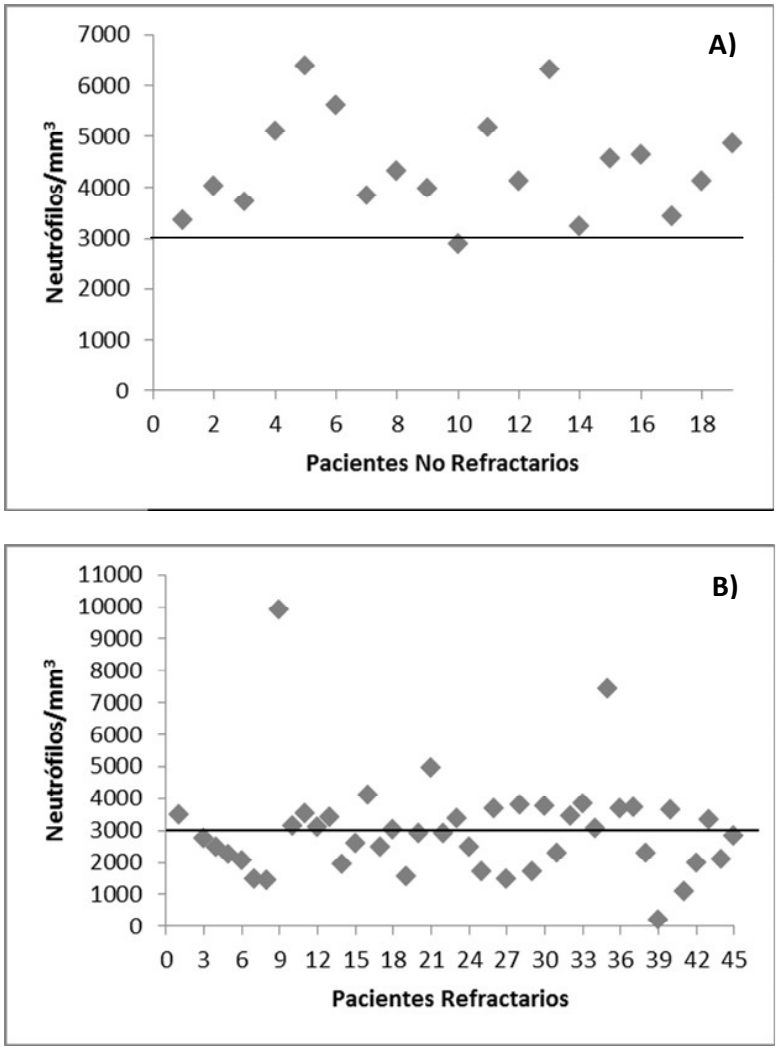


Figura 10. Gráficas de neutrófilos totales de pacientes: A) No Refractarios y B) Refractarios

Fisher: A vs B $p = 0.0003$ (Significativo)

PORCENTAJE DE LINFOCITOS

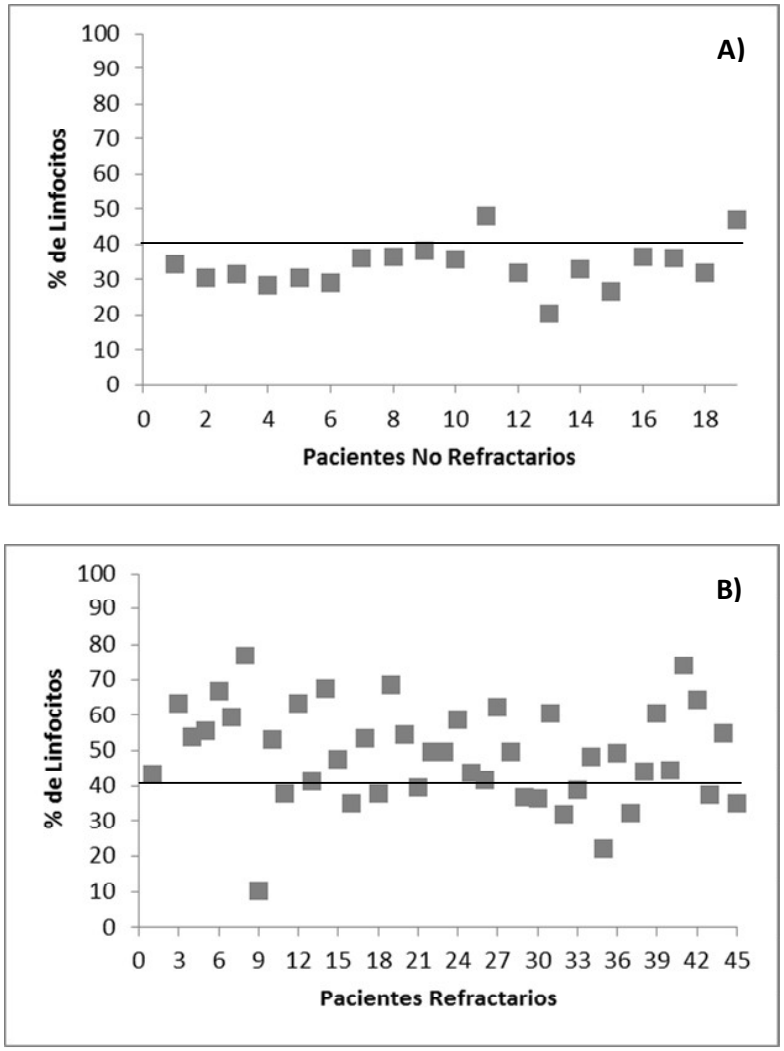
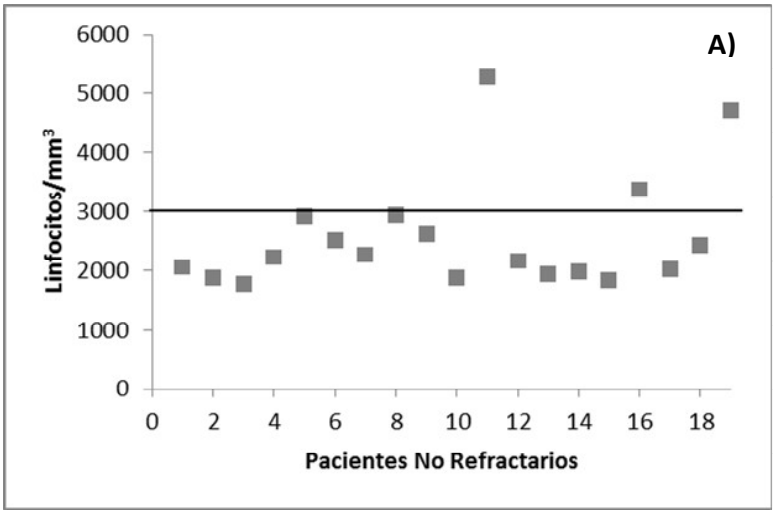


Figura 11. Gráficas porcentuales de linfocitos de pacientes: A) No Refractarios y B) Refractarios

Fisher: A vs B $p = 0.0001$ (Significativo)

LINFOCITOS TOTALES



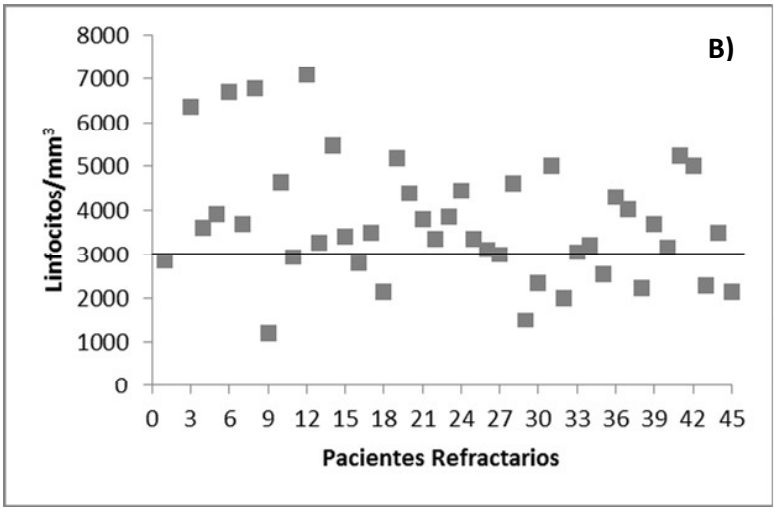
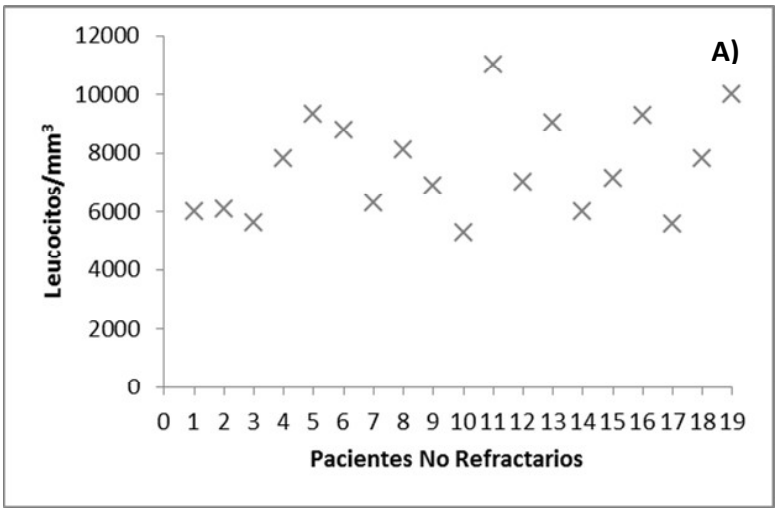


Figura 12. Gráficas de linfocitos totales de pacientes: A) No Refractarios y B) Refractarios

Fisher: A vs B $p = 0.0001$ (Significativo)

LEUCOCITOS TOTALES



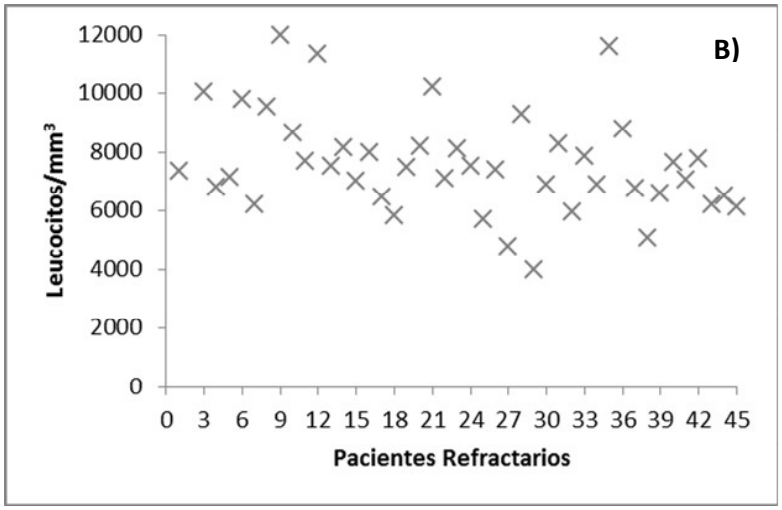


Figura 13. Gráficas de leucocitos totales de pacientes: a) No Refractarios y b) Refractarios

8. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El estudio de los neutrófilos, en términos porcentuales (Figura 4) y absolutos (Figura 5) muestra que en los pacientes no epilépticos (A) y con epilepsia tratable (B), se encuentran valores mayores al 50% y de más de 3000 células por mm^3; lo cual corresponde como era previsto a valores en el rango de normalidad [2, 22, 23]. Llamativamente en los Gráficos (C) y (D), se observa que en muchos casos los pacientes presentan valores inferiores a los valores de corte y fuera del rango.

En el caso de los valores porcentuales y absolutos de linfocitos (Figuras 6 y 7), éstos se observan, como se esperaba, por debajo del 40% y menores a 3000 células por mm^3 en las gráficas (A) y (B). Por el contrario, en las Gráficas (C) y (D) se observan los valores aumentados para la mayoría de los pacientes por lo que no corresponden con los valores de normalidad [2, 22, 23] para dichas células.

Mediante la prueba de Fisher se comprobó, tanto en neutrófilos como en linfocitos, que no había diferencia entre los grupos de pacientes control y con ET; independientemente, tampoco entre los pacientes con SLG y EDC.

Por lo anterior, y de acuerdo a los lineamientos estadísticos, se formaron dos grandes grupos, correspondientes a pacientes “No Refractarios” y “Refractarios”. Entre ambos (A + B) vs (C + D) se encontraron diferencias significativas ($P < 0.0005$), lo cual permite proponer que los cambios en el número de neutrófilos y linfocitos permiten separar los casos de epilepsia refractaria de los casos que responderán al tratamiento anticonvulsivo.

Adicionalmente y con base en lo anterior se realizó la prueba de la mediana comparando el grupo “No Refractario” contra el grupo con SLG y con EDC, al encontrar que las medianas entre los grupos eran diferentes, tanto para neutrófilos como para linfocitos, se hizo la comparación entre el grupo “No Refractario” y el “Refractario” que también indicó diferencia entre las medianas y por lo tanto entre los grupos.

A pesar de los notables cambios en el número de neutrófilos y linfocitos en los pacientes con epilepsia refractaria, cuando se contaron los leucocitos, éstos se encontraron en un rango de 4000 a 12000 en los cuatro grupos de la Figura 8; utilizando la prueba de la mediana también se encontró que no había diferencias significativas entre los grupos, separados o agrupados.

El análisis de varianza, confirmó que no había diferencias entre grupos en los valores totales de leucocitos; que los neutrófilos estaban disminuidos y los linfocitos aumentados en términos porcentuales en los grupos de SLG y EDC; y, que no hubo diferencias entre los grupos control y con ET.

Conviene hacer notar que hubo discrepancias en la significación entre los métodos estadísticos empleados (en concreto, en las comparaciones de neutrófilos absolutos entre los grupos A vs C, B vs C y B vs D, y en linfocitos absolutos entre los grupos A vs D y B vs C). Dichas discrepancias pueden ser explicadas por los criterios ligeramente diferentes de formación de grupos según ambos métodos; donde la prueba de ANOVA es matemáticamente más correcta y la prueba de Fisher más practica.

El análisis aquí realizado se basa en indicadores simples, con valores bien definidos, lo que le da una ventaja para su uso en la práctica diaria, especialmente en instalaciones con facilidades limitadas.

Es necesario tener en cuenta que estos indicadores adquieren validez plena en población pediátrica mayor de 4 años, que ya presentan la fórmula hematológica de la edad adulta. Antes de esta edad los valores de la biometría hemática presentan una transición, desde el nacimiento, donde hay un exceso de leucocitos y un predominio de los linfocitos, hasta el perfil adulto, con valores muy variables según la edad y la fuente de referencia.[2, 22, 23].

Por lo anterior, en ausencia de un ajuste para edades tempranas, nuestros resultados y recomendaciones deben ser tomados con reserva en pacientes menores de 4 años, y ser evaluados en el contexto de la sintomatología neurológica y general del paciente.

Cabe señalar que los casos que presentaron leucocitosis fueron excluidos del estudio ya que en ellos se pierde el perfil de inversión, posiblemente debido a una infección que altera los valores de las células.

Respecto al análisis de los medicamentos, no se encontraron diferencias estadísticas significativas analizando los grupos por separado (ET, SLG, EDC) y en conjunto (P. No Refractarios, P. Refractarios). La única excepción encontrada fue con el Clonazepam que tuvo una significación marginal (0.044) en el análisis de los pacientes epilépticos en conjunto. Sin embargo y a pesar de lo reportado en la literatura sobre el efecto de algunos anticonvulsivantes en la medula ósea, no es posible en este estudio atribuir a los medicamentos los cambios encontrados en las biometrías hemáticas de los pacientes con epilepsia refractaria.

9. CONCLUSIONES

Los pacientes con epilepsia refractaria presentan una disminución de neutrófilos.

Los pacientes con epilepsia refractaria presentan un aumento de linfocitos.

Los pacientes con epilepsia refractaria no presentan cambio en el número de leucocitos totales.

Lo anterior permite establecer un patrón que se puede definir como una inversión de los valores porcentuales y absolutos de neutrófilos y linfocitos, sin presentar alteraciones en los valores de leucocitos totales.

En términos concretos el patrón consiste en una disminución por debajo del 50% y menos de 3000 neutrófilos/mm^3 y un aumento por encima del 40% y más de 3000 linfocitos/mm^3, sin que exista un aumento o disminución en número total de leucocitos.

Dicho cambio es persistente en el tiempo.

Los pacientes con epilepsia tratable o no refractaria no presentan la inversión de los valores en la fórmula leucocitaria.

Los medicamentos anticonvulsivos no tienen relación con los cambios hematológicos observados, al menos en este estudio.

10. PROPUESTAS

Abrir nuevas líneas de investigación que permitan determinar qué factores motivan a que se presente la inversión en la fórmula leucocitaria.

Realizar un estudio microscópico de las células sanguíneas en el momento que se presenta la inversión.

Ampliar el número de casos de estudio y el número de biometrías por paciente.

Ajustar los valores según la edad.

Tener biometrías de los pacientes antes, durante y después del tratamiento anticonvulsivo.

Estudiar con detalle los casos en que se presenta leucocitosis.

Verificar la utilidad, como criterio diagnóstico para distinguir la epilepsia refractaria de la tratable, considerando que los pacientes con epilepsia e inversión leucocitaria (neutrófilos menores al 50% o a 3000 mm^3, linfocitos mayores al 40% o 3000 mm^3 y valores normales de leucocitos totales), corresponderán al grupo de epilepsia refractaria, mientras que los que no cumplan estos criterios responderán al tratamiento.

11. REFERENCIAS

1) McNamara J. Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias. En: Goodman & Gilman A. editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 1996. p. 491-517.

2) Jasso L, González D. Neurología y neurocirugía. En: Jasso L y González D editores. Manual de procedimientos médico-quirúrgicos. 4ª ed. México: Méndez Editores; 2002. p 527-545.

3) Reyes G, Santiago C. Epilepsia refractaria. Acta Neurol Colomb [en línea] 2010 Mar [citado 26 Octubre 2011]; 26 (1): [34-46]. Disponible en: http://www.acnweb.org/acta/acta_2010_26_1-33-46.pdf

4) Pechadre J, Sawvezie B, Osler C, Gilbert J. Incidences electrocliniques suprenantes de l'immunotherapie passive en epileptogenie. Rev Electroencephalogr Neurophysiol 1977; 7: 443-47.

5) Turkay S, Askin E, Dener S. Immune globuline treatment in intractable epilepsy of chilhood. Turk J Pediatr 1996; 38: 301-5.

6) Aguilar-Rebolledo F, Gonzáles-Robledo R, Aguilar-Medina J, González-Mondragón A. Tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut con gammaglobulina intravenosa. Bol Med Hosp. Infant Mex 1996; 53 (7): 341-8.

7) Bravo-Ramírez K, Arroyo-Vela A, López-Palafox C, Valdez-Caballero P, García-Ramírez R, Sánchez V, Giménez-Scherer JA. Cambios inmunohematológicos en epilepsia refractaria. En: UMAE Pediatría, CMN Siglo XXI. XXX Jornadas de Investigación del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI; 2010 Abril 26-30; México, D. F.; 2010.

8) Aminoff M. Sistema nervioso. En: Krupp M, Chatton M y Werdegar D editores. Diagnóstico clínico y tratamiento. México: El manual moderno, S. A. de C. V.; 1986. p. 591-596

9) World Health Organization. WHO Model Formulary. [En línea] 2004. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js5422s/9.html#Js5422s.9.1

10) Armijo J. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En: Farmacología humana 3ª Ed. Flores J Ed. Masson. Barcelona, 1997: 489-511.

11) García R, Recarte C, Pardo V, Molina I. Agranulocitosis inducida por medicamentos. JANO [en línea] 2004 [citado 15 de Marzo de 2012]: 66: [55-62]. Disponible en: http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/1/1v66n1518a13060719pdf001.pdf

12) Raffa R, Rawls S, Portyansky E. Fármacos utilizados en trastornos del Sistema Nervioso Central y en el tratamiento del dolor. Netter Farmacología ilustrada. Amsterdam: Elsevier Masoon; 2008. p. 67.

13) Carrizosa J, Cornejo W. ¿Qué es la epilepsia refractaria? Iatreia [en línea] 2003 Jun [citado 26 Octubre 2011]; 16 (2): [163-167]. Disponible en: http://www.iatreia.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/viewFile/252/182

14) Rodríguez A, Pérez D, De Juan J, Villanueva F, García C. Síndrome de West: factores etiológicos. Bol Pediatr [en línea] 2003 [citado 15 de Marzo de 2012]; 43. Disponible en: http://www.sccalp.org/boletin/183/BolPediatr2003_43_013-018.pdf

15) Pozo A, Pozo D, Pozo D. Síndrome de West: etiología, fisiopatología, aspectos clínicos y pronósticos. Rev Cubana Pediatr [en línea] 2002 [citado 3 Enero 2012]; 74 (2): [151-161]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol74_2_02/ped09202.pdf

16) Bermúdez L, Moreno A. Síndrome de Lennox-Gastaut. El Residente 2009; 4 (2): 56-66

17) Carrillo A, Sánchez I, Aparicio J, Lozano C, Roy G, Villar L, Sánchez L. Síndrome de Rasmussen: una enfermedad autoinmune. An Pediatr (Barc) [en línea] 2003 [citado 13 de Marzo de 2012]; 59 (2). Disponible en: http://www.elsevier.es/es/revistas/anales-pediatria-37/sindrome-rasmussen-una-enfermedad-autoinmune-13050113-notas-clinicas-2003

18) Dávila G, Flores L, Sanromán R. Inmunología y epilepsia en pediatría. Acta Pediátrica de México 1999 Enero-Febrero; 20 (1): 41-49.

19) Villanueva V. Epilepsias autoinmunes. Revista del grupo de epilepsia de la SEN 2009 Noviembre [citado 7 de Mayo de 2012]. Disponible en: http://issuu.com/epilepsiasen/docs/rev_epilepsia_04

20) Espinosa J, Gutiérrez J, Villegas H, Olmos G, De Alba G. Tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas en síndromes epilépticos de difícil control. Rev Neurol [en línea] 2002 [citado 11 de Abril de 2012]; 34 (9). Disponible en: http://www.neurologia.com/pdf/Web/3409/m090816.pdf

21) Tortora G, Derrickson B. El aparato circulatorio: la sangre. En: Tortora G y Derrickson B editores. Principios de anatomía y fisiología. 11ª ed. Buenos Aires: Editorial médica panamericana; 2008. p. 671-684.

22) Díaz C, Bastida P. Interpretación del hemograma pediátrico. An Pediatr Contin [en línea] 2004 [citado 3 Enero 2012]; 2 (5): [291-296]. Disponible en: http://www.apcontinuada.com/contenidos/pdf/v2n5a81pdf001.pdf

23) Rodak B. Hematología fundamentos y aplicaciones. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial médica panamericana; 2005.

24) Hurtado R, Mellado Y, Flores G, Vargas P. Semiología de la citometría hemática. Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM [en línea] 2010 [citado 26 Octubre 2011]; 53 (4): [36-43]. Disponible en: http://www.ejournal.unam.mx/rfm/no53-4/RFM053000405.pdf

25) Gil-Nagel A. Current developments in epilepsy treatment. European neurological disease. Madrid; 2006. p. 49-51.

26) Hassen-Khodja R, Lepanto L. Le traitement de l'épilepsie pharmacorésistante par la stimulation du nerf vague. Direction de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé. Montreal; 2011.

27) Campos-Castelló J. Lennox-Gastaut syndrome. Orphanet Encyclopedia [en línea] 2004 Septiembre [citado: 7 de Mayo de 2012]. Disponible en: http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-Lennox.pdf

28) Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. Epilepsia [En línea] 2002 [citado 12 de Junio de 2012]; 43(3). Disponible en: http://www.hvidovrehospital.dk/NR/rdonlyres/3CF4500D-3106-4730-9D45-485E2F5A297F/0/6_Epilepsic_syndromes_in_Childhood_clinical_features_Outcomes_and_Treatment.pdf

29) Levin J, Levin W. Fundamentos de estadística en la investigación social. 2ª ed. México: Oxford; 1999.

30) Sanchez F, Jiménez A, Vargas E, Barrientos M. Sistema Interactivo de análisis bioestadístico. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina; 1983. p. 216-218

31) Becker A. Interpretación del hemograma. Revista chilena de pediatría [en línea] 2001 [citado 27 de Diciembre de 2011]; 72 (5). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062001000500012

12. ANEXOS

ANEXO I: GLOSARIO

Afasia: pérdida total o parcial de la capacidad de hablar como consecuencia de una lesión ocurrida en las zonas del cerebro destinadas al lenguaje

Agranulocitosis: aumento del número de mononucleares en sangre

Anormalidades paroxísticas: eventos que aparecen en un periodo corto y en rápida sucesión en el electroencefalograma

Anemia aplásica: enfermedad hematológica poco frecuente, caracterizada por hipocelularidad de la médula ósea, acompañada de anemia, leucopenia, neutropenia y trombocitopenia de gravedad variables, en la sangre periférica.

Crisis focales motoras neocorticales: alteración transitoria de la función cerebral producida por descargas neuronales que se originan en una determinada zona motora de la corteza cerebral

Corticoides: compuestos químicos naturales o sintéticos que actúan como hormonas producidas en la corteza suprarrenal

Eosinofilia: aumento del número de eosinófilos en sangre

Hemiparesia: debilidad muscular que afecta solo un lado del cuerpo

Hemisferectomía: procedimiento quirúrgico en el que se extrae una de las mitades del cerebro

Hipoplasia de células rojas: disminución de la formación de glóbulos rojos o eritrocitos

Inmunoglobulinas: proteínas plasmáticas que tienen función de anticuerpos

Interferón: glucoproteína sintetizada por células infectadas por virus que inhibe la multiplicación de estos

Leucopenia: disminución del número de leucocitos en sangre

Linfocitosis: aumento del número de linfocitos en sangre

Neutropenia: disminución del número de neutrófilos en sangre

Pancitopenia: reducción del número de leucocitos, eritrocitos y plaquetas

Plasmaféresis: procedimiento en el cual se extrae sangre a un paciente para separarla en sus componentes y remover el plasma, permitiendo posteriormente que los demás componentes retornen al paciente

Trombocitopenia: disminución del número de plaquetas en sangre

ANEXO II: DATOS INDIVIDUALES DE PACIENTES Y BIOMETRÍAS

Tabla II a. Datos de pacientes Control

EDAD	No. EXPEDIENTE	DIAGNÓSTICO	FECHA		PORCENTAJE		TOTAL	
AÑOS				**LEUCOCITOS**	**NEUTROFILOS**	**LINFOCITOS**	**NEUTROFILOS**	**LINFOCITOS**
11	8386460074	MAV Talámico Derecho	23/03/1999	6020.0	55.7	34.4	3353.0	2070.0
12	4598650088		17/04/1998	5900.0	64.4	29.2	3799.0	1722.0
			11/07/1998	6300.0	68.0	32.0	4284.0	2016.0
14	7194540026	Microtia derecha	03/11/1998	5350.0	64.0	35.0	3424.0	1872.0
			20/03/1999	5900.0	68.0	28.0	4012.0	1652.0
12	5390600032	IVU	10/01/1999	7800.0	65.3	28.5	5093.0	2223.0
3	2403995003	Trauma ocular	22/03/1999	8000.0	74.0	26.0	5920.0	2080.0
			24/03/1999	10700.0	64.0	35.0	6848.0	3745.0
6	176592593	Hematuria	02/11/1998	8500.0	63.0	27.0	5355.0	2295.0
			08/02/1999	9500.0	74.0	22.6	7030.0	2147.0
			05/04/1999	8400.0	53.0	37.0	4452.0	3108.0
6	6480612157		15/02/1998	6300.0	61.0	36.0	3843.0	2268.0
10	2096680471	Heritrodermia	10/03/1999	8100.0	53.3	36.3	4317.0	2940.0
12	1578580661	Litiasis renal	28/11/1998	7190.0	54.0	39.0	3882.0	2804.0
			16/03/1999	6630.0	62.0	37.0	4110.0	2453.0
15	8371540174	Secuelas LPH	10/12/1998	5230.0	50.1	41.3	2620.0	2154.0
			18/03/1999	5390.0	58.5	29.9	3153.0	1611.0

Tabla II b. Datos de pacientes con Epilepsia Tratable

EDAD	No. EXPEDIENTE	TRATAMIENTO	FECHA		PORCENTAJE		TOTAL	
AÑOS				**LEUCOCITOS**	**NEUTROFILOS**	**LINFOCITOS**	**NEUTROFILOS**	**LINFOCITOS**
			28/05/1992	11000.0	47.0	48.0	5170.0	5280.0
			09/01/1995	7800.0	32.0	54.9	2500.0	4300.0
			01/11/1995	6500.0	93.5	55.6	2600.0	3600.0
			01/12/1995	6300.0	59.0	35.0	3717.0	2205.0
1	88816400893M91	Valproato	28/06/1996	6500.0	51.2	47.2	3300.0	3100.0
			15/05/1997	5200.0	49.1	38.4	2600.0	2000.0
			02/08/1999	6300.0	60.4	27.4	3800.0	1700.0
			18/05/2000	6500.0	45.3	40.9	3000.0	2700.0
			15/05/2001	4700.0	62.3	18.4	2900.0	900.0
			23/05/2001	10900.0	63.1	24.2	6900.0	2600.0
			05/06/2001	6400.0	54.6	32.0	3500.0	2100.0
			04/03/2002	8900.0	70.2	19.3	6240.0	1710.0
5	11796273073F93	Vigabatrina	04/04/2002	11500.0	81.0	9.9	9350.0	1140.0
			26/11/2002	5100.0	56.0	29.4	2850.0	1500.0
			15/06/2004	7240.0	71.1	18.6	5150.0	1350.0
			27/06/2005	6030.0	63.2	26.0	3810.0	1560.0
			04/06/2007	6500.0	57.6	32.3	3700.0	2100.0
			21/01/1998	8200.0	76.0	15.0	6232.0	1230.0
S/R	681636418	Valproato	02/01/1998	10700.0	52.0	39.0	5564.0	4173.0
			06/12/1997	7300.0	84.0	13.0	6059.0	949.0
			10/10/1997	10000.0	74.0	14.0	7400.0	1400.0
10	01745613803F83	Valproato	30/11/1993	6000.0	54.0	33.0	3240.0	1980.0
8	54906325323F89OR	Valproato	10/01/1997	6400.0	59.0	33.0	3776.0	2112.0
			23/09/1997	7900.0	68.0	20.0	5372.0	1540.0
			04/10/1997	9000.0	40.0	29.0	3600.0	2610.0
10	09886300723F95	Valproato, Clorazepam	16/10/1997	8800.0	55.0	37.0	4840.0	3256.0
			04/06/1998	10500.0	54.0	38.0	5670.0	3990.0
			17/11/1998	8800.0	51.0	42.0	4488.0	3696.0
8	429770046590OR	Valproato	20/08/1998	5600.0	61.0	36.0	3416.0	2016.0
			07/01/1995	9000.0	73.0	12.0	6570.0	1080.0
14	294864302	Valproato	07/03/1995	6800.0	53.0	33.0	2604.0	2244.0
			10/12/1996	7000.0	44.0	40.0	3066.0	2800.0
			12/04/1999	8500.0	50.0	43.0	4250.0	3655.0
12	45955600783F86	Valproato, Trileptal	23/05/1995	10000.0	49.0	47.0	4850.0	4710.0

Tabla II c. Datos de pacientes diagnosticados con Síndrome de Lennox-Gastaut

No. EXPEDIENTE	TRATAMIENTO	FECHA		PORCENTAJE		TOTAL	
			LEUCOCITOS	**NEUTROFILOS**	**LINFOCITOS**	**NEUTROFILOS**	**LINFOCITOS**
4500824744		18/06/2008	5200	12.2	67.4	600	3500
		07/10/2008	5800	34.7	48.3	2000	2800
		17/12/2008	7800	65.1	16	5100	1300
		24/12/2008	11600	71.2	22	8300	2600
		05/03/2009	6300	24	63.7	1500	4000
6288711799		05/05/2009	9400	43.3	46.5	4100	4400
1169509746	Topiramato, Clonazepam, Carbamazepina	19/05/1997	9000	24	69	2160	6210
		01/06/1997	10200	25	63.7	2550	6497
		02/06/1997	9300	32	60	2976	5580
		27/02/1999	11700	29	61	3393	7137
2002810705		30/03/2009	6800	37.3	53.7	2500	3600
648060244083 OR		10/10/1994	6400	20	69.9	1280	4473
		28/08/1995	10200	32.4	50.6	3304	5161
		06/10/1995	5900	39.9	52.7	2354	3109
		08/08/1997	6100	33.3	48.7	2031	2970
5089720820		18/04/2009	11900	16	72.9	1900	8700
		14/05/2008	7700	28.3	60.9	2200	4700
6895802529	Topiramato, Vigabatrina	20/07/2007	6200	25	59.3	1500	3700
		09/08/2007	**15300**	70.4	16.7	10800	2500
11725130193M89	Valproato	11/02/1992	8800	28	68	2464	2464
		15/03/1993	**12100**	33	58	3994	7018
		20/08/1993	**12900**	16	68	2064	8772
		15/10/1993	10600	13	86	1378	9116
		21/01/1994	**15800**	18	74	2844	11692
		03/05/1994	9200	7	73	644	6716
		02/12/1994	10500	12	76.2	1260	8001
		05/01/1995	8700	16	75	1392	6525
		23/05/1995	9500	15.8	82.8	1501	7866
		23/06/1997	**14300**	12.4	84.5	1736	12083
166482139	Topiramato, Carbamazepina	15/04/2009	12000	82.7	10.3	9900	1200
3089651198		02/01/2008	8400	37.7	54.2	3200	4600
		05/09/2009	8900	35.4	52.2	3100	4700
198820177	Valproato, Topiramato, Clobazam, Vigabatrina	25/02/2008	7100	24.2	57.2	1700	4100
		29/10/2008	6000	54.2	30.2	3300	1800
		30/10/2008	5200	54.6	30.8	2900	1600
		10/11/2008	8400	45.6	37.6	3800	3200
		27/11/2008	11700	50.8	34	6000	4000
4505800852		07/12/2007	12000	38.2	51.5	4600	6200
		25/11/2008	10700	15.1	75.1	1600	8000
2887661006	Valproato, Topiramato, Clonazepam, Primidona	04/02/2009	6200	70.1	18.9	4400	1200
		21/05/2009	8200	28.3	60.8	2300	5000
		14/09/2009	8200	43.4	44	3600	3600
2887700511	Levetiracetam, Clobazam	21/05/2007	8100	19	71.8	1600	5800
		11/06/2008	8200	27.7	62.9	2300	5100
1182642021		17/09/2008	7000	37.4	47.7	2600	3400
3995690501		21/11/2007	8000	51.5	35	4100	2800
4284650040		13/12/2007	6200	44.2	45.2	2800	2800
		08/05/2008	5300	66	28.3	3500	1500
		28/07/2008	8900	39.6	55	3500	4900
		25/09/2008	5900	29.6	62.3	1800	3700
		03/10/2008	6000	13.1	76.6	800	4600
9290661688	Levetiracetam	09/06/2007	5400	41.9	49	2300	2700
		14/08/2008	6900	65.3	19.9	4500	1400
		25/05/2009	5200	44.3	45	2300	2300

Tabla II c Continuación. Datos de pacientes diagnosticados con Síndrome de Lennox-Gastaut

No. EXPEDIENTE	TRATAMIENTO	FECHA		PORCENTAJE		TOTAL	
			LEUCOCITOS	**NEUTROFILOS**	**LINFOCITOS**	**NEUTROFILOS**	**LINFOCITOS**
067962015982OR	Valproato, IVIG	05/06/1990	8500.0	29.0	60.0	2465.0	5100.0
		09/03/1994	9000.0	19.0	75.0	1710.0	6750.0
		25/04/1995	8500.0	13.7	78.1	1164.0	6638.0
		08/04/1996	5600.0	19.1	69.0	1069.0	3864.0
		06/09/1996	7200.0	19.3	72.0	1389.0	5184.0
		23/10/1998	6100.0	27.5	57.6	1677.0	3513.0
185674687	Valproato, Topiramato, Lamotrigina	04/09/2008	8200.0	35.5	54.5	2900.0	4400.0
4899690587		10/10/2007	12600.0	51.1	32.9	6500.0	4200.0
		14/11/2007	11400.0	53.4	34.1	6100.0	3900.0
		01/12/2007	11700.0	55.5	28.4	6500.0	3300.0
		07/08/2009	7500.0	30.3	55.8	2300.0	4200.0
9697791099		09/08/2007	8400.0	50.4	34.1	4200.0	2900.0
		17/06/2008	5800.0	27.7	65.4	1600.0	3800.0
6081590225	Valproato, Gammaglobulina, Metilpredim	02/07/1992	11200.0	63.0	28.0	7056.0	3136.0
		03/07/1992	19600.0	56.0	24.0	10976.0	4704.0
		20/11/1992	9600.0	38.0	53.0	3648.0	5088.0
		23/11/1992	6000.0	24.0	64.0	1440.0	3840.0
		27/11/1995	9800.0	41.9	42.9	4100.0	4200.0
		20/03/1996	9900.0	60.8	27.1	6000.0	2700.0
		24/06/1997	8300.0	15.7	73.7	1300.0	6100.0
		16/04/1998	5600.0	31.0	58.4	1700.0	3300.0
		03/07/1998	6000.0	31.3	59.2	1900.0	3600.0
		30/11/2000	6800.0	45.2	40.2	3100.0	2700.0
01775938823F86	Valproato, Oxcarbazepan	23/04/1996	8500.0	26.0	70.0	2200.0	5950.0
		10/07/1996	6500.0	34.0	54.4	2210.0	3536.0
		03/10/1996	7900.0	30.0	67.0	2370.0	5293.0
		24/02/1997	5800.0	43.0	52.0	2492.0	3016.0
		10/12/1997	8900.0	35.0	49.8	3115.0	4432.0

Tabla II d. Datos de pacientes diagnosticados con epilepsia de difícil control

No. EXPEDIENTE	TRATAMIENTO	FECHA	PORCENTAJE			TOTAL	
			LEUCOCITOS	**NEUTROFILOS**	**LINFOCITOS**	**NEUTROFILOS**	**LINFOCITOS**
88886691059	Valproato, Lamotrigina, Clonazepam	02/10/2008	5700	28.2	57.5	1600	3300
		02/07/2009	5700	31.3	30	1800	3400
4805020004	Levetiracetam	18/05/2009	7400	50.3	41.6	3700	3100
30917227	Valproato, Topiramato, Clonazepam, Metilfenidato	20/02/2009	4800	30.8	62.3	1500	3000
795750198	Valproato, Carbamazepina	02/10/2007	9700	44.9	46.2	4400	4500
		27/11/2007	9900	30.3	61.3	3000	6100
		21/07/2008	8700	32.4	58.1	2800	5000
		20/04/2009	8800	56.8	33	5000	2900
		13/07/2009	**14700**	64.7	26.6	9500	3900
6286671953		27/02/2009	4000	42.9	36.9	1700	1500
		16/06/2007	**13100**	87.5	6	11500	800
1588631399	Valproato, Topiramato, Lamotrigina	24/07/2007	8300	63.1	26.3	5200	2200
		22/05/2008	5500	42.9	46.4	2300	2500
4295751183	Valproato, Topiramato, Clonazepam	15/01/2009	8300	27.2	60.3	2300	5000
798781237	Valproato, Topiramato, Lamotrigina	08/12/2008	6800	42.7	44.1	2900	3000
		05/09/2009	5100	78.8	19.6	4000	1000
3003030042	Topiramato, Oxcarbazepina	14/09/2007	7500	50.2	37.4	3800	2800
		17/09/2008	8200	47.3	40.2	3900	3300
		26/02/2009	**13000**	71.5	17	9300	2200
3992763717	Topiramato, Levetiracetam, Clonazepam	10/10/2007	**18800**	33.4	53.6	6300	10100
		08/09/2009	**13900**	23.5	63.9	3300	8900
3089672935	Topiramato, Clonazepam, Fenitoína	01/06/2007	5500	31.1	56.7	1700	3100
		21/09/2007	8300	53.2	40.1	4400	3300
7580602749	Valproato	16/12/1998	11600	64	22	7424	2552
7104810388		06/05/2008	8800	41.8	49.4	3700	4300
3005760207		11/11/2007	4400	34.2	51.6	1500	2300
		02/12/2007	5500	44.4	32.5	2400	1800
		14/01/2009	6800	71.1	19.6	4800	1300
		07/02/2009	10400	59.3	25.8	6200	10700
6486670133		15/11/2007	4500	39.2	50.5	1800	2300
		01/12/2008	5300	47.9	40.2	2800	2100
		29/04/2009	5400	42.4	41.6	2300	2300
9090651143	Valproato, Carbamazepina, Clonazepam	02/06/2007	**13000**	62	29.4	8100	3800
		06/02/2008	6600	26.9	60.3	200	3700
1079624978	Valproato, Fenitoína, Clonazepam	13/08/2007	6700	19.4	66.8	1300	4400
		25/07/2008	8600	70.1	21.8	6000	1900
3093740099	Valproato, Topiramato, Fenitoína	10/09/2007	7200	14.5	74.9	1100	5400
		11/02/2008	8000	16.5	72.8	1300	5800
		21/04/2008	6000	15.8	74.7	900	4500
2887700511	Levetiracetam	21/05/2008	8100	19	71.8	1600	5800
		11/06/2008	8200	27.7	62	2300	5100
		30/10/2009	7000	29.5	58.7	2100	4100
171502560	Topiramato, Carbamazepina	07/05/2007	5700	53.7	37.7	3000	2100
		04/12/2007	6700	51.1	37.3	3700	2500
4594758022	Carbamazepina, Vigabatrina	01/10/2008	6500	32.9	54.8	2100	3500

ANEXO III: PRUEBAS ESTADÍSTICAS

Tabla III a. Estadística descriptiva

		N	Media	Desviación típica	Error típico
leucocit	control	10	7031.5000	1399.11887	442.44023
	E. tratable	9	8102.5667	1840.54694	613.51565
	E dificil control	22	6975.0045	1633.02862	348.16287
	lennox-Gastaut	24	8232.6333	1596.23616	325.83034
	Total	65	7604.1754	1691.09533	209.75456
neutropo	control	10	61.2100	5.58419	1.76588
	E. tratable	9	56.8444	7.96274	2.65425
	E dificil control	22	41.7091	12.22850	2.60712
	lennox-Gastaut	24	37.8667	13.55124	2.76614
	Total	65	45.3862	14.51930	1.80090
linfpo	control	10	33.0300	3.41437	1.07972
	E. tratable	9	34.5667	8.84689	2.94896
	E dificil control	22	45.7773	12.65630	2.69833
	lennox-Gastaut	24	51.4042	14.06153	2.87030
	Total	65	44.3415	13.70705	1.70015
neutro	control	10	4324.4300	1069.26556	338.13146
	E. tratable	9	4495.0667	931.30231	310.43410
	E dificil control	22	3078.7273	1329.37927	283.42461
	lennox-Gastaut	24	3148.8333	1675.50381	342.01078
	Total	65	3492.3677	1486.80369	184.41530
linf	control	10	2307.2200	427.97590	135.33786
	E. tratable	9	2860.3444	1305.06849	435.02283
	E dificil control	22	3259.9364	1065.77581	227.22417
	lennox-Gastaut	24	4006.9750	1563.59863	319.16823
	Total	65	3333.8662	1363.07878	169.06911

Tabla III b. Comparaciones múltiples

Variable dependiente	(I) enfermedad	(J) enfermedad	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
leucocit	control	E. tratable	-1071.06667	742.56049	.478
		E dificil control	56.49545	616.36780	1.000
		lennox-Gastaut	-1201.13333	608.28923	.209
	E. tratable	control	1071.06667	742.56049	.478
		E dificil control	1127.56212	639.47643	.301
		lennox-Gastaut	-130.06667	631.69347	.997
	E dificil control	control	-56.49545	616.36780	1.000
		E. tratable	-1127.56212	639.47643	.301
		lennox-Gastaut	-1257.62879	477.02182	.051
	lennox-Gastaut	control	1201.13333	608.28923	.209
		E. tratable	130.06667	631.69347	.997
		E dificil control	1257.62879	477.02182	.051
neutropo	control	E. tratable	4.36556	5.31150	.844
		E dificil control	19.50091*	4.40885	.000
		lennox-Gastaut	23.34333*	4.35106	.000
	E. tratable	control	-4.36556	5.31150	.844
		E dificil control	15.13535*	4.57414	.008
		lennox-Gastaut	18.97778*	4.51847	.001
	E dificil control	control	-19.50091*	4.40885	.000
		E. tratable	-15.13535*	4.57414	.008
		lennox-Gastaut	3.84242	3.41211	.675
	lennox-Gastaut	control	-23.34333*	4.35106	.000
		E. tratable	-18.97778*	4.51847	.001
		E dificil control	-3.84242	3.41211	.675
linfpo	control	E. tratable	-1.53667	5.46906	.992
		E dificil control	-12.74727*	4.53963	.033
		lennox-Gastaut	-18.37417*	4.48013	.001
	E. tratable	control	1.53667	5.46906	.992
		E dificil control	-11.21061	4.70983	.092
		lennox-Gastaut	-16.83750*	4.65251	.003
	E dificil control	control	12.74727*	4.53963	.033
		E. tratable	11.21061	4.70983	.092
		lennox-Gastaut	-5.62689	3.51333	.385

Tabla III b Continuación. Comparaciones múltiples

Variable dependiente	(I) enfermedad	(J) enfermedad	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.
linfpo	lennox-Gastaut	control	18.37417	4.48013	.001
		E. tratable	16.83750*	4.65251	.003
		E dificil control	5.62689	3.51333	.385
neutro	control	E. tratable	-170.63667	641.50193	.993
		E dificil control	1245.70273	532.48339	.100
		lennox-Gastaut	1175.59667	525.50428	.125
	E. tratable	control	170.63667	641.50193	.993
		E dificil control	1416.33939	552.44706	.060
		lennox-Gastaut	1346.23333	545.72332	.075
	E dificil control	control	-1245.70273	532.48339	.100
		E. tratable	-1416.33939	552.44706	.060
		lennox-Gastaut	-70.10606	412.10167	.998
	lennox-Gastaut	control	-1175.59667	525.50428	.125
		E. tratable	-1346.23333	545.72332	.075
		E dificil control	70.10606	412.10167	.998
linf	control	E. tratable	-553.12444	574.47507	.771
		E dificil control	-952.71636	476.84726	.200
		lennox-Gastaut	-1699.75500*	470.59735	.003
	E. tratable	control	553.12444	574.47507	.771
		E dificil control	-399.59192	494.72504	.851
		lennox-Gastaut	-1146.63056	488.70382	.099
	E dificil control	control	952.71636	476.84726	.200
		E. tratable	399.59192	494.72504	.851
		lennox-Gastaut	-747.03864	369.04353	.190
	lennox-Gastaut	control	1699.75500*	470.59735	.003
		E. tratable	1146.63056	488.70382	.099
		E dificil control	747.03864	369.04353	.190

Tabla III c. ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
leucocit	Inter-grupos	23702972.018	3	7900990.673	3.025	.036
	Intra-grupos	1.593E8	61	2611876.158		
	Total	1.830E8	64			
neutropo	Inter-grupos	5340.055	3	1780.018	13.320	.000
	Intra-grupos	8151.783	61	133.636		
	Total	13491.838	64			
linfpo	Inter-grupos	3381.929	3	1127.310	7.957	.000
	Intra-grupos	8642.589	61	141.682		
	Total	12024.518	64			
neutro	Inter-grupos	22568469.204	3	7522823.068	3.859	.014
	Intra-grupos	1.189E8	61	1949327.625		
	Total	1.415E8	64			
linf	Inter-grupos	23552084.491	3	7850694.830	5.022	.004
	Intra-grupos	95358875.614	61	1563260.256		
	Total	1.189E8	64			

III d. Prueba de Fisher

NEUTRÓFILOS PORCENTUALES

Pacientes	≥ 50%	< 50%	Total
Control	10	0	10
Con ET	7	2	9
Total	17	2	19

P = 0.2105 (No Significativo)

NEUTRÓFILOS TOTALES

Pacientes	≥ 3000	< 3000	Total
Control	9	1	10
Con ET	9	0	9
Total	18	1	19

P = 0.5263 (No Significativo)

Pacientes	≥ 50%	< 50%	Total
Con SLG	4	20	24
Con EDC	6	15	21
Total	10	35	45

P = 0.27 (No Significativo)

Pacientes	≥ 3000	< 3000	Total
Con SLG	11	13	24
Con EDC	11	10	21
Total	22	23	45

P = 0.4446 (No Significativo)

Al no encontrar diferencias estadísticas significativas entre los grupos A vs B y C vs D, se unieron los grupos para comparar A + B (No refractarios) vs C + D (Refractarios).

NEUTRÓFILOS PORCENTUALES

Pacientes	≥ 50%	< 50%	Total
No Ref.	17	2	19
Ref.	10	35	45
Total	27	37	64

P = 0.0001 (Significativo)

NEUTRÓFILOS TOTALES

Pacientes	≥ 3000	< 3000	Total
No Ref.	18	1	19
Ref.	22	23	45
Total	40	24	64

P = 0.0003 (Significativo)

LINFOCITOS PORCENTUALES

Pacientes	≥ 40%	< 40%	Total
Control	0	10	10
Con ET	2	7	9
Total	2	17	19

P = 0.2105 (No Significativo)

LINFOCITOS TOTALES

Pacientes	≥ 3000	< 3000	Total
Control	0	10	10
Con ET	3	6	9
Total	3	16	19

P = 0.0867 (No Significativo)

Pacientes	≥ 40%	< 40%	Total
Con SLG	18	6	24
Con EDC	13	8	21
Total	31	14	45

P = 0.26 (No Significativo)

Pacientes	≥ 3000	< 3000	Total
Con SLG	18	6	24
Con EDC	14	7	21
Total	32	13	45

P = 0.3868 (No Significativo)

Al no encontrar diferencias estadísticas significativas entre los grupos A vs B y C vs D, se unieron los grupos para comparar A + B (No refractarios) vs C + D (Refractarios).

LINFOCITOS PORCENTUALES

Pacientes	≥ 40%	< 40%	Total
No Ref.	2	17	19
Ref.	31	14	45
Total	33	31	64

P = 0.0001 (Significativo)

LINFOCITOS TOTALES

Pacientes	≥ 3000	< 3000	Total
No Ref.	3	16	19
Ref.	32	13	45
Total	35	29	64

P = 0.0001 (Significativo)