



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRIA SILVESTRE FRENK FREUND

“COMPARACIÓN DE LOS NIVELES SÉRICOS DE
INTERLEUCINAS (IL-1 BETA, IL-6 y TNF-ALFA) ENTRE
SUBGRUPOS DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON
EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE Y EPILEPSIA
CONTROLADA”

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

Presenta: Mónica Paulina Rangel Ramírez
Residente de Neurología Pediátrica en el HPCMNSXXI
Mail: moni_krr@hotmail.com

Tutor: Dra. Araceli Reyes Cuayahuitl
Médico Adscrito en Neurología Pediátrica en HPCMNSXXI

Asesor metodológico
Dra. Julia Rocío Herrera Márquez
Médico Especialista en Endocrinología.
División de Investigación en HPCMNSXXI del IMSS

M. en C. Juan Carlos Núñez Enríquez
Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica
Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano Del Seguro Social

Colaborador: Dra Sandra Orozco Suárez
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas
Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

RESUMEN	2
MARCO TEÓRICO	4
JUSTIFICACIÓN	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	8
OBJETIVO GENERAL	8
OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	9
HIPÓTESIS.....	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
LUGAR DE ESTUDIO	10
TIPO DE ESTUDIO	10
UNIVERSO	10
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	10
VARIABLES	11
TAMAÑO DE MUESTRA.....	14
RECURSOS	14
DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO	14
CONSDIERACIONES ÉTICAS.....	16
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	23
ANEXOS	24
Bibliografía.....	25

RESUMEN

Antecedentes: Epilepsia farmacorresistente o refractaria se define como la falla de dos esquemas de fármacos antiepilépticos (FAE) tolerados y elegidos adecuadamente (mono o politerapia) para alcanzar la libertad sostenida de crisis epilépticas (ILAE). Se ha demostrado que después de una actividad convulsiva, en el cerebro ocurren procesos inflamatorios con la consecuente liberación de interleucinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, entre otras. En pacientes pediátricos se ha observado que ante la presencia de crisis motoras generalizadas diarias hay elevación de los niveles séricos de IL-6 comparados con pacientes con crisis intermitentes y un grupo control de niños sanos, sin embargo, los resultados aún no son concluyentes.

Objetivo: Comparar los niveles séricos de interleucinas (IL 1 β , IL 6 y TNF- α) entre subgrupos de pacientes pediátricos mexicanos con epilepsia farmacorresistente y epilepsia controlada.

Tipo de estudio: Transversal analítico.

Material y métodos: El estudio se realizó en la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI, se revisaron expedientes de pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente y epilepsia controlada divididos en dos subgrupos cada uno según su etiología (estructural y desconocida) tomados de la consulta externa de Neurología Pediátrica que contaban con determinación de niveles de interleucinas séricas (IL 1 β , IL 6 y TNF- α). La obtención de la información se realizó mediante la revisión completa del expediente clínico utilizando una hoja de recolección de datos. Se evaluaron variables como son sexo, género, tiempo de evolución de epilepsia, número de medicamentos, cantidad de crisis y niveles de interleucinas séricas.

Análisis estadístico: Se emplearon medidas de resumen y dispersión, para el caso de variables cualitativas se calcularon frecuencias, proporciones e intervalos, en el caso de variables cuantitativas medias y desviaciones estándar. Para establecer asociaciones entre variables categóricas se calculó χ^2 , para la comparación de niveles de interleucinas se empleó prueba T de Student y entre dos o más grupos se calculó prueba de ANOVA de 1 vía. Se consideró un valor significativo de $p \leq 0.05$.

Resultados Se incluyeron 79 pacientes, 41 (52%) correspondieron al grupo de epilepsia farmacorresistente y 38 (48%) al grupo de epilepsia controlada. Los grupos fueron homogéneos en cuanto a género, edad y tiempo de evolución de la epilepsia. La media de nivel sérico de interleucina 6 (IL-6) en el grupo de epilepsia farmacorresistente fue mayor (4.06; DE +3.76) en comparación, con el grupo de epilepsia controlada (media de 2.8 (DE + 1.59), y esta diferencia, fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas de las otras interleucinas y TNF alfa entre los diferentes subgrupos estudiados.

Conclusiones: Un nivel sérico mayor de IL-6 en pacientes con epilepsia farmacorresistente fue observado en comparación con pacientes epilepsia controlada, probablemente a consecuencia del daño neuronal provocado por la inflamación e incremento de la excitabilidad neuronal, que desemboca en presencia de eventos convulsivos.

MARCO TEÓRICO

EPILEPSIA

La epilepsia se define según la International League Against Epilepsy (ILAE) como la presencia de por lo menos dos convulsiones no provocadas (o reflejas) que ocurren con más de 24 horas de separación, o una crisis convulsiva no provocada (o refleja) y la probabilidad de presentar crisis similares al riesgo general de recurrencia (por lo menos 60%) después de dos convulsiones no provocadas durante los siguientes 10 años y cuando se cuenta con el diagnóstico de un síndrome epiléptico. (1)

La epilepsia es el trastorno neurológico crónico más común en el mundo. Afecta aproximadamente a 50 millones de personas a nivel mundial de las cuales 5 millones corresponden a América, estimándose en México una prevalencia de 17.8 por 1,000 habitantes. (2) (3), (4) En México la cifra aproximada es de 1.5 a 2 millones de habitantes, con una prevalencia de 10 a 20 en 1000 habitantes. (3) .

El pronóstico de la epilepsia depende, en gran medida, del diagnóstico temprano e inicio rápido del tratamiento y su continuidad. La gran mayoría de los pacientes con epilepsia pueden llevar una vida normal si reciben la atención apropiada. (3)

EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE

La epilepsia farmacorresistente, es conocida también como intratable y existen diversas propuestas para la definición de esta entidad, las cuales incluyen: cantidad y dosis de fármacos, número de crisis o tiempo libre de crisis. En el año 2009, La ILAE publicó un consenso para definir a la epilepsia farmacorresistente o refractaria como: La falla a dos esquemas de FAE tolerados y elegidos adecuadamente (en mono o politerapia) para alcanzar la libertad sostenida de crisis epilépticas. (5)

La presencia de epilepsia farmacorresistente tiene varias dimensiones que implican la presencia de crisis epilépticas intratables, efectos adversos por uso de múltiples FAE, deterioro cognitivo, disfunción social, dependencia, limitaciones en el estilo de vida, baja calidad de vida, incremento en la morbilidad y mortalidad en quienes la presentan. (6) (7)

CITOCINAS

Las citocinas, también llamadas interleucinas son polipéptidos producidos por las células que median ciertas funciones como son la inmunidad e inflamación. (8) Se ha demostrado que estas interleucinas actúan como mediadores inflamatorios en los tejidos periféricos incluyendo el sistema nervioso central y periférico (9). Actúan como señaladores entre células y dependiendo de su mayor actividad en la respuesta inmune estas se pueden dividir en proinflamatorias, antiinflamatorias y citocinas hematopoyéticas. Las citocinas proinflamatorias incluyen la interleucina-1 (IL-1), interleucina 6 (IL-6) y factor de necrosis tumoral –alfa. (10)

Interleucina -1 (IL.1)

La interleucina – 1 es un mediador de la respuesta inflamatoria del huésped frente a las infecciones y otros estímulos inflamatorios. La principal fuente son los fagocitos mononucleares activados, así como en neutrófilos, células epiteliales y células endoteliales. (8) Existen tres formas, la IL-1 alfa e IL -1 beta que se unen a los mismos receptores y tienen las mismas funciones biológicas y la IL- 1RA, que inhibe a las dos anteriores. (11) La mayor parte de IL-1 que se encuentra en la circulación es la IL -1 beta. Dentro de sus acciones biológicas son similares a las del TNF, cuando se libera en concentraciones bajas actúa como mediador de la inflamación local y cuando se secreta en grandes cantidades produce efectos endócrinos teniendo la capacidad de producir fiebre e inducir síntesis de proteínas plasmáticas de fase aguda por el hígado. (8) A nivel de sistema nervioso central la IL-1 es sintetizada en la microglia, astrocitos y células endoteliales en niveles bajos, cuando existe una lesión, se expresa el mRNA de la IL-1 beta que conduce a un aumento de las proteínas horas más tarde. Es controvertido el efecto neurotóxico de la IL-1 ya que hay algunos estudios en donde incluso ha tenido resultados neuroprotectores (11).

Interleucina -6 (IL-6)

La interleucina- 6 es una glucoproteína secretada por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su liberación se encuentra inducida por la IL- 1 y aumenta en respuesta al TNF- alfa (11). La IL-6 es una citocina con un espectro de acciones biológicas en varios tipos de células y tejidos. (12) La IL-6 puede contribuir al daño provocado por la inflamación en el cerebro y se encuentra implicada en la regulación de la apoptosis neuronal,

así como se ha demostrado una asociación entre los niveles séricos de IL-6 y el deterioro neurológico precoz (11) y se encuentra incrementada en enfermedades neurológicas como la esclerosis múltiple (13), Enfermedad de Alzheimer (14), traumatismos (15), meningitis (16) y en trastorno del espectro autista (17) (18).

Factor de necrosis Tumoral (TNF- α)

El factor de necrosis tumoral es el principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda a los microorganismos infecciosos y responsable de complicaciones sistémicas graves. Se identificó originalmente en pacientes tratados con lipopolisacáridos bacterianos que causaban necrosis de tumores *in vivo*. Se originan a partir de fagocitos mononucleares activados, linfocitos T estimulados por antígenos, linfocitos NK y mastocitos. Dentro de sus acciones debe estimular la atracción de neutrófilos y monocitos hacia las zonas de infección y eliminación de microorganismos, estimula la secreción de interleucina 1 e induce apoptosis de algunos tipos celulares y también contribuye en las reacciones inflamatorias locales perjudiciales para el huésped como son las enfermedades autoinmunitarias. Asimismo el TNF puede producir anomalías clínicas y anatomopatológicas sistémicas contribuyendo a la aparición de fiebre, actúa sobre hepatocitos, alteraciones en la contractilidad cardíaca, pérdida de las propiedades anticoagulantes normales el endotelio condicionando trombosis intravascular, así como alteraciones metabólicas graves como hipoglucemia. (8) En el sistema nervioso central, el TNF alfa constituye el principal mediador de la inflamación e induce una cascada de eventos celulares que culminan en la muerte neuronal. Asimismo cumple funciones en la respuesta inmunitaria, homeostasis celular y protección contra varios tóxicos neurológicos. (11)

EPILEPSIA Y CITOCINAS

A pesar de ser tan común la epilepsia, su etiología y fisiopatología no está bien establecida en muchos casos. En los últimos años se ha observado la relación entre la epilepsia y el sistema inmune, observándose alteraciones en la expresión de citocinas y células inmunes en pacientes con epilepsia así como en modelos animales (19) (20).

El sistema nervioso y el sistema inmune se comunican entre sí por medio de mensajeros químicos liberados como son los neurotransmisores, neuropéptidos y citocinas (21). La teoría de la enfermedad por citocinas propone que las citocinas generadas por el sistema inmune

son capaces de inducir signos, síntomas y daño de una manera muy similar a los procesos inflamatorios y a estados de enfermedad (22).

Después de una actividad convulsiva, en el cerebro se han observado procesos inflamatorios, con la consecuente liberación de citocinas proinflamatorias, como TNF- α , IL-1 β e IL-6, entre otras, pocas horas después de la aparición de las convulsiones (23). En modelos experimentales se ha demostrado el aumento de las citocinas asociado a epilepsia, en especial la interleucina -1 (IL1) y la interleucina 6 (IL6). (9) (24) Los receptores para estas citocinas se sobrerregulan rápidamente en grupos de neuronas durante el proceso convulsivo, lo que sugiere que el efecto de las citocinas está mediando sobre la excitabilidad neuronal (25). Otras citocinas también están íntimamente involucradas en la generación de convulsiones y en procesos de epileptogenesis, como es el caso de la IL-2, la IL-10, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), la IL-3, la IL-8, el factor inhibidor de leucemia y el interferon (IFN) γ (26)

También se ha demostrado que los pacientes con epilepsia presentan mayores niveles de IL-6 que aquellos sin epilepsia (27) y elevación de IL-6 en epilepsia tanto en el post-ictal (28) (14) como interictal (29) (30). Se han realizado estudios clínicos en donde se ha demostrado el aumento de IL-6 tras crisis focales y secundariamente generalizadas (19) (14) (31). En pacientes pediátricos se ha observado que ante la presencia de crisis motoras generalizadas diarias presentan elevación de los niveles de IL-6 comparados con pacientes con crisis intermitentes y un grupo control de niños sanos (32), sin embargo la diferencia que se señala no es estadísticamente significativa.

En el estudio realizado por Hanan Amer y cols se incluyeron a 60 pacientes adultos con epilepsia temporal y extratemporal donde se compararon los niveles séricos de interleucina 6 entre los que recibieron monoterapia y politerapia, encontrándose que la media y desviación estándar de la concentración sérica fue de 45.4 ± 100.3 pg/ml contra 66.3 ± 105.9 pg/ml. (33)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud estima que la epilepsia afecta aproximadamente al 0.8% de la población mundial (4). A pesar de ser tan común, su etiología y fisiopatología no está bien establecida en muchos casos. En los últimos años se ha observado la relación entre la epilepsia y el sistema inmune. Se han observado alteraciones en la expresión de interleucinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α) en pacientes con epilepsia y en modelos animales (19) (20).

JUSTIFICACIÓN

Es claro que conocer la etiología y fisiopatología de la epilepsia nos encamina a la búsqueda de nuevos y mejores tratamientos, la relación que existe entre la mayor expresividad de interleucinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α) ha sido observada en pacientes adultos mas no en pediátricos. En nuestra unidad aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia son farmacorresistentes, sin importar la etiología de misma, dado los antecedentes mencionados consideramos importante la determinación cuantitativa de interleucinas en suero y plasma ya que la elevación de estas podría traducirse en la administración de nuevos medicamentos principalmente de tipo inmunológicos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia entre los niveles séricos de interleucinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α) entre subgrupos de pacientes pediátricos mexicanos con epilepsia farmacorresistente y epilepsia controlada?

OBJETIVO GENERAL

- Comparar los niveles séricos de interleucinas (IL 1 β , IL 6 y TNF- α) entre subgrupos de pacientes pediátricos mexicanos con epilepsia farmacorresistente y epilepsia controlada.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Cuantificar los niveles séricos de interleucinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α) en los pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente.
- Cuantificar los niveles séricos de interleucinas de interleucinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α) en pacientes pediátricos con epilepsia controlada.
- Comparar los niveles séricos de interleucinas (IL-1 β , IL-6, TNF- α) entre pacientes con epilepsia de etiología estructural y con etiología desconocida.

HIPÓTESIS

- Los pacientes con epilepsia farmacorresistente tendrán niveles séricos de interleucinas más elevados que los pacientes con epilepsia controlada.

MATERIAL Y MÉTODOS

LUGAR DE ESTUDIO

El estudio se realizó en la Unidad de Medicina de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, “Silvestre Frenk Freund” del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de México.

TIPO DE ESTUDIO

Transversal analítico.

UNIVERSO

Se revisaron expedientes de pacientes de 6 meses a 16 años de edad con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente y epilepsia controlada tomados de la consulta externa de Neurología Pediátrica en la Unidad de Medicina de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría Silvestre Frenk Freund de octubre de 2015 a marzo de 2016.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente
 - Pacientes de 6 meses a 16 años de edad
 - Ambos géneros
- Pacientes con diagnóstico de epilepsia controlada
 - Pacientes de 6 meses a 16 años de edad
 - Ambos géneros

- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes tratados previamente con esteroide

- Pacientes con diagnósticos asociados a incremento de interleucinas como son trastorno del espectro autista, neurolupus, crisis febriles, procesos inflamatorios en general.

VARIABLES

Variable	Definición	Definición operacional	Unidades de medición	Tipo de variable
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de presentación clínica de la enfermedad	Tiempo en años transcurrido desde el nacimiento a la fecha de la presentación de la enfermedad	Meses	Cuantitativa Continua, Universal
Género	Fenotipo sexual al que corresponde el individuo	Condición del fenotipo al que corresponde el individuo	Femenino/ Masculino	Cualitativa nominal dicotómica Universal
Tiempo de evolución de la epilepsia	Tiempo que transcurre desde la primera crisis hasta el día de la toma de la muestra	Tiempo que transcurre desde la primera crisis hasta el día de la toma de la muestra	Meses	Cuantitativa Continua
Cantidad de fármacos	Número de fármacos antiepilépticos utilizados para el control de las crisis convulsivas	Número de fármacos antiepilépticos utilizados para el control de las crisis convulsivas	1, 2 ó >3	Cuantitativa Continua
Cantidad de crisis	Número de crisis convulsivas que el paciente presenta cuantificadas por los padres por día, semana o mes	Número de crisis convulsivas que el paciente presenta en un día	Crisis/día	Cuantitativa Discontinua

DEPENDIENTE				
Epilepsia controlada	Libre de crisis al menos tres veces el periodo de tiempo más largo que ha estado sin crisis en el último año antes de la nueva intervención o durante 12 meses (cualquiera de los criterios que sea más prolongado)	Paciente con diagnóstico de epilepsia con adecuado control de las crisis durante 6 meses	Si / No	Cualitativa dicotómica

Epilepsia farmacorresistente	Falla a dos esquemas de FAE tolerados y elegidos adecuadamente para alcanzar la libertad sostenida de crisis epilépticas.	Falla a dos esquemas de FAE tolerados y elegidos adecuadamente para alcanzar la libertad sostenida de crisis epiléptica en mono o politerapia	Si / No	Cualitativa dicotómica
------------------------------	---	---	---------	------------------------

INDEPENDIENTE				
Niveles de IL 1 β	Mediador de la respuesta inflamatoria frente a las infecciones y otros estímulos inflamatorios. A nivel de sistema nervioso central se expresa el mRNA de la IL-1 beta que conduce a un aumento de las proteínas.	Cantidad sérica de IL-1 cuantificada por el método de ELISA	pg/ml	Cuantitativa continua
Niveles de IL 6	Interleucina con espectro de acciones biológicas en varios tipos de células y tejidos. Puede contribuir al daño provocado por la inflamación en el cerebro y se encuentra implicada en la regulación de la apoptosis neuronal, así como se ha demostrado una asociación entre los niveles séricos de IL-6 y el deterioro neurológico precoz	Cantidad sérica de IL-6 cuantificada por el método de ELISA	pg/ml	Cuantitativa continua
Niveles de TNF- α	Principal mediador de la respuesta inflamatoria aguda. En el sistema nervioso central, Constituye el principal mediador de la inflamación e induce una cascada de	Cantidad sérica de TNF cuantificada por el método de ELISA	pg/ml	Cuantitativa continua

	eventos celulares que culminan en la muerte neuronal. Cumple funciones en la respuesta inmunitaria, homeostasis celular y protección contra varios tóxicos neurológicos.			
--	--	--	--	--

Variables de estudio				
Etología de la Epilepsia estructural o metabólica	Epilepsia cuyo origen tiene una condición o enfermedad estructural o metabólica que se ha demostrado se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar epilepsia. Las lesiones estructurales incluyen trastornos adquiridos como accidente cerebrovascular, traumatismos e infecciones	Epilepsia cuyo origen tiene una condición o enfermedad estructural	Si /NO	Cualitativa dicotómica
Epilepsia de origen desconocido	Epilepsia cuya causa subyacente es desconocida todavía, puede tener un defecto genético o puede ser la consecuencia de una alteración diferente y todavía no reconocida	Epilepsia cuya causa subyacente es desconocida todavía, tras haberse descartado alteración estructural.	Si /NO	Cualitativa dicotómica

TAMAÑO DE MUESTRA

Se realizó cálculo de tamaño de muestra empleando la fórmula para comparación de dos medias con un nivel de confianza de 95%, poder estadístico de 90% y tipo de hipótesis unilateral. Se emplearon las diferencias de medias y varianza encontradas en los niveles séricos de interleucina 6 de acuerdo al estudio de Hanan Amer y cols en donde se compara los valores de IL-6 entre pacientes con epilepsia temporal y extratemporal.

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

El cálculo de tamaño muestral corresponde a 35 pacientes por grupo estimando un 10% de pérdidas

RECURSOS

- Humanos: Residente de neurología pediátrica quien realizó la recolección de datos, así como la captura de información en una base de datos y el análisis estadístico.
- Materiales:
 - o Expediente electrónico que se emplea en la unidad durante la atención del paciente en consulta externa.
 - o Papelería
 - o Equipo de cómputo empleados para la recolección y análisis de datos

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

El presente estudio se realizó de octubre de 2015 a marzo de 2016 en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría CMN SXXI, con expedientes de los pacientes de la consulta externa con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente y controlada.

La obtención de la información se realizó mediante una hoja de recolección de datos (anexo1). Se utilizó una base de datos con la que se cuenta y se obtuvo el resto de la información de los expedientes. Se evaluaron variables como son sexo, género, cantidad de crisis convulsivas, etiología de la epilepsia, cantidad de fármacos utilizados, tiempo de evolución de la epilepsia y niveles de interleucinas séricas. Una vez recolectados los datos se realizó el análisis estadístico utilizando SPSS con lo cual se obtuvieron los resultados.

ANALISIS ESTADÍSTICO

Se emplearon medidas de resumen y dispersión, para el caso de variables cualitativas se calcularon frecuencias, proporciones e intervalos, en el caso de variables cuantitativas medias y desviaciones estándar. Para establecer asociaciones entre variables categóricas se calculó χ^2 , para la comparación de niveles de interleucinas se empleó prueba T de Student y entre dos o más grupos se calculó prueba de ANOVA de 1 factor. Se consideró un valor significativo de $p \leq 0.05$.

CONSDIERACIONES ÉTICAS

Se solicitará aprobación por el Comité Local de Investigación en salud de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en el Capítulo I, en el artículo 17 se considera este estudio como Investigación sin riesgo, por lo que no requiere de consentimiento informado.

Los autores garantizan la confidencialidad de los resultados de los pacientes y mantendrán en todo momento su responsabilidad y seguimiento.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Julio 2015	Agosto 2015	Septiembre – diciembre 2015	Enero 2016	Junio – Julio 2016	Agosto 2016
Realización del protocolo	XXX	xxxx				
Aprobación de protocolo			xxx			
Recolección de pacientes			XXX			
Captación en base de datos			XXX	XXX		
Análisis de datos				XXX		
Reporte final					XXX	
Examen profesional						XXX

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 79 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, de los cuales, 41 (51.9%) correspondieron al grupo de epilepsia farmacorresistente y 38 (48.1%) al grupo de epilepsia controlada. A su vez, cada uno de los grupos se dividió según la etiología de la epilepsia en estructural y desconocida, quedando al final, un total de cuatro grupos. En el grupo de epilepsia farmacorresistente, 20 (48.8%) pacientes correspondieron a etiología estructural y 21 (52.2%) a etiología desconocida; mientras que, el grupo de epilepsia controlada, se conformó con 19 (50%) pacientes de etiología estructural y 19 (50%) pacientes etiología desconocida.

En la población total, la mediana de edad fue de 8 años y 6 meses (rango: 6 meses a 16 años) y de tiempo de evolución de la epilepsia fue de 61.6 meses (2.5 años) con un rango desde los 3 meses hasta 15 años de evolución. No se observó alguna diferencia estadísticamente significativa ($p > 0.05$) en cuanto al género, edad y tiempo de evolución de la epilepsia entre estos cuatro subgrupos.

En los pacientes con epilepsia farmacorresistente las crisis variaron desde una crisis por día hasta 70 crisis por día y en el grupo de epilepsia controlada el tiempo sin crisis fue desde 6 meses hasta 7 años sin ningún evento convulsivo. El 92.9% de los pacientes con epilepsia farmacorresistente utilizaba más de tres fármacos antiepilépticos, y los pacientes controlados, en un 78% utilizaban un solo fármaco (Tabla 1).

Se compararon las medias de los valores de las diferentes interleucinas, encontrando que, la media para la interleucina 1 beta (IL-1b) fue de 1.62 con una desviación estándar (DE) de ± 0.99 en el grupo de epilepsia farmacorresistente, mientras que, para el grupo de epilepsia controlada fue de 0.78 (DE ± 0.52), sin diferencia estadística significativa ($p = 0.467$) (Tabla 2).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN			
CARACTERÍSTICAS	FARMACORRESISTENTE n=41 (51.9%)	CONTROLADA n=38 (48.1%)	p
ETIOLOGÍA			
ESTRUCTURAL	20 (51.2%)	19 (48.8%)	0.914*
DESCONOCIDA	21(52.5%)	19 (47.5%)	
GÉNERO			
FEMENINO	20 (48.8%)	20 (52.6%)	0.092*
MASCULINO	21 (51.2%)	18 (47.4%)	
EDAD (MESES)			
MEDIA (DE)	9 años (+ 4.6)	8.3 años (+ 3.9)	0.459**
	108.26 (+ 55.5)	99.61 (+ 47.3)	
TIEMPO DE EVOLUCION (MESES)	61.68 (3-180)	54.11 (8-156)	0.439**
CRISIS POR DIA	5.38 (1-70)	-----	-----
TIEMPO SIN CRISIS (MESES)	-----	24.28 (6-84)	-----
FÁRMACOS			
1	7 (21.9%)	25 (78.1%)	0.001*
2	8 (42.1%)	11 (57.9%)	
>3	26 (92.9%)	2 7.1%)	

*ji cuadrada , ** T de Student

Para la interleucina 6 (IL-6), en el grupo de farmacorresistente, la media de esta interleucina fue mayor (4.06; DE \pm 3.76) en comparación con el grupo de controlados la media fue de 2.8 (DE \pm 1.59), y esta diferencia fue estadísticamente significativa con una p <0.05.

Finalmente, la media para TNF alfa en el grupo farmacorresistente fue 9.17 con DE \pm 2.06 y en el grupo de epilepsia controlada de 8.06 con DE \pm 1.57, obteniendo una p= 0.674, sin encontrarse diferencia entre los grupos (Tabla 2).

TABLA 2. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE INTERLEUCINAS SÉRICAS ENTRE PACIENTES FARMACORRESISTENTES Y CONTROLADOS			
	MEDIA	DE	P (T)
INTERLEUCINA 1 BETA			
FARMACORRESISTENTE	1.62	± 0.99	0.467
CONTROLADA	0.78	± 0.52	
INTERLEUCINA 6			
FARMACORRESISTENTE	4.06	± 3.76	<0.05
CONTROLADA	2.8	± 1.59	
TNF ALFA			
FARMACORRESISTENTE	9.171	± 2.06	0.674
CONTROLADA	8.06	± 1.57	

Se compararon, además, las medias de los niveles de interleucinas séricas tomando en cuenta la clasificación de la etiología en estructural y la epilepsia de etiología desconocida, encontrando que, para la IL-1, la media fue de 0.56 con DE ± 0.23 para el grupo de epilepsia de origen desconocido y de 1.9 con DE ± 1.12 en el grupo de etiología estructural, con una $p = 0.24$. Para la IL-6 en el grupo de etiología desconocida la media fue de 2.9 con DE ± 2.53 y en el grupo de etiología estructural de 4.01 ± 3.31 sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.09$). Asimismo, al comparar las medias para TNF alfa entre estos subgrupos tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3).

TABLA 3. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE INTERLEUCINAS SÉRICAS ENTRE PACIENTES CON EPILEPSIA DE ETIOLOGÍA ESTRUCTURAL Y ETIOLOGÍA DESCONOCIDA.			
	MEDIA	DE	P (T)
INTERLEUCINA 1 BETA			
DESCONOCIDA	0.56	± 0.23	0.24
ESTRUCTURAL	1.9	± 1.12	
INTERLEUCINA 6			
DESCONOCIDA	2.9	± 2.53	0.09
ESTRUCTURAL	4.01	± 3.31	
TNF ALFA			
DESCONOCIDA	7.89	± 1.76	0.56
ESTRUCTURAL	9.4	± 1.94	

Por último, se realizó la comparación de medias de interleucinas entre los cuatro grupos (Grupo 1: epilepsia farmacorresistente estructural, Grupo 2: epilepsia farmacorresistente de etiología desconocida, Grupo 3: epilepsia controlada estructural y Grupo 4: epilepsia controlada de etiología desconocida. Para la interleucina 1 beta, las medias fueron de 2.37, 0.91, 1.41 y 0.13 respectivamente con una p 0.59. Para la interleucina 6 las medias fueron de 4.7, 3.44, 3.28 y 2.31 respectivamente con una p = 0.09. Y para el TNF alfa las medias encontradas fueron de 9.24, 9.1, 9.56 y 6.55 respectivamente con una p 0.85 (Tabla 4).

TABLA 4. COMPARACIÓN DE MEDIAS DE INTERLEUCINAS SÉRICAS ENTRE GRUPOS ESPECÍFICOS					
	FARMACORRESISTENTE ESTRUCTURAL (N=20)	FARMACORRESISTENTE DESCONOCIDA (N=21)	CONTROLADA ESTRUCTURAL (N=19)	CONTROLADA DESCONOCIDA (N=19)	p *
IL1 - BETA	2.37 (\pm 1.99)	0.91 (\pm 0.42)	1.41 (\pm 1.03)	0.163 (\pm 0.10)	0.59
IL 6	4.70 (\pm 0.91)	3.44 (\pm 0.74)	3.28 (\pm 0.47)	2.31 (\pm 0.14)	0.09
TNF - ALFA	9.24 (\pm 2.97)	9.1 (\pm 2.95)	9.56 (\pm 2.55)	6.55 (\pm 1.84)	0.85
* ANOVA					

DISCUSIÓN

A nuestro entendimiento, el presente estudio representa ser el primero en reportar y comparar los niveles de diferentes interleucinas en pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de epilepsia farmacorresistente y controlada, clasificados a su vez, en subgrupos de epilepsia de acuerdo a su origen estructural y de origen desconocido.

En el estudio realizado por Ishikawa se incluyeron pacientes con crisis diarias, se compararon los niveles de interleucina 6, 1 beta y TNF alfa encontrando únicamente diferencia significativa en la primera con una media en de 8.022 ± 0.161 pg/mL ($p=0.005$) (32); resultados similares se encontraron en nuestro estudio donde la media para la IL-6 fue de 4.06 ± 3.76 pg/mL ($p = 0.05$) en pacientes con epilepsia farmacorresistente quienes presentaban en promedio 5 crisis/día con un rango de 1 a 70 crisis/día.

En el presente estudio, observamos que existe una diferencia en los niveles de IL-6, siendo más elevados en los pacientes con epilepsia farmacorresistente que en pacientes con epilepsia controlada. Esto es similar a lo reportado en otros estudios, en donde se ha observado que la IL-6 se incrementa en pacientes con crisis convulsivas diarias y en pacientes con epilepsia principalmente con localización temporal (33) (19) (32) (28). En otro estudio, de Lehtimäki y cols., se incluyó el análisis de niveles de IL-6 asociado a alteración cognitiva, lo cual es una debilidad de nuestro estudio, ya que nuestros pacientes no contaron con dicha evaluación, sin embargo, esta aportación puede tomarse en cuenta para estudios ulteriores. Por otro lado, Peltola y Lehtimäki, incluyeron pacientes con epilepsia de origen temporal, encontrando una relación directa entre la elevación de IL-6 y dicha localización, en nuestro grupo de estudio solo 13 (16%) pacientes se identificaron como de inicio temporal. (19) (28)

Al igual que otros estudios, en el presente no se observó diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de de IL- 1 β ni en los niveles de TNF- α . Cabe mencionar que se ha reportado que los niveles de interleucina 1 beta se ven incrementados en líquido cefalorraquídeo, mientras que a nivel sérico, no se ha podido corroborar dicha elevación, por lo que se propone la realización de estudios posteriores en los que se analicen valores de IL- 1 β en líquido cefalorraquídeo comparado con niveles séricos, con la finalidad de encontrar correlación entre los mismos. (32) (28) (14).

Se requieren más estudios ya que los que se han realizado muestran resultados muy variables, dichos estudios deberán incluir y controlar variables como toma de muestra de líquido cefalorraquídeo, deterioro cognitivo, muestra ictal e interictal para poder dar una conclusión contundente. Es importante considerar que los niveles de interleucinas dependerán de la etiología de la epilepsia, de las condiciones clínicas de los pacientes y de los medicamentos que el paciente reciba. De tal manera que con resultados definitivos abrirán camino para la instauración de nuevas estrategias terapéuticas.

CONCLUSIONES

- Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles séricos de IL-6, encontrando niveles mayores, en pacientes con epilepsia farmacorresistente, en comparación a los niveles de esta misma IL-6 en pacientes con epilepsia controlada.
- No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes pediátricos con epilepsia farmacorresistente y pacientes pediátricos con epilepsia controlada de niveles séricos de interleucinas 1 beta y TNF alfa.
- Un nivel sérico mayor de IL-6 en pacientes con epilepsia farmacorresistente fue observado en comparación con pacientes epilepsia controlada, probablemente a consecuencia del daño neuronal provocado por la inflamación e incremento de la excitabilidad neuronal, que desemboca en presencia de eventos convulsivos.

Bibliografía

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a partial clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 2014, 55, págs. 475-482.
2. Burneo JG, Tellez-Zenteno J., Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: A systemic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Research*, 2005, 66, págs. 63-74.
3. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Informe sobre la epilepsia en américa y el caribe. Washington : s.n., 2013, págs. 1-40.
4. (WHO), World Health Organization. Atlas: epilepsy care in the world WHO Geneva. 2005.
5. Kwan P., Arzimanoglou, A., Berg, A., Brodie, M., Hauser, A., Mathern, G., Moshé, S., Perucca E., y French J. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 2010, 51, págs. 1069-1077.
6. Devinsky, O., Patients with refractory seizures. *N Engl J Med*, 1999, 340, págs. 1565-70.
7. Sancho J, Iváñez V, Molins A, López-Gómez V, Masramón X, Pérez M. Changes in seizure severity and quality of life in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2010, 19, págs. 409-413.
8. Lichtman, Abul K Abbas y Andrew H. Inmunología celular y molecular. Quinta. España : Elsevier, 2006. págs. 243- 263.
9. Hopkins SJ, Rothwell NJ. Cytokines and the nervous system. I: expression and recognition. *Trends in Neurosciences*, 1995, 18(2), págs. 83-8.
10. Marianne Schulzberg, Catharina Lindberg, Asa Forslin Aronsson, Erik Hjorth, Stefan D. Splber, Mircea Oprica. Inflammation in the nervous system- Physiological and pathophysiological aspects. *Physiology and Behavior*, 2007. 92, págs. 121-128.
11. Correale, J., Villa M., y Garcea, O. Neuroinmunología Clínica. 1a . Buenos Aires : Editorial Médica Panamericana, 2011. págs. 195-196.
12. Spangelo BL, Gorospe WC. Role of the cytokines in the neuroendocrine-immune system axis. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 1995, 1, págs. 1-22.
13. Hofman FM, Hinton DR, Johnson K, Merrill JE. Tumor necrosis factor identified in multiple sclerosis brain. *Journal of Experimental Medicine*, 1989, 170 (2), págs. 607-612.
14. Bauer, S., Cepok, S., Todorova-Rudolph, A., Nowak, M., Köller, M., Lorenz, R., Oertel, W.H., et al. Etiology and site of temporal lobe epilepsy influence postictal cytokine release. *Epilepsy Res*, 2009, 86, págs. 82-88.
15. Woodroffe MN, Sarna GS, Wadhwa M, Hayes GM, Loughlin AJ, Tinker A. et al . Detection of interleukin -1 and interleukin -6 in adult rat brain, following mechanical injury, by in vivo

microdialysis: evidence of a role for microglia in cytokine production. *Journal of Neuroimmunology*, 1991, 33, págs. 227-236.

16. Frei K, Leist TP, Meager A, Gallo P, Leppert D, Zinkernagel RM et al. Production of B cell stimulatory factor-2 and interferon gamma in the central nervous system during viral meningitis and encephalitis. Evaluation in a murine model infection and in patients. *Journal of Experimental Medicine*, 1988, 168, págs. 449-453.

17. Li, X., Chauhan, A., Seikh, A.M., Patil, S., Chauhan, V., Li, X.M., Ji, L., Brown, T., Malik, M., Elevated immune response in the brain of autistic patients. *J. Neuroimmunol*, 2009, 207, págs. 111-116.

18. Vargas, D.L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A.W., Pardo, C.A. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann. Neurol*, 2005, 57, págs. 67-81.

19. Lehtimäki, K.A., Keränen, T., Palmio J., Mäkinen, R., Hurme, M., Honkaniemi, J., et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta Neurológica Scandinavica*, 2007, 116 (4), págs. 226-230.

20. Ravizza, T., Vezzani, A. Status epilepticus induces time-dependent neuronal and astrocytic expression of IL-1 receptor tyrosine-1 in rat limbic system. *Neuroscience*, 2006, 137, págs. 301-308.

21. Wrona, D. Neural-immune interactions: An integrative view of the bidirectional relationship between the brain and immune systems. *Journal of Neuroimmunology*, 2006, 172, págs. 38-58.

22. Tracey, K.J., Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*, 2007, 117 (2), págs. 289-296.

23. Vezzani, A., Ravizza, T., Balsso, S., Aronica, E. Glia as a source of cytokines: implications for neuronal excitability and survival. *Epilepsia*, 2008, 49, págs. 24-32.

24. Allan SM, Tyrrell PJ, Rothwell NJ. Interleukin-1 and neuronal injury. *Nature Reviews Immunology*, 2005, 5 (8), págs. 629-640.

25. Vezzani, A., Granata, T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia*, 2005, 46, págs. 1724-1743.

26. Li, G., Bauer, S., Nowak, J., Norwood, B., Tackenberg, B., Rosenow, F., et al. Cytokines and epilepsy. *Seizure*, 2011, 20, págs. 249-256.

27. Carmel, W., Beiker, R., Morad, M. Nitric oxide and interleukin-6 levels in intellectual disability adults with epilepsy. *Res. Dev. Disabil.*, 2009, 30, págs. 567-571.

28. Peltola, J., Palmio, J., Krohonen, L., Suhonen, J., Miettinen, A., Hurme, M., Lindholm, D., Keränen, T., Interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist in cerebrospinal fluid from patients with recent tonic-clonic seizures. *Epilepsy Res*, 2000, 41, págs. 205-211.

29. Hulkkonen, J., Koskikallio, E., RAINESALO, S., Keränen, T., Hurme, M., Peltola, J. The balance of inhibitory and excitatory cytokines is differently regulated in vivo and in vitro among therapy resistant epilepsy patients. *Epilepsy Res*, 2004, 59, págs. 199-205.
30. Nowak, M., Bauer, S., Haag, A., Cepok, S., Todorova-Rudolph, A., Tackenberg, B., Norwood, B., et al. Interictal alterations of cytokines and leukocytes in patients with active epilepsy. *Brain Behav. Immun.* Octubre de 2010.
31. Uludag, I.F., Bilgin, S., Zorlu, Y., Tuna, G., Kikali, G. Interleukin-6, interleukin-1 beta and interleukin-1 receptor antagonist levels in epileptic seizures. *Seizure*, 2013, 22, págs. 457-461.
32. Ishikawa N, Kobayashi Y., Fujii Y., Kobayashi M. Increased interleukin 6 and high sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, generalized motor seizures. *Seizure*, 2015, 25, págs. 136-140.
33. Hanan A. Amer, Amany M Rabbah, Dalia M. Labib, Fama M. Taha, Enas H., Alsayyad. Interleukin-6 levels in temporal lobe versus extra-temporal lobe epilepsy. *Egipto : s.n., Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg.*, 2015, 52, págs. 45-50.