



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
LICENCIATURA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA BÁSICA

**Evaluación de marcadores inflamatorios en tejido cerebral  
de pacientes con Esclerosis Mesial Temporal y su relación  
con el control de la epilepsia**

**TESIS**

Que para obtener el título de  
**LICENCIADA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA BÁSICA**

**PRESENTA**

Adriana Paola Nebreda Corona

Tutora: Dra. Agnès Fleury

Ciudad Universitaria, Noviembre del 2006



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.

## **Agradecimientos**

Primero que nada quisiera agradecer a mis padres y a mi hermana que, a pesar de haber elegido un camino poco convencional para mi vida profesional siempre me apoyaron y han estado ahí, escuchándome hablar apasionadamente de mis clases, experimentos y demás neurocosas.

A mis primos, tía y abuelos que me quieren aunque no seya a ser el tipo de "doctor" que ellos querían.

A mis mejores amigos que nunca dudaron que lo lograría y me demostraban su amor con cada "te lo dije". Que estuvieron conmigo durante y después de cada tropiezo o mala decisión que tomara.

A mis compañeros de la carrera por ser tan raros como yo y me hicieron sentir que realmente pertenecía de este lado de la ciencia.

A los chicos de neuro que escucharon mis frustraciones y me hacían reír cuando más lo necesitaba.

A la Dra. Juanita y a Mariana que sin ellas este proyecto no hubiera sido posible.

## Índice

Introducción.....	1
Epidemiología.....	2
Incidencia.....	2
Prevalencia.....	3
Mortalidad.....	4
Etiología.....	5
Crisis epilépticas.....	7
Comorbilidad psiquiátrica.....	10
Síndromes epilépticos frecuentes: Epilepsia del Lóbulo Temporal.....	11
Esclerosis Mesial Temporal.....	14
Farmacoresistencia.....	16
Tratamiento quirúrgico de la epilepsia farmacoresistente.....	23
Evolución postquirúrgica.....	24
Complicaciones postquirúrgicas.....	25
Epilepsia y el sistema inmune.....	27
Evidencias del papel de la inflamación en la epilepsia.....	29
Inflamación.....	31
Citocinas.....	33
Justificación.....	36
Pregunta de investigación.....	36
Hipótesis.....	39
Objetivo general.....	40
Objetivos particulares.....	40

<b>Materiales y Métodos</b> .....	<b>41</b>
<b>Resultados</b> .....	<b>43</b>
Características generales de los pacientes.....	43
Citiocinas y características de la epilepsia prequirúrgica.....	44
Citiocinas y características de la epilepsia postquirúrgica.....	47
Citiocinas y características demográficas de los pacientes.....	49
Citiocinas y lateralización de la EMT.....	51
Factores demográficos y clínicos asociados con el pronóstico postquirúrgico de los pacientes.....	52
<b>Discusión</b> .....	<b>55</b>
<b>Conclusiones</b> .....	<b>61</b>
<b>Referencias</b> .....	<b>62</b>

## **Introducción**

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica de etiología diversa, caracterizado por una predisposición permanente para generar crisis epilépticas, que son resultado de descargas excesivas, sincrónicas y anormales en poblaciones neuronales. Dependiendo de la localización de las neuronas afectadas estas convulsiones pueden tener diversas manifestaciones clínicas, que van desde episodios breves de ausencia, trastornos del movimiento, de los sentidos (visión, audición, gusto) hasta convulsiones prolongadas y graves. Para que un paciente sea considerado epiléptico es necesario haya presentado al menos dos crisis espasmodicas por más de 24 horas, en ausencia de alguna lesión cerebral aguda. Además se excluyen las crisis que ocurren inmediatamente después de un daño cerebral agudo (infarto cerebral, traumatismo craneoencefálico, trastorno metabólico, infección, etc).

La epilepsia va más allá de un desbalance entre los mecanismos de excitación e inhibición en las neuronas. Esta enfermedad involucra muchos factores incluyendo factores físicos (anomalías estructurales), químicos (sustancias tóxicas), biológicos (fiebre e infecciones) o genéticos (polimorfismos en receptores y canales iónicos). La epilepsia cuenta con alteraciones a nivel molecular, celular, red neuronal y a nivel del órgano entero.

En los últimos años se han estudiado ampliamente los mecanismos inmunológicos relacionados con la epilepsia, sobre todo los procesos relacionados con la inflamación y se ha demostrado su contribución tanto en la epileptogénesis como el establecimiento del síndrome epiléptico.

## Epidemiología

La epilepsia afecta a personas de todo el mundo sin importar su edad, raza o nivel social. Actualmente existen cerca de 50 millones de personas con este padecimiento, de las cuales cerca del 80% viven en países en vías de desarrollo, donde aproximadamente tres cuartas partes de los afectados no recibe el tratamiento que necesitan (Figura 1).



Figura 1. Número de personas con epilepsia al 2005 (Prilipko-L, 2005).

### Incidencia

La incidencia de la epilepsia varía de 24 a 53 por cada 100,000 personas al año, pero en países en vías de desarrollo es considerablemente mayor, dos o incluso tres veces la incidencia reportada en países industrializados (Banerjee PPI & Hauser WA, 2008).

Este padecimiento afecta a personas de todas las edades, pero contrario a la creencia popular, esta enfermedad se presenta principalmente en los extremos de la vida (Banerjee & Hauser 2007) esto ocurre en países desarrollados mostrando una alta tasa de incidencia en infantes de menos de 1 año (100/100,000) la cual desciende alrededor de los 20 años y permanece baja

(20/100,000) hasta los 60 años. Posteriormente sufre un aumento a los 80 años (175/100,000) (Hesdorffer DC., et al. 2011).

En el caso de los países en vías de desarrollo la distribución de la incidencia en la población es muy distinta, ya que muestra un aumento en el número de casos en el grupo de adultos jóvenes, el cual corresponde al 76% de los casos totales (Bianerjes PN & Hauser WA. 2008).

Varios estudios muestran que los hombres tienen mayor riesgo de sufrir convulsiones no provocadas y epilepsia que las mujeres, aunque en la mayoría de estos estudios la diferencia entre géneros no es estadísticamente significativa (Bianerjes PN & Hauser WA. 2008).

### **Prevalencia**



Figura 2. Promedio de personas con epilepsia por cada 1000 habitantes en las regiones de la OMS y en el mundo (N=105 países) (Priligo L. 2005).

La prevalencia de la epilepsia en distintas poblaciones puede variar de 2.7 a más de 40 por cada 1,000 habitantes (Figura 2) (Bianerjes PN & Hauser WA. 2008). La mediana estimada de la prevalencia en países desarrollados es de 5.8 por cada 1,000 habitantes; para los países en vías de desarrollo en zonas rurales es de 15.4 y en zonas urbanas de 10.3 por cada 1,000 habitantes (Figugi AK, et al. 2010).



En diversas regiones de América Latina la prevalencia es 17.8 por cada 1,000 habitantes (Burneo JG et al, 2005), aproximadamente el doble del promedio en América del Norte y Europa (10.1/1,000). Se cree que esto se debe a un alto riesgo de daño cerebral por infecciones y a un deficiente cuidado perinatal (Meinardi H et al 2001).

En México, la prevalencia de la epilepsia es de entre 10 y 20 personas por cada 1,000 habitantes, tanto en población urbana, suburbana y rural. Esta enfermedad afecta a más de un millón de mexicanos, en particular a la población infantil (Hernández-Vanegas LE & Martínez-Juárez IE 2014).

### **Mortalidad**

El riesgo de muerte en una persona con epilepsia es mayor que el de la población-en-general, pero la mortalidad depende de la etiología diversa de esta enfermedad. Algunos estudios indican que la tasa de mortalidad se incrementa en los primeros años posteriores al diagnóstico en pacientes con epilepsia refractaria o con alguna comorbilidad psiquiátrica, en el caso de los suicidios (Héris N et al. 2007). Las muertes relacionadas con la epilepsia son más frecuentes en personas que viven en pobreza (Devinsky D, et al. 2016).

Las muertes se pueden deber a la epilepsia per se (traumatismo accidental, ahogamiento, estado epiléptico, etc.), a la patología responsable de la epilepsia (Héris N et al. 2007), o incluso a los efectos secundarios relacionados con la terapia anticonvulsiva. Algunas de estas causas directamente relacionadas con la epilepsia son muerte súbita, inesperada en epilepsia (SUDEP por sus siglas en inglés), estado epiléptico, suicidio y accidentes (Langan Y 2000).

La muerte súbita, inesperada en epilepsia es el tipo de muerte más frecuente en pacientes con epilepsia farmacoresistente y excluye los casos relacionados con ahogamiento y traumatismo. El mecanismo por el cual sucede aún se desconoce (Langan Y 2000).

## **Etiología**

La correcta clasificación de los síndromes epilépticos es crucial para determinar el tratamiento adecuado y llegar a la remisión. Un síndrome epiléptico se puede definir como un conjunto de signos y síntomas que definen un tipo único de epilepsia (Rutkowski LA & Shih JJ 2011).

Por su etiología las epilepsias se pueden clasificar como (Jiang et al 2010):

1. Causa estructural o metabólica (antes conocida como sintomática): se refiere al grupo de epilepsias secundarias a lesiones estructurales o metabólicas, es decir, las que son adquiridas o se pueden asociar con anomalías estructurales del cerebro.
2. Causa genética (antes conocida como idiopática): son las que tienen o se presume que tienen algún componente genético.
3. Causa desconocida (antes conocida como criptogénica): son las epilepsias en las que se desconoce su origen (Hernández-Varegas LE & Martínez-Juárez E 2014).

Existen factores ambientales, genéticos, patológicos y fisiológicos que pueden participar en la aparición de convulsiones y el establecimiento de la epilepsia.

Las infecciones del sistema nervioso central parecen ser una de las causas más frecuentes de epilepsia (Annegers JF 1995). En el caso de los países latinoamericanos se pueden mencionar la neurocisticercosis, tripanosomiasis, malaria, toxoplasma e hidatidosis afectando a la población adulta, y en el caso de la población infantil a la meningitis bacteriana. Las infecciones víricas por herpes simple, citomegalovirus, parvovirus y VIH pueden conducir a encefalitis, que pueden causar convulsiones (Rubio et al 2011).

Los traumatismos craneoencefálicos también pueden ser de riesgo para generar epilepsia, dependiendo de la severidad del trauma; son más frecuentes en niños y ancianos que en adolescentes o adultos (Frey LC 2003).

Otros factores que pueden contribuir a la generación de crisis convulsivas y al posterior establecimiento de epilepsia son enfermedades cerebrovasculares, tumores, defectos congénitos, químicos exógenos (alcohol y drogas), enfermedades degenerativas, convulsiones febriles, esclerosis hipocámpal y parálisis cerebral (Přílipko I et al. 2005).

El 77% de los casos de epilepsia se inicia en la infancia, por lo que se le considera un trastorno de inicio temprano. Los factores prenatales y perinatales son más comunes en los países en vías de desarrollo debido a que los niños están más expuestos a lesiones por un pobre control, pre- y posnatal. Sólo por mencionar algunos ejemplos tenemos la hipoxia perinatal, prematuridad, traumatismo neonatal, entre otros. El 30% de los casos restantes corresponde a la epilepsia de origen tardío, manifestándose después de los 12 años (Rubio et al. 2011). Los traumatismos, enfermedades degenerativas e infecciones del sistema nervioso central son las causas de las epilepsias tardías (Suarzbequi R et al. 2009).

## **Crisis epilépticas**

La principal manifestación de la epilepsia son las crisis epilépticas. Una crisis epiléptica se puede definir como: una perturbación intermitente y espontánea de la conciencia, comportamiento, emoción, función motora o de sensación que resulta de descargas neuronales anormales, las cuales suceden sin provocación (Chadwick D 1994). La aparición de las convulsiones puede estar relacionada con una gran variedad de condiciones o enfermedades neurológicas como un infarto cerebral, sepsis, ingestión de fármacos o drogas, abstinencia de alcohol u otros sedantes, etc. Las manifestaciones clínicas de las convulsiones dependen del área cerebral afectada por la excitación neuronal.

Desde una perspectiva fisiológica más amplia se necesitan tres factores para que surjan crisis: 1) una población de neuronas patológicamente excitables; 2) un incremento en la actividad glutamatergica excitadora, a través de conexiones recurrentes para que se propague la descarga, y 3) disminución de la actividad de las proyecciones gabaérgicas e inhibitorias (Ropper AH & Samuels MA 2011).

Las crisis epilépticas pueden clasificarse en cuatro grupos: focales o parciales, generalizadas, no clasificadas y especiales (Cuadro 1).

Las crisis de origen focal (llamadas parciales) nacen en un área específica cerebral, llamada foco, en cualquier región de la corteza cerebral y pueden o no estar relacionadas con una lesión visible. Las crisis focales se dividen en dos grupos, dependiendo si hay o no alteración del estado de conciencia, denominadas compleja o simple respectivamente. Estas crisis pueden propagarse ya sea en el mismo hemisferio cerebral donde se generan o hacia el otro hemisferio convirtiéndose en bilaterales. Las crisis parciales que progresan hacia crisis generalizadas se denominan crisis secundariamente generalizadas.

Las crisis generalizadas comprenden a las convulsiones difusas o bilaterales desde el inicio, que suelen alterar aunque sea en forma pasajera

la conciencia, con o sin pérdida del tono muscular y por lo tanto de la postura. Estas pueden ser crisis de ausencia, crisis tónico-clónico generalizadas, crisis mioclónicas, crisis tónicas, crisis clónicas o crisis atónicas.

Cuadro 1. (Rubio et al. 2011)

Clasificación de las crisis epilépticas
1. Crisis parcial
a. crisis parcial simple
b. crisis parcial compleja
c. crisis parcial secundariamente generalizada
2. Crisis generalizada
a. crisis de ausencia
b. crisis mioclónicas
c. crisis clónicas
d. crisis tónicas
e. crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas
f. crisis atónicas
3. Crisis epilépticas indeterminadas (focales o generalizadas)
a. Con ambas, crisis focales y generalizadas
b. Con datos focales o generalizados equivocados
4. Síndromes especiales: repetitivas (status epilepticus), pueden ocurrir bajo ciertas circunstancias como eventos cíclicos (menstruación, ritmo circadiano), provocadas (alcohol, fatiga, etc.) o no tener algún desencadenante (crisis fortuitas).

Las crisis no clasificadas o indeterminadas no pueden ser integradas semiológicamente en una de las dos clasificaciones anteriores.

Las crisis especiales son las crisis epilépticas repetidas que ocurren en diversas circunstancias, ya sea de manera fortuita, cíclica (como las relacionadas con el ciclo menstrual o el ciclo sueño-vigilia), las provocadas y las crisis prolongadas o repetitivas (status epilepticus SE). De acuerdo al tipo de crisis, alrededor del 70% de los casos corresponden a crisis parciales o focales (CPICF), 20% a crisis generalizadas (CG) y 10% a crisis no clasificables (Rubio F et al. 2011).

La presencia de una crisis epiléptica no necesariamente conduce al diagnóstico de epilepsia, por ello, es muy importante determinar las causas asociadas a su aparición. Las crisis convulsivas o no convulsivas epilépticas deben de ser no provocadas, es decir que no deben de confundirse con aquellas crisis que se presentan en padecimientos agudos, por ejemplo en una encefalitis, un problema sistémico como hipertermia, o una agresión directa sobre el sistema nervioso central (SNC) como un traumatismo craneoencefálico, etc. (Rubio F. et al 2011).

Además de los síntomas físicos, los pacientes pueden presentar síntomas psicológico o de comportamiento como ansiedad, alteraciones del pensamiento, alucinaciones, síntomas disociativos, confusión y trastornos afectivos. Estos cambios en el comportamiento asociados con la epilepsia pueden estar relacionados directamente con la crisis convulsiva, el periodo interictal, como consecuencia de un estado crónico de la epilepsia o el uso de medicamentos antiepilépticos (Manchanda R 2002).

## Comorbilidad psiquiátrica

La presencia de algún trastorno psiquiátrico en pacientes con epilepsia es de entre el 20 al 50%. Los más comunes son los trastornos afectivos y entre ellos el más frecuente se encuentra la depresión. En los periodos periciales se puede manifestar como una sensación de miedo, angustia o irritabilidad. La depresión interictal presenta una fuerte relación con la epilepsia del lóbulo temporal y al parecer su presencia tiende a aumentar la duración de la epilepsia.

El riesgo de suicidio en epilépticos deprimidos es unas 5 veces superior al establecido para la población general. En la epilepsia del lóbulo temporal, este riesgo es hasta 25 veces superior al del resto de los trastornos afectivos.

La psicosis está presente en aproximadamente 7% de los pacientes y es caracterizada por alucinaciones, ideación delirante, trastornos de conducta, como fugas o actos violentos que pueden llegar hasta el homicidio.

Los pacientes con epilepsia pueden tener mayores niveles de ansiedad que la población general. Algunos autores indican que el aumento de la ansiedad en estos pacientes puede provocar un aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas (Amor A. & Vallejo J. 2010).

## Síndromes epilépticos frecuentes: Epilepsia del Lóbulo Temporal

El cerebro humano se divide en dos hemisferios (derecho e izquierdo), cada uno a su vez se divide en 4 lóbulos (Figura 3). En el lóbulo temporal se encuentran estructuras como el hipocampo y la amígdala, las cuales serán mencionadas a lo largo de este escrito.



La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es el tipo más común de epilepsia parcial o local, representando alrededor del 30-40% de los casos de epilepsia (Panayiotopoulos CP 2005). Típicamente las crisis son de tipo parcial simple o compleja. La patología de base puede ser variada incluyendo a la esclerosis hipocámpal, tumores gliales, desórdenes en la migración neuronal (displasia cortical) o lesiones vasculares, aunque en algunos casos no se identifica alguna anomalía estructural (Georgiadis I et al. 2013). Las convulsiones pueden generarse en uno o ambos lóbulos temporales y suelen iniciar con un aura caracterizada generalmente por síntomas viscerosensitivos (sensación epiléptica, trémula o una sensación de caer que asciende) o alucinaciones (Rubio F et al 2011).

El evento ictal, es decir la crisis epiléptica, usualmente está caracterizado por mirada ausente, pérdida de contacto con el ambiente, automatismos orofaríngeos o vocales, automatismos en manos, postura tónica o clónica en brazos, desviación de cabeza u ojos y distonía (Radzinski LA & Smith JJ 2011). Estos signos ictales son de utilidad para determinar la localización del foco epiléptico.



La ELT comúnmente inicia antes de los 10 años y al llegar a la adolescencia o adultez temprana puede convertirse en epilepsia refractaria. Las crisis recurrentes pueden causar daño a estructuras importantes dentro del lóbulo temporal como el hipocampo, resultando en la pérdida neuronal progresiva y persistencia de las crisis (Kahviainen R. et al. 1998).

En la gran mayoría de los pacientes que padece ELT se ha reportado la presencia de algún evento precipitante inicial, el cual se le asocia directamente con la epilepsia. Los eventos que son reportados con mayor frecuencia son crisis febriles, traumatismo craneoencefálico, hipoxia o infección intracraneal (Shukla G & Prasad AN 2012).

La epilepsia del lóbulo temporal con foco delimitado se puede dividir en (Engel J Jr. 1996a):

1. Genéticas: relacionadas con la edad, sin asociación con otra anomalía neurológica o patología estructural, usualmente son benignas (genes LGH, IL-1B, PDYH, ApoE, GABAR1, entre otros (Hwang S & Hirose S 2012)).

2. Metabólico-estructurales: resultan de un sustrato patológico cerebral específico

- asociada con Esclerosis Mesial Temporal, la cual es la anomalía estructural más común en la epilepsia humana y es el sustrato para el síndrome referido como ELT mesial

- asociada con lesiones específicas como tumores, cicatrices, malformaciones vasculares, quistes congénitos, así como displasias

3. Y las que tienen etiología desconocida.

En el 65% de los pacientes la etiología de la ELT se clasifica como desconocida o de origen genético. Al resto de los casos se les asocia alguna lesión cerebral como crisis febriles, estado epiléptico, infección del sistema nervioso central, traumatismo craneoencefálico, entre otras. Esta lesión se considera el

desencadenante del proceso de epileptogénesis que culmina con la aparición de crisis espontáneas (Mathern 1995).

Existen dos tipos de epilepsia del lóbulo temporal: la ELT-mesial involucra estructuras internas del lóbulo temporal y la ELT-lateral o neocortical involucra la porción externa del lóbulo temporal. El tipo más común de ELT es la mesial (Ho SS, et al 1996). Esta clasificación es de vital importancia cuando se somete al paciente a una cirugía de resección, ya que la evolución postquirúrgica así como las complicaciones varían dependiendo del tipo de ELT.

La ELT-mesial frecuentemente inicia en el hipocampo o en estructuras cercanas (80% de las crisis del lóbulo temporal) (Blumcke I et al. 1999). Diversas condiciones pueden generar este tipo de epilepsia, una de las más frecuentes es la Esclerosis Mesial Temporal, la cual es una de las principales causas de epilepsia intratable (Thom M, et al. 2016a).

## **Esclerosis Mesial Temporal**

La Esclerosis Mesial Temporal es el síndrome epiléptico focal más frecuente, probablemente supone el 20% de los pacientes con epilepsia y el 65% de los pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal (Blumcke I et al 2002).

Los términos Esclerosis del asta de Ammon, Esclerosis hipocámpal (EH) y Esclerosis Mesial Temporal (EMT) se usan de forma indistinta aunque el último también puede incluir a otras estructuras adyacentes como la corteza entorrinal, corteza piriforme y amígdala (Blumcke I et al. 1999).

La mayoría de los casos de EMT inician antes de los 20 años de edad (84%), estos pacientes comúnmente refieren haber padecido de crisis febriles en la infancia o niñez. La encefalitis límbica es considerada posible causa de EMT-EH en los pacientes que inician con la presentación de convulsiones a edad adulta (Blum/CG et al. 2007).

La etiología de la EMT es desconocida aunque existen teorías basadas en análisis de los pacientes. Un número limitado de casos la relaciona con algún defecto genético (Cendes et al 1998). Su patogénesis podría involucrar una combinación de cambios en el desarrollo, metabolismo o algún tipo de lesión. La mayoría de los casos se cree que es debido a un insulto crítico, llamado también factor precipitante inicial. Estos eventos pueden ser convulsiones (crisis febriles o estado epiléptico), o no convulsivos (hipoxia, trauma, inflamación intracraneal), seguidos de un periodo de latencia previo al desencadenamiento de las convulsiones habituales. Y en el resto de los casos se le asocia con la presencia de anomalías hipocámpales preexistentes como defectos en el desarrollo (Engel J Jr 1996a, Blum CG et al 2007).

Los procesos esenciales para el desarrollo del hipocampo, como la sinaptogénesis, neurogénesis, expresión de receptores a neurotransmisores, ocurren durante el periodo postnatal. Por lo que cualquier evento patológico

que ocurrieron en este periodo podría afectar severamente su desarrollo (Blumcke I et al 1999).

Los estudios en tejido humano sólo nos pueden mostrar una etapa tardía de la epilepsia del lóbulo temporal, por lo que no se puede determinar si los hallazgos histopatológicos asociados a la esclerosis hipocampal representan el sustrato para el posterior desarrollo de la ELT o son consecuencia de las convulsiones recurrentes (Majumdar M et al. 2007). Las crisis epilépticas pueden producir daño y promover la excitotoxicidad de las células. De igual manera que la reorganización de las células en el hipocampo puede predisponer a la generación de convulsiones al aumentar la excitabilidad o las descargas sincrónicas (Malmgren K. & Thom M 2012).

En la mayoría de los pacientes con EMT se pudieron identificar 3 periodos en el desarrollo de la enfermedad:

1: La presencia de una lesión precipitante inicial antes de los 4 años, como crisis febriles, lesión de cabeza, meningitis.

2: Después de un periodo de latencia de 5 a 10 años los pacientes presentan crisis parciales complejas espontáneas entre los 9 y 11 años.

3: La edad promedio a la cual los pacientes se sometieron a cirugía es de 30 años con un promedio de 23 años de evolución de la enfermedad.

Ambos géneros son afectados de igual manera y raramente se reporta la asociación de factores genéticos con el desarrollo de EMT (Blumcke I et al. 2002).

En investigaciones neuropatológicas realizadas en muestras obtenidas de cirugía o de autopsias se han descrito distintos patrones de muerte neuronal dentro del hipocampo y de las estructuras adyacentes en el lóbulo temporal. Las diferencias entre estos patrones pueden ser determinadas por la duración de la epilepsia, la edad de inicio, la presencia de eventos precipitantes, etc (Blumcke I et al. 2013).

La EMT está caracterizada por pérdida neuronal en las áreas CA1 (sector de Sommer) CA3 y CA4 (filas) del hipocampo (Figura 4) y la presencia de gliosis reactiva. Algunos pacientes muestran también dispersión de las células granulares del giro dentado, daño celular en la corteza entorrinal y amígdala (Blumcke I et al. 2002).

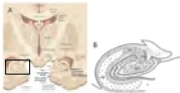


Figura 4. A. Corte coronal del cerebro, mostrando la localización de diversas estructuras, incluyendo a los hipocampos (Rubin M & Seltzer JH 2008). B. Esquema de la estructura del hipocampo derecho mostrando las regiones CA1-CA4 del cuerno de Amón (Duvessoy H 2013).

Existen subtipos de EMT; el tipo 1, también conocida como clásica o total, se caracteriza por pérdida neuronal principalmente en CA1, aunque las demás áreas del cuerno de Ammon se ven afectadas. La zona de CA2 se encuentra relativamente preservada, por ello se le denomina como sector resistente. Las células granulares del giro dentado también presentan pérdida neuronal (50-60%). Es el tipo de esclerosis más común, presentándose en 60-80% de los casos. En la esclerosis tipo 2 la pérdida neuronal es predominante en la región de CA1, afectando cerca del 80% de sus células. Las demás regiones muestran poca pérdida neuronal. En la región del giro dentado normalmente se aprecia dispersión celular, con poca o nula muerte neuronal. Este patrón es poco

común y afecta sólo al 5-10% de los pacientes. La esclerosis de tipo 3 es la menos común de las tres, afectando a tan sólo el 4-7% de los pacientes. Se caracteriza por pérdida neuronal en la región de CA4 y el giro dentado, las demás regiones son afectadas levemente. Este patrón está asociado con la presencia de otro tipo de lesiones y con el pronóstico quirúrgico menos favorable de los demás subtipos (Blumcke I et al. 2013).

En la región del giro dentado se detectan anomalías en la citoarquitectura, así como neurogénesis postnatal asociada a convulsiones y dispersión de las células granulares. La presencia de dispersión podría indicar una alteración de la migración preexistente en el hipocampo que podría predisponer a la característica pérdida celular y reorganización neuronal (Thom M et al. 2009). Existe una hipótesis que la aparición temprana de convulsiones induce cambios en la estructura del hipocampo, principalmente en el giro dentado, y estos cambios pueden contribuir al desarrollo y establecimiento de la epilepsia (Blumcke I et al. 2002), la cual es apoyada por estudios en animales (Engel J Jr. 1996a). Por otro lado algunos autores sugieren que la presencia de algún evento perinatal o postnatal, que podría ser el desencadenante de la dispersión de las células granulares y el posterior establecimiento de la epilepsia (Lurton D. et al. 1997).

La mayoría de los pacientes muestra pérdida neuronal en otras áreas del lóbulo temporal mesial como la corteza entorrinal o el núcleo lateral de la amígdala (Blumcke I et al. 1999). Algunos pacientes con ELT mesial tiene otra lesión además de la esclerosis (tumor, displasia cortical, cavernoma), sugiriendo que la esclerosis podría ser secundaria a la otra lesión (Blumcke I et al. 1999). Existen otros estudios que no encontraron evidencia de pérdida hipocámpal secundaria a las convulsiones generadas por anomalías en otras regiones del cerebro cercano al lóbulo temporal. También hay estudios que sugieren que la mayoría de la pérdida neuronal precede al inicio de las crisis (Thom et al. 2010).

Como en cualquier otro tipo de lesión, en el cerebro también se liberan proteínas del sistema inmune como citocinas o quimocinas en respuesta al daño, las cuales pueden activar mecanismos relacionados con las convulsiones y el daño neuronal, así como plasticidad neuronal y reorganización sináptica (Vezzani A 2005).

Normalmente, los pacientes que sufren Esclerosis Mesial Temporal logran el control de sus crisis con ayuda de fármacos antiepilépticos. Entre el 30 y 70% de los casos los pacientes desarrollan farmacoresistencia (Rubio F et al 2011).

## **Farmacoresistencia**

La epilepsia refractaria o farmacoresistente corresponde a aquella en la que a pesar del uso de dos regímenes terapéuticos, apropiados y bien tolerados, en monoterapia o combinación, no se logra la libertad de crisis de forma sostenida (Kwan P & Brodie MJ. 2000).

Uno de cada cuatro pacientes con epilepsia desarrollará epilepsia farmacoresistente. Aproximadamente el 60% de las personas con epilepsia sufren de epilepsia parcial y, casi el 15% de estos sujetos sufrirá de epilepsia refractaria. El 70% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal refractaria a tratamiento farmacológico presenta EMT (Rubio F et al. 2011).

La selección del fármaco adecuado depende del síndrome epiléptico, por lo que en ocasiones, la efectividad de un fármaco puede ser afectada por a una mala clasificación en el síndrome y/o a la mala elección del tratamiento (Chapell R et al. 2003).

La resistencia a los fármacos aparece desde el comienzo de la epilepsia en la mayoría de los pacientes, en el resto de los pacientes surge durante el curso de la enfermedad, posterior a una buena respuesta a los medicamentos y en ocasiones los pacientes cursan por periodos libres de convulsiones. Estos escenarios nos hablan de que la refractariedad de la epilepsia se puede deber a la presencia de factores intrínsecos o constitutivos dentro del cerebro o a cambios adquiridos, relacionados con la epilepsia, que afectaron la respuesta hacia los fármacos o su eficacia, promoviendo la progresión de la epilepsia (Arroyo S et al. 2002).

Se han descrito numerosos aspectos que podrían contribuir al establecimiento de la farmacoresistencia. Estos incluyen el inicio temprano de las crisis, tipo de síndrome epiléptico y convulsiones (por ejemplo síndrome de Lennox-Gastaut, encéfalopatías mioclónicas), anomalías estructurales en el cerebro o lesiones (esclerosis hipocámpica, displasia cortical), canalopatías, algún tipo de respuesta autoinmune contra componentes dentro del cerebro (anticuerpos anti-



GAD), anticuerpos anti-GM1, anticuerpos anti-GluR3), alteraciones en la barrera hematoencefálica, alta frecuencia de convulsiones antes del inicio del tratamiento, entre otras (Regesta G & Tanganelli P. 1999). Las interacciones entre medicamentos y los aspectos genéticos propios de cada paciente, como polimorfismos de genes específicos, también pueden influir en el establecimiento de la farmacoresistencia (Pat S & Alexopoulos A. 2010).

La epilepsia refractaria aumenta el riesgo de muerte prematura entre 2 y 10 veces en comparación con la población general por las convulsiones y los medicamentos (Chapel R et al. 2003), predispone a múltiples comorbilidades psiquiátricas, aislamiento social, desempleo y en general, una reducción significativa de la calidad de vida. Existe evidencia que la farmacoresistencia puede ser progresiva, que de ser controlada en etapas tempranas se podría evitar la aparición de las terribles secuelas. Aún no se ha identificado algún marcador molecular que les permita a los médicos reconocer a este tipo de pacientes en etapas tempranas (Aroyo S et al. 2002).

En un estudio realizado en el 2007 se demostró que el número de crisis (> 10) antes del inicio de los fármacos antiepilépticos, la historia familiar de epilepsia, el antecedente de crisis febriles, el traumatismo craneoencefálico como causa de la epilepsia, el consumo de drogas y alguna comorbilidad psiquiátrica (especialmente la depresión), eran los principales predictores de farmacoresistencia en epilepsia (Hirata N et al 2007).

Para poder tratar de explicar la farmacoresistencia es necesario pensar que es una condición resultado de múltiples interacciones neurobiológicas, que incluyen variables relacionadas con la enfermedad, con los medicamentos y diversos aspectos propios de cada paciente (Kwan P & Brodie MJ. 2003).

Desde el punto de vista molecular se pueden mencionar distintas hipótesis. Entre otras la de los transportadores de fármacos, la hipótesis del sitio de acción alterado y la hipótesis que apoya la idea de que los medicamentos

sólomente previenen las crisis epilépticas y no actúan sobre el proceso fisiopatológico base (Locher W. 2005).

La hipótesis de los transportadores plantea la posibilidad que exista una sobreexpresión de transportadores de medicamentos en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, en los astrocitos y en las neuronas. Las células que conforman la barrera hematoencefálica restringen el paso de moléculas desde la luz de los vasos sanguíneos hacia el parénquima cerebral, impidiéndoles interactuar con las neuronas. Estos transportadores devuelven a los medicamentos hacia el torrente sanguíneo para evitar efectos adversos y complicaciones derivadas de la toxicidad de los fármacos. En el caso de los pacientes con epilepsia existe un gran número de estos transportadores que actúan sobre los medicamentos antiepilépticos. Esta sobreexpresión puede ser adquirida, como consecuencia de las crisis epilépticas, o constitutiva, y reduce la efectividad de los medicamentos, al disminuir su difusión hacia el parénquima cerebral. Los transportadores descritos más ampliamente con esta función son las proteínas de multiresistencia a medicamentos (MRP) y la glicoproteína P (Locher W. 2005). Existe la posibilidad que la efectividad de los medicamentos se vea afectada no sólo en el transporte, sino también en su metabolismo (Scheidt D & Löcher W. 2005).

La hipótesis del sitio de acción alterado plantea la posibilidad de que existan alteraciones en el sitio de acción de los fármacos antiepilépticos, las cuales reducen su efectividad. Esta hipótesis se sustentó en el descubrimiento de polimorfismos genéticos que alteran la conformación de canales iónicos o de receptores postsinápticos, disminuyendo el efecto de los medicamentos que actúan sobre ellos (Remy S & Beck H. 2006).

La última hipótesis plantea que los fármacos antiepilépticos no actúan sobre la patología de base, como la disfunción mitocondrial, anticuerpos contra canales iónicos y receptores, estrés oxidativo, por dar unos ejemplos, sino que únicamente se encargan de controlar las crisis epilépticas (Margineanu D & Klitgaard H. 2006).

Muchos tipos de epilepsia, en especial la ELT, son asociados con alteraciones en la morfología y función de los circuitos neurales, que podría no responder a los tratamientos anticonvulsivos (Elger CE, 2003).

Ninguna de las hipótesis tomadas de manera aislada puede explicar el fenómeno de la farmacoresistencia, por lo que se debe considerar que estas hipótesis podrían actuar en conjunto para explicar los síntomas que presentan los pacientes. Por otro lado, estas hipótesis, aun actuando en conjunto no explican del todo algunas patologías que son comúnmente asociadas con la epilepsia refractaria, como la esclerosis hipocámpal o la displasia cortical. Además de que recientemente se le ha dado más importancia a la contribución del sistema inmune en numerosas enfermedades neurológicas.

A pesar de que un alto porcentaje de pacientes (70%) responde al tratamiento farmacológico, para los pacientes con epilepsia refractaria existen otras alternativas que han mostrado efectividad en el control de crisis epilépticas. En este trabajo sólo nos enfocaremos en el tratamiento quirúrgico.

## **Tratamiento quirúrgico de la epilepsia farmacorresistente**

Aproximadamente el 60% de los pacientes con epilepsia presentan crisis locales o parciales. En este tipo de crisis se puede delimitar la zona epileptogénica que podrá ser posteriormente reseccionada. La mayoría de las crisis parciales son generadas en el lóbulo temporal. La epilepsia del lóbulo temporal mesial es el tipo más común de epilepsia focal (Rubio F et al 2011, Hernández-Yañega LE & Martínez-Juárez E 2014).

En la actualidad el 70-80% de las cirugías de epilepsias en el mundo corresponden a cirugía de lóbulo temporal, ya que es el tipo de epilepsia más común y la que presenta refractariedad más frecuentemente. Esta cirugía intenta eliminar las crisis al remover el foco epileptogénico responsable de generarlas. El tratamiento quirúrgico ha mostrado superioridad al compararlo contra los fármacos antiepilepticos en casos de EMT farmacorresistente (Rubio F et al 2011).

El tratamiento quirúrgico otorga libertad de crisis a los dos años de la cirugía en el 60-80% de los pacientes con ELT farmacorresistente (Wiebe S et al 2001). En periodos más largos de evaluación no se han presentado resultados tan favorables ya que algunos de los pacientes vuelven a presentar convulsiones (Maiter MP et al 2013). Estos resultados apoyan la idea de que la ELT es una condición heterogénea que no sólo involucra las conexiones neuronales directamente afectadas por las descargas anormales, sino también comunicaciones con otras regiones del cerebro (Blumcke I, et al. 2013).

Mundialmente se utilizan dos escalas para evaluar la evolución postquirúrgica de los pacientes sometidos a cirugía por epilepsia. En el caso de la evaluación a un año de la cirugía se utiliza la clasificación postquirúrgica de Engel (Tabla 1) y para realizar una evaluación a dos años de la cirugía se utiliza la escala de LAE (Tabla 2).

## Evolución postquirúrgica

Tabla 1. Clasificación postquirúrgica de Engel (evaluación a un año)

Clasificación	Definición
<b>Clase I</b>  Libre de crisis	A: Sin crisis desde la cirugía  B: Tan sólo crisis parciales simples no incapacitantes desde la cirugía  C: Algunas crisis incapacitantes después de la cirugía, pero al menos dos años sin crisis incapacitantes desde la cirugía  D: Crisis con actividad convulsiva tan sólo al retirar la medicación
<b>Clase II</b>  Crisis incapacitantes infrecuentes	A: Inicialmente sin crisis pero ahora tiene crisis infrecuentes  B: Crisis infrecuentes desde la cirugía  C: Crisis incapacitantes inicialmente, pero infrecuentes en los dos últimos años  D: Tan sólo crisis nocturnas
<b>Clase III</b>  Mejoría significativa ("la cirugía merece la pena")	A: Reducción significativa de crisis (>60% respecto a situación basal)  B: Intervalos prolongados libres de crisis por un tiempo superior a la mitad del periodo de seguimiento pero no superior a dos años
<b>Clase IV</b>  No mejoría significativa ("la cirugía no merece la pena")	A: Reducción significativa de crisis (entre 50-60%)  B: No se aprecia mejoría (reducción < 50%)  C: Empeoramiento de crisis

Modificado de Engel et al, 1983.

Tabla 2. Clasificación postquirúrgica de la LAG (evaluación a 2 años)

Clasificación	Resultados
1	No crisis ni auras
2	Sólo auras
3	1-3 días con crisis al año +/- auras
4	De 4 días con crisis al año a una reducción del 50% de los días con crisis +/- auras
5	De menos de una reducción del 50% de los días con crisis a un aumento del 100% de los días con crisis +/- auras
6	Aumento de más de un 100% de los días con crisis +/- auras

En los apartados 4-6 la reducción o aumento de los días con crisis se deben comparar con la situación basal previa a la cirugía que corresponde al número de días con crisis durante los 12 meses antes de la cirugía. Modificado de Wieser HG et al, 2001.

Las crisis parciales frecuentemente tienen una causa específica (dysplasias corticales o tumores), lesiones que pueden tener intrínsecamente un potencial epileptogénico, pero la descarga eléctrica también puede provenir de la corteza cerebral adyacente, de la lesión misma o ambas (Valencia-Calderín C & Falip-Centelles M. 2011)

La resección de la zona epileptogénica (ZE) está indicada en crisis parciales o focales, en las cuales hay una ZE única. La ZE debe estar localizada en una región cuya resección no tenga como consecuencia un déficit neurológico y/o neuropsicológico que genere incapacidad. Las crisis deben ser frecuentes y severas, al punto de alterar la vida cotidiana del paciente y tener una evolución suficientemente larga (Rubio F et al. 2011).

#### **Complicaciones postquirúrgicas**

La cirugía de epilepsia, como la mayoría de las cirugías, puede llegar a tener complicaciones a corto y largo plazo como hemiparesia (debilidad en el lado izquierdo o derecho del cuerpo), infección, deficiencias en el lenguaje y

defectos en el campo visual. Se ha reportado que aproximadamente el 2% de los pacientes presentan complicaciones serias después de la cirugía (Salanova V et al. 2002, Kim SK et al 2008, Chapel R et al. 2003).

Las infecciones que se presentan en el periodo postoperatorio pueden ser superficiales de la herida o meningitis, presentándose entre el 1 y 4.7% de los casos (Georgiadis et al. 2013, Salanova V et al. 2002).

La tasa de mortalidad asociada con la cirugía es baja, reportes indican que llega a un 0.1% (Health Quality Ontario 2012).

Otro tipo de complicaciones postquirúrgicas incluyen las de carácter psiquiátrico, cognitivo o de comportamiento. Una de las más importantes es la presencia de depresión, la cual se detectó entre el 4 y 24 por ciento de los pacientes que se sometieron a cirugía (Chapel R et al. 2003, Salanova V et al. 2002). La mayoría de los casos fueron de novo, en el resto la depresión empeoró después de la cirugía (Paylor AG et al 1994). Por otro lado entre 2 y 5% de los pacientes desarrolla psicosis después de la cirugía (Salanova V et al. 2002).

Las razones por las cuales algunos pacientes continúan presentando convulsiones después de la cirugía aún se desconocen.

## Epilepsia y el sistema inmune

En los últimos años han surgido cada vez más evidencias que revocan la idea de que el cerebro es un órgano "inmuno-privilegiado", dentro del cual los procesos inmunes no ocurren normalmente o están estrictamente regulados (Medawar PB 1988). Esta concepción está fundada en parte por la presencia de una barrera anatómica que limita el intercambio de elementos entre el cerebro y el resto del cuerpo, la barrera hematoencefálica.

En el año 2015 Louveau y colaboradores encontraron vasos meníngeos funcionales en el cerebro, los cuales son capaces de transportar fluido y células inmunes del líquido cefalorraquídeo hacia los nodulos linfáticos cervicales. Este nuevo descubrimiento abre una nueva ventana de investigación sobre la relación entre sistema inmune y el cerebro (Louveau A et al 2015).

Se ha demostrado que en diversas enfermedades neurológicas, como la Esclerosis múltiple, Alzheimer o Parkinson, existen elementos del sistema inmune que promueven el establecimiento o progresión de estas enfermedades (Amar S & Woodroffe M 2014).

El sistema inmune consta de diversos elementos y se puede dividir en innato y adaptativo. La respuesta inmune innata es activada generalmente cuando los receptores de reconocimiento de patrones (PRR por sus siglas en inglés) detectan la presencia de estructuras conservadas denominadas patrones moleculares asociados a patógenos, los cuales se encuentran en varios tipos de patógenos. De forma análoga, los patrones moleculares asociados a daño, que son ligandos endógenos, pueden activar a la respuesta inmune innata. Estas señales pueden generarse después de un daño como el ocurrido por isquemia, traumatismo o excitotoxicidad, e incluyen una gran gama de moléculas como ácidos nucleicos, proteínas de choque térmico, proteínas modificadas o mal plegadas, entre otras (Tang D et al. 2012). Al ser reconocidas por receptores específicos en las membranas de las células residentes del sistema nervioso, activan diversas vías de señalización



Incluyendo las involucradas en la producción de mediadores inmunes (Rigler KA et al 2014).

Los macrófagos residentes del cerebro, denominados microglia, también forman parte de la respuesta inmune innata al fagocitar y eliminar tanto patógenos como residuos celulares. En sitios donde se presentan neuronas dañadas o muertas se encuentran grandes agrupaciones de estas células. Al activarse son capaces de liberar factores, como el óxido nítrico, citocinas, especies reactivas de oxígeno, que contribuyen al daño neuronal. Las actividades realizadas por la microglia podrían tener efectos perjudiciales, desencadenando vías neurotóxicas que lleven a la degeneración (Chen ST et al. 2007).

La respuesta inmune adaptativa también tiene participación en distintas enfermedades neurológicas, incluyendo trastornos psiquiátricos. Por ejemplo, los linfocitos T son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica siguiendo gradientes de quimiocinas, liberadas como parte de la respuesta inmune innata (Wahle J et al. 2014). Los linfocitos T también participan en procesos fisiológicos como en el mantenimiento de la neurogénesis y habilidades espaciales (Ziv Y et al 2006).

En los últimos años ha surgido evidencia que demuestra que la participación del sistema inmune, así como la inflamación, tienen un papel importante en todas las fases de la epilepsia: evento precipitante, epileptogénesis, y la aparición de las convulsiones espontáneas recurrentes (Aarli JA 2006).

Numerosos reportes describen alteraciones inmunes en pacientes con epilepsia, la generación de epilepsia posterior a algún proceso infeccioso, incluso respuestas favorables de las convulsiones tratadas con agentes inmunomoduladores. De la misma manera, se ha descrito varios modelos experimentales tratando de dilucidar los mecanismos por los cuales se genera, establece y empeora un proceso epileptogénico.

Recientemente se han descrito varios mecanismos, como la invasión de células inmunes circulantes, producción de citocinas y activación de macrófagos

residentes (microglía) que han demostrado tener relación con la etiopatogenia de algunos tipos de epilepsia (Granata T et al 2012).

### **Evidencias del papel de la inflamación en la epilepsia**

En el caso de la encefalitis de Rasmussen se sugiere la base de esta enfermedad es de naturaleza inmune ya que tanto en modelos animales como en algunos pacientes se encontró un incremento en anticuerpos contra la subunidad 3 del receptor de glutamato (GluR3) (Rogers SW et al 1994). De igual manera se encontraron linfocitos T citotóxicos que estarían actuando contra las neuronas, lo que podría explicar la pérdida progresiva de tejido cerebral (Hernández-Vanegas LE & Martínez-Juárez E 2014).

Varios estudios clínicos demuestran niveles elevados de mediadores inflamatorios en suero y líquido cefalorraquídeo en pacientes epilépticos durante el periodo postictal (Aronica E & Crino P 2011, Sinha S et al. 2008).

En el caso de los pacientes con esclerosis hipocámpal se ha encontrado activación de la microglía en el tejido obtenido de la cirugía de tratamiento (Ravizza T et al. 2008), así como aumento en la expresión de citoquinas proinflamatorias comparados con pacientes sin esclerosis hipocámpal (Crespel A et al. 2002).

Se ha reportado que en algunos tipos de epilepsia el tratamiento con inmunomoduladores han demostrado tener eficacia en el control o reducción de las crisis (Marchi N et al. 2014). Como los pacientes con síndrome de West, que se ven beneficiados por el tratamiento esteroideo. En pacientes pediátricos, como en los casos del síndrome de Landau-Kleffner y la encefalitis de Rasmussen, es común el uso de glucocorticoides (Veczani A et al. 2011); así como la dexametasona sirve en los que padecen epilepsia refractaria (Marchi N et al. 2011).

Algunas condiciones relacionan convulsiones con eventos febriles. El estado epiléptico se presenta en niños aparentemente sanos, durante o posterior a un

episodio febril (Marchi N et al. 2014). Se cree que la etiología de estos síndromes está relacionada con la activación de la respuesta inmune periférica y la permeabilización de la barrera hematoencefálica, lo cual permite el paso de mediadores inflamatorios al cerebro, provocando las crisis epilépticas (Dubé C et al 2009).

Por otro lado, existen reportes que sugieren que algunos antiepilépticos podrían tener efectos antiinflamatorios (Baghi E & Stonon S. 2011), esto es de vital importancia si se pretende combinar estos medicamentos con el uso de fármacos antiinflamatorios complementarios. Por ejemplo, el ácido valproico ha sido relacionado con la inhibición del factor de transcripción NF- $\kappa$ B en líneas celulares. Este factor de transcripción regula la expresión de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  (Ichiyama T et al. 2000). En la tabla 3 se muestran algunos ejemplos de fármacos antiepilépticos y su efecto inmunomodulador.

Tabla 3. Fármacos antiepilépticos y su efecto inmunomodulador.

Fármaco	Mecanismo antiepiléptico	Efecto inmunomodulador	Referencia
Valproato	Inhibidor de la síntesis de GABA	Inhibición de NF- $\kappa$ B	Yoshida et al. 2000
Carbamazepina	Inhibidor de la síntesis de GABA	Inhibición de la síntesis de citoquinas proinflamatorias	Shimizu, K. et al. 2000 Nishida, T. et al. 2003
Etosuximida	Activa	Inhibidor	Baghi E. et al. 2011
Levetiracetam	Proteína de unión	Inhibidor	Baghi E. et al. 2011
Topiramato	Activa	Inhibición de citoquinas proinflamatorias	Hayashi et al. 2000
Acetazolamida	Inhibidor de la síntesis de GABA	Inhibidor	Baghi E. et al. 2011

Modificado de Marchi N et al. 2014

Recientemente la estimulación eléctrica del nervio vago ha sido utilizada para el tratamiento de epilepsias parciales resistentes a tratamiento con antiepilépticos. Consiste en un tipo de marcapasos que se implanta en el pecho del paciente y

envía una corriente eléctrica al nervio vago, modulando la actividad de macrófagos por medio del receptor de acetilcolina y reduciendo la inflamación sistémica. Este dispositivo ha mostrado eficacia en el control de las crisis además de presentar baja incidencia de efectos secundarios, sin que su mecanismo de acción sea completamente entendido (Blinnie CD 2000).

### **Inflamación**

La relación entre los procesos inflamatorios y la fisiopatología de la epilepsia ha recibido más atención en los últimos años. Algunos estudios sugieren que existe una activación de los sistemas inmune innato y adquirido, los cuales podrían contribuir al desarrollo y perpetuación de las convulsiones (Vezzani A. et al. 2011).

A pesar de que los principales efectores de las convulsiones son las neuronas, varios estudios en neurología experimental han revelado que la inflamación puede precipitar la aparición de convulsiones o mantener la actividad epiléptica (Vezzani A. et al. 2012, Ravizza T et al. 2011). De igual manera la inflamación puede ser inducida por la presencia de crisis recurrentes (Ravizza T et al. 2008) y ésta tiende a ser mayor cuando se asocia con daño celular (Vezzani A. 2005).

Existe la hipótesis que sugiere que un paciente epiléptico tiene un "cerebro epiléptico" que raramente produce síntomas. Este fenotipo es consecuencia de factores ya sea genéticos, moleculares o de desarrollo, mientras que la transición entre el estado interictal (periodo sin crisis) y el periodo ictal podría estar determinado por la influencia de cambios en el ambiente neuronal causados por la inflamación (Marchi H, et al. 2012).

Estos procesos inflamatorios generadores de convulsiones no se restringen únicamente a los ocurridos dentro del cerebro, reportes indican que algunos procesos de inflamación sistémica también pueden provocar descargas neuronales epiléptiformes, sobre todo cuando se pierde la estabilidad de la

barera hematoencefálica como en el caso de las crisis febriles (Heinemann U et al. 2012).

La inflamación es una respuesta fundamentalmente protectora diseñada para que un organismo elimine las causas de una lesión (invasores extraños), así como las consecuencias de la misma (tejidos necróticos o lesionados) (Kumar V et al. 2010). Esta respuesta está caracterizada por el reclutamiento de células del sistema inmune al sitio de lesión, la producción de diversos mediadores inflamatorios, así como de moléculas antiinflamatorias encargadas de limitar y resolver la inflamación.

La respuesta inflamatoria se puede dividir en dos: inflamación aguda e inflamación crónica (Kumar V et al. 2010).

La inflamación aguda se inicia de forma rápida y dura poco, está caracterizada por la exudación de líquido y proteínas plasmáticas (edema) y la migración de leucocitos, principalmente neutrófilos.

La inflamación crónica se caracteriza por la presencia de linfocitos y macrófagos, proliferación vascular, fibrosis y destrucción tisular.

El grado y extensión del proceso inflamatorio depende de la lesión inicial (infección, trauma, etc.), la actividad de las células locales y las acciones de las células del sistema inmune. Una respuesta inflamatoria exitosa es capaz de eliminar el agente que lo causó, como por ejemplo una infección viral, y promover la reparación del tejido dañado. Cuando una respuesta inflamatoria no es controlada eficientemente se puede generar daño al tejido circundante (Kumar V et al. 2010).

Todos los elementos que participan en un proceso inflamatorio pueden encontrarse directamente en el tejido afectado o estar circulando en la sangre. En el caso particular del cerebro también se ha descrito la participación de otras células, como la microglia y los astrocitos, que pueden ser activados en presencia de moléculas inflamatorias, así como células del sistema inmune que

normalmente no se encuentran en el cerebro, como linfocitos T, que pueden ser reclutados por la presencia de algún evento dafino (Vezzani A et al. 2011).

Las reacciones inflamatorias dentro del cerebro no sólo tienen consecuencias perjudiciales para el tejido, sino también pueden ser benéficas dependiendo del microambiente, los mediadores inflamatorios producidos, el tiempo de exposición del tejido a la inflamación, etc. (Vezzani A et al. 2005).

### **Citocinas**

Estudios experimentales y clínicos han encontrado que algunos mediadores inflamatorios, así como sus receptores se encuentran altamente expresados tanto en suero y líquido cefalorraquídeo como en el tejido epiléptico (de Vries EE et al. 2016).

Los principales mediadores de los procesos inflamatorios son las citocinas, moléculas pequeñas de origen proteico, encargadas de dirigir la respuesta inmune contra infecciones o daño (Kumar V et al. 2010). Los distintos tipos de células en el sistema nervioso son capaces de secretar citocinas y del mismo modo, poseen receptores sobre los cuales actúan. Dentro del sistema nervioso central, los principales productores de citocinas son los astrocitos y la microglía. Los astrocitos tienen diversas funciones como ayuda al metabolismo neuronal y conectividad, modulación de la señalización neuronal y tienen participación en procesos patofisiológicos. Las células de la microglía tienen distinto origen embrionario que el resto de las células dentro del sistema nervioso, éstas derivan de mesodermo y tienen funciones similares a las macrófagos del sistema inmune. Están encargadas de eliminar sustancias de desecho, virus, microorganismos y estructuras dañadas en el SNC (Vezzani A & Viviani B, 2015).

Algunas citocinas promueven mecanismos de inflamación por lo que se les denomina proinflamatorias, mientras que las encargadas de suprimir o limitar la actividad de las citocinas proinflamatorias se les llama antiinflamatorias.

Las citocinas proinflamatorias IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$  están involucradas en la respuesta inmune inicial y son capaces de reclutar células del sistema inmune hacia el sitio de lesión. IL-1 y TNF son inductores de moléculas de adhesión endotelial, esenciales para la adhesión de los leucocitos a la superficie endotelial, proceso previo a la migración de los leucocitos a los tejidos (Morzycki W et al. 1990). Estas citocinas se encuentran elevadas en modelos experimentales de epilepsia, en las regiones cerebrales donde se generan y propagan las crisis (Vezzani A et al. 2008).

La inflamación mediada por citocinas proinflamatorias inicia una cascada de productos génicos que usualmente no se generan en individuos sanos. Estas cascadas pueden ser generadas por infección, trauma, isquemia, toxinas, etc. Las células gliales son las principales productoras de citocinas durante la actividad epiléptica. Estas células pasan de un estado de reposo a uno de activación para actuar como células presentadoras de antígeno y también comienzan a secretar citocinas como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$  (Devinsky D et al. 2013).

Las neuronas cuentan con receptores específicos que reconocen estas moléculas e inician distintas vías de señalización. La presencia de citocinas dentro del cerebro no solo depende de sus células residentes, también existe contribución desde la periferia, la cual depende de la integridad de la barrera hematoencefálica (Vezzani A & Vitali B 2015).

En los pacientes con epilepsia refractaria se detecta un aumento del perfil proinflamatorio en plasma, sin detectar algún incremento en la producción de células monoclonales periféricas. Esto sugiere que la principal fuente de producción de las citocinas proinflamatorias es el cerebro (Hukkonen J et al. 2004).

La vía de señalización de IL-1 $\beta$  es reconocida como un factor que contribuye a la actividad convulsiva tanto en modelos experimentales como en tejido humano

(Vezzani A et al. 2011). La IL-1 $\beta$  también está involucrada en la síntesis de IL-6 y TNF- $\alpha$  (Rao RS et al. 2009).

En modelos experimentales de epilepsia se ha detectado un aumento en el mRNA de las citocinas IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  en hipocampo de ratas, después de la inducción de convulsiones (De Simoni MG et al. 2000). En tejido humano se encontró un aumento de la inmunoreactividad a IL-1 $\beta$  en pacientes con epilepsia comparados con controles (Ravizza T et al. 2008, Vezzani A & Granata T 2005).

Estudios experimentales indican que la IL-1 $\beta$  se encuentra aumentada en el cerebro después de un evento proconvulsivo. De igual manera, el bloqueo de la señalización mediada por esta citocina reduce y en ocasiones previene la aparición de convulsiones (De Simoni et al 2000, Vezzani A et al. 2002).

Existe evidencia que eventos que causan daño al SNC, como trauma, infarto cerebral, infección, crisis febriles, estado epiléptico, pueden ser factores de riesgo para desarrollar epilepsia e inflamación de larga duración. Los astrocitos pueden sobreexpresar citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  o IL-6, generando disfunciones neurológicas, así como el aumento de la susceptibilidad de padecer convulsiones (Akassoglou et al. 1997).

En un modelo epiléptico denominado "kindling" en amígdala, la administración de TNF- $\alpha$  prolongaba las descargas epiléptogénicas y la posterior inyección intra-hipocámpal de la citocina antiinflamatoria IL-10 las reducía (Yu N et al. 2013)

La liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  puede alterar la transmisión sináptica, afectando directamente la excitabilidad neuronal y la generación de convulsiones, contribuyendo a la muerte neuronal, astrogliosis y daño a la barrera hematoencefálica. De forma inversa, la muerte neuronal puede promover el proceso inflamatorio (Alan SM & Rothwell NJ 2001, Vezzani A et al 2002). Estas citocinas pueden ser generadas directamente en el tejido nervioso o pueden provenir de la periferia. Modificaciones en estas citocinas o



en sus receptores están asociadas con la difusión neuronal, así como la excitabilidad de las redes neuronales (Pezzan A & Viziari B, 2015).

Los procesos inflamatorios normalmente se regulan a sí mismos cuando sus mediadores se degradan o dispersan. También porque los leucocitos tienen una vida corta en los tejidos y además por que se activan mecanismos antiinflamatorios. Las citocinas antiinflamatorias, como IL-4, IL-10, IL-13, TGF- $\beta$ , eliminan o limitan la intensidad de la cascada inflamatoria (Kumar et al. 2010).

El número de estudios sobre la contribución de las citocinas antiinflamatorias a la epilepsia, tanto en modelos experimentales como en pacientes es mucho menor comparado con el número de estudios enfocados en las citocinas proinflamatorias. En el hipocampo de pacientes con EMT se encontró una mayor cantidad de IL-10 comparado con los controles (Kan AA et al. 2012). En un estudio realizado en pacientes con crisis febriles se demostró que un polimorfismo en el gen de IL-10 puede conferir resistencia a este tipo de crisis. Se propone que esta citocina antiinflamatoria con propiedades antipiréticas podría disminuir la sensibilidad a las convulsiones (Ishizaki Y et al. 2009). En un modelo murino de inducción de hipocais la IL-10 tuvo un efecto protector al desarrollo de actividad epileptogénica (Levin SG & Godukhin OV 2007).

Por otro lado, la IL-4 también mostró estar aumentada en el suero y líquido cefalorraquídeo de los pacientes con epilepsia comparados con los controles (Sinha S et al. 2008).

La inflamación provocada por las convulsiones tiene una larga duración y puede permanecer varios días después de terminadas las convulsiones, indicando una falla en los mecanismos de control antiinflamatorio (De Simoni et al. 2006).

El balance entre estos dos tipos de citocinas puede determinar la evolución de una enfermedad, ya que cuando el proceso inflamatorio no puede ser limitado o resuelto ocurre una inflamación crónica que es capaz de dañar el tejido y, en el caso de la epilepsia está asociada con la generación de convulsiones (Dinarello CA, 2006).

Las células gliales en el sistema nervioso, además de producir citocinas pueden responder ante su presencia. Por ejemplo, la microglía puede ser activada hacia un fenotipo M1 en presencia de interferon- $\gamma$ , promoviendo la secreción de citocinas proinflamatorias. En el caso de la microglía activada por IL-4/IL-13, la lleva a una activación neuroprotectora, promoviendo la resolución de la inflamación y reparación de tejido (Dittusa R et al 2015).

Las citocinas tienen un papel importante en la comunicación intercelular, especialmente entre las células del sistema inmune. Dentro del cerebro pueden tener funciones que no están relacionadas con procesos del sistema inmune. En las neuronas pueden tener funciones fisiológicas sobre el crecimiento de neuronas, supervivencia neuronal, neurogénesis y transmisión sináptica (Arai GM 2014). Por otro lado, como está ampliamente descrito, estas citocinas podrían causar daños neuronales relacionados con enfermedades psiquiátricas, neurodegenerativas o epilepsia. Este comportamiento dual de las citocinas depende de muchos factores como la concentración, el microambiente donde se presentan, los receptores que activan, etc.

Los niveles de citocinas en la circulación periférica normalmente son muy bajas pero cuando ocurre alguna infección o daño pueden incrementarse. Como se podría esperar, la respuesta inflamatoria debería ser controlada para evitar el continuo daño a los tejidos circundantes a la lesión, pero en algunos casos esto no sucede. (Vezzani A & Viviani B 2015).

La modulación de los procesos inflamatorios involucrados en la progresión de esta enfermedad podría ayudar a prevenir o interrumpir el círculo vicioso que relaciona a la inflamación con la generación de convulsiones (Yang T et al. 2010).

En la actualidad no existen biomarcadores inflamatorios, que puedan ser detectados en suero o en líquido cefalorraquídeo con utilidad clínica para los pacientes con epilepsia focal refractaria crónica. Definir estos marcadores podría ayudar a clasificar correctamente a los pacientes para recibir

tratamientos antiinflamatorios o inmunomoduladores que mejoren su condición específica.

La identificación de marcadores inflamatorios en el tejido de pacientes que se someten a tratamiento quirúrgico que puedan determinar la posible evolución de la enfermedad y el control de las crisis epilépticas podría ser de utilidad para dilucidar el o los posibles mecanismos principales sobre los cuales enfocar la terapéutica postquirúrgica y mejorar el pronóstico de los pacientes.

### **Justificación**

Se sabe que la epilepsia se asocia con procesos inmunológicos e inflamatorios centrales sin que sus implicaciones clínicas sean completamente entendidas. Conocer si la presencia de marcadores pro y antiinflamatorios se correlaciona con la severidad de la epilepsia antes y después de la cirugía permitiría, además de aumentar los conocimientos, ayudar a determinar posibles tratamientos adicionales a la cirugía de resección en los pacientes con peor pronóstico.

### **Pregunta de investigación**

En el tejido cerebral de pacientes con epilepsia farmacoresistente secundaria a EMT ¿existe una relación entre la expresión de marcadores inflamatorios y la severidad pre y post-quirúrgica?

### **Hipótesis**

La alta expresión de marcadores proinflamatorios en el tejido cerebral de pacientes con epilepsia farmacoresistente secundaria a EMT es un factor de mal pronóstico de la respuesta a la cirugía de resección.

### **Objetivo general**

Evaluar el perfil de citocinas en tejido obtenido de pacientes con epilepsia refractaria secundaria a Esclerosis Mesial Temporal y relacionarla con la severidad de la epilepsia antes de la cirugía y con la recuperación postquirúrgica de estos pacientes.

### **Objetivos particulares**

- ▶ Evaluar la presencia de citocinas proinflamatorias en el tejido reseado de pacientes.
- ▶ Evaluar la presencia de citocinas antiinflamatorias en el tejido reseado de pacientes.
- ▶ Correlacionar los resultados del perfil de citocinas con la evaluación clínica de los pacientes antes de la cirugía.
- ▶ Correlacionar los resultados del perfil de citocinas con la evaluación clínica de los pacientes después de la cirugía.

## **Materiales y Métodos**

### *Pacientes*

En este estudio retrospectivo se evaluaron 14 pacientes, entre los 18 y 60 años de edad, que se sometieron a tratamiento quirúrgico para epilepsia refractaria secundaria a Esclerosis Mésial Temporal entre los años 2007 y 2013 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía INNN "Manuel Velasco Suárez". Todos los pacientes fueron diagnosticados con Esclerosis Mésial Temporal por medio de resonancia magnética. Los pacientes fueron evaluados por el Comité de Epilepsia del INNN para determinar si eran candidatos para la cirugía de resección y se les practicó la intervención por el mismo neurocirujano. Los procedimientos realizados a estos tejidos fueron aprobados por los comités científicos del Instituto y se obtuvo un consentimiento informado para cada paciente.

La información clínica fue recolectada de los expedientes clínicos, y los datos importantes fueron obtenidos en 4 tiempos distintos: prequirúrgico, 6, 12 y 24 meses después de la cirugía. Esta información incluye edad de inicio, presencia de eventos precipitantes (crisis febril, hipoxia neonatal, traumatismo craneoencefálico, etc), edad al momento de cirugía, duración de la epilepsia, tipo de crisis, frecuencia de crisis, presencia de crisis generalizadas, localización de la lesión, presencia de algún otro tipo de lesión y fármacos antiepileptícos administrados.

Se evaluó la evolución de los pacientes después de la cirugía (2 años) para determinar los que tuvieron mejor evolución y relacionarla con la expresión de los marcadores. Se utilizó la escala de ILAE para clasificar a los pacientes con buena evolución (ILAE 1, 2 y 3) y mala evolución (ILAE 4, 5 y 6). Cabe destacar que esta escala compara el estado prequirúrgico con el estado postquirúrgico de los pacientes. Se realizaron comparaciones de medias para analizar la expresión de las citoquinas en los distintos grupos (t de student para muestras

independientes), se realizaron correlaciones cuando las variables eran continuas y chi cuadrado/Fischer cuando las variables eran de tipo dicotómicas.

#### **Imunohistoquímica**

El tejido cerebral, corteza e hipocampo, obtenido de las cirugías de resección se colocó en formal por una semana y posterior al proceso de deshidratación fue embebido en parafina. Se realizaron cortes de 5µm por cada tejido y posteriormente fueron colocados en portaobjetos preestirados. Los cortes fueron evaluados por inmunohistoquímica para determinar la expresión de distintos marcadores de citoquinas proinflamatorias: IL-1β (Santa Cruz sc-32294), IL-6 (Santa Cruz sc-20343), TNF-α (Santa Cruz sc-1350) y antiinflamatorias: IL-4 (Biologend 500701), IL-10 (Biologend 506601). Todos los cortes fueron teñidos con hematoxilina. Las microfotografías fueron tomadas en un microscopio Zeiss AX10 con un aumento de 40x, utilizando el programa Zen Lite 2012 en una computadora HP Pavilion G4.

Las muestras no especificaban la región del hipocampo que se analizó, por lo que se hizo el conteo de neuronas positivas sin hacer distinción de la zona analizada exceptuando de la zona del giro dentado, la cual es visiblemente distinta. El corteo neuronal de hipocampo se dividió entonces en hipocampo y giro dentado. De cada paciente se contaron el total de neuronas positivas a los marcadores antes mencionados sobre el número total de neuronas observadas. Por cada marcador se evaluaron 2-3 cortes de tejido de 5µm y de cada corte se observaron entre 8 y 10 campos que comprendían un área de 210x280µm cada uno. En las regiones de corteza, al ser diferentes en cada paciente debido a que tienen focos epilépticos distintos y a que en algunas muestras no se especifica la zona de la corteza, se contaron las neuronas positivas de igual forma que en los hipocampos y se compararon entre ellas sin tomar en cuenta esta distinción de zonas.

## Resultados

### Características generales de los pacientes

En este estudio se incluyeron a 14 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal secundaria a Esclerosis Mesial Temporal. Nueve son del sexo femenino y 5 del sexo masculino. Todos los pacientes eran mayores de 18 años al momento de la cirugía (promedio: 34.3 a 10.31 años, rango 19-58 años) y tenían historia de epilepsia farmacocon resistente. La edad promedio de inicio de las crisis espontáneas fue de 6.8 años (a 7.05 años, rango 0-27 años), con una duración promedio de 27.6 años (a 8.46 años, rango 10-44 años). Las características clínicas de estos pacientes se encuentran descritas en la Tabla 4.

Tabla 4. Características de los pacientes

Paciente	Sexo	Edad al momento de la cirugía (Ox)	Edad de inicio de las crisis espontáneas	Duración de la epilepsia (años)	Etiología	Sexo	Lóbulo	Etiología	Epilepsia	Epilepsia	Epilepsia	
											Inicio	Fin
1	F	34	7	27	TCE	F	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
2	F	34	7	27	TCE	F	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
3	F	34	7	27	TCE	F	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
4	F	34	7	27	TCE	F	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
5	F	34	7	27	TCE	F	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
6	F	34	7	27	TCE	F	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
7	F	34	7	27	TCE	F	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
8	F	34	7	27	TCE	F	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
9	F	34	7	27	TCE	F	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
10	M	34	7	27	TCE	M	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
11	M	34	7	27	TCE	M	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
12	M	34	7	27	TCE	M	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
13	M	34	7	27	TCE	M	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B
14	M	34	7	27	TCE	M	Temporal	HT	CSF	CSF	CSF	B

La edad al momento de la cirugía (Ox), edad de inicio y duración de la epilepsia están descritos en años. F: femenino, M: masculino, TCE: traumatismo craneoencefálico, HN: hipoxia neonatal, CF: crisis febriles, ME: meningocelitis, TPM: topiramato, CBZ: carbamazepina, LTG: lamotrigina, VPA: valproato, CDP: clobazam, CLB: clonazepam, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbazepina, CPS: crisis parciales simples, CPC: crisis parciales complejas, CPC-SG: crisis parciales complejas secundariamente generalizadas, CCTCG: crisis tónico-clónicas generalizadas, B: buena evolución, M: mala evolución.



En nuestro estudio encontramos que el 50% de los pacientes (7 pacientes) no se encontraron libres de crisis a dos años de la cirugía. Tres de estos pacientes presentaban sólo auras o de 1 a 3 días de crisis al año (LAE 2 y 3), por lo que fueron clasificados como pacientes con buena evolución postquirúrgica. Los cuatro pacientes restantes fueron clasificados como mala evolución (score en la escala LAE de 4 y 5). Ninguno de los pacientes mostró un empeoramiento de su condición a los dos años de la cirugía (LAE 6). El total de pacientes clasificados con buena evolución fueron 10 y con mala evolución 4.

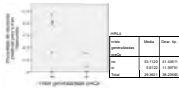
#### **Citocinas y características de la epilepsia prequirúrgica**

Los 4 parámetros que evaluamos en relación con las características de la epilepsia antes de la cirugía fueron: 1) la presencia de crisis generalizadas, 2) la frecuencia de las crisis, 3) la duración de la epilepsia antes del tratamiento quirúrgico y, 4) el tipo de fármacos antiepilépticos utilizado.

- 1- Diez de nuestros 14 pacientes presentaban crisis generalizadas antes de la cirugía. La expresión de la IL-4 en hipocampo fue significativamente más alta en los pacientes sin crisis generalizadas (53.1 a 41.4 vs 5.6 a 11.6,  $P=0.02$ ) (Figura 5).



**Fig. 5** Micrografías representativas de la expresión de IL-4 en hipocampo de pacientes sin (A) y con (B) crisis generalizadas. Barra de escala 50µm. 40x.

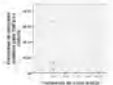


No encontramos asociación significativa entre la presencia de crisis generalizadas la expresión en corteza o en hipocampo de los otros marcadores evaluados (IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-10).

3- La frecuencia de las crisis antes de la cirugía varía en nuestros pacientes de 1 hasta 370 crisis al mes (27.93 a 70.31). Encontramos una correlación negativa significativa entre la expresión de TNF- $\alpha$  en corteza y la frecuencia de las crisis ( $R=-0.73$ ,  $P=0.01$ ), indicando que una mayor expresión de TNF- $\alpha$  en esta localización se asoció con una menor frecuencia de crisis (Figura 6).



Fig. 6 Micrografías representativas de la expresión de TNF- $\alpha$  en corteza de pacientes con menor (A) y mayor (B) frecuencia de crisis prequirúrgicas. Barra de escala: 50 $\mu$ m. 40x.



La evaluació de los otros marcadores (L-6, L-1β, L-4, L-50) no arrojó correlaciones significativas.

3- En relación con la duración de la epilepsia, ninguno de los marcadores evaluados presentó una correlación significativa. La expresión de la L-1β en córtex mostró un tendencia no significativa ( $R^2 = 0.53$ ;  $P= 0.09$ ), indicando una menor expresión a mayor duración de la epilepsia.

4- En relación con el tipo de fármacos antiepilépticos utilizado, la expresión de L-6 en las células piramidales de hipocampo se encontraba disminuida en los pacientes que utilizaron lamotrigina (8 pacientes) y este aumento fue significativo (con LTG:  $8.21 \pm 16.85$ , sin LTG  $42.13 \pm 38.53$ ;  $P=0.049$ ). No hubo otras asociaciones significativas considerando la utilización de los otros fármacos (CBZ, AVP, TPM)(figura 7).

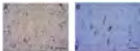
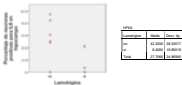


Fig. 7 Micrografías representativas de la expresión de IL-6 en hipocampo de pacientes con (A) y con (B) tratamiento de lamotrigina (LTI). Barra de escala 50µm, 40x.



### Citocinas y características de la epilepsia postquirúrgica

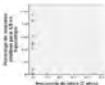
Las relaciones entre la expresión de las citocinas contempladas y dos parámetros fueron evaluadas: la frecuencia de las crisis después de la cirugía (a 6 meses, 1 y 2 años), y la comparación de la frecuencia de las crisis pre y postquirúrgicas, utilizando la escala internacionalmente reconocida de la IAE.

En relación con la frecuencia de las crisis después de la cirugía, la expresión de IL-6 en hipocampo mostró correlación negativa significativa con la frecuencia de crisis a 1 y dos años después de la cirugía ( $R = -0.596$ ,  $P = 0.024$  y  $R = -0.577$ ,  $P = 0.031$  respectivamente), indicando que un aumento de su expresión se

asociaba con una menor frecuencia de crisis. No se presentaron asociaciones significativas de los otros marcadores evaluados con este parámetro (figura 8).



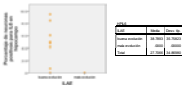
Fig. 8. Micrografías representativas de la expresión de IL-6 en hipocampo de pacientes con (A) y sin (B) buena evolución postquirúrgica. Barra de escala 50µm, 40x.



En relación con la mejoría después de la cirugía, considerando los scores obtenidos utilizando la escala LAE, encontramos que la IL-6 tenía mayor expresión en las neuronas piramidales del hipocampo en los pacientes que tuvieron una mejor evolución postquirúrgica a dos años (buena evolución: 38.79 a 35.75, mala evolución: 0 a 0,  $P=0.008$ ). La expresión de los otros marcadores (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10) no se asoció de manera significativa con los resultados de la escala LAE (figura 9).



Fig. 9 Micrografías representativas de la expresión de IL-6 en hipocampo de pacientes con buena (A) y mala (B) evolución. Barra de escala 50µm. *40x*.

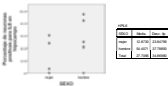


#### Citocinas y características demográficas de los pacientes.

En nuestro estudio encontramos una mayor expresión de IL-6 en el hipocampo de los pacientes de sexo masculino (Mujeres: 12.87 a 23.85, hombres: 45.41 a 37.79,  $P=0.028$ ) (Figura 10).



Fig. 10. Micrografías representativas de la expresión de IL-6 en tejidos sinoviales de pacientes masculinos (A) y femeninos (B). Barra de escala 50µm, 40x.

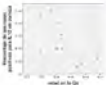


No hubo diferencias significativas entre sexos de los otros marcadores evaluados (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10).

En relación con la edad de los pacientes y la expresión de las citocinas, encontramos una correlación negativa significativa ( $R=-0.661$ ,  $P=0.027$ ) entre la edad al momento de la cirugía y la presencia de IL-1 $\beta$  en cartilago, indicadores de un mayor porcentaje de células positivas en pacientes jóvenes (Figura 11).



Fig. 11 Micrografías representativas de la expresión de IL-1 $\beta$  en corizas de pacientes con menor (A) y mayor (B) edad al momento de la cirugía. Escala de escala: 50 $\mu$ m.



No hubo correlaciones significativas entre edad y los otros marcadores evaluados (IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10).

#### Citocinas y lateralización de la EMT

No hubo correlaciones significativas entre la expresión de los marcadores inflamatorios (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-10) y la localización de la EMT. Solamente detectamos una tendencia a mayor expresión de IL-6 en corizas en caso de EMT derecha, sin alcanzar la significancia ( $P=0.078$ ).



## **Factores demográficos y clínicos asociados con el pronóstico postquirúrgico de los pacientes**

Además de la evaluación de la expresión de proteínas en el tejido obtenido de las cirugías de resección también se evaluaron diversos factores clínicos que podrían ser de utilidad para determinar la evolución de los pacientes después del tratamiento quirúrgico.

### **Evento precipitante**

Siete de los pacientes tenían historial de haber presentado un evento precipitante en la niñez ya sea crisis febriles, hipoxia neonatal, traumatismo craneoencefálico, meningoencefalitis, o alguna combinación de los anteriores. Cuatro de estos pacientes (57.1%) tuvieron una buena evolución postquirúrgica y 3 (42.9%) una mala evolución, sin que una relación significativa entre ambas variables (evento precipitante y evolución postquirúrgica) pueda identificarse ( $P=0.56$ ).

### **Crisis generalizadas**

En este estudio se evaluaron 14 pacientes de los cuales 7 que presentaron crisis generalizadas y 7 no. De los pacientes con crisis generalizadas 6 (85.7%) presentaron una buena evolución postquirúrgica y sólo uno (14.3%) no, sin que la relación entre la presencia de crisis generalizadas y la evolución postquirúrgica fuera significativa ( $P=0.56$ ).

### **Edad de inicio**

La edad promedio de inicio de la epilepsia en estos pacientes fue de 6.8 años (0-27 años.) En este estudio no encontramos relación entre la edad de inicio de la epilepsia con la evolución postquirúrgica ( $R=0.053$ ,  $P=0.841$ ).

### **Duración de la epilepsia**

La duración promedio de la epilepsia en estos pacientes fue de 27.6 años (12-44 años) y no hubo relación significativa entre esta variable y la escala LAE, evolución a dos años de la cirugía ( $R=0.476$ ,  $P=0.085$ ).

### **Edad al momento de la cirugía**

Los pacientes en este estudio tenían un promedio de 34.3 años (19-56 años) al momento de la cirugía. No encontramos correlación entre la edad al momento de la cirugía y la evaluación postquirúrgica ( $R=0.472$ ,  $P=0.088$ ).

### **Localización de la EMT**

Siete de nuestros pacientes padecían Esclerosis Mesial Temporal izquierda y 7 pacientes derecha. Cuatro (57.1%) de los pacientes con EMT izquierda presentaron buena evolución, 3 (42.9%) presentaron mala evolución. De los pacientes con EMT derecha 6 (85.7%) presentaron buena evolución y sólo uno (14.3%) mala evolución, sin encontrar una relación significativa entre la localización de EMT y la evolución postquirúrgica ( $P=0.56$ ).

### **Sexo**

En nuestro estudio se incluyeron 9 mujeres y 5 hombres. 6 mujeres (66.7%) presentaron buena evolución postquirúrgica y 3 (33.3%) no. Cuatro hombres (80%) presentaron buena evolución y uno (20%) no, sin que existiera relación significativa entre el sexo de los pacientes y la evolución postquirúrgica ( $P=1$ ).

### **Infección postquirúrgica**

En este estudio, 2 de los 14 pacientes presentaron infección postquirúrgica y fueron tratados con antibiótico. Estos pacientes mostraron un mal desenlace al no encontrarse libres de crisis en un periodo de dos años posteriores a la cirugía, aunque la relación no fue significativa ( $P=0.066$ ).

#### *Neurocisticercosis*

Cuatro de nuestros pacientes presentaron neurocisticercosis y presentaron mala evolución postquirúrgica pero la asociación entre ambas variables no fue significativa ( $P=0.25$ ).

## **Discusión**

Nuestro estudio, uno de los primeros de este tipo, tenía como objetivo evaluar la presencia de diferentes citocinas pro y antiinflamatorias en tejido cerebral de pacientes con epilepsia farmacoresistente y apreciar sus correlaciones con la severidad de la epilepsia antes de la cirugía y su evolución después del procedimiento.

La única citocina que fue encontrada relacionada con la frecuencia de las crisis antes de la cirugía fue TNF- $\alpha$ . Existió una correlación negativa entre la expresión de TNF- $\alpha$  en corteza y la frecuencia de crisis antes de la cirugía ( $R=0.728$   $P=0.011$ ), indicando un mayor porcentaje de células positivas a esta citocina en los pacientes con menor frecuencia de crisis.

TNF- $\alpha$  es una de las citocinas más estudiadas en el campo de la investigación biomédica, aunque sus funciones dentro del sistema nervioso central no son comprendidas en su totalidad. Puede tener efectos benéficos o perjudiciales dependiendo de su concentración, tiempo de exposición, las células blanco y el receptor activado (MacEwan DJ 2002, Rothwell NJ & Hopkins SJ 1998). Diferentes estudios reportan que TNF- $\alpha$  es aumentada en el SNC por distintos eventos como las convulsiones, isquemia, daño por traumatismo o excitotoxicidad (Vezzani A et al. 2002, De Simoni et al. 2000, Plata-Salaman CR et al. 2000) y se ha visto que contribuye a la pérdida neuronal (Barone et al., 1997, Sritam K & O’Callaghan JP 2007).

Es considerada como una de las principales citocinas proinflamatorias, y Teocchi et al. en el 2013 encontró que la expresión de esta citocina se encuentra elevada en el tejido hipocámpal resecado de pacientes con ELT asociada con esclerosis hipocámpal comparado con los controles (Teocchi MA et al. 2013).

Nuestros resultados fueron diferentes ya que en nuestro trabajo su presencia en corteza fue asociada con una menor frecuencia de las crisis epilépticas en los pacientes con EMT. Posiblemente eso se debe a sus propiedades

neuromoduladores, promoviendo cambios en la excitabilidad neuronal (Tancredi et al. 1992). En un modelo de epilepsia, la inyección intrahipocámpal de TNF- $\alpha$  recombinante murina fue capaz de inhibir las convulsiones en ratones (Balasso S et al. 2005). Se cree que esta inhibición de la excitabilidad neuronal se debe a que TNF- $\alpha$  modula las concentraciones de Ca<sup>2+</sup> (McLarnon JG et al. 2001).

Otra asociación encontrada con el estado prequirúrgico de los pacientes fue la mayor expresión de IL-6 en las neuronas piramidales de hipocampo en los pacientes sin crisis generalizadas antes de la cirugía ( $P=0.023$ ). Esta citocina, por sus características antiinflamatorias podría regular la severidad de las crisis ya que en otros estudios se han relacionado a las citocinas proinflamatorias con crisis más severas (Wang Y et al. 2015, Ishikawa N 2015). Reportes indican que la IL-6 está relacionada con la activación alternativa de microglía M2, la cual inicia mecanismos inhibitorios de la inflamación (Cherry JD et al. 2014). No existen reportes previos que determinen los niveles de IL-6 en tejido de pacientes con ELT.

En relación con la eficiencia de la cirugía, en este estudio encontramos un mayor porcentaje de neuronas piramidales de hipocampo positivas para IL-6 en los pacientes que presentaron buena evolución postquirúrgica a dos años (comparando con su estado prequirúrgico) y en los pacientes con menor frecuencia de crisis evaluada uno y dos años después de la cirugía. La IL-6 está relacionada con diversas patologías y se ha encontrado en niveles elevados en el líquido cefalorraquídeo, suero y plasma de pacientes después de las convulsiones o con crisis generalizadas y en tejido de pacientes epilépticos comparado con los controles (Pelto J et al. 1998, 2002, Linnatinen S et al. 2009, Yu H et al 2012, Quinto-Santos T et al. 2013, Wang Y et al 2015, Choi J et al. 2009). Así mismo, Lehtimäki (2007) encontró niveles elevados de IL-6 en plasma de pacientes con crisis generalizadas comparados con pacientes que sufrían de crisis parciales complejas.

La IL-6 es considerada como una de las citocinas proinflamatorias al estar relacionada con variadas condiciones patológicas como artritis reumatoide y sepsis. Más recientemente, se ha mostrado que puede también tener propiedades regenerativas y protectoras (Scheffer J et al. 2011). La vía antiinflamatoria involucra al receptor membranal IL-6R, que se encuentra en algunos tipos celulares, incluida la microglía. La vía proinflamatoria, asociada con neurodegeneración, involucra al receptor en su forma soluble, el cual puede actuar en varios tipos celulares por trans-señalización (Campbell L., et al. 2014). IL-6 además de su función en el sistema inmune, está involucrada en varios procesos fisiológicos dentro del sistema nervioso como la diferenciación de oligodendrocitos, regeneración de nervios periféricos, incluso actuar como factor neurotrófico (Rothaug M et al. 2010, Rose-John S 2015).

En las neuronas el receptor para IL-6 sólo se expresa de forma soluble, y es por medio de la trans-señalización que puede ejercer sus efectos sobre las neuronas. A pesar de que este mecanismo de señalización está asociado con efectos adversos en el cerebro (Campbell L et al. 2014), nosotros detectamos mayor presencia de esta citocina en el hipocampo de los pacientes con mejor evolución postquirúrgica.

Aunque no podemos explicar con certeza nuestro hallazgo, es posible que en estos pacientes la expresión de la IL-6 se localizaba de manera predominante en el hipocampo y que uno de los efectos positivo que implicó la cirugía de resección fue la desaparición de este foco inflamatorio, lo que se asoció con una mejoría en la frecuencia de las crisis. Es interesante notar en este sentido que la presencia de IL6 en la corteza no fue asociada con un mayor o menor frecuencia de crisis.

Otra posibilidad es que la IL-6 presente ciertas propiedades anticonvulsivas, sin que el mecanismo haya sido completamente elucidado. En efecto, en un modelo murino se demostró que los ratones deficientes del gen IL-6 eran más susceptibles a la inducción de convulsiones por sonido o por ácido kainico que

los ratones silvestres (De Luca G et al. 2004, Perikova M et al. 2001). Por otro lado, la administración intranasal de L-6 atenúa las convulsiones inducidas por calor en ratas (Fukuda M, et al. 2007), pero aumenta la severidad de las convulsiones inducidas por pentilenoletrozol (KalueffAV et al. 2004).

El dimorfismo sexual de la respuesta inmune es relevante en medicina ya que existen diferencias en la respuesta a infecciones, medicamentos y en el desarrollo de enfermedades (McCombe PA & Geer JM 2014). Se ha mostrado que las mujeres presentan una mayor inmunocompetencia, lo que podría ser uno de los factores implicados en la mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en este género (Hunn CL et al. 2009). Por otra parte, Bouman et al. (2004) reporta niveles altos de citocinas proinflamatorias en sangre de hombres sanos comparados con mujeres sanas.

Sinha (2008) encontró asociaciones entre la L-1β en suero y los hombres con epilepsia, sin indicar el tipo de síndrome epiléptico que padecían. En nuestro estudio encontramos una mayor expresión de L-6 en el hipocampo de los pacientes de sexo masculino ( $P=0.026$ ). Diferencias de los niveles de citocinas en tejido cerebral de hombres y mujeres con Esclerosis Mesial Temporal no habían sido reportadas anteriormente. Es interesante notar que diferentes estudios han encontrado que el pronóstico de la epilepsia es mejor en los hombres que en las mujeres (Varoglu AD 2009, Aull-Watschinger S 2008). En conjunto, estos resultados podrían corroborar el hallazgo discutido al principio sobre el posible papel protector de la L-6 en la epilepsia.

Se ha demostrado que las personas mayores de 65 años existe una desregulación de respuestas inmunes, así como procesos inflamatorios, estos últimos encontrándose en niveles mayores a los basales de manera crónica (Shaw AC et al 2013). Los niveles en plasma de citocinas proinflamatorias, factores de coagulación y proteínas de fase aguda se encuentran elevados en adultos mayores (Shaw AC et al. 2013). En pacientes con epilepsia no se han reportado cambios en los niveles de citocinas entre los distintos grupos etarios

al momento de la cirugía. En nuestro estudio encontramos correlación entre la edad al momento de la cirugía y la presencia de IL-1 $\beta$  en corteza ( $R=0.661$ ,  $P=0.027$ ) encontrando mayor porcentaje de células positivas en pacientes jóvenes (19 a 40 años). La respuesta inflamatoria podría estar aumentada en estos pacientes pero no mostró tener relevancia en la evolución, ya que no encontramos relación entre la edad de los pacientes y la evolución postquirúrgica.

Algunos de los fármacos antiepilépticos usados actualmente tienen efectos en la producción y en los niveles de citocinas en el suero de pacientes con epilepsia. En nuestro estudio, todos los pacientes se encontraban bajo tratamiento antiepiléptico, 7 utilizando dos fármacos, 5 pacientes utilizando 3 y dos pacientes con 4 fármacos. La mayoría de ellos utilizaba carbamazepina (CBZ) (11 pacientes) en combinación con otros antiepilépticos.

Gomez et al. (2014) reportó que la carbamazepina reduce la expresión de IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  en hipocampo de rata. En células mononucleares de sangre periférica obtenidas de sujetos sanos, que fueron estimuladas con CBZ se reportó un aumento en la concentración de IL-10 (Marmurowska-Michalewska H et al. 2004).

En nuestro estudio encontramos una disminución significativa ( $P=0.049$ ) de la expresión de IL-6 en las células piramidales de hipocampo en los pacientes que utilizaron lamotrigina (LTG) (6 pacientes). No existen a nuestro conocimiento estudios que evaluaron los efectos de la LTG sobre la inflamación (van den Amele S et al 2016). Debido a las posibles implicaciones terapéuticas, nuestro resultado podría motivar a explorar más extensamente el papel de la LTG sobre la inflamación.

La duración promedio de la epilepsia en estos pacientes fue de 27.6 años (12-44 años). Prevedello (2000) y Meguina (2015) encontraron que en los pacientes con menor duración de la epilepsia tuvieron mejor pronóstico postquirúrgico. En nuestro estudio encontramos una correlación débil que no fue significativa ( $R=$



0.476,  $P=0.085$ ). Las diferencias entre resultados son quizá relacionadas con el pequeño número de pacientes incluidos en nuestro estudio que impide poder tener conclusiones firmes.

En este estudio no encontramos diferencias significativas en la expresión de IL-10 en los parámetros evaluados. La mayoría de los reportes sobre la expresión de IL-10 en epilepsia se enfocan en pacientes y modelos de crisis febriles, enfocándose en su actividad antipéptica (Choi J et al. 2011, Ishizaki Y et al. 2009).

## Conclusiones

Uno de los principales retos en el estudio de la epilepsia farmacoconesistente es determinar los mecanismos que llevan a un paciente a no responder al tratamiento farmacológico. De igual modo es importante identificar posibles marcadores moleculares que identifiquen a los pacientes que, a pesar de someterse a una cirugía de resección, no puedan entrar en remisión de crisis epilépticas. En los últimos años diferentes estudios se han enfocado a evaluar la contribución del sistema inmune en el establecimiento, progresión y empeoramiento de la epilepsia. Considerando esta situación, nuestro estudio permitió ahondar en los conocimientos acerca de la relación entre inflamación y epilepsia.

Este estudio fue original ya que no existen a nuestro conocimiento trabajos similares publicados. Los principales resultados mostraron una correlación entre los niveles de la IL-6, la IL-8 y del TNF- $\alpha$  y una mejoría en la epilepsia. Aunque nuestro estudio no permitió determinar cuáles son los mecanismos implicados, estos resultados son interesantes ya que muestran la posible implicación clínica que tiene la reacción inflamatoria local.

Así, este trabajo que deberá ser completado por estudios prospectivos más extensos, en los cuales se evaluará también el estado inmunológico periférico de los pacientes, abre la puerta a la posibilidad, en ciertos grupos de pacientes, de utilizar fármacos moduladores del estado inflamatorio para mejorar el control de estas epilepsias severas. Estos hallazgos son de relevancia considerando la morbi-mortalidad elevada que sigue presentando esta patología.

## Referencias

- Aarli JA, Epilepsy and the Immune System. Archives of neurology 2000, 57(12): 1689-1692
- Alan SM & Rothwell NJ. Cytokines and acute neurodegeneration. Nat Rev Neurosci 2001;2:754-64.
- Amar A, Vallejo J. Comorbilidad psiquiátrica en la epilepsia., Psiquiatría Biológica; 2010;8(6): 321-337.
- Amar S & Woodroffe M. Innate and adaptive immune responses in neurodegeneration and repair. Immunology. 2014 Mar; 141(3):287-91.
- Akassoglou K, Probst L, Kourkogeorgos G, Kollias G. Astrocyte-specific but not neuron-specific transmembrane TNF triggers inflammation and degeneration in the central nervous system of transgenic mice. Journal of Immunology 1997; 158:438-442
- Annegers JF., Causes of Epilepsy: Contributions of the Rochester Epidemiology Project. Mayo Clin Proc. 1996 Jun;71(6):570-5.
- Ardi GM. Nervous and immune systems signals and connections: Cytokines in hippocampus physiology and pathology. Epilepsy Behav. 2014 Sep;38:43-7
- Aronica E, Cirio P. Inflammation in epilepsy: Clinical observations. Epilepsia 2011;52:28-32
- Arroyo S, Brodie MJ, Avaranzi G et al. Is refractory epilepsy preventable?, Epilepsia, 2002; 43(4):437-444.
- Aull-Watschinger S, Pitaralis E, Czech T, Baumgartner C. Outcome predictors for surgical treatment of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. Epilepsia 2008;49(8):1308-1316.
- Balosso S, Ravizza T, Perez-C, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibits seizures in mice via p75 receptors. Annals of Neurology 2005;57(6):804-812
- Banerjee PN & Hauser WA. Incidence and prevalence, Epilepsy: A Comprehensive Textbook. Vol.3 Chapter 5, 2008. pp 45-56.
- Barone FC, Arvin B, White RF, Miller A, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ . A mediator of focal ischemic brain injury. Stroke 1997;28:1233-1244.
- Beghi E & Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immune system Epilepsia. 2011 May;52 Suppl 3:43-4 .

- Berg AT, Berkovic SF, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsy: Report of the ILC Commission on Classification and Terminology, 2002-2006. *Epilepsia* 2010;51(4):876-882.
- Bien CG, Urbach H, Schramm J, Soeder SM et al. Limbic encephalitis as a precipitating event in adult-onset temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2007;69(12):1236-1244.
- Binnie CD. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review. *Seizure* 2000;9(3):161-169.
- Blancke I, Beck H, Lie AA, Westler OD. Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 1999;38:25-223.
- Blancke I, Thom M, Westler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal-lobe epilepsy. *Brain Pathology* 2002;12:169-211.
- Blancke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILC Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013;54(7):1315-1326.
- Bouman A, Schipper M, Heijnen M, Faas MM. Gender difference in the non-specific and specific immune response in humans. *American Journal of Reproductive Immunology* 2004;52:19-26.
- Burneo JG, Téllez-Zenteno J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res.* 2005 Aug-Sept;69(1-3):62-74.
- Campbell IL, Erta M, Lim SL, et al. Trans-signaling is a dominant mechanism for the pathogenic actions of interleukin-6 in the brain. *The Journal of Neuroscience* 2014;34(7):2503-2513.
- Cendes F, Lopes-Cendes I, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a clinically heterogeneous syndrome. *Neurology* 1998;50(2):554-557.
- Chadeick D. *Epilepsy*. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994;57:364-377.
- Chapel R, Reardon J, Snyder D, et al. Management of Treatment-Resistant Epilepsy. *Review Literature and Acts of The Americas*, 2003;1:17-22.
- Cherry JD, Olshoeka JA, O'Banion MK. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *Journal of Neuroinflammation* 2014; 11:98.
- Choi J, Nordl DR, Jr, Alden TD, et al. Cellular injury and neuroinflammation in children with chronic intractable epilepsy. *Journal of Neuroinflammation* 2009;6:28.
- Choi J, Min HJ, Shin JS. Increased levels of HMGB1 and pro-inflammatory cytokines in children with febrile seizures. *Journal of Neuroinflammation* 2011;8:125.

- Crespel A, Coubes P, Roussel MC, et al. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Research* 2002;953(2):153-169
- De Luca G, Di Giorgio RM, Macaluso S, et al. Susceptibility to audiogenic seizure and neurotransmitter amino acid levels in different brain areas of IL-6-deficient mice. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2004;78:75-81
- De Simoni MG, Perago C, Radriza T, et al. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *The European Journal of Neuroscience* 2000;12(7):2623-2633
- de Vries, Evelien E., et al., Inflammatory mediators in human epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 Apr;63:177-90
- Devinsky O et al. Glia and epilepsy: Excitability and inflammation. *Trends in Neurosciences* 2013;36(3):174-184
- Devinsky O, Sprull T, Thurman D, Friedman D, Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: A call to action., *Neurology* 2016;86:1-8
- Dheen ST, Kaur C & Ling E. Microglial Activation and its Implications in the Brain Diseases *Current Medicinal Chemistry*, 2007, 14, 1189-1197
- Dinarello CA. Proinflammatory Cytokines, *CHCST Journal* 2000;118(2):503-508
- Dube C, Brewster AL, Bazam TZ. Febrile seizures: Mechanisms and relationship to epilepsy. *Brain and Development* 2009;31:339-371
- Duvernoy H, Catlin F, Risold P. 2013 The human hippocampus
- Eger CE., Pharmacoresistance: modern concept and basic data derived from human brain tissue, *Epilepsia*, 2003;44:9-15
- Engel J Jr. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. Raven Press, New York, 1993, 816 p
- Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy, *Epilepsy Research* 1996a;26: 141-150
- Engel J Jr. Surgery for seizures. *The New England Journal of Medicine* 1996b; 334(10):647-652
- Frey LC. Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review. *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 10:11-7.

Fukuda M, Morimoto T, Suzuki Y, et al., Interleukin-6 attenuates hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Brain and Development* 2007;29: 644-648

Georgiadis I, Kapurati EZ, Fountas KN, Temporal lobe resective surgery for medically intractable epilepsy: a review of complications and side effects. *Epilepsy Research and Treatment* 2012;1-12

Gomez CD, Ruiz RM, Sigas M. The anti-epileptic drugs valproate and carbamazepine, but not valproic acid, reduce inflammatory IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  expression in rat hippocampus. *Journal of Neurochemistry* 2014;130(5):770-779

Granata T et al. Immune-mediated epilepsies. *Epilepsia* 2012;29(5):997-1003

Health Quality Ontario. Epilepsy surgery: an evidence summary. *Ont Health Technol Assess Ser* [Internet]. 2012 July;12(17):1-28. Available from <http://www.hqontario.ca/en/files/documents/eds/2012/05/eol-summ.pdf>

Heinemann U, Kasper D, Friedman A., Blood Brain Barrier Dysfunction, TGF $\beta$  signaling and Astrocyte Dysfunction in Epilepsy. *Glia* 2012;60(9):1251-1257

Hernández-Yáñez LG, Martínez-Juárez E, *EPILEPSIA, Series del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez*, 2014

Headorffer D.C., Lagrosicino G., Benn E.K.T., Kati N, Cascino G., Hauser W.A., Estimating risk for developing epilepsy: a population-based study in Rochester Minnesota. *Neurology*. 2011 Jan 4;76(1):23-7.

Hélin N, Moharaj R, Norrie J, Brodie MJ. Mortality in epilepsy., *Epilepsy & Behavior* 10 (2007) 363-376

Ho GS, Berkovic SF., McKay WJ., Kaindl RM, Bladin PF., Temporal lobe epilepsy subtypes: differential patterns of cerebral perfusion on ictal SPECT. *Epilepsia*, 37(8):768-765, 1996

Häkkinen J, Koskikallio E, Rainesalo S et al., The balance of inhibitory and excitatory cytokines is differently regulated in vivo and in vitro among therapy resistant epilepsy patients. *Epilepsy Research* 2004;58: 199-205

Haang S & Hirose S Genetics of temporal lobe epilepsy. *Brain & Development* 34 (2012) 608-616.

Ichiyama T, Okada K, Lipton JM et al. Sodium valproate inhibits production of TNF- $\alpha$  and IL-6 and activation of NF- $\kappa$ B. *Brain Research*, 2000;857:246-251

Ishikawa N, Kobayashi Y, Fujii Y, Kobayashi M. Increased interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein levels in pediatric epilepsy patients with frequent, refractory-generalized motor seizures. *Seizure*, 2015;25: 136-140

Isikzade Y, Koca R, Fukuda M, et al. Interleukin-10 is associated with resistance to febrile seizures: Genetic association and experimental animal studies. *Epilepsia* 2006;50(4):761-767

Kakuffi KJ, Lehtimäki KA, Ylönen A, et al. Intranasal administration of human IL-6 increases the severity of chemically induced seizures in rats. *Neuroscience Letters* 2004;365:106-110

Kalviainen R., Salmerpää T., Partanen K. et al. Recurrent seizures may cause hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *NEUROLOGY* 1998;50: 1377-1382

Kan AA, de Jager W, de Wit M, et al.. Protein expression profiling of inflammatory mediators in human temporal lobe epilepsy reveals co-activation of multiple chemokines and cytokines. *Journal of Neuroinflammation* 2012;9:207

Kiger KA, de Rivero Vaccari JP et al. Pattern recognition receptors and central nervous system repair. *Exp Neurol*. 2014 Aug;258:5-16.

Kim SK, Wang HC, et al. Epilepsy surgery in children: Outcomes and complications. *Journal of Neurosurgery*. 2008;11(4):377-383

Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC., Robbins y Cotran *Patología estructural y funcional* 8va ed 2010:63-78

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of Refractory Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*. 2003;349:204-209

Kwan P, Brodie MJ. Refractory epilepsy: a progressive, intractable but preventable condition? *Seizure*. 2002 Mar;11(2):77-84.

Langan Y. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): risk factors and case control studies. *Seizure* 2000; 9: 176-183

Levin SG, Godukhin OV. Protective effects of interleukin-10 on the development of epileptiform activity evoked by transient episodes of hypoxia in rat hippocampal slices. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2007;37(5):667-670

Lehtimäki KA, Kananen T, Palmio J et al. Increased plasma levels of cytokines after seizures in localization-related epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 2007; 116(4):226-230

Linnasteinen S, Fallah M, Kharazmi E, et al. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology* 2006;254(5):790-802

Locher W. How to explain multidrug resistance in epilepsy?, *Current Review in Clinical Science*, 2005;5(3): 107-112

Louveau A et al Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015; 523:337-341

Luton D, Sundstrom L, Brana C, et al. Possible mechanisms inducing granule cell dispersion in humans with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 1997;26(2):251-261

McEwan DJ. TNF receptor subtype signalling: differences and cellular consequences. *Cellular Signaling* 2002;14(6):477-492

Majewska M, Schoch S, et al. Molecular neuropathology of temporal lobe epilepsy: Complementary approaches in animal models and human disease tissue. *Epilepsia* 2007;48 Suppl 2:4-12.)

Malingren K, Thom M. Hippocampal sclerosis-Origins and imaging. *Epilepsia* 2012;53:19-33

Matter MP, Tachangra HU, et al. Outcome after epilepsy surgery in patients with MRI features of bilateral ammon's horn sclerosis. *Epilepsy Research*, 2013;105:158-157

Manchanda R. Psychiatric Disorders in Epilepsy: Clinical Aspects., *Epilepsy & Behavior* 2002;3:39-45

Merchi N, Granata T, Freti G et al. Efficacy of Anti-inflammatory Therapy in a Model of Acute Seizures and in a Population of Pediatric Drug Resistant Epilepsia. *PLoS One* 2011;6(3):1-10

Merchi N, Granata T, Ghosh C, Janjiro D., Blood – brain barrier dysfunction and epilepsy : Pathophysiologic role and therapeutic approaches. *Epilepsia* 2012;53(11):1877-1886

Merchi N, Granata T, Janjiro D., Inflammatory pathways of seizure disorders, *Trends in Neurosciences* 2014;37(2):55-65

Mergineanu D & Kilgaard H. Mechanisms of drug resistance in epilepsy: relevance for antiepileptic drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2009;4:23-32

Mermuzowska-Micholowska H, Szuster-Ciesielska A, Kandefer-Szczepan M, Dubas-Slamp H. The influence of carbamazepine on cytokine and superoxide anion production in blood leukocytes of healthy volunteers. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska*, 2004, 58, 281-288.

Methers GW, Batt TL, et al. The pathophysiologic relationships between lesion pathology, intracranial ictal EEG onsets, and hippocampal neuron losses in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 1995 Jun;21(2):133-47.

McCombe PA, Greer JM Sexual Dimorphism in the Immune System, *The Autoimmune Diseases*, 3rd chapter 24, 2014: 319-328

McLamon JG, Francisco S, Wang X, et al. Acute actions of tumor necrosis factor- $\alpha$  on intracellular  $Ca^{2+}$  and  $K^{+}$  currents in human microglia. *Neuroscience* 2001;104(4):1175-1186



Medawar PB et al. Immunity to homologous grafted skin: the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *Br. J. Exp. Pathol.* 1968; 39: 58-69

Megains LC, Rocha da Cruz Adry RA, da Silva-Junior SC, et al. Shorter epilepsy duration is associated with better seizure outcome in temporal lobe epilepsy surgery. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 2015;73(3):213-217

Meinardi H, Scott RA, Reis R, Sander JW. ILAG Commission on the Developing World. The treatment gap in epilepsy: the current situation and ways forward. *Epilepsia*. 2001;42:138-49.

Mrozicki W et al. Interleukin-1 and tumour necrosis factor alpha induced polymorphonuclear leukocyte-endothelial cell adhesion and transendothelial migration *in vitro*: the effect of apical versus basal monolayer stimulation. *Immunol Lett.* 1995 Sep;25(4):331-60

Naylor AG, Rogvi-Hansen B, Kessing L, Knudsen-Larsen C. Psychiatric morbidity after surgery for epilepsy: short-term follow up of patients undergoing amygdalohippocampectomy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1994;57(11):1375-1380

Ngugi AK, Bottomley C, Kleinwachter I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*. 2010;51:883-90.

Nunn CL, Lindenfors P, Pussal ER, Roff J. On sexual dimorphism in immune function. *Philosophical Transactions of the Royal Society*. 2009;364(1):49

Oritsuwa R et al. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *British Journal of Pharmacology* 2016; 173:648-665

Pati S & Alexopoulos A. Pharmacoresistant epilepsy: From pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 2010;77:457-467

Panayiotopoulos CP. The epilepsies: Seizures, syndromes and management. Oxfordshire (UK): Elsevier Medical Publishing; 2005.

Pata-Salaman CR, Bjn SE, Turrin NP, et al. Kindling modulates the IL-1beta system, TNF-alpha, TGF-beta1, and neuropeptide mRNAs in specific brain regions. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2000; 75:248-58.

Peltoja J, Hurns M, Melline A, Karanen T. Elevated levels of interleukin-6 may occur in cerebrospinal fluid from patients with recent epileptic seizures. *Epilepsy Research* 1998;31:129-133

Peltoja J, Luukkonen J, Haapala AM, et al. Indicators of inflammation after recent tonic-clonic epileptic seizures correlate with plasma interleukin-6 levels. *Seizure* 2002;11:44-48

Perkova M, Molinero A, Cartasco J, Hidalgo. Interleukin-6 deficiency reduces the brain inflammatory response and increases oxidative stress and neurodegeneration after kainic acid-induced seizures. *Neuroscience* 2007;152(4):952-918.

Prevedello DMS, Sandmann MC, Ebner A. Prognostic factors in medial temporal lobe epilepsy surgery. *Arquivos de Neuro-psiquiatria* 2000;58:207-213.

Philipo L, Saxena S, Boer H. Atlas: Epilepsy care in the world, World Health Organization 2005

Quirico-Santos T, Maira I, Gomes AC, et al. Resection of the epileptogenic lesion abolishes seizures and reduces inflammatory cytokines of patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neuroimmunology* 2013;258:125-130.

Ravizza T, Gagliardi B, Nze F et al. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: Evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease* 2008;29:182-190.

Ravizza T, Galasso S, Vezzani A. Inflammation and prevention of epileptogenesis. *Neuroscience Letters* 2011;497:223-230.

Rao RS, Prakash A, Medhi B. Role of different cytokines and seizure susceptibility: A new dimension towards epilepsy research. *Indian Journal of Experimental Biology* 2009;47(8):625-634.

Regesta G, Tanganelli P. Clinical Aspects and Biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Research* 1999;34:109-132.

Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain*; 2004;127:16-35.

Rogen SW, Andrews PJ. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science*. 1994 Jul 29;265(5173):648-51.

Ropper AH, Samuels MA. *Epilepsia y otros trastornos convulsivos*, capítulo 16, Adams y Victor Principios de neurología pp303-338 9-ed, Mc. Graw Hill 2011

Rothaug M, Becker-Asady C, Rose-John S. The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue. *SSA -Molecular Cell Research* 2016;1863-1216-1227.

Rothwell NJ, Hopkins SJ. Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. *Trends in Neuroscience* 1992;15(3):130-136.

Rose-John S. The soluble interleukin-6 receptor and related proteins. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2015;29(5):787-797.

Rubin M & Suddeth JH. *Hester: Neuroanatomía-esencial*. Elsevier. 2008

Rubio F, Resendiz JC, Alonso BA, Santos H. Epilepsia, Programa Prioritario de Epilepsia 3-ed 2011

Rubinski LA & Shih JJ. The Classification of Seizures and Epilepsy Syndromes, Novel aspects on epilepsy. 2011 pp 68-88.

Salanova V, Minkard O, Worth R. Temporal lobe epilepsy surgery: Outcome, complications, and late mortality rate in 315 patients, *Epilepsia*, 2002;43(2):170-174.

Schefer J et al. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta*. 2011 May;1813(5):876-88.

Schmidt D & Löscher W. Drug resistance in epilepsy: Putative neurobiologic and clinical mechanisms, *Epilepsia*, 2005;46(6):858-872.

Shaw AC, Goldstein DR, Montgomery RR. Age-dependent dysregulation of innate immunity *Nature Reviews Immunology* 2012; 13(12):875-887.

Shukla G, Prasad AN. Natural History of Temporal Lobe Epilepsy: Antecedents and Progression. *Epilepsy Research and Treatment* 2012: 1-8.

Sinha S, Paul SA, Jayalakshy V, Sathishchandra P. Do cytokines have any role in epilepsy? *Epilepsy Research* 2008;82:171-176.

Sivam K, O'Callaghan JP. 2007. Divergent roles for tumor necrosis factor- $\alpha$  in the brain. *J. Neuroimmune Pharmacol*. 2007;2:140-152.

Solaregui R, Gutiérrez J, Ramos R et al. Características clínicas de la epilepsia de inicio tardío en México al principio del nuevo milenio: 455 casos. *Revista de Investigación Clínica*. 2009;61(5):354-363.

Tancredi V, DiArcangelo G, Grassi F, et al. Tumor necrosis factor alters synaptic transmission in rat hippocampal slices. *Neurosci Letters*. 1992;148:176-179.

Tang D, Kang R et al. PAMPs and DAMPs: signals that spur autophagy and immunity *Immunol Rev*. 2012 Sep;249(1):158-75.

Tecocchi BA, Dias-Ferreira AC, Pinto da Luz de Oliveira E, et al. Hippocampal gene expression dysregulation of Ikotho, nuclear factor kappa B and tumor necrosis factor in temporal lobe epilepsy patients, *Journal of Neuroinflammation* 2013;10:53.

Thom M, Marinian L, Williams G, Stoeben K, Sisodiya SM Cell proliferation and granule cell dispersion in human hippocampal sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005 Mar;64(2):194-201.

Thom M, Mathern GW, et al. Mesial temporal lobe epilepsy: how do we improve surgical outcome? *Ann Neurol*. 2010a Oct;68(4):428-34

Thom M, Eriksson S, Mårtens L, et al. Temporal Lobe Sclerosis Associated with Hippocampal Sclerosis in Temporal Lobe Epilepsy: Neuropathological Features. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2010;88(3):528-538.

Turlough Fitzgerald, M.J. (2013). *Neuroanatomía clínica y neurociencia*. España: Elsevier Saunders.

Valencia-Caldarín C, Falg-Outillas M. Cirugía De La Epilepsia Farmocorresistente: Revisión multidisciplinaria. *Revista equatoriana de neurología* 2011 Volumen 30, Número 1-3

van den Anweil S et al. The effect of mood-stabilizing drugs on cytokine levels in bipolar disorder: A systematic review. *J Affect Disord.* 2016-Oct;203:364-373.

Yaroglu AD, Saygi S, Acemoglu H, Ciger A. Prognosis of patients with mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research* 2008;85:206-211.

Veczani A, Moneta D, Richichi C, et al. Functional role of inflammatory cytokines and anti-inflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 2002;43:30-33.

Veczani A. Inflammation and epilepsy. *Current Review in Basic Science* 2005;9(1):1-6.

Veczani A, Granata T. Brain Inflammation in Epilepsy: Experimental and Clinical Evidence. *Epilepsia* 2005;46(11):1724-1743.

Veczani A, Balazso S, Ravizza T., The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. *Brain, Behavior, and Immunity* 2008;22(6):797-803.

Veczani A, French J, Bartal T, Baran TZ., The role of inflammation in epilepsy. *Nature Reviews Neurology* 2011;7(1):31-40.

Veczani A, Arvin S, Ravizza T, Atonica E., Glia-neuronal interactions in ischemia and epileptogenesis: role of inflammatory mediators. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* 4th ed. 2012:1-21.

Veczani A& Viviani D. Neuromodulatory properties of inflammatory cytokines and their impact on neuronal excitability. *Neuropharmacology* 2015;98:70-82.

Wain J et al. T cells in the central nervous system: Messengers of destruction or purveyors of protection? *Immunology* 2014;141:340-344.

Wang Y, Wang D, Guo D., Interictal cytokine levels were correlated to seizure severity of epileptic patients: a retrospective study on 1218 epileptic patients. *Journal of Translational Medicine* 2015;13:378.

Webe S, Blume WT, Girvin JP, Gleason M. A Randomized, Controlled Trial of Surgery for Temporal-Lobe Epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 2001;345(5):311-318.

Weiser HG, Blume WT, Fish D, et al. ILAG Commission Report: Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia* 2011; 52(2):262-266.

WHO 2015- World Health Organization. Epilepsy Fact Sheet No. 999: key facts (2012) [accessed on September 17, 2015]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>

Yang T, Zhou D, Stefan H. Why mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is progressive: Uncontrolled inflammation drives disease progression? *Journal of the Neurological Sciences* 2010;290:1-6.

Yu N, Di Q, Hu Y, et al. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in the plasma of epileptic patients with recent seizure. *Neuroscience Letters* 2012;514:110-115.

Yu N, Liu H, Di Q. Modulation of Immunity and the Inflammatory Response: A New Target for Treating Drug-resistant Epilepsy. *Current Neuropharmacology* 2013;11:114-127.

Ziv Y, Ron N et al. Immune cells contribute to the maintenance of neurogenesis and spatial learning abilities in adulthood. *Nat Neurosci*. 2006 Feb;9(2):268-76