

NEUROINFLAMACIÓN Y EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE: INTERLEUCINA 6 COMO POSIBLE MARCADOR

IGNACIO LAGGER¹, OSCAR MARTINEZ², FRANCISCO KNORRE³, ALEXIS MURYAN⁴,
PABLO YOUNG^{5,6}, GLENDA ERNST⁶

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED), Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Pontificia Universidad Católica Argentina, ²Servicio de Neurología, Hospital Británico de Buenos Aires, ³Servicio de Neurología, Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, ⁴Servicio de Laboratorio, Hospital Británico de Buenos Aires, ⁵Centro Integral de Enfermedades Poco Frecuentes, Hospital Británico de Buenos Aires, ⁶Departamento de Docencia e Investigación, Hospital Británico de Buenos Aires, Buenos Aires

Dirección postal: Ignacio Lager, Instituto de Investigaciones Biomédicas (BIOMED), Alicia Moreau de Justo 1600, 1107 Buenos Aires, Argentina

E-mail: ignaciolager@uca.edu.ar

Recibido: 2-IX-2025

Aceptado: 29-XI-2025

Resumen

Introducción: La neuroinflamación desempeña un papel clave en la epileptogénesis, estando la interleucina 6 (IL-6) implicada en la epilepsia farmacorresistente (EFR). El objetivo fue comparar los niveles séricos de IL-6 entre pacientes con EFR y epilepsia no resistente a los fármacos (n-EFR), y evaluar su relación con el uso de drogas anticrisis (DAC).

Materiales y métodos: Estudio multicéntrico retrospectivo (marzo de 2019 a abril de 2022) en dos hospitales de Buenos Aires. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con epilepsia, al menos con 2 años de seguimiento y sin convulsiones en las últimas 2 semanas. La IL-6 sérica se midió mediante ELISA. Se recopilaron datos demográficos, clínicos y de tratamiento. Las comparaciones se realizaron mediante la prueba t, Mann-Whitney, chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher.

Resultados: Se incluyeron 121 pacientes (43 con EFR y 78 con n-EFR). La mediana de los niveles de IL-6 no difirió significativamente entre ambos grupos. La epilepsia focal y las crisis focales con alteración del estado de conciencia fueron más frecuentes en los pacientes con EFR ($p = 0.039$). En monoterapia, se observaron niveles mayores de IL-6 en pacientes que recibían ácido valproico ($p = 0.027$), especialmente en mujeres ($p < 0.05$).

Conclusión: En esta cohorte, los niveles de IL-6 no se asociaron con la resistencia a los fármacos. Sin embargo, las concentraciones de IL-6 variaron según las DAC y el

sexo. Futuros estudios son necesarios para esclarecer el papel de las citocinas en la epileptogénesis y su posible valor como biomarcadores pronósticos.

Palabras clave: epilepsia farmacorresistente, interleucina, convulsiones, epilepsia refractaria

Abstract

Neuroinflammation and drug-resistant epilepsy: interleukin 6 as a possible marker

Introduction: Neuroinflammation plays a key role in epileptogenesis, with interleukin 6 (IL-6) implicated in drug-resistant epilepsy (DRE). The objective was to compare serum IL-6 levels between patients with DRE and non-drug-resistant epilepsy (n-DRE) and to evaluate their relationship with the use of anti-seizure drugs (ASDs).

Materials and methods: Retrospective multicentre study (March 2019 to April 2022) in two hospitals in Buenos Aires. Patients >18 years of age with epilepsy, at least 2 years of follow-up and no seizures in the last 2 weeks were included. Serum IL-6 was measured by ELISA. Demographic, clinical and treatment data were collected. Comparisons were made using the t-test, Mann-Whitney test, chi-square test, or Fisher's exact test.

Results: 121 patients were included (43 with DRE and 78 with n-DRE). The median IL-6 levels did not differ

significantly between the two groups. Focal epilepsy and focal seizures with altered consciousness were more frequent in patients with DRE ($p = 0.039$). In monotherapy, higher IL-6 levels were observed in patients receiving valproic acid ($p = 0.027$), especially in women ($p < 0.05$).

Conclusion: In this cohort, IL-6 levels were not associated with drug resistance. However, IL-6 concentrations varied according to ASD and sex. Future studies are needed to clarify the role of cytokines in epileptogenesis and their possible value as prognostic biomarkers.

Key words: drug-resistant epilepsy, interleukin, seizures, refractory epilepsy

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La epilepsia farmacorresistente tiene una incidencia del 30%. Se ha postulado que la misma podría deberse a neuroinflamación. Así, los niveles incrementados de citocinas proinflamatorias generarían hiperexcitabilidad continua y por tanto convulsiones. Tanto la inflamación continua como las crisis desarrollarían el foco, ocasionando a largo plazo la farmacorresistencia.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- En nuestro estudio no evidenciamos que los niveles de IL-6 puedan relacionarse con la farmacorresistencia y por tanto utilizarse el mismo como predictor/marcador. Sin embargo, evidenciamos que las drogas anticrisis pueden alterar los niveles de la interleucina 6.

La neuroinflamación es un proceso fundamental en la epilepsia que se genera ante un insulto del sistema nervioso central (SNC) (infección, trastorno autoinmune, crisis convulsiva, entre otras)¹. Actualmente no hay un consenso sobre su definición. Vliet y col.² describieron la neuroinflamación como “la biosíntesis y liberación de moléculas con propiedades inflamatorias por parte de las células residentes del cerebro, incluyendo la microglía y los astrocitos activados, las neuronas, las células endoteliales de la barrera hematoencefálica y los macrófagos sanguíneos”. Por el otro lado, Graeber y col. refie-

ren que debería definirse como una “activación de la microglía” debido a que la misma es prominente³. Independientemente de la definición, la neuroinflamación es importante debido a que se involucra en la epileptogénesis, así como ser causante de crisis convulsivas⁴.

Se ha propuesto que la inflamación contribuye a un proceso epileptogénico continuo, dado que las crisis provocan una activación inflamatoria interictal que podría favorecer la progresión del foco epileptogénico. Este fenómeno se produce a través de la acción sobre las células gliales y neuronales, la inducción de hiperexcitabilidad y la liberación de citocinas. Las citocinas (como la interleucina 1 β , la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral- α) intervienen en la activación de la microglía y astrocitos, regulando la infiltración y proliferación celular, la neurogénesis, así como el desarrollo de nuevas conexiones e incluso la expresión de receptores en las mismas⁴⁻⁶. A partir de estas acciones se ha establecido que las citocinas están involucradas en la epileptogénesis y la farmacorresistencia. Ozlem y col.⁷ informaron que los niveles de IL-6 eran más elevados en pacientes con epilepsia farmacorresistente (EFR) en comparación con aquellos cuya epilepsia respondía al tratamiento (no EFR). Diversos estudios respaldan la relación entre neuroinflamación y EFR, atribuyéndola a la acción de moduladores inflamatorios como la interleucina 1 β (IL-1 β), la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), el interferón γ (IFN- γ) y ciertos factores de crecimiento^{5,6}. Asimismo, se ha observado que la reducción de los niveles séricos de IL-1 β e IL-6 se asocia con una menor frecuencia de crisis, como ocurre en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente a fármacos que, tras cirugía, permanecen libres de crisis convulsivas⁸.

Dado que los niveles de citocinas pueden verse influenciados por el tratamiento, resulta relevante considerar el efecto de las drogas anticrisis (DAC), como levetiracetam, carbamazepina, ácido valproico o clonazepam, sobre el sistema inmunitario humoral, ya que estas pueden modificar la concentración de citocinas⁹. Además, la influencia de una misma DAC sobre las interleucinas ha sido reportada de forma variable en la literatura, describiéndose tanto incrementos como disminuciones en sus niveles^{10, 11}. Sí bien múltiples estudios establecieron una relación

entre inflamación crónica, epileptogénesis y EFR la mayoría fueron realizados en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal^{8, 12, 13}.

El objetivo de este estudio fue comparar los niveles de IL-6 entre pacientes con epilepsia farmacorresistente (EFR) y con epilepsia no farmacorresistente (no-EFR) para determinar si hay relación entre los niveles de esta y la farmacorresistencia.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico en Buenos Aires entre marzo de 2019 y abril de 2022. El estudio incluyó al Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez y al Hospital Británico de Buenos Aires, ambos de Argentina. Este estudio ha contado con la aprobación de los comités de ética de ambos hospitales (números de protocolo 744 y 2468, respectivamente).

Sujetos del estudio

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, diagnosticados de epilepsia según la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)¹⁴, seguidos durante más de 2 años y que no habían tenido ninguna crisis en las 2 semanas anteriores. Se excluyeron aquellos diagnosticados de crisis psicógenas no epilépticas, enfermedad psiquiátrica y/o seguimiento inferior a 2 años, o que habían tenido crisis en las 2 semanas anteriores. Todos los pacientes firmaron un formulario de consentimiento informado.

Para el diagnóstico de epilepsia y resistencia a los fármacos, se utilizó la definición de la ILAE¹⁵. Las crisis convulsivas y la epilepsia se clasificaron según la ILAE¹⁴.

Se tomaron muestras de sangre de los pacientes que no habían tenido convulsiones en las dos semanas anteriores. Las muestras de sangre (6 cm³) se centrifugaron y se almacenaron a -80 °C para la determinación de IL-6. Se realizó una prueba ELISA (PeproTech®).

Variables

Se recopilaron variables demográficas, antecedentes familiares y personales, edad en el momento del diagnóstico de epilepsia y tipo de crisis convulsiva, así como la medicación utilizada. También se tuvieron en cuenta estudios complementarios para determinar la etiología y el tipo de epilepsia (neuroimagen, electroencefalograma).

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron como mediana y rango intercuartílico (IQR 25° a 75° percentil). Las variables cualitativas se describieron como frecuencia ab-

soluta y porcentaje. Para comparar la diferencia entre las variables de pacientes con EFR y pacientes con no-EFR, se utilizó la prueba t o la prueba de Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado o la prueba de Fisher para las variables cualitativas. Se utilizaron los programas Graphpad Prism 8.0.1 and Medcalc 12.2.1.

Resultados

Se midieron los niveles de IL-6 en un total de 121 pacientes. Cuarenta y tres tenían EFR y 78 no-EFR, cuyas características se detallan en la Tabla 1. La prevalencia total de EFR fue del 35.5% (IC 95 %: 27.1-44.8).

Los niveles de IL6 entre el grupo de pacientes con EFR y los no-EFR no mostraron diferencias significativas, 11.1 (9.6-15.9) vs. 12.5 (10.1-33.8); p: 0.075.

Por otra parte, se compararon los niveles de IL-6 entre ambos grupos, analizados según el sexo, el tipo de epilepsia, la localización de la zona epileptogénica, tipo de crisis y la etiología (Tabla 2).

Al evaluar la topografía de la lesión epileptogénica, no evidenciamos diferencias entre las distintas regiones y los valores de IL-6 tanto en farmacorresistentes como en no-farmacorresistentes. La epilepsia secundaria a esclerosis mesial únicamente se presentó en 9 pacientes con EFR.

La epilepsia focal fue el tipo de epilepsia más frecuente en los pacientes con epilepsia farmacorresistente (63.6% vs. 43.5%, p: 0.039). En concordancia con el tipo de epilepsia, las crisis focales con pérdida de conciencia fueron más frecuente en los pacientes con epilepsia farmacorresistente. Al comparar los niveles de IL-6 entre ambos grupos, los mismos fueron mayores en los pacientes con epilepsia respondedora.

Niveles de IL-6 según las drogas anticrisis Monoterapia

Se evaluaron los niveles de IL-6 según el fármaco anticrisis que estaban recibiendo los pacientes al momento de la determinación. Se encontró un significativo incremento del nivel de IL-6 en los que recibían ácido valproico (AVP) (Tabla 3), aunque cuando se evaluó este resultado agrupado por sexo, solo en las mujeres este incremento fue significativo 16.3 (10.5-94.2) vs. 11.7 (9.2-17.7); p:0.009, respectivamente (Tabla 4A y 4B).

Tabla 1 | Características clínico-demográficas de los pacientes (n: 121)

	Epilepsia farmacorresistente	Epilepsia no farmacorresistente	P
Número de pacientes	43	78	
Sexo			
Hombres n (%)	21 (47.7)	32 (41.0)	0.56
Antecedentes personales n (%)			
1 o más	30 (68.1)	44 (57.1)	0.25
0	14 (31.8)	33 (42.8)	
Traumatismo craneoencefálico	6 (13.6)	11 (14.2)	0.9
Meningitis	0 (0)	4 (5.1)	0.295
Crisis febril	9 (20.9)	2 (2.6)	0.0018
Drogas	1 (2.2)	0 (0)	0.36
Antecedente familiar	7 (15.9)	19 (24.6)	0.35
Otros	13 (29.5)	21 (27.2)	0.83
Tiempo de evolución (años)	25	17	0.004
Tipo de epilepsia n (%)			
Generalizada	15 (37.2)	42 (53.8)	0.08
Focal	28 (65.1)	34 (43.5)	0.039
Indeterminada	0 (0)	2 (2.5)	0.53
Localización del foco epileptogénico n (%)	43	78	
Frontal	4 (9.3)	7 (8.9)	0.9
Temporal	7 (16.2)	17 (21.7)	0.059
Parietal	1 (2.2)	1 (1.2)	0.9
Occipital	0 (0)	2 (2.5)	0.53
Insular	1 (2.2)	1 (1.2)	0.9
Mesial	9 (20.9)	0 (0)	0.0001
Indeterminado	21 (48.8)	50 (64.1)	0.08
Tipo de crisis n (%)			
Generalizada	16 (37.2)	47 (60.2)	0.0591
Focal con compromiso de conciencia	24 (55.8)	27 (34.6)	0.0371
Focal son compromiso de conciencia	3 (7)	4 (5.12)	0.7
Indeterminada	0 (0)	0 (0)	0.9
Neuroimagen n (%)			
Resonancia magnética de encéfalo	42	65	
(n: 107)			
Anormal	26 (61.9)	23 (35.3)	0.0098
Normal	16 (38.0)	42 (64.6)	
Tomografía (n:32)	11	27	
Anormal	4 (36.3)	8 (29.6)	0.71
Normal	7 (63.6)	19 (70.3)	
Etiología n (%)	43	78	
Sintomática (estructural)	25 (58.1)	28 (35.8)	0.036
Idiopática/Indeterminada	19 (43.1)	50 (64.1)	

Tabla 2 | Niveles de Interleucina 6 acorde a las características clínicas [pg/mL, mediana (IC 25 – IC75)]

	Epilepsia farmacorresistente	Epilepsia no farmacorresistente	P
Número de pacientes	43	78	
Sexo			
Hombre	11.6 (8.7 – 16.7)	12.2 (11 – 34.6)	0.14
Mujer	10.8 (9.5 – 15.8)	12.4 (9.6 – 36.1)	0.32
Tipo de epilepsia n (%)	43	78	-----
Generalizada	11.6 (10.2 – 15.2)	12.7 (10.7 – 40.7)	0.1
Focal	10.8 (9.2 – 18.9)	11.8 (8.8 – 32.0)	0.48
Indeterminada	-----	12.3 (12.3 – 12.3)	-----
Localización del foco epileptogénico n (%)			
Frontal	21.5 (14.4 – 15.3)	13.2 (11.7 – 33.8)	0.41
Temporal	10.8 (7.5 – 19.3)	11.8 (9.0 – 44.4)	0.22
Parietal	10.3 (10.3 – 10.3)	15.7 (15.7 – 15.7)	-----
Occipital	-----	23.6 (8.9 – 38.4)	-----
Insular	15.3 (15.3 – 15.3)	8.8 (9.0 – 8.9)	-----
Mesial	10.7 (7.5 – 20.1)	-----	-----
Indeterminado	10.8 (9.4 – 14.7)	12.4 (10.2 – 33.4)	0.07
Tipo de crisis n (%)			
Generalizada	12.2 (10.4 – 15.8)	12.7 (10.7 – 35.3)	0.19
Focal con compromiso de conciencia	11.2 (7.8 – 18.9)	11.8 (9.3 – 37.1)	0.42
Focal son compromiso de conciencia	9.6 (9.4 – 10.9)	10.2 (8.9 – 88.6)	0.9
Etiología n (%)			
Sintomática (estructural))	11.3 (9.3 – 19.3)	11.1 (9.1 – 48.9)	0.31
Idiopática/Indeterminada	10.8 (9.6 – 15.3)	12.2 (10.1 – 32.0)	0.12

Tabla 3 | Niveles de interleucina 6 (IL6) según droga anticrisis que los pacientes recibían en monoterapia y politerapia; pg/mL, mediana [IC 25 – IC75] (n:121)

Droga anticrisis	Recibe	No recibe	P
Carbamazepina	11.8 (9.2-40.1)	12.2 (9.8-19.3)	0.94
Valproato de sodio	13.4 (10.1-25.7)	11.6 (9.5-18.1)	0.04
Fenitoina	10.8 (8.8-11.4)	12.4 (9.8-23.1)	0.17
Topiramato	12.2 (9.4-18.8)	12.2 (9.8-23.1)	0.22
Levetiracetam	12.2 (9.4-17.2)	11.8 (9.8-24.4)	0.64
Benzodiacepina	12.2 (9.6-21.8)	12.05 (9.8-20.5)	0.13
Clobazam	10.6 (8.6-15.3)	12.2 (9.8-23.1)	0.22
Fenobarbital	10.06 (6.2-15.6)	12.2 (9.8-21.3)	0.35
Lamotrigina	11.06 (9.8-17.2)	12.2 (9.7-21.8)	0.62
Oxacarbazepina	12.8 (11.6-87.5)	12.05 (9.7-20.4)	0.38
Lacosamina	12.8 (9.6-18.5)	12.05 (9.8-21.1)	0.31
Valproato de magnesio	9.8 (6.2-12.1)	12.2 (9.8-21.1)	0.34
Eslicarbamacepina	12.6 (12.6-12.6)	12.2 (9.8-20.5)	0.71
Politerapia			
2 DAC	12.4 (9.2-23.1)	11.6 (9.8-20.3)	0.74
3 DAC	11.06 (9.5-16.7)	12.2 (9.8-23.1)	0.55
≥ 4 DAC	11.4 (9.9-17.9)	12.2 (9.8-23.1)	0.7

DAC: drogas anticrisis

Tabla 4A | Niveles de interleuquina 6 según las drogas anticrisis en población femenina [pg/mL, mediana (IC 25 – IC75)] (n: 68)

Droga anticrisis	Recibe	No recibe	P
Carbamazepina	12.1 (9.0-51.2)	12.2 (9.7 - 18.1)	0.89
Valproato de sodio	16.2 (10.4-94.1)	11.6 (9.2-17.6)	<0.01
Fenitoina	8.8 (7.4-12.7)	12.2 (9.6-21.3)	0.35
Topiramato	10.5 (8.3-19.2)	12.2 (9.7-22.2)	0.25
Levetiracetam	12.4 (9.6-17.2)	10.9 (9.3-28.0)	0.91
Benzodiacepina	11.06 (9.2-18.6)	12.4 (9.8-21.3)	0.25
Clobazam	10.2 (5.7-15.6)	12.2 (9.6-21.3)	0.37
Fenobarbital	12.8 (6.8-18.8)	12.2 (9.6-20.9)	0.59
Lamotrigina	10.8 (9.6-15.6)	12.4 (9.3-28.5)	0.49
Oxacarbazepina	13.05 (12.6-112.3)	11.2 (9.6-20.4)	0.38
Lacosamina	10.8 (5.3-15.6)	12.2 (9.6-21.1)	0.44
Valproato de magnesio	8.9 (5.7-12.2)	12.2 (9.6-20.9)	0.5
Eslicarbamacepina	-	12.2 (9.6-20.5)	-
Politerapia			
2 DAC	12.4 (9.2-21.0)	11.2 (9.6-20.7)	0.68
3 DAC	10.6 (7.8-16.2)	12.3 (9.7-22.6)	0.8
≥ 4 DAC	11.06 (9.1-64.8)	12.2 (9.4-20.8)	0.3

DAC: drogas anticrisis

Tabla 4B | Niveles de interleuquina 6 según las drogas anticrisis en población masculina [pg/mL, mediana (IC 25 – IC75)] (n:53)

Droga anticrisis	Recibe	No recibe	P
Carbamazepina	11.8 (10.0-28.1)	12.2 (10.0-19.6)	0.77
Valproato de sodio	13.2 (9.7-21.9)	11.7 (10.4-22.2)	0.59
Fenitoina	10.8 (10.4-11.4)	12.5 (10.1-24.1)	0.22
Topiramato	12.2 (10.1-21.4)	11.8 (10.1-22.2)	0.68
Levetiracetam	11.8 (8.9-18.5)	12.4 (10.7-25.1)	0.41
Benzodiacepina	16.6 (11.4-29.2)	11.8 (9.4-19.6)	0.66
Clobazam	13.1 (8.6-16.4)	12.1 (10.3-24.1)	0.32
Fenobarbital	10.1 (5.7-12.4)	12.2 (10.5-23.4)	0.27
Lamotrigina	14.1 (10.9-33.9)	11.8 (10.06-19.5)	0.84
Oxacarbazepina	11.2 (11.2-11.2)	12.2 (10.1-22.2)	0.61
Lacosamina	13.2 (9.8-22.6)	11.8 (10.2-22.2)	0.58
Valproato de magnesio	9.8 (8.1-11.6)	12.2 (10.2-23.1)	0.4
Eslicarbamacepina	12.6 (12.6-12.6)	12.05 (10.1-22.2)	0.67
Politerapia			
2 DAC	12.2 (9.1-29.5)	11.8 (10.6-19.6)	0.8
3 DAC	11.8 (9.9-19.1)	12.2 (10.6-23.1)	0.58
≥ 4 DAC	12.05 (9.1-14.9)	12.2 (10.1-24.7)	0.22

DAC: drogas anticrisis

Politerapia

Se realizaron comparaciones entre los diferentes tipos de politerapia, concretamente entre regímenes con dos, tres o más fármacos anti-crisis; no se observaron diferencias significativas en los niveles de IL-6 entre estos grupos.

Discusión

A pesar de que numerosos estudios describen incrementos de IL-6 interictales vinculado a la actividad epileptogénica^{8, 12, 16}; la evidencia es heterogénea ya que diversos trabajos establecen que los niveles de la misma, estarían relaciona-

dos además con otros factores como son el tipo de crisis y la localización del foco epileptogénico. Según Gang Li¹⁶, múltiples estudios demostraron que los niveles de IL-6 se incrementaban significativamente dentro de las primeras 24 h tras las crisis tónico-clónicas generalizadas o ante crisis febriles, pero este cambio no se evidenciaba ante crisis focales con pérdida de conciencia. Además, el incremento significativo de los niveles ocurrió únicamente en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, aun cuando la etiología de la epilepsia no era la esclerosis mesial.

En nuestro estudio, en concordancia con Ozlem y col⁷, no se observaron diferencias significativas de IL-6 en pacientes con EFR respecto de los controles.

Otros autores describieron una disminución de los niveles de IL-6 en personas con epilepsia en comparación con personas sanas^{17, 18}. Alvim y col, describieron que la IL-6, al igual que otros marcadores, no se asociaron con la duración de la enfermedad ni con el tipo específico de epilepsia, lo que sugiere que los niveles en plasma no reflejan necesariamente la actividad inflamatoria tanto en etapas ictal o post ictal¹⁷.

Nowak y col., mostraron que los niveles de IL-6 en plasma de pacientes con epilepsia estaban elevados en comparación con los controles. Este incremento fue independiente de la localización del foco epileptogénico. No se encontraron diferencias en los niveles de IL 6 entre epilepsia focal, temporal o generalizada¹⁹.

Los estudios realizados en pacientes con epilepsia temporal también presentan resultados contradictorios. Nuestros hallazgos mostraron que los valores de IL-6 fueron menores en los pacientes con epilepsia temporal farmacorresistentes pero esta diferencia no fue significativa coincidiendo con lo descrito previamente por Gao¹³. En contraposición, los trabajos realizados por Liimatainen y col. así como Pedre y col. establecen que los niveles eran mayores en los pacientes con epilepsia temporal^{8, 12}.

Finalmente, ha sido previamente descrito que el tratamiento farmacológico modifica los niveles de inflamación^{9, 20}. En nuestra serie de pacientes encontramos un incremento significativo entre los niveles de IL-6 y el ácido valproico. De manera similar, el estudio realizado por Ozlem mostró que los niveles plasmáticos de IL-6 fueron mayores en los pacientes con EFR, y que los niveles de IL-6 también disminuían proporcionalmente al aumentar el número de DAC de manera similar a lo encontrado en nuestros hallazgos⁷.

Nuestro estudio tiene limitaciones. En primer lugar, los pacientes epilépticos evaluados tuvieron múltiples etiologías pudiendo ser ello lo que afecte el resultado de los niveles de las citocinas. En segundo lugar, los pacientes recibían múltiples DAC independientemente de la etiología o el tipo de crisis, así como también un tercio (36%) se encuentra en politerapia. Esta podría ser la razón por la que no encontramos una relación entre las características de la epilepsia y la inflamación sobre todo en los pacientes con EFR. Sin embargo, hasta nuestro conocimiento, nuestro estudio es uno de los pocos que compara los niveles en periodos interictales. Al comparar grupos de pacientes libre de crisis por al menos 2 semanas explicaría la diferencia hallada, ya que las crisis alteran las concentraciones inmediatamente y se extiende incluso a días. Además, nuestro estudio compara causas primarias y secundarias, no solo centrándose en las causas estructurales, sino especialmente en la esclerosis mesial, que es la más estudiada.

En conclusión, en conjunto, nuestros resultados apoyan la idea de que la IL-6 no constituye un marcador único ni específico de farmacorresistencia en epilepsia. Futuros estudios prospectivos, con cohortes más homogéneas en cuanto a etiología y esquema terapéutico, serán necesarios para esclarecer el papel de las citocinas en la epileptogénesis y su posible valor como biomarcadores pronósticos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 31-40.
2. van Vliet EA, Aronica E, Vezzani A, Ravizza T. Review: Neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018; 44: 91-111.
3. Graeber MB, Li W, Rodriguez ML. Role of microglia in CNS inflammation. *FEBS Lett* 2011; 585: 3798-805.
4. Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology* 2013; 69: 16-24.
5. Soltani Khaboushan A, Yazdanpanah N, Rezaei N. Neuroinflammation and proinflammatory cytokines in epileptogenesis. *Mol Neurobiol* 2022; 59: 1724-43.
6. Kamali AN, Zian Z, Bautista JM, et al. The potential role of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in epilepsy pathogenesis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2021; 21: 1760-74.
7. Ozlem E, Ay H, Koyuncu I, Gönel A. Comparison of cytokines and prooxidants/antioxidants markers among adults with refractory versus well-controlled epilepsy: A cross-sectional study. *Seizure* 2018; 60: 105-9.
8. Lorigados Pedre L, Morales Chacón LM, Pavón Fuentes N, et al. Follow-Up of peripheral IL-1 β and IL-6 and relation with apoptotic death in drug-resistant temporal lobe epilepsy patients submitted to surgery. *Behav Sci (Basel)* 2018; 8: 21.
9. Beghi E, Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immune system. *Epilepsia* 2011; 52: 40-4.
10. Verrotti A, Basciani F, Trotta D, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Effect of anticonvulsant drugs on interleukins-1, -2 and -6 and monocyte chemoattractant protein-1. *Clin Exp Med* 2001; 1: 133-6.
11. Steinborn B, Zarowski M, Winczewska-Wiktor A, Wójcicka M, Młodzikowska-Albrecht J, Losy J. Concentration of IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α in the blood serum in children with generalized epilepsy treated by valproate. *Pharmacol Rep* 2014; 66: 972-5.
12. Liimatainen S, Fallah M, Kharazmi E, Peltola M, Peltola J. Interleukin-6 levels are increased in temporal lobe epilepsy but not in extra-temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 2009; 256: 796-802.
13. Gao F, Gao Y, Zhang SJ, et al. Alteration of plasma cytokines in patients with active epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2017; 135: 663-9.
14. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-21.
15. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.
16. Li G, Bauer S, Nowak M, et al. Cytokines and epilepsy. *Seizure* 2011; 20: 249-56.
17. Alvim MKM, Morita-Sherman ME, Yasuda CL, et al. Inflammatory and neurotrophic factor plasma levels are related to epilepsy independently of etiology. *Epilepsia* 2021; 62: 2385-94.
18. Strauss KI, Elisevich KV. Brain region and epilepsy-associated differences in inflammatory mediator levels in medically refractory mesial temporal lobe epilepsy. *J Neuroinflammation* 2016; 13: 270.
19. Nowak M, Bauer S, Haag A, et al. Interictal alterations of cytokines and leukocytes in patients with active epilepsy. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 423-8.
20. Zaccara G, Giovannelli F, Giorgi FS, Franco V, Gasparini S, Tacconi FM. Do antiepileptic drugs increase the risk of infectious diseases? A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Br J Clin Pharmacol* 2017; 83: 1873-9.