

Epilepsia resistente a fármacos: definición y mecanismos

Drug resistance epilepsy: definition and mechanisms

Carlos Sequeira-Quesada^{1,2a}, María Céspedes-Valverde^{1b}, Diego Delgado-Gómez^{1b}, Marianela Chaves-Jiménez^{1b}

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad crónica que se caracteriza por crisis epilépticas recurrentes no provocadas debido a un aumento aberrante o a la sincronización de un grupo de neuronas. La epilepsia resistente a fármacos es cuando a pesar de utilizar dos o más fármacos en su dosis terapéutica, la persona sigue teniendo crisis recurrentes, esto afecta aproximadamente a un tercio de los pacientes. Existen múltiples hipótesis de mecanismos de resistencia, usualmente son variables y multifactoriales. Se puede dividir en tres grupos: mecanismos relacionados con la enfermedad, mecanismos relacionados a los fármacos y mecanismos genéticos. Aún faltan muchos estudios por realizar para comprender de una mejor manera estos mecanismos y generar diferentes propuestas de tratamiento.

Palabras clave: epilepsia, epilepsia resistente a los medicamentos, tratamiento (Fuente: DECS-BIREME)

ABSTRACT

Epilepsy is a chronic disease characterized by recurrent unprovoked seizures due to aberrant enlargement or synchronization of a group of neurons. Drug-resistant epilepsy is when despite using two or more drugs at their therapeutic dose, the person continues to have recurrent seizures, affecting approximately one third of patients. There are multiple hypotheses of resistance mechanisms, usually variable and multifactorial. They can be divided into three groups: disease-related mechanisms, drug-related mechanisms and genetic mechanisms. There are still many studies to be done to better understand these mechanisms and to generate different treatment proposals.

Keywords: epilepsy, Drug-resistant epilepsy, treatment (Source: NLM-MeSH)

1. Escuela de Medicina y Cirugía, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica
2. Caja Costarricense de Seguro Social, San José, Costa Rica
 - a. Médico residente del Posgrado de Neurología
 - b. Bachiller en Ciencias Médicas

Recibido: 09/12/2022 Aprobado: 28/12/2022

Citar como:

Sequeira-Quesada C, Céspedes-Valverde M, Delgado-Gómez D, Chaves-Jiménez M. Epilepsia resistente a fármacos: definición y mecanismos. *Rev Hisp Cienc Salud.* 2022; 8(4):141-147. DOI <https://doi.org/10.56239/rhcs.2022.84.579>

INTRODUCCIÓN

La epilepsia se define como una enfermedad crónica que se caracteriza por crisis epilépticas recurrentes no provocadas debido a un aumento aberrante o sincronización de un grupo de neuronas ⁽¹⁾.

Aproximadamente afecta a 40-50 millones de personas alrededor del mundo ⁽²⁾. Se habla de epilepsia resistente a fármacos cuando a pesar de utilizar dos o más fármacos en su dosis terapéutica máxima tolerada, la persona sigue teniendo crisis recurrentes, esto afecta aproximadamente 1/3 o un 30% de los pacientes con epilepsia, alrededor de 7-30% de infantes y de 30-40% de adultos. ⁽³⁻⁷⁾. Los pacientes con epilepsia resistente a fármacos enfrentan toxicidad por la polifarmacia, pueden tener consecuencias físicas, sociales, educacionales, y limitaciones en el área laboral, cognitiva y del comportamiento, además de mortalidad relacionada a la epilepsia ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Hay muchos factores que favorecen o que predisponen a que un paciente padezca de epilepsia resistente a fármacos, como la aparición a una edad temprana, epilepsia sintomática, neuroimágenes anormales, electroencefalograma (EEG) anormal, discapacidad intelectual, desórdenes neuropsiquiátricos, crisis febriles prolongadas, estatus epiléptico ⁽¹¹⁻¹³⁾. En este artículo se hablará sobre las distintas hipótesis que existen para explicar por qué una epilepsia es resistente a fármacos.

HIPÓTESIS DE MECANISMOS DE RESISTENCIA

Existen múltiples hipótesis de mecanismos de resistencia, usualmente son variables y multifactoriales. Se puede dividir en tres grupos: mecanismos relacionados con enfermedad, mecanismos relacionados a los fármacos y

mecanismos relacionados al huésped ⁽¹⁴⁾. Dentro de los mecanismos relacionados a los fármacos se debe tener presente el concepto de pseudoresistencia.

Pseudoresistencia:

Es importante tener en cuenta que una epilepsia no controlada no necesariamente significa que la epilepsia es resistente a fármacos, primero hay que tomar en cuenta otros aspectos, como la pseudoresistencia la cual se utiliza en el contexto asociado a crisis recurrentes debido a la no adherencia al tratamiento y/o a las crisis psicógenas no epilépticas; también la clasificación incorrecta de la epilepsia y la escogencia errónea del fármaco o dosis insuficiente ^(12,15).

No adherencia al tratamiento: esta puede ser intencional o no intencional. Se puede documentar de manera subjetiva y objetiva, de manera subjetiva se puede utilizar cuestionarios como la escala de adherencia a la medicación de Morisky y el Medication Adherence Rating Scale; sin embargo, estos pueden tener sesgo, ya que puede que el paciente tenga alteraciones de memoria, o que mienta en el cuestionario. De manera objetiva existen parámetros indirectos y directos; dentro de los indirectos se incluye el recuento de píldoras y vigilar el cambio de recetas de los pacientes, no obstante, esta práctica se asocia a manipulación de la información obtenida; por otro lado, los parámetros directos brindan una fuente de información confiable, como la concentración sérica en la fase postictal inmediata comparada con la misma en periodos sin crisis. Existen factores de riesgo para la no adherencia al tratamiento, entre estos se tiene la población adolescente, uso de alcohol, estatus socioeconómico bajo, el apoyo social que tenga el paciente, la depresión, la polifarmacia, reacciones adversas al medicamento y la discapacidad intelectual ^(12, 16).

HIPÓTESIS

Mecanismos relacionados a fármacos

1) **Hipótesis de las moléculas diana en el cerebro:**

Esta hipótesis se enfoca en que alteraciones adquiridas a nivel estructural (inducidas por epilepsia) y/o funcionalidad del cerebro lleva a reducción de la sensibilidad de las moléculas diana al tratamiento. Para que un medicamento tenga actividad antiepiléptica debe actuar en una o más moléculas diana, entre ellas están los canales iónicos voltaje dependientes, receptores de neurotransmisores, enzimas metabólicas o transportadores involucrados en la liberación, captación y metabolismo de neurotransmisores⁽¹⁴⁾.

Esta hipótesis se basó en estudios de carbamazepina en canales de sodio voltaje dependientes en las neuronas del hipocampo, donde se demostró que el uso del bloqueo dependiente de carbamazepina de los canales de sodio voltaje dependiente se pierde por completo en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente a carbamazepina en comparación con pacientes clínicamente sensibles a este fármaco antiepiléptico. Dentro de las posibles explicaciones para dicha resistencia es que la composición de la subunidad de estos canales está alterada, resultando en canales con baja sensibilidad a fármacos antiepilépticos asociado a múltiples cambios en la expresión de la subunidad de sodio, lo cual se ha observado tanto en humanos como en modelos animales⁽¹⁴⁾.

A parte de los canales de sodio voltaje dependientes, también se ha estudiado los receptores gabaérgicos, en previos estudios se ha demostrado que la expresión de ARNm de la subunidad del receptor GABA se encuentra alterada en las células hipocámpales de ratas tratadas con pilocarpina versus control, lo cual correlacionó con alteraciones a niveles farmacológicos de estos receptores⁽¹⁴⁾.

Demostrar que la sensibilidad de las moléculas diana en pacientes con epilepsia resistente a fármacos difieren de los que responden, es difícil de demostrar, ya que los que van a cirugía son los que tienen epilepsia intratable, y los que responden a fármacos antiepilépticos por lo general no se someten a tratamiento quirúrgico⁽¹⁴⁾.

Por lo general estos pacientes son resistentes a múltiples fármacos, los cuáles actúan en distintas moléculas diana, por lo que la hipótesis se ve limitada, pero apoya a la existencia de múltiples mecanismos involucrados en la resistencia⁽¹⁴⁾.

2) **Hipótesis del transportador:**

Sugiere que la resistencia se da debido a inadecuada entrada del fármaco a través de la barrera hematoencefálica (BHE), por el aumento de expresión de bombas de eflujo debido a anomalías estructurales, como tumores intracraneales, infecciones en el sistema nervioso central y otras alteraciones en el cerebro que dañan las células endoteliales, donde se localizan transportadores como los Pgp (glicoproteína-P), los cuales se encargan de proteger al cerebro de intoxicación de xenobióticos lipofílicos, que de otra manera entrarían por difusión pasiva. Existen estudios donde se ha documentado aumento de la expresión de estos transportadores en el tejido epileptogénico, no solo la Pgp, sino otras proteínas multidrogas resistentes^(14, 17).

3) **Hipótesis de farmacocinética:**

La sobreexpresión de bombas de eflujo en órganos periféricos, como en intestino, hígado y riñones, disminuye los niveles del principio activo en sangre, reduciendo la cantidad disponible para atravesar la BHE, asociado a enzimas metabolizadoras de fármacos, como el citocromo P450, el cual no solo se encuentra en la periferia, sino que también se encuentra en el parénquima cerebral y en las células endoteliales de la BHE, creando un mecanismo sinérgico de resistencia⁽¹⁸⁾.

Hipótesis de variantes de genes:

Las variaciones en el genoma pueden clasificarse como raras o comunes, hay alrededor de 10 millones de polimorfismos de un solo nucleótido, las variantes comunes en el genoma son nucleótidos que difieren entre personas con un alelo menor >5%. Estas variaciones pueden ser neutrales o pueden afectar la función del gen de alguna manera. Los genes de mayor interés incluyen el SCN1A y ABCB1, que codifican Pgp. Sin embargo, aún no hay variantes genéticas comunes asociadas con farmacorresistencia que puedan predecir este fenotipo; y se habla de que los pacientes con epilepsia resistente a fármacos pueden ser por variantes raras, las cuales pueden tener complejidades que hay que tomar en cuenta, como cambios en genoma órgano-específicos (mutaciones somáticas) y variaciones regionales órgano-específicas (microheterogeneidad espacial), las cuales aún no se han explorado (14, 20-23).

Hipótesis epigenética:

El genoma es un recurso endógeno de variabilidad, contribuyendo a distintos riesgos de enfermedad entre personas. Sin embargo, existen otras fuentes de variabilidad como los “omas” entre ellos el epigenoma, transcriptoma, proteoma, microbioma, etc. El epigenoma es un grupo de moléculas que regulan la expresión de genes a través del genoma, este es muy dinámico y puede variar en periodos cortos de tiempo y a través de diferentes órganos. Dentro de las moléculas que constituyen el epigenoma se tienen las histonas, los ARN no codificantes, incluyendo los microARN; se ha visto que en animales al manipular microARN específicos puede afectar las crisis y la enfermedad, sin embargo, en humanos aún se desconoce (14).

Hipótesis del microbioma:

El microbioma humano incluye alrededor de 100 trillones de microbios, entre ellos bacterias, hongos, protozoos y virus, la mayoría se aloja en el sistema digestivo y se mantiene estable. La composición de este microbioma se ve influenciado por el genotipo del hospedero, factores ambientales, incluyendo si nació por parto vaginal o cesárea, lactancia materna, geografía, dieta, edad, fisiología, y antibióticos. Un microbioma sano es diverso, estable, y resistente a cambios externos (4, 24).

Se ha hecho varios estudios para determinar las especies que componen el microbioma, entre ellos secuenciación de la subunidad 16S ARN ribosomal (ARNr), y la secuenciación metagenómica, esto fue decisivo en la caracterización de las comunidades microbianas humanas, y determinar la relación entre el microbioma residente y los patógenos invasivos. Entre los más comunes está: Bacteroidetes, estos rompen cadenas de carbohidratos, producen energía, y se encargan de transporte de aminoácidos, estos son los más abundantes en un individuo sano, y disminuye con la disbiosis, obesidad y en la malnutrición; Firmicutes, rompen cadenas carbohidratos, estos aumentan con la disbiosis y obesidad; Proteobacteria, se encuentra muy poco en individuos sanos, y en mayor cantidad en individuos con obesidad o disbiosis por alteraciones metabólicas; Actinobacteria, es un anaerobio y se involucra en el mantenimiento de la homeostasis intestinal y representa un pequeño porcentaje de microbios que disminuyen con la edad (4,14).

Las enzimas bacterianas pueden causar metabolitos neurotóxicos como ácido láctico -D y amonio, incluso metabolitos beneficiosos como ácidos grasos de cadena corta pueden causar neurotoxicidad, al igual que producir hormonas y neurotransmisores idénticos a los producidos por los humanos (4,14).

El eje intestino-SNC se comunica por 2 vías: directamente por medio del nervio vago e indirectamente a través del sistema nervioso entérico. El microbiota puede estimular la liberación de pequeñas moléculas como citoquinas, y producir metabolitos que actúan como neuromoduladores, dentro de estos se encuentran los ácidos grasos de cadena corta, GABA y precursores de la serotonina. Los ácidos grasos de cadena corta tienen propiedades antiinflamatorias, entonces al disminuir su cantidad favorece la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y por ende la neuroinflamación; también la disbiosis puede disminuir la producción de claudinas. Al aumentar la permeabilidad favorece el paso de microorganismos, sus metabolitos y toxinas. En estudios realizados se documentó que en pacientes con epilepsia resistente a fármacos hay mayor cantidad de Firmicutes y otros microbios poco conocidos; contrario a pacientes con epilepsia sensible a fármacos y población control que contaban con mayor cantidad de Bifidobacterium y Lactobacillus, metabolitos de estas bacterias se ha visto asociado a un aumento de síntesis de GABA (4,14).

Hipótesis de la red neuronal:

Propone que la epilepsia asociada a alteraciones estructurales (neurodegeneración, proliferación axonal, reorganización sináptica, neurogénesis y gliosis) contribuyen a la formación de una red neuronal anormal, reduciendo la eficacia de los fármacos. Este cambio estructural y funcional lleva a la hiperexcitabilidad (25).

Uno de los hallazgos más comunes en pacientes con epilepsia refractaria es la esclerosis del hipocampo, la cual se define histológicamente como un patrón específico de tejido de pérdida neuronal y gliosis, se puede diagnosticar mediante resonancia magnética o de manera histológica; también es posible que se acompañe de otras patologías, como neoplasias, heterotopia, lesiones vasculares isquémicas, atrofia cerebral, quistes, entre otros; los cuales por sí mismos son factor de riesgo para refractariedad (3, 19, 26, 27).

Neuroinflamación y disfunción de la BHE como potenciales mecanismos:

La disfunción de la BHE se asocia con inducción de la Pgp en los vasos cerebrales y astrocitos concomitantemente a respuesta neuroinflamatoria. La inflamación genera un aumento de la expresión de IL-1B o factor de necrosis tumoral (TNF) llevando a un aumento de la permeabilidad de la BHE, dejando pasar moléculas de mayor tamaño como la albúmina, la extravasación de albúmina sérica en el parénquima cerebral puede tener consecuencias en el efecto terapéutico de los fármacos, ya que el principio activo se une a esta, la cual se puede enfrentar al aumentar la dosis del fármaco a dosis supra terapéuticas. Por otro lado, la angiogénesis en el tejido epileptogénico se debe a una sobreexpresión de VEGF en neuronas y astrocitos, la cual aumenta ante actividad epiléptica y neuroinflamación. La neuroinflamación contribuye a hiperexcitabilidad, favoreciendo la aparición del foco epiléptico y a la duración y recurrencia de las crisis epilépticas (1, 14, 28).

La convulsión desestabiliza la BHE y activa la microglia, generando aumento de citoquinas proinflamatorias como el TNF, IL-6 e IL-1B en el SNC y en sangre periférica en pacientes con reciente actividad epiléptica. Se ha visto que en pacientes con epilepsia resistente a fármacos existe un aumento de células proinflamatorias, predominantemente las células T CD4, en especial Th17 y Th1, y disminución de las citoquinas neuroprotectoras y antiinflamatorias como la IL-4, esto se ha asociado a daño de la neuroglia. También encontraron en estos pacientes niveles elevados de neurofilamento séricos de cadena corta, los cuales son marcadores de daño neuronal y sugieren un componente potencialmente neurodegenerativo (1, 14, 29).

Otros mecanismos:

Entre ellos se puede mencionar la etiología y progresión, comorbilidades psiquiátricas, tolerancia (pérdida de la eficacia del fármaco ante exposición de este por largo periodo de tiempo) (14).

Mecanismos relacionados a la enfermedad

Hay diferentes etiologías de epilepsia o síndromes epilépticos que por su condición y mecanismos epileptogénicos responden de peor manera a la medicación, tales como: malformaciones del desarrollo cortical, tumores cerebrales, tumor cerebeloso y epilepsia focal de inicio temprano, esclerosis tuberosa, síndrome de Sturge-Weber, malformaciones arterio-venosas, infecciones del sistema nervioso central, encefalitis inmunomediadas, daño cerebral estructural prenatal, perinatal, postnatal, metabólico, hipoxia-isquemia, vascular o post-traumático (12, 30).

Finalmente, existen diversas hipótesis de mecanismos involucrados en la fisiopatología de la epilepsia resistente a fármacos, entre ellas mecanismos relacionados a los fármacos, al huésped y a la enfermedad; previo a ello tener presente el concepto de pseudoresistencia. Con respecto a las hipótesis, algunas de ellas han sido más estudiadas que otras; además de que las hipótesis no se deben tomar como excluyentes entre sí, sino que pueden coexistir. Aún se tiene mucho por estudiar e investigar para comprender de una manera más completa su fisiopatología, y así lograr encontrar maneras de sobrellevar y ofrecer opciones de tratamiento a los pacientes.

Conflictos de interés

Los autores niegan tener conflictos de interés

Financiamiento

Autofinanciado

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ouédraogo O, Rébillard RM, Jamann H, Mamane VH, Clénet ML, Daigneault A, et al. Increased frequency of proinflammatory CD4 T cells and pathological levels of serum neurofilament light chain in adult drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*. 2020;00:1-14.
2. Peng J, Pang N, Wang Y, Wang XL, Chen J, Xiong J, et al. Next-generation sequencing improves treatment efficacy and reduces hospitalization in children with drug-resistant epilepsy. *CNS Neurosci Ther*. 2019;25:14-20.
3. Xue-Ping W, Hai-Jiao W, Li-Na Z, Xu D, Ling L. Risk factors for drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2019;98:30.
4. Holmes M, Flaminio Z, Vardhan M, Xu F, Li X, Devinsky O, et al. Cross talk between drug-resistant epilepsy and the gut microbiome. *Epilepsia*. 2020;00:1-10.
5. Leal A, Pinto MF, Lopes F, Bianchi AM, Henriques J, Ruano MG, et al. Heart rate variability analysis for the identification of the preictal interval in patients with drug-resistant epilepsy. *Scientific Reports*. 2021;11:5987.
6. Miranda DM, Rosa DV, Costa BS, Nicolau NF, Magno LA, De Paula JJ, et al. Telomere shortening in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*. 2020;166:106427.
7. Proost R, Lagae L, Van Paesschen W, Jansen K. Sleep in children with refractory epilepsy and epileptic encephalopathies: A systemic review of literature. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2022;38:53-61.
8. Morales L, Galan L, Bosch-Bayard J, Batista K, Báez MM, Alfonso M, et al. Relation of Brain Perfusion Patterns to Sudden Unexpected Death Risk Stratification: A Study in Drug Resistant Focal Epilepsy. *Behav Sci*. 2022;12:207.
9. Chari A, Seunarine KK, He X, Tisdall MM, Clark CA, Bassett DS, et al. Drug-resistant focal epilepsy in children is associated with increased modal controllability of the whole brain and epileptogenic regions. *Communications Biology*. 2022;5:394.
10. Wesselingh R, Broadley J, Buzzard K, Tarlinton D, Seneviratne U, Kyndt C, et al. Prevalence, risk factors, and prognosis of drug-resistant epilepsy in autoimmune encephalitis. *Epilepsy & Behavior*. 2022;132:108729.
11. Gomez A, McLachlan RS, Mirsattari SM, Diosy DC, Burneo JG. Prognostic factors in patients with refractory idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Research*. 2017;140:69-73.
12. Caraballo RH. Manejo práctico de las epilepsias farmacorresistentes en pediatría. *Medicina*. 2022;82:7-12.
13. Bartolini E, Ferrari AR, Lattanzi S, Pradella S, Zaccara G. Drug-resistant epilepsy at the age extremes: Disentangling the underlying etiology. *Epilepsy & Behavior*. 2022;132:108739.

14. Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug Resistance in Epilepsy: Clinical Impact, Potential Mechanisms, and New Innovative Treatment Options. *Pharmacol Rev.* 2020;72:606-638.
15. Gesche J, Dyremose C, Delcomyn L, Rubboli G, Beier CP. Pseudoresistance in idiopathic/genetic generalized epilepsies - Definitions, risk factors, and outcome. *Epilepsy & Behavior.* 2022;130:108633.
16. Brodtkorb E, Samsonsen C, Kutschera J, Bråthen G, Helde G, Reimers A. Treatment non-adherence in pseudo-refractory epilepsy. 2016;122:1-6.
17. Negri M, Camporeze B, Silva J, Borsari L, Alves G, De Souza L, et al. The single nucleotide variant n.60G > C in the microRNA-146a associated with susceptibility to drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Research.* 202;162:106305.
18. Farnaz S, Hasanpour K, Nazarzadeh M, Adli A, Sadat M, Asadi A, et al. ABCG2, SCN1A and CYP3A5 genes polymorphism and drug-resistant epilepsy in children: HA case-control study. *Seizure: European Journal of Epilepsy.* 2022;97:58-62.
19. Mehvari J, Badihian S, Tabrizi N, Manouchehri N, Zare M, Basiratnia R. Evaluation of dual pathology among drug-resistant epileptic patients with hippocampal sclerosis. *Neurol Sci.* 2018.
20. Wolking S, Moreau C, McCormack M, Krause R, Krenn M, Consortium E, et al. Assessing the role of rare genetic variants in drug-resistant, no-lesional focal epilepsy. *Annals of Clinical and Translational Neurology.* 2021;8(7):1376-1387.
21. Margari L, Legrottaglie AR, Vincenti A, Coppola G, Operto FF, Buttiglione M, et al. Association between SCN1A gene polymorphisms and drug resistant epilepsy in pediatric patients. *Seizure.* 2018;55:30-35.
22. Krami AM, Ratib C, Charoute H, Rouba H, Roky R, Barakat A, et al. Association between G2677T/A polymorphism in ABCB1 gene and the risk of drug resistance epilepsy: An updated systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Research.* 2022;185:106977.
23. Wu CC, Tsai MH, Chu YJ, Weng WC, Fan PC, Lee WT. The role of targeted gene panel in pediatric drug-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior.* 2020;106:107003.
24. Dahlin M, Singleton S, David JA, Basuchoudhary A, Wickström R, Mazumder R, et al. Higher levels of Bifidobacteria and tumor necrosis factor in children with drug-resistant epilepsy are associated with anti-seizure response to the ketogenic diet. *eBioMedicinet.* 2022;80:104061.
25. Kobow K, Baulac S, Von Deimling A, Lee JH. Molecular diagnostics in drug-resistant focal epilepsy define new disease entities. *Brain Pathology.* 2021;31:e12963.
26. Isolan GR, Marth V, Frizon L, Dini L, Dini S, Yamaki VN, et al. Surgical treatment of drug-resistant epilepsy caused by gliomas in eloquent areas: experience report. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019;77(11):797-805.
27. Shih YC, Chou CC, Peng SJ, Yu HY, Hsu SP, Lin CF, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of cerebral cavernous malformations-related epilepsy. *Epilepsia.* 2022;00:1-12.
28. Fu M, Tao J, Wang D, Zhang Z, Wang X, Ji Y, et al. Downregulation of MicroRNA-34c-5p facilitated neuroinflammation in drug-resistant epilepsy. *Brain Research.* 2020;1749:147130.
29. Yamanaka G, Takamatsu T, Morichi S, Yamazaki T, Mizoguchi I, Ohno K, et al. Interleukin-1 β in peripheral monocytes is associated with seizure frequency in pediatric drug-resistant epilepsy. *Journal of Neuroimmunology.* 2021;352:577475.
30. Jo HJ, Kenny DL, Balzekas I, Benarroch EE, Jones DT, Brinkmann BH, et al. Nuclei-specific thalamic connectivity predicts seizure frequency in drug-resistant medial temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical.* 2019;10167.



Correspondencia:

María Carolina Céspedes Valverde

Email: carocespedes97@gmail.com