

## Hipótesis para la farmacorresistencia en epilepsia

A pesar de todos los avances en las últimas décadas un tercio de los pacientes con epilepsia tienen resistencia a los medicamentos. Las epilepsias son enfermedades complejas y multifactoriales, comúnmente asociadas con diferentes comorbilidades, por lo tanto, para resolver el desconcertante problema de la farmacorresistencia, se debe cambiar hacia un enfoque más complejo.

En una revisión del tema recientemente publicada analizan las principales hipótesis de farmacorresistencia, que listamos a continuación.

### Mecanismos hipotéticos de farmacorresistencia

- 1. Hipótesis del transportador:** por el aumento o la alteración de la expresión de los transportadores de salida a través de la barrera hematoencefálica lo que conduce a una menor disponibilidad del fármaco antiepiléptico (FAE) en su sitio de acción.
- 2. Hipótesis farmacocinética:** La sobreexpresión periférica de transportadores de eflujo, en órganos, como el hígado, intestino y riñón, y el aumento del metabolismo y eliminación de los FAEs reduciendo sus niveles plasmáticos.
- 3. Hipótesis objetivo:** Las alteraciones a nivel molecular adquiridas en la estructura y funcionalidad de los objetivos de los FAEs (cambios en los canales iónicos dependientes del potencial, receptores de neurotransmisores), podrían resultar en una disminución de la sensibilidad al fármaco.
- 4. Hipótesis de la red neuronal:** Las alteraciones estructurales relacionadas con la epilepsia, como por ejemplo, la reorganización sináptica, la neurogénesis aberrante, la gliosis y la neurodegeneración pueden conducir al estado de resistencia a FAEs a través de la formación de una red neuronal anormal.
- 5. Hipótesis de gravedad intrínseca:** Los factores neurobiológicos relacionados con la epilepsia contribuyen a definir la epilepsia en un rango de leve a grave y determinan su respuesta al tratamiento farmacológico.
- 6. Hipótesis de la variante genética:** La variación endógena en los genes implicados en la farmacodinamia y la farmacocinética de los FAEs o los genes asociados con el fenotipo epiléptico.
- 7. Hipótesis de la neuroinflamación:** Los factores neuroinflamatorios pueden inducir la disfunción de la barrera hematoencefálica y la sobreexpresión de los transportadores de salida, con una pérdida de capacidad de respuesta a los FAEs.

Los mecanismos propuestos en las hipótesis variante génica y neuroinflamatoria ofrecen una visión más integradora, que podría servir como base para el surgimiento de otros mecanismos para los desafiantes problemas de la farmacorresistencia.

### Bibliografía

Gabriel Servilha-Menezes et al. A complex systems view on the current hypotheses of epilepsy pharmacoresistance. *Epilepsia Open*. 2022;00:1-15.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/epi4.12588>