



# MECANISMOS DE REGENERACIÓN NERVIOSA PARA LA EPILEPSIA RESISTENTE A FÁRMACOS: PROTOCOLO DE REVISIÓN DE ALCANCE

García-González Renato<sup>1</sup> | Sandoval Hugo<sup>2</sup> | Mishra Rakesh<sup>3</sup> | Malvaso Antonio<sup>4</sup>   
Alarcon-Ruiz Christoper A.<sup>5</sup> | Ríos Camilo<sup>6</sup> | Pérez-Neri Iván<sup>6</sup> 

1. Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México
2. Dirección General, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, Ciudad de México, México
3. <sup>3</sup> Departamento de Neurocirugía, Instituto de Ciencias Médicas, Banaras Hindu University, Banarés, India
4. Escuela de Medicina y Cirugía, Universidad Vita-Salute San Raffaele, Milán, Italia
5. Unidad de investigación para la generación y síntesis de evidencias en salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú
6. Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México

## Correspondencia

Iván Pérez-Neri. Departamento de Neuroquímica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Insurgentes Sur 3877, La Fama, 14269, Tlalpan, Ciudad de México, México.

✉ ipneri03@gmail.com

## Resumen

La International League Against Epilepsy define a la epilepsia resistente a fármacos, que afecta entre un 30-40 % de los pacientes con epilepsia, como “el fracaso de dos esquemas de medicamentos antiepilépticos tolerados, escogidos apropiadamente y empleados en un tratamiento”. Esta condición afecta la calidad de vida de los pacientes e incrementa su riesgo de mortalidad. Los individuos con epilepsia resistente a fármacos pueden seguir siendo incapaces de alcanzar la ausencia mantenida de crisis hasta que se detenga la degeneración progresiva y se restablezca la función reguladora de las interneuronas. En estudios recientes se han desarrollado técnicas para modular las vías de señalización relacionadas con la neuroregeneración en el sistema nervioso central, incluyendo el crecimiento o la reparación del tejido nervioso, las células o los productos celulares. Este protocolo de revisión de alcance pretende evaluar el potencial terapéutico de intervenciones que modulan las vías de regeneración nerviosa en pacientes con epilepsia resistente a fármacos. Los estudios publicados (todo tipo de publicaciones) se recuperarán de Web of Science, PubMed, Scopus, EBSCOhost, Ovid y Google Académico, desde el inicio de la base de datos hasta la actualidad. Se incluirán los estudios que traten sobre pacientes o modelos experimentales de epilepsia resistente a fármacos cuyos tratamientos modulen las vías de regeneración nerviosa. Se excluirán los estudios en idiomas distintos al inglés o al español que no puedan traducirse apropiadamente o cuyos archivos de texto completo no puedan ser recuperados a pesar de los esfuerzos exhaustivos por hacerlo. La evaluación de la elegibilidad será realizada de forma independiente por dos investigadores y los resultados se presentarán en tablas. Se ofrecerá una síntesis narrativa de los resultados.

**Palabras clave:** epilepsia, factor neurotrófico, remielinización, crecimiento axonal, regeneración

## Introducción

De acuerdo con la International League Against Epilepsy (ILAE), la epilepsia es un “trastorno del cerebro que se caracteriza por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas. (...) definida por cualquiera de las siguientes condiciones: al menos dos crisis epilépticas no provocadas (o reflejas) que se produzcan en un intervalo >24 h; una crisis epiléptica no provocada (o refleja) y una probabilidad de más crisis similar al riesgo general de recurrencia (por lo menos del 60 %) tras dos crisis no provocadas que se produzcan en los siguientes 10 años y/o el diagnóstico de un síndrome epiléptico.”<sup>1</sup>

La epilepsia resistente a fármacos se define como “el fracaso de dos esquemas de medicamentos antiepilépticos (FAE) tolerados, escogidos apropiadamente y empleados en un

tratamiento (ya sea como monoterapia o en una combinación) para alcanzar una libertad de crisis prolongada de 12 meses o de 3 veces el intervalo entre convulsiones antes del inicio del tratamiento”.<sup>2</sup> Se estima que entre el 30-40 % de los pacientes con epilepsia presentan esta condición, a la que se le suman limitaciones económicas y psicológicas, lo que conlleva una disminución de su calidad de vida e incrementa el riesgo de mortalidad.<sup>3</sup>

Una de las teorías propuestas para esclarecer las causas y la patogenia de la epilepsia resistente a fármacos (ERF) es la hipótesis de la red neuronal. Esta teoría sugiere que una combinación de factores genéticos y microambientales puede provocar degeneración neuronal, necrosis, gliosis, crecimiento



de axones, reorganización sináptica y restauración de la red neuronal. Estas alteraciones pueden llevar a la supresión de los mecanismos cerebrales que controlan las convulsiones y dificultar el acceso de los fármacos a sus objetivos.<sup>4,5</sup> Considerar que la epilepsia resistente a fármacos es un proceso neurodegenerativo ofrece una perspectiva complementaria, pues recalca que la disfunción de la conectividad entre interneuronas inhibitorias y neuronas piramidales excitatorias podría sostener un estado excitatorio, que provoca las convulsiones.

La literatura actual sugiere alternativas terapéuticas para la epilepsia resistente a fármacos, entre ellas se encuentran la cirugía y la neuroestimulación. Las intervenciones quirúrgicas requieren que se localice una zona epileptogénica donde las neuronas han crecido de forma anormal y que podrían ocasionar lesiones múltiples o difusas; estas lesiones son visibles en imágenes por resonancia magnética (IRM) y en puntas multifocales en electroencefalogramas (EEG).<sup>7</sup> A pesar de estas complejidades, actualmente, la cirugía para la epilepsia es el enfoque más eficaz para alcanzar la libertad de crisis.<sup>8</sup>

La neuroestimulación, en cambio, es una intervención invasiva y requiere reintervenciones después de 5-10 años para reemplazar las baterías del dispositivo. Puede que esto también cause complicaciones (incluyendo sangrado, infecciones, complejidades mecánicas y cambios neuropsiquiátricos) que comprometan la calidad de vida del paciente.<sup>9</sup> Sin embargo, su efecto puede ser duradero y también puede favorecer la libertad de crisis.<sup>10</sup>

A menos que la neurodegeneración se prevenga y la función reguladora de las interneuronas se restablezca, puede que los pacientes con epilepsia resistente a fármacos no logren alcanzar la libertad de crisis. Para abordar este problema, la investigación en curso ha desarrollado técnicas para manipular las vías de señalización que promueven la neuroregeneración dentro del sistema nervioso central (SNC). La neuroregeneración se define como “el crecimiento del tejido nervioso, de las células o de los productos celulares nuevos o la reparación de estos” e involucra mecanismos como “la generación de nuevos tejidos, neuronas, glía, axones, mielina o sinapsis” y que “pueden comprometer la neuroprotección endógena que provoca plasticidad neuronal y neurorestauración”.<sup>11</sup> Esto difiere en el sistema nervioso periférico (SNP) debido a las limitaciones neuronales para cumplir el influjo de calcio

(que se cree que desempeña un papel en el resellado de la membrana y en los reordenamientos locales del citoesqueleto), el transporte mitocondrial (necesario para satisfacer el suministro de energía) y los microtúbulos estables para establecer un nuevo cono de crecimiento neural y la elongación. Sin embargo, manipular estas vías de señalización podría neutralizar algunas de estas desventajas como se describe a continuación:<sup>12</sup>

- RhoA: esta vía regula las dinámicas de la actina y la polimerización del microtúbulo, pero, a pesar de su importancia, no se ha descrito ningún modelo genético en mamíferos, lo que dificulta la orientación terapéutica.
- PTEN: el bloqueo genético del gen PTEN, un supresor de tumores bien estudiado, puede promover la regeneración del axón al incrementar la expresión de mTOR. Algunos estudios muestran resultados positivos en cuanto a la disminución de las convulsiones y la normalización de la hipertrofia neural en el hipocampo con este enfoque. Sin embargo, este procedimiento tiene una alta tasa de mortalidad.<sup>13</sup>
- GSK3: las neuronas que carecen de este componente, que está implicado en la señalización P13K, exhiben una dinámica de microtúbulos mayor, lo que resulta en un mayor crecimiento de los axones. Centrarse en la isoforma  $\beta$  puede restaurar la plasticidad aberrante en los circuitos neuronales y modular el equilibrio inhibitorio/excitatorio, incluida la regulación GABAérgica.<sup>14</sup> Esto se logra mediante la fosforilación farmacológica, utilizando fármacos como tideglusib; aunque su efecto en la epilepsia aún es especulativo.<sup>15</sup>
- JAK/STAT: esta vía está involucrada en las señales de transcripción que promueven el crecimiento de las conexiones neuronales. En un estudio en el que se manipuló el ARN largo no codificante (H19) con un sistema de administración de vectores virales adenoasociados, se demostró que este aumenta la activación de las células gliales y la proliferación de astrocitos, lo que podría elevar la regeneración del SNC al nivel observado en el SNP. Por desgracia, esta vía de señalización también está involucrada en procesos inflamatorios.<sup>16</sup>
- DLK: funciona como un sensor del daño neuronal en el citoesqueleto que media una vía crucial en la fase temprana de la neuroregeneración. Sin embargo, la activación de esta quinasa también se ha relacionado con la degeneración y la muerte neuronal en modelos de enfermedades neurodegenerativas.<sup>17</sup>

## Razón del estudio

Esta revisión de alcance de los mecanismos de regeneración nerviosa para la epilepsia resistente a fármacos se ajusta al marco propuesto por Arskey y O'Malley:<sup>18</sup>

- Examinar el alcance de los avances que se han realizado en la neuroregeneración para desarrollar las propuestas terapéuticas disponibles en el campo de la epilepsia.
- Resumir cuál de los descubrimientos en modulación de las vías de regeneración nerviosa podría ser más efectiva, relevante y apropiada para la implementación clínica.
- Identificar las lagunas de investigación que deberían de tenerse en cuenta en futuras investigaciones cuyo objetivo sea reducir la brecha de conocimientos entre la investigación básica y la aplicación clínica.

En conjunto, estos objetivos proporcionan una nueva perspectiva para investigar la regeneración nerviosa en la epilepsia, centrándose en la identificación de objetivos anatómicos terapéuticos bien definidos. Este debate prepara el camino para futuras investigaciones que evalúen la eficacia de estos enfoques en el SNC.

## Métodos

### Desarrollo del protocolo

Esta metodología se basa en un protocolo previo,<sup>19</sup> pero no se trata de una actualización de alguna de las revisiones anteriores. Tras la elaboración de las preguntas de investigación, se utilizó una herramienta digital en línea para determinar el tipo de artículo de revisión adecuado, como se mencionó anteriormente<sup>20</sup>, lo que dio lugar a una revisión de alcance (<https://whatreviewisrightforyou.knowledgetranslation.net/map/results?id=6720&code=Ns4f0BUi6r>).

Llevamos a cabo búsquedas en la International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO), la Base de Datos de Revisiones Sistemática del Instituto Joanna Briggs (JBI) y en el Open Science Framework para identificar protocolos en curso de revisiones sistemáticas o de alcance relacionadas con nuestras principales preguntas de investigación. Sin embargo, no se encontraron registros relevantes (1-9 de julio de 2021; actualizado el 15 de marzo de 2022).

### Este protocolo de revisión de alcance se adhiere a los lineamientos de la declaración

PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses),<sup>21</sup> complementadas con las

extensiones para resúmenes (PRISMA-A<sup>22</sup>), protocolos (PRISMA-P<sup>23</sup>), revisión de alcance (PRISMA-Scr<sup>24</sup>) y el Manual for Evidence Synthesis de la JBI.<sup>25</sup> Esos lineamientos se aplicaron de la mejor manera posible para un protocolo de revisión de alcance.

Este protocolo se desarrolló de forma colaborativa por el equipo de investigación y se revisó cada vez que fue necesario. Los materiales de apoyo (listas de comprobación y formularios) se han hecho públicos y están disponibles en el Open Science Framework ([https://osf.io/ad67r/?view\\_only=ad1f76e460724570882be20218c15e64](https://osf.io/ad67r/?view_only=ad1f76e460724570882be20218c15e64)) como se mencionó anteriormente<sup>26</sup> (fecha de registro: 15 de febrero de 2022). El equipo de investigación está compuesto por investigadores clínicos, preclínicos y sociomédicos.

### Objetivos

El objetivo principal de esta revisión es evaluar el potencial terapéutico de la modulación de las vías de regeneración nerviosa para pacientes con epilepsia resistente a fármacos. Los objetivos secundarios incluyen:

- Evaluar cuál vía de neuroregeneración modulada, comparada con las vías análogas, presenta el potencial terapéutico más significativo para los pacientes con epilepsia resistente a fármacos.
- Evaluar si la modulación de vías de neuroregeneración tiene una aplicación viable en pacientes con epilepsia resistente a fármacos.
- Describir los potenciales efectos secundarios asociados a la modulación de las vías de neuroregeneración en pacientes con epilepsia resistente a fármacos.
- Evaluar qué mecanismos de acción, dentro del ámbito de la modulación de las vías de neuroregeneración, pueden beneficiar a los pacientes con epilepsia resistente a fármacos.
- Estimar el impacto que tendrá la manipulación de las vías de neuroregeneración en el índice de la calidad de vida de pacientes con epilepsia resistente a fármacos.

Las preguntas de investigación<sup>27-30</sup> de esta revisión se detallan en la [Tabla 1](#).

### Estrategia de búsqueda y de selección

La estrategia de búsqueda de este protocolo se adhiere a la extensión PRISMA para la búsqueda (PRISMA-S<sup>31</sup>). Se revisó por pares siguiendo la PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement<sup>32</sup>

Tabla 1. Preguntas de investigación para este protocolo de revisión de alcance

Tipo de pregunta	Formato	Descripción
Pregunta de investigación principal	Formato <b>PiCo</b> (Población de estudio, Intervención o fenómeno de interés y Contexto)	En pacientes con epilepsia resistente a fármacos ( <b>P</b> ), ¿cuál es el potencial terapéutico de la modulación de vías de neuroregeneración ( <b>I</b> ) según los estudios publicados ( <b>Co</b> )?
Pregunta de investigación secundaria 1	Formato <b>PiCO</b> (Población de estudio o pacientes, Intervención, Comparación y Resultado)	En pacientes con epilepsia resistente a fármacos ( <b>P</b> ), ¿cuál modulación de vías de neuroregeneración ( <b>I</b> ) —comparada con las vías análogas ( <b>C</b> )— muestra el potencial terapéutico más significativo ( <b>O</b> )?
Pregunta de investigación secundaria 2	Formato <b>MiP</b> (Metodología, Cuestiones, Participantes)	¿La modulación de vías de neuroregeneración ( <b>M</b> ) tiene una aplicación viable ( <b>I</b> ) en pacientes con epilepsia resistente a fármacos ( <b>P</b> )?
Pregunta de investigación secundaria 3	Formato <b>CoCoPop</b> (Condición, Contexto y Población)	¿Cuáles son los posibles efectos secundarios ( <b>Co</b> ) de la modulación de vías de neuroregeneración ( <b>Co</b> ) en pacientes con epilepsia resistente a fármacos ( <b>Pop</b> )?
Pregunta de investigación secundaria 4	Formato <b>CiMO</b> (Contexto, Intervención, Mecanismos y Resultados)	De acuerdo con estudios publicados ( <b>C</b> ) sobre la modulación de las vías de neuroregeneración ( <b>I</b> ), ¿qué mecanismos de acción ( <b>M</b> ) pueden beneficiar a los pacientes con epilepsia resistente a fármacos ( <b>O</b> )?
Pregunta de investigación secundaria 5	Formato <b>PiE</b> (Paciente, Intervención y Evaluación)	En pacientes con epilepsia resistente a fármacos ( <b>P</b> ), ¿podrían la manipulación de las vías de neuroregeneración ( <b>I</b> ) alterar su índice de calidad de vida ( <b>E</b> )?

Los estudios publicados (todo tipo de publicaciones) se recuperarán de Web of Science (Clarivate), PubMed, Scopus, EBSCOhost (Academic Search Ultimate), Ovid y Google Académico,<sup>26</sup> desde el inicio de la base de datos hasta la actualidad. Además, los primeros 100 resultados de Google Académico, ordenados por relevancia y sin citas, se obtendrán usando Publish or Perish.<sup>33</sup> La literatura gris se consultará mediante el Conference Proceedings Citation Index - Science (Web of Science) y Open Dissertations (EBSCO). También se tendrán en cuenta las colecciones de los autores. Se contactará a los investigadores si es necesario y no se incluirán fuentes adicionales.

Todas las bases de datos incluidas, sus proveedores y las fechas de cobertura (si están disponibles) figuran en el apéndice A (registrado en [https://osf.io/ad67r/?view\\_only=ad1f76e460724570882be20218c15e64](https://osf.io/ad67r/?view_only=ad1f76e460724570882be20218c15e64)). Se utilizará la configuración predeterminada de EBSCOhost (Limitadores - Contenido oculto de NetLibrary; Ampliadores - Aplicar temas equivalentes; Modos de búsqueda- Operadores booleanos/Frase) y no se aplicará ningún otro filtro o límite. Los algoritmos de búsqueda fueron desarrollados utilizando una herramienta digital en línea y están disponibles públicamente (<https://app.2dsearch.com/new-query/6127cc615508d60004ba6a40>). Su evaluación renglón por renglón se describe en el apéndice B (disponible en [https://osf.io/ad67r/?view\\_only=ad1f76e460724570882be20218c15e64](https://osf.io/ad67r/?view_only=ad1f76e460724570882be20218c15e64)).

Los artículos en idiomas distintos al inglés o al español se incluirán si se traducen adecuadamente mediante Google Traductor<sup>34</sup>, DeepL<sup>35</sup> o si las traducciones al inglés o al español están disponibles.<sup>36</sup>

Las referencias recuperadas se someterán a deduplicación utilizando Zotero, Endnote y Rayyan.<sup>37</sup> Cualquier duplicado identificado se revisará manualmente para confirmar su estado y se eliminará.<sup>37</sup> Dos investigadores independientes evaluarán la elegibilidad de todas las referencias usando Sysrev<sup>38</sup>, de acuerdo a criterios predefinidos. Un tercer investigador resolverá las posibles discrepancias. El consenso entre los revisores se evaluará mediante la herramienta de concordancia de Sysrev.<sup>38</sup> Se realizarán dos etapas de selección: título/resumen y texto completo. El proceso de selección se someterá a una prueba piloto utilizando una muestra aleatoria de 25-50 estudios.<sup>25,39</sup>

Las referencias seleccionadas para su inclusión se recuperarán utilizando la base de datos Retraction Watch (<https://retractiondatabase.org/>) para identificar y excluir estudios retractados. La estrategia de búsqueda se llevará a cabo nuevamente después de 12 meses y/o antes de completar el análisis final, con el fin de identificar estudios recientes que puedan ser incluidos en futuras actualizaciones de esta revisión. Los resultados de la estrategia de búsqueda se describirán en un diagrama de flujo PRISMA, utilizando una plantilla en línea para su elaboración.<sup>40</sup>

## Criterios de elegibilidad

### Criterios de inclusión

- Se incluirán los estudios que traten sobre pacientes con epilepsia resistente a fármacos que reciban cualquier tratamiento orientado a modular las vías de regeneración nerviosa —sin importar su edad, raza, sexo/género, tratamiento actual o cualquier otra característica de equidad PROGRESS-Plus<sup>41</sup>— y que informen sobre la evolución de

la enfermedad, su gravedad, los efectos adversos o el costo económico; en comparación con placebos, un tratamiento inactivo o un tratamiento estándar.

- Se considerarán criterios diagnósticos no especificados para la epilepsia resistente a fármacos siempre que los estudios describan a su población como poseedora de la enfermedad, tal como se ha mencionado previamente. El análisis no estará limitado a ningún entorno clínico específico. Se tendrán en cuenta todos los estudios cuantitativos, cualitativos o de métodos mixtos.
- Se considerará cualquier modelo experimental de epilepsia que informe del efecto de cualquier tratamiento para modular las vías de regeneración nerviosa.
- No se tendrán en cuenta restricciones relativas al periodo de seguimiento, al año de publicación, al idioma o al estado de la publicación.

#### Criterios de exclusión

- Se excluirán los estudios en idiomas distintos al inglés o al español que no puedan traducirse apropiadamente con dos herramientas informáticas.
- Se excluirán estudios cuyos archivos de texto completo no puedan ser recuperados a pesar de los esfuerzos exhaustivos por hacerlo.

Los criterios de elegibilidad pueden modificarse durante el proceso de selección, como se ha hecho en estudios previos.<sup>26</sup> Para hacer cambios en estos criterios, se requerirá un consenso mínimo del 75 % de los miembros del equipo revisor.<sup>25</sup> Cualquier modificación se aplicará a todos los estudios y se informará de manera correspondiente.

#### Recopilación de datos

Los estudios clínicos y preclínicos se analizarán por separado, aunque se podrán discutir de manera conjunta. Los estudios se analizarán según el tipo de modelo experimental empleado (cultivos celulares, roedores o primates no humanos). La recopilación de datos se presentará mediante gráficas, figuras y tablas. La síntesis narrativa incluirá todos los estudios. Los principales resultados de interés serán la refractariedad al tratamiento, la frecuencia de las crisis y la actividad epileptógena.

Se extraerán las siguientes variables: focos epileptógenos, región cerebral, circuito neuronal, tipo de crisis, invasividad de la intervención, tiempo transcurrido hasta el resultado del tratamiento, efectos secundarios, interacciones con tratamientos convencionales, modulación de las propiedades neurofisiológicas celulares y tipo de epilepsia.

Dos investigadores independientes realizarán la extracción de datos utilizando Sysrev<sup>38</sup> y un tercer investigador resolverá cualquier discrepancia. La información poco clara se excluirá. Este proceso se someterá a una prueba piloto utilizando una muestra aleatoria de 25-50 estudios.

#### Síntesis de datos

Se considerarán todos los estudios seleccionados para realizar la síntesis narrativa. Sólo se representarán gráficamente los estudios que informen resultados originales. Las unidades de medida se presentarán tal y como fueron expuestas originalmente, sin hacer conversiones. No se utilizará ningún método de imputación de los datos faltantes ni se realizará una síntesis estadística.

#### Puntos fuertes y limitaciones del presente protocolo

Esta revisión de alcance ofrece una perspectiva integrativa del potencial terapéutico y los posibles efectos secundarios de las vías de neuroregeneración en el tratamiento de la epilepsia resistente a fármacos, basada tanto en estudios clínicos como preclínicos. Nuestra estrategia de búsqueda es exhaustiva y ha sido revisada por pares. Intentaremos incluir artículos escritos en cualquier idioma para reducir el sesgo. Nuestro grupo de investigación multidisciplinaria aporta perspectivas complementarias. Sin embargo, sólo se proporcionará un análisis narrativo de la evidencia; no se realizará ningún análisis de riesgo de sesgo ni se evaluará la certeza de la evidencia.

#### References

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglu A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82.
2. Kwan P, Arzimanoglu A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G 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(6):1069-77.
3. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59(12):2179-93.
4. Fang M, Xi Z-Q, Wu Y, Wang X-F. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: Neural network hypothesis. *Med Hypotheses*. 2011;76(6):871-6.
5. Bazhanova ED, Kozlov AA, Litovchenko AV. Mechanisms of drug resistance in the pathogenesis of epilepsy: role of neuroinflammation. A literature review. *Brain Sci*. 2021;11(5):663.
6. Bernard C, Cossart R, Hirsch JC, Esclapez M, Ben-Ari Y. What is GABAergic inhibition? How is it modified in epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 6:S90-5.
7. Yoo JY, Panov F. Identification and treatment of drug-resistant epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2019;25(2):362-80.
8. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med*. 2001;345(5):311-8.

9. Sheng J, Liu S, Qin H, Li B, Zhang X. Drug-resistant epilepsy and surgery. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(1):17-28.
10. Krahl S. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms. *Surgical Neurology International*. 2012;3(2):47.
11. Wang X, So K-F, Xu X-M. Advances and challenges for neural regeneration research. In: So K-F, Xu X-M, editors. *Neural Regeneration*. Elsevier; 2015. p. 3-17.
12. Curcio M, Bradke F. Axon regeneration in the central nervous system: facing the challenges from the inside. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2018;34:495-521.
13. White AR, Tiwari D, MacLeod MC, Danzer SC, Gross C. PI3K isoform-selective inhibition in neuron-specific PTEN-deficient mice rescues molecular defects and reduces epilepsy-associated phenotypes. *Neurobiol Dis*. 2020;144:105026.
14. Jaworski T. Control of neuronal excitability by GSK-3beta: Epilepsy and beyond. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2020;1867(9):118745.
15. Toral-Rios D, Pichardo-Rojas PS, Alonso-Vanegas M, Campos-Peña V. GSK3β and tau protein in Alzheimer's disease and epilepsy. *Front Cell Neurosci*. 2020;14:19.
16. Han CL, Ge M, Liu YP, Zhao XM, Wang KL, Chen N, et al. LncRNA H19 contributes to hippocampal glial cell activation via JAK/STAT signaling in a rat model of temporal lobe epilepsy. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):103.
17. Asghari Adib E, Smithson LJ, Collins CA. An axonal stress response pathway: degenerative and regenerative signaling by DLK. *Curr Opin Neurobiol*. 2018;53:110-9.
18. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol*. 2005;8(1):19-32.
19. Pérez-Neri I, Diéguez-Campaa CE, Sandoval H, Chávez VA, Castro-Martínez E, Ríos C. Therapeutic potential of dehydroepiandrosterone for Parkinson's disease: scoping review protocol. *Arch Neurocienc*. 2022;27(2):39-46.
20. Rosca EC, Tudor R, Cornea A, Simu M. Parkinson's disease in Romania: a scoping review protocol. *Brain Sci*. 2021;11(2):251.
21. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n160.
22. Beller EM, Glasziou PP, Altman DG, Hopewell S, Bastian H, Chalmers I, et al. PRISMA for Abstracts: reporting systematic reviews in journal and conference abstracts. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001419.
23. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2015;350:g7647.
24. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73.
25. Aromataris E, Munn Z, editors. *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI; 2020.
26. Polhemus AM, Bergquist R, Bosch de Basea M, Brittain G, Buttery SC, Chynkiamis N, et al. Walking-related digital mobility outcomes as clinical trial endpoint measures: protocol for a scoping review. *BMJ Open*. 2020;10(7):e038704.
27. Petticrew M, Roberts H. *Systematic reviews in the social sciences*. Malden: Wiley-Blackwell; 2005.
28. Shah SGS, Noguera D, van Woerden H, Kiparoglou V. Effectiveness of digital technology interventions to reduce loneliness in adults: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019;9:e032455.
29. Streh D, Synofzik M, Marckmann G. Systematic reviews of empirical bioethics. *J Med Ethics*. 2008;34(6):472-7.
30. Munn Z, Moola S, Lisy K, Riitano D, Tufanaru C. Methodological guidance for systematic reviews of observational epidemiological studies reporting prevalence and cumulative incidence data. *Int J Evid Based Healthc*. 2015;13(3):147-53.
31. Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev*. 2021;10(1):39.
32. McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol*. 2016;75:40-6.
33. Bramer W, de Jonge GB. Improving efficiency and confidence in systematic literature searching. *European Association for Health Information and Libraries (EAHL)*. Sevilla, 2016.
34. Willcox MDP, Walsh K, Nichols JJ, Morgan PB, Jones LW. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clin Exp Optom*. 2020;103(4):418-24.
35. Takakusagi Y, Oike T, Shirai K, Sato H, Kano K, Shima S, et al. Validation of the reliability of machine translation for a medical article from Japanese to English using DeepL translator. *Cureus*. 2021;13(9):e17778.
36. Pérez-Neri I, González-Aguilar A, Sandoval H, Pineda C, Ríos C. Therapeutic potential of ultrasound neuromodulation in decreasing neuropathic pain: clinical and experimental evidence. *Curr Neuropharmacol*. 2021;19(3):334-48.
37. McKeown S, Mir ZM. Considerations for conducting systematic reviews: evaluating the performance of different methods for de-duplicating references. *Syst Rev*. 2021;10(1):38.
38. Bozada T, Borden J, Workman J, Del Cid M, Malinowski J, Luechtefeld T. Sysrev: A FAIR platform for data curation and systematic evidence review. *Front Artif Intell*. 2021;4:685298.
39. Garrity C, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B, King VJ, Hamel C, Kamel C, et al. Cochrane Rapid Reviews Methods Group offers evidence-informed guidance to conduct rapid reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021;130:13-22.
40. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev*. 2022;18(2).
41. O'Neill J, Tabish H, Welch V, Petticrew M, Pottie K, Clarke M, et al. Applying an equity lens to interventions: using PROGRESS ensures consideration of socially stratifying factors to illuminate inequities in health. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(1):56-64.
42. Usher R, Stapleton T. Approaches for assessing decision-making capacity in older adults: a scoping review protocol. *JBI Evidence Synthesis*. 2020;18(4):832-40.