

Los cambios climáticos: ¿pueden afectar en epilepsia? Revisión del tema con presentación de 2 casos clínicos.

Climate change: can it affect epilepsy? Review of the topic with presentation of 2 clinical cases.

*Claudia Riffo Allende*¹, Tomás Mesa Latorre**

Resumen. Muchas enfermedades neurológicas son condiciones crónicas complejas influenciadas en muchos niveles por cambios en el medio ambiente. El cambio climático (CC) se refiere a la gama más amplia de cambios locales, regionales y globales en los *patrones climáticos promedio*, impulsados principalmente, en los últimos 100 años, por actividades antropogénicas. Diversas variables climáticas se asocian con una mayor frecuencia de convulsiones en personas con epilepsia. Es probable que los riesgos se vean modificados por muchos factores, que van desde la variación genética individual y la función del canal dependiente de la temperatura, hasta la calidad de la vivienda y las cadenas de suministro globales. Los diferentes tipos de epilepsia parecen tener una distinta susceptibilidad a las influencias estacionales. El aumento de la temperatura corporal, ya sea en el contexto de la fiebre o no, tiene un papel crítico en el umbral convulsivo. Es probable que los vínculos entre el cambio climático y la epilepsia sean multifactoriales, complejos y, a menudo, indirectos, lo que dificulta las predicciones. Actualmente necesitamos más datos sobre los posibles riesgos en enfermedades; entre ellas la epilepsia. Se presentan 2 casos clínicos que refieren cambios en la frecuencia de sus crisis en relación a las altas temperaturas registradas.

Palabras claves: Epilepsia, cambio climático, calentamiento global, temperatura.

Abstract. Many neurological diseases are complex chronic conditions influenced on many levels by changes in the environment. Climate change refers to the widest range of local, regional, and global changes in average weather patterns, driven primarily, over the past 100 years, by anthropogenic activities. Various climatic variables are associated with an increased frequency of seizures in people with epilepsy. Risks are likely to be modified by many factors, ranging from individual genetic variation and temperature-dependent channel function, to housing quality and global supply chains. Different types of epilepsy appear to have different susceptibility to seasonal influences. Increased body temperature, whether in the context of fever or not, plays a critical role in the seizure threshold. The links between climate change and epilepsy are likely to be multifactorial, complex, and often indirect, making predictions difficult. We currently need more data on the possible risks of disease; among them epilepsy. We present 2 clinical cases that refer to changes in the frequency of their seizures in relation to the high temperatures recorded.

Keywords: Epilepsy, climate change, global warming, temperature.

*1. Neurólogo Pediátrico. Liga Chilena contra la epilepsia, Hospital Luis Calvo Mackenna. Unidad de Neurología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

* Neurólogo Pediátrico. Liga Chilena contra la Epilepsia. Laboratorio de Neurofisiología Clínica. Unidad de Neurología Pediátrica, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia a Dra. Claudia Riffo: med.riffo@gmail.com.

Caso clínico 1

Paciente masculino 10 años con epilepsia refractaria, sintomática secundaria a malformación del desarrollo cortical con displasia fronto-temporo-parietal bilateral y aplasia cutis. En terapia con levetiracetam, ácido valproico, en dosis habituales, sus crisis se presentan en las mañanas, tipo atónicas con caída cefálica. Paciente refiere aumento al doble la cantidad de crisis y de mayor duración en días de altas temperatura. Se manejó en forma efectiva frente a estos cambios con medidas físicas, hidratación abundante, ropa ligera de colores claros, mantener sombra y en lugares ventilados, si fuese posible contar con aire acondicionado. Se sugirió además, el uso de melatonina por ser capaz de ayudar a inducir el sueño, efectos antioxidante y como fármaco anticrisis además de su acción en lograr reducir la temperatura corporal.

Caso Clínico 2

Paciente femenina de 12 años, con síndrome de Dravet confirmado genéticamente, con epilepsia refractaria, crisis focales con mioclonías palpebrales, que aumentan en días con mayor temperatura, llegando a 20 crisis diarias. Con terapia de levetiracetam y stiripentol, se manejó efectivamente los días de alza temperatura con medidas físicas y melatonina 6 mg en la noche.

INTRODUCCIÓN

Somos seres que habitamos en este planeta y el ambiente modifica nuestro entorno y nuestra genética. Cambios ambientales afectan aspectos de la vida de todos en la Tierra. Muchas enfermedades neurológicas son condiciones complejas influenciadas en

muchos niveles por el ambiente. Diversas variables climáticas se asocian con una mayor frecuencia de convulsiones en personas con epilepsia. El aumento de la temperatura corporal, ya sea en el contexto de la fiebre o no, tiene un papel crítico en el umbral convulsivo. Es probable que los vínculos entre el cambio climático (CC) y la epilepsia sean multifactoriales, complejos y, a menudo, indirectos, lo que dificulta las predicciones. El aumento de algunos precipitantes, como fiebres, estrés y privación del sueño (por ejemplo, como resultado de fenómenos meteorológicos extremos más frecuentes), modifica el metabolismo de los fármacos como lo es por cambios en la temperatura. El CC puede causar múltiples impactos en la salud a través de muchas rutas, lo que lleva a llamados a la acción sobre el cambio climático y la salud pública por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹. Los países de ingresos bajos y medianos serán los más afectados, como señaló el Fondo Monetario Internacional². El término “*calentamiento global*” se refiere al cambio promedio a largo plazo en las temperaturas superficiales globales desde el período preindustrial, forzado por el aumento de las emisiones antropogénicas de gases de efecto invernadero a la atmósfera. Se ha estimado que el calentamiento durante el período 1986-2005 osciló entre 0,55 ° y 0,80 ° C³. Los aumentos se distribuyen de manera desigual en todo el mundo, con diferentes regiones que experimentan diferentes tendencias⁴. Algunas regiones que experimentan eventos invernales más extremos⁵. Es importante destacar que, en regiones tropicales con una variabilidad climática histórica relativamente pequeña, ya puede estar surgiendo una señal perceptible de calentamiento local⁶.

El término “cambio climático” se refiere a la gama más amplia de cambios locales, regionales y globales en los patrones climáticos promedio, impulsados principalmente, en los últimos 100 años, por actividades antropogénicas⁷. En general, el cambio en la temperatura media modula las temperaturas extremas, lo que lleva a un debilitamiento de los extremos fríos pero a un fortalecimiento de los extremos calientes⁸. Los modelos climáticos indican un potencial de más días de olas de calor, con extensiones sustanciales de África, América Central y del Sur y el sudeste asiático proyectadas para experimentar más de 30 días de olas de calor estacionales adicionales por °C de calentamiento global⁹.

Algunas interrogantes

1. ¿Variaciones climáticas afectan la frecuencia de las crisis?
2. ¿Podría afectar sus comorbilidades?
3. ¿Puede relacionarse con SUDEP?
4. ¿Alterar la distribución de sus medicamentos o almacenamiento?

La epilepsia puede tener efectos profundos y generalizados en las personas con epilepsia y sus cuidadores, como comorbilidades psicológicas, problemas conductuales, cognitivos y sociales, disminuyendo la calidad de vida de los pacientes, las familias y los cuidadores. Las consecuencias económicas asociadas son enormes, ascendiendo al 0,5% de la carga mundial total de morbilidad¹⁰. Las temperaturas extremas o la baja presión atmosférica o alta humedad, pueden desencadenar crisis¹¹⁻¹⁴. Es probable que los efectos sobre la epilepsia por los cambios en las temperaturas y la humedad exterior e interior, y su variación diurna, como resultado de los nuevos patrones de extremos climáticos, resulten más

complejos en la aparición de muchos precipitantes convulsivos que aumenten con el CC. Los precipitantes pueden actuar directamente, *afectando la fisiología humana*, o indirectamente, como la interrupción *socioeconómica que actúa a través del estrés, la fatiga y la privación del sueño*¹², los cuales son desencadenantes comunes de las crisis epilépticas. Además de los riesgos de agravamiento de la epilepsia preexistente, los CC pueden aumentar la incidencia de epilepsia adquirida debido a la propagación de enfermedades transmitidas por vectores, otras infecciones y traumatismos del sistema nervioso central (SNC). Una encuesta a gran escala autoinformada estadounidense, indicó que una desviación de +1 °C en la temperatura nocturna se asoció con un aumento de tres noches de sueño insuficiente por cada 100 personas por mes¹³. Los cambios en las precipitaciones, las inundaciones, las sequías y los incendios forestales pueden interrumpir el sueño debido al aumento de los niveles de estrés, fatiga, privación de sueño, inseguridad alimentaria, desplazamiento del hogar, aumento de las infecciones transmitidas por el agua y el aumento de los trastornos respiratorios relacionados con el sueño, lo que podría poner a muchas personas con epilepsia en riesgo de deterioro del control de las convulsiones, así como posibles consecuencias sobre las comorbilidades asociadas¹⁴.

Enfermedades infecciosas

Varias infecciones transmitidas por vectores se asocian con una mayor incidencia de epilepsia adquirida en países de bajos ingresos¹⁵. Estudios previos han sugerido complejidades en la relación exacta entre el CC y las enfermedades infecciosas, y las secuelas de la

epilepsia secundaria a la infección. Estos efectos deben caracterizarse urgentemente. La *malaria* es un importante problema de salud pública, con un estimado de 228 millones de casos en 2018¹⁶. La OMS calcula que si las temperaturas mundiales aumentan entre 2 y 3 °C, la población en riesgo de paludismo aumentará entre un 3 % y un 5%¹⁷. La malaria cerebral es la principal causa de encefalopatía aguda con convulsiones febriles y agudas en regiones endémicas¹⁸. *Neurocisticercosis* es el resultado de una infección por *Taenia solium* del SNC¹⁹ debido a la ingestión involuntaria de huevos de *Taenia solium*, principalmente de alimentos contaminados por personas con teniasis. Es un factor de riesgo importante para la epilepsia adquirida en países africanos, asiáticos y latinoamericanos, y es la principal causa de epilepsia en aproximadamente el 1% de la población en países endémicos¹⁹. No se han realizado estudios directos sobre los efectos del aumento de la temperatura y la humedad en la incidencia de cisticercosis, los ambientes más cálidos, así como el empeoramiento de las condiciones socioeconómicas que conducen a un saneamiento inadecuado, pueden facilitar la propagación de la enfermedad. *Arbovirus* y otras infecciones transmitidas por garrapatas: es probable que el cambio climático facilite la expansión territorial de los arbovirus y sus enfermedades, como el virus del Nilo Occidental, el dengue y la encefalitis transmitida por garrapatas²⁰.

Efectos sobre la Genética

Existe una heredabilidad de las epilepsias debido a la variación genética común (polimorfismos de un sólo nucleótido en particular), de modo que no debemos ignorar la vulnerabilidad

potencialmente generalizada debido a la constitución genética. Existe un número creciente de **causas genéticas en las epilepsias**, aunque individualmente son raras, colectivamente representan una parte importante de la carga de las epilepsias. Por ejemplo, la mayoría de los casos con Síndrome de Dravet, en los que se producen convulsiones febriles frecuentes, a menudo prolongadas, al inicio de la epilepsia, están asociados con variantes patogénicas en el gen SCN1A, que codifica un canal iónico sensible a la temperatura (NaV1.1). Las crisis epilépticas pueden precipitarse incluso por aumentos leves de la temperatura corporal a través de fiebre, calor ambiental, cambios frío-cálido, baños calientes o ejercicio físico. Los eventos climáticos extremos pueden ser también importantes en este contexto. Hay otros genes involucrados en las epilepsias con un mayor riesgo de convulsiones desencadenadas por fiebre, incluyendo SCN1B, GABRG2, GABRD, CHD2, STX1B, PCDH10, HCN2 y ZNT3. Las variantes en los genes que causan las epilepsias principalmente raras, graves y sensibles a la fiebre también se pueden encontrar en las epilepsias más comunes²¹.

Comorbilidades y mortalidad

Las personas con epilepsia tienen un aumento de seis veces en la prevalencia de trastornos neurocognitivos y cerebrovasculares²². El frágil equilibrio de las personas con trastornos neurocognitivos puede ser fácilmente perturbado por eventos climáticos extremos como las olas de calor, así como por las grandes fluctuaciones de temperatura día a día. La morbilidad de los trastornos cerebrovasculares puede verse afectada de manera similar por el cambio climático, ya que las temperaturas más frías

persistentes, las olas de calor y las grandes variaciones de temperatura diarias se asocian con la incidencia de accidentes cerebrovasculares²³. Los cambios climáticos abruptos pueden aumentar la **viscosidad de la sangre, la presión arterial y la reactividad plaquetaria**²⁴⁻²⁵. El accidente cerebrovascular es la principal causa de epilepsia adquirida en adultos mayores, representando hasta el 50% de la epilepsia recién diagnosticada en personas mayores de 60 años²⁶. La mayoría del exceso de mortalidad relacionado con el clima es atribuible a trastornos cardiovasculares y respiratorios, que son comorbilidades comunes de epilepsia (respectivamente 2.5 y 2.9 veces mayor riesgo para las personas con epilepsia)²⁷.

Riesgo de SUDEP

La evidencia es controversial y debe ser analizada en detalle. Un estudio en Reino Unido no encontró correlación entre muerte súbita inesperada por epilepsia (SUDEP)²⁸. Sin embargo, es planteable que el aumento de las temperaturas podría aumentar la frecuencia de las convulsiones y, por lo tanto, el riesgo de SUDEP, especialmente en algunas epilepsias sensibles a la fiebre, como el síndrome de Dravet, condiciones ya asociadas con un riesgo particularmente alto de SUDEP en condiciones de temperatura actuales²⁹. El desplazamiento y la interrupción de la cadena de suministro pueden interrumpir la provisión de medicamentos, ya que la falta de adherencia (aquí impuesta) aumenta el riesgo de convulsiones y, por lo tanto, aumenta el riesgo de SUDEP²⁹⁻³⁰.

Medicamentos anticrisis

Se han publicado pocos estudios sobre

si los medicamentos anticrisis (MAC) pueden funcionar de manera diferente en condiciones climáticas distintas o si su estabilidad se ve afectada por la temperatura y/o la humedad o si su farmacocinética podría cambiar con los ritmos circadianos. Algunos estudios han sugerido una variación estacional en la efectividad de la MAC. Una posible razón es que un aumento en la temperatura ambiente, con el consiguiente aumento en el sudor corporal, puede tener un impacto en los niveles séricos de algunos MAC. Parnas et al³¹ encontraron que, en una pequeña muestra de ocho personas con epilepsia que recibían tratamiento crónico con MAC, la concentración de fenitoína en el sudor era independiente del flujo de sudor, mientras que la concentración de fenobarbital en el sudor aumentaba con el aumento del flujo de sudor. También se dispone de datos de una muestra de 10 personas que tomaron difenilhidantoína³², con una disminución de los niveles séricos al final del verano debido a un aumento de la transpiración. Un estudio de Rusia entre 107 personas con epilepsia, que recibieron ácido valproico o carbamazepina, encontró que los niveles séricos de carbamazepina y valproato eran significativamente más bajos en primavera en comparación con el otoño³³. No se dio ninguna razón para este resultado.

Factor Luz

La luz solar se ha sugerido como posible tratamiento paliativo en la epilepsia. En un estudio del Reino Unido durante 363 días que analizó 1.715 crisis en un centro hospitalario para personas con epilepsia, las convulsiones epilépticas, especialmente las crisis focales con afectación de conciencia, tenían menos probabilidades de ocu-

rrir en días soleados y brillantes que en días nublados³⁵. Los ritmos circadianos endógenos pueden contribuir a los patrones de crisis, con la cronoterapia MAC sugerida como un método para optimizar el control de las convulsiones en personas seleccionadas con epilepsia³⁶. Los patrones circadianos de actividad epileptiforme varían según la zona de inicio ictal, con un pico durante el sueño, que a su vez puede verse afectado por el CC como se discutió anteriormente²⁹. Estos ritmos se describieron mejor mediante un modelo de oscilador dual (circadiano y ultradiano (es decir, a corto plazo), que podría ser específico del sujeto. Algunos autores han sugerido que, si bien los ritmos circadianos a largo plazo son adaptaciones a cambios predecibles en el medio ambiente, los eventos ultradianos episódicos podrían contribuir a la adaptación al preparar organismos y funciones biológicas para la imprevisibilidad³⁷. La variación genética puede contribuir a ambos tipos de adaptabilidad. Los ritmos ultradianos tienen más probabilidades de verse afectados por el cambio climático que los ritmos infradianos. Como el cambio climático probablemente afectará a muchas variables fisiológicas, muchos ritmos endógenos pueden verse interrumpidos, con consecuencias para el control de las crisis. Por otro lado, estos hallazgos podrían proporcionar mitigación a través de conocimientos y objetivos farmacológicos para abordar el empeoramiento de las convulsiones debido a los factores estresantes ambientales agravados por el CC.

Las condiciones de almacenamiento

Las condiciones de almacenamiento para los medicamentos anti crisis, pueden determinar la vida útil del pro-

ducto. Esto puede ser particularmente importante en formulaciones que son sensibles a la humedad, la temperatura y la luz solar, como ciertas preparaciones de blísteres, inyecciones y jarabes. El almacenamiento de formulaciones de carbamazepina y fenitoína en condiciones cálidas y húmedas deterioró la estabilidad de las formas farmacéuticas y redujo la biodisponibilidad hasta en un 50%³⁸. El Acido Valproico es particularmente higroscópico. Su estabilidad puede cambiar cuando los comprimidos con recubrimiento entérico se retiran de su envase original y se vuelven a envasar en cajas de dosificación (o auxiliares de administración de dosis). En ambientes cálidos y húmedos, el valproato en una dosis debe almacenarse en un refrigerador³⁹. El fenobarbital indica que debe almacenarse por debajo de 25 °C y en un lugar seco⁴⁰. No se encuentran tales recomendaciones para otros MAC. La pandemia de SARS-CoV-2 ha puesto de relieve la vulnerabilidad de las cadenas de suministro actuales. La interrupción de las cadenas de suministro de MAC debido a eventos climáticos como resultado del CC, incluidas inundaciones e incendios, puede comprometer el control de las crisis en personas con epilepsia. Podemos inferir esto de los recientes peligros naturales no climáticos, como el Gran Terremoto del Este de Japón de 2011 y el posterior tsunami devastador⁴¹.

Perspectivas desde las ciencias básicas

La temperatura corporal elevada es causada por fiebre debido a una infección. Se han reportado alteraciones termorreguladoras en varios síndromes clínicos de epilepsia y las crisis pueden afectar a los circuitos neuronales involucrados en la termorregulación. El efecto de la temperatura sobre

la **función neuronal y la excitabilidad está bien establecido**, y un aumento en la temperatura central y cerebral puede precipitar crisis epilépticas en personas susceptibles con epilepsia y en modelos animales⁴². Se conoce que en el síndrome de Dravet existe una desregulación térmica⁴³. La epilepsia refleja humana “epilepsia por agua caliente” se caracteriza por convulsiones desencadenadas por bañarse con agua caliente o verter agua caliente en la cabeza durante el baño, como ocurre típicamente en ciertas culturas⁴⁴. La reproducción de este fenómeno en ratas adultas, elevando la temperatura central a 40 ± 2 °C durante 3-5 minutos, resultó en un aumento de la presión arterial y la ruptura de la barrera hematoencefálica⁴⁴. La hipertermia puede ocurrir como resultado de la exposición a condiciones ambientales extremadamente calientes y húmedas, o golpe de calor por esfuerzo, intervenciones farmacológicas u otras condiciones patológicas.

DISCUSIÓN

Los cambios en la temperatura del ambiente y climáticos afectan en la epilepsia, aunque aún no se han estudiado directamente de forma sistemática, sin embargo los datos publicados sugieren que es poco probable que no haya impacto en la epilepsia. Existe necesidad de contar con investigación y datos sobre posibles efectos climáticos en la epilepsia. Se conoce que el estrés, la fatiga y los trastornos del sueño, asociados con muchas epilepsias comunes, sean más frecuentes con el cambio climático. Se puede esperar que el CC aumente la gravedad y la frecuencia de las crisis en muchas epilepsias vulnerables. Se deben considerar mantener bajo control en enfermedades infecto-

contagiosas entre ellas algunas directamente relacionadas a la epilepsia ya mencionadas previamente. El trabajo sobre genética humana y epilepsias sensibles a la fiebre muestra que existen polimorfismos genéticos que podrían estar asociados con la susceptibilidad a las convulsiones. Se ha considerado que el CC tiene un impacto en los cambios en la tolerancia a temperaturas más altas⁴⁶. Los estudios científicos básicos muestran la importancia del aumento de la temperatura corporal relacionado con las crisis.

Los modelos experimentales de epilepsia podrían ser valiosos para investigar los efectos del cambio climático y/o los cambios en la temperatura y la humedad interior y exterior en las convulsiones y la respuesta a los Mac. Hay esfuerzos recientes, encabezados por el Grupo de Trabajo Traslacional ILAE/AES⁴⁷, que tienen como objetivo armonizar las prácticas de recopilación de datos en el entorno preclínico. Es probable que los cambios climáticos en las epilepsias sean complejos, y no sólo directamente a través de los cambios de temperatura. Las consecuencias indirectas también deben tenerse en cuenta, como los efectos sobre el aumento del estrés, la reducción de la disponibilidad de atención médica y los suministros de medicamentos. Hay importantes desafíos por delante de estudio y capacidad de resiliencia y adaptación que se distribuirán de manera diferente entre las naciones, se postula que podrían amplificar las disparidades existentes en los recursos de salud dentro y entre los países. Necesitamos esfuerzos de colaboración de múltiples niveles, incluidos expertos internacionales en epilepsia y salud pública, para realizar más estudios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- <https://www.who.int/globalchange/commit/commit-to-ambitious-climate-action/en/index1.html>
2. <https://www.imf.org/en/Publications/WEO/Issues/2017/09/19/world-economic-outlook-october-2017>
3. Hawkins E., Ortega P., Suckling E., Schurer A., Hegerl G., Jones P., et al. Estimating changes in global temperature since the preindustrial period. *Bull Am Meteorol Soc.* 2017; 98(9):1841–1856.
4. Løvsletten O., Rypdal M. Statistics of regional surface temperature after 1900: long-range versus short-range dependence and significance of warming trends. *J Clim.* 2016; 29(11):4057–4068.
5. Cohen J., Pfeiffer K., Francis J.A. Episodios cálidos del Ártico vinculados con una mayor frecuencia de clima invernal extremo en los Estados Unidos. *Nat Commun.* 2018; 9(1):869.
6. Mahlstein I., Knutti R., Solomon S., Portmann R.W. Early onset of significant local warming in low latitude countries. *Medio ambiente Lett.* 2011; 6(3)
7. Bindoff NL, Stott PA, Achuta Rao KM, Allen MR, Gillett N, Gutzler D, et al. (2013). Capítulo 10 - Detección y atribución del cambio climático: de lo global a lo regional. En: *Climate Change 2013: The Physical Science Basis. Contribución del Grupo de Trabajo I del IPCC al AR5.* Cambridge: Cambridge University Press.
8. Kim Y.H., Min S.K., Zhang X., Zwiers F., Alexander L.V., Donat M.G., et al. Atribución de cambios extremos de temperatura durante 1951–2010. *Clim Dyn.* 2016; 46(5–6):1769–1782.
9. Perkins-Kirkpatrick S.E., Gibson P.B. Changes in regional heatwave characteristics as a function of increasing global temperature. *Sci Rep.* 2017; 7(1):1–12.
10. Sisodiya SM, Fowler HJ, Lake I, Nanji RO, Gawel K, Esguerra CV, Newton C, Foley A. Cambio climático y epilepsia: Es hora de actuar. *Epilepsia Open* 2019;4(4):524-36. Revisión.
11. GBD 2016 Colaboradores de la epilepsia. Carga global, regional y nacional de la epilepsia, 1990–2016: un análisis sistemático para el Estudio de la Carga Global de la Enfermedad 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18(4):357-75.
12. Ferlisi M., Shorvon S. Seizure precipitants (triggering factors) in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014;33:101–105.
13. Obradovich N., Migliorini R., Mednick S.C., Fowler J.H. Nighttime temperature and human sleep loss in a changing climate. *Sci Adv.* 2017; 3(5)
14. Rakers F., Walther M., Schiffner R., Rupprecht S., Rasche M., Kockler M., et al. El clima como factor de riesgo para las convulsiones epilépticas: un estudio cruzado de casos. *Epilepsia.* 2017; 58(7):1287–1295.
15. Sander J.W. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol.* 2003;16:165–170.
16. World Malaria Report 2019. Available: World Health Organization, Geneva. <https://www.who.int/publications/i/item/world-malaria-report-2019>.
17. WHO, World Health Organization, *Climate change and human health.* Geneva, 2009. (<http://www.who.int/globalchange/en>.)
18. Waruiru C.M., Newton C.R.,

- Forster D., New L., Winstanley P., Mwangi I., et al. Epileptic seizures and malaria in Kenyan children. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1996;90(2):152–155. [
19. Mewara A, Goyal K, Sehgal R. Neurocysticercosis: A disease of neglect. *Trop Parasitol.* 2013;3(2):106–13. Review.
 20. Whitehorn J., Yacoub S. Global warming and arboviral infections. *Clin Med (Lond)* 2019;19(2):149–152.
 21. Gulcebi MI, Bartolini E.; Epilepsy Climate Change Consortium; Sisodiya SM. Climate change and epilepsy: Insights from clinical and basic science studies. *Epilepsy Behav.* 2021 Mar;116:107791. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107791. Epub 2021 Feb 10. PMID: 33578223; PMCID: PMC9386889.
 22. Athanasios G., Carroll K., Majeed A., Sander J.W. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia.* 2004;45(12):1613–1622.
 23. McArthur K., Dawson J., Walters M. What is it with the weather and stroke? *Expert Rev Neurother.* 2010;10(2):243–249.
 24. Lichtman J.H., Leifheit-Limson E.C., Jones S.B., Wang Y., Goldstein L.B. Average temperature, diurnal temperature variation, and stroke hospitalizations. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(6):1489–1494.
 25. Vogelaere P, Pereira C. Thermoregulation and aging. *Rev Port Cardiol.* 2005;24(5):747–61.
 26. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet.* 2020;29;395(10225):735–48.
 27. Baccini M., Kosatsky T., Analtis A., Anderson H.R., D'Ovidio M., Menne B., et al. Impact of heat on mortality in 15 European cities: attributable deaths under different weather scenarios. *J Epidemiol Community Health.* 2011;65(1):64–70.
 28. Bell G.S., Peacock J.L., Sander J.W. Seasonality as a risk factor for sudden unexpected death in epilepsy: a study in a large cohort. *Epilepsia.* 2010; 51(5):773–776.
 29. Sisodiya S.M., Scheffer I.E., Lowenstein D.H., Free S.L. Insight Why should a neurologist worry about climate change? *Lancet Neurol.* 2019;18(4):335–336.
 30. Manjunath R., Davis K.L., Candrilli S.D., Ettinger A.B. Association of antiepileptic drug nonadherence with risk of seizures in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14(2):372–378.
 31. Parnas J., Flachs H., Gram L., Würtz-Jørgensen A. Excretion of antiepileptic drugs in sweat. *Acta Neurol Scand.* 1978;58(3):197–204.
 32. Cohn D.F. Is there a climatic influence on the blood level of anti-convulsive drugs? *Med Hypotheses.* 1982;8(4):427–430.
 33. Avakian G.N., Olenikova O.M., Lagutin Iu.V., Khromykh E.A., Bogomazova M.A., Delger A.B., et al. Season fluctuations of carbamazepine and valproate concentration in patients with epilepsy. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2013;113(11):34–39. [Article in Russian] [PubMed] [Google Scholar]
 34. Baxendale S. Seeing the light? Seizures and sunlight. *Epilepsy Res.* 2009;84(1):72–76. [PubMed] [Google Scholar]
 35. Baxendale S. Seeing the light? Seizures and sunlight. *Epilepsy Res.* 2009;84(1):72–76
 36. Ramgopal S., Thome-Souza S., Loddenkemper T. Chronophar-

- macology of anti-convulsive therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(4):339.
37. Goh G.H., Maloney S.K., Mark P.J., Blache D. Episodic ultradian events-ultradian rhythms. *Biology (Basel)* 2019;8(1):pii: E15.
 38. Cloyd J. Pharmacokinetic pitfalls of present antiepileptic medications. *Epilepsia* 1991;32(5):S53-65.
 39. Redmayne N., Robertson S., Kockler J., Llewelyn V., Haywood A., Glass B. Repackaged sodium valproate tablets—Meeting quality and adherence to ensure seizure control. *Seizure.* 2015;31:108–111.
 40. <https://www.medicines.org.uk/emc/product/5843/smpc>.
 41. Kobayashi S., Endo W., Inui T., et al. The lack of antiepileptic drugs and worsening of seizures among physically handicapped patients with epilepsy during the Great East Japan Earthquake. *Brain Dev.* 2016;38:623–627
 42. Pollandt S., Bleck T.P. Thermoregulation in epilepsy. *Handb Clin Neurol.* 2018;157:737–747.
 43. Skluzacek J.V., Watts K.P., Parsy O., Wical B., Camfield P. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia.* 2011;52(2):95–101.
 44. Bebek N., Gürses C., Gokyigit A., Baykan B., Ozkara C., Derwent A. Hot water epilepsy: clinical and electrophysiologic findings based on 21 cases. *Epilepsia.* 2001;42(9):1180–1184.
 45. Ilbay G., Sahin D., Ates N. Changes in blood-brain barrier permeability during hot water-induced seizures in rats. *Neurol Sci.* 2003;24(4):232–235.
 46. Scheffers B.R., De Meester L., Bridgeman T.C., Hoffmann A.A., Pandolfi J.M., Corlett R.T., et al. The broad footprint of climate change from genes to biomes to people. *Science.* 2016;354(6313)
 47. Harte-Hargrove L.C., Galanopoulou A.S., French J.A., Pitkänen A., Whittemore V., Scharfman H.E. Common data elements (CDEs) for preclinical epilepsy research: Introduction to CDEs and description of core CDEs. A TASK3 report of the ILAE/AES joint translational task force. *Epilepsia Open.* 2018;3(1):13–23.