

Avances en el tratamiento de la epilepsia: ¿Es importante el mecanismo de acción?

Barry E. Gidal, M.D.

University of Wisconsin–Madison, School of Pharmacy and Department of Neurology, USA

RESUMEN

En los últimos 20 años, se han introducido una serie de nuevos fármacos antiepilépticos (FAE) en el mercado global. Mientras que la mayoría de estos nuevos fármacos es molecularmente distinta, algunos pueden ser más legítimamente considerados análogos y derivados sutiles de agentes existentes. En muchos casos, esta modificación de fármacos existentes no se traduce en eficacia significativamente diferente, pero puede permitirse lograr una mejor tolerancia y cumplimiento con la medicación. Sin embargo, en algunos casos, mejores perfiles farmacocinéticos pueden tener el beneficio adicional de mejorar las propiedades anti-crisis. Durante este mismo periodo de tiempo, también hemos visto grandes avances en nuestra comprensión de las bases neurofisiológicas de la epilepsia, así como el descubrimiento de nuevas dianas moleculares para la FAE. El objetivo de esta conferencia será revisar la base neurofarmacológica básica para la farmacoterapia de las crisis epilépticas focales, así como discutir las adiciones recientes a nuestro armamento terapéutico incluyendo la lacosamida, eslicarbazepine, breveracetam y perampanel. Específicamente, esta conferencia abordará las siguientes preguntas. En primer lugar, es todavía razonable clasificar todavía a FAE por "clase" en segundo lugar es "nuevo" lo mismo que novel, y por último, hay una base verdadera para la "politerapia racional".

Advances in the treatment of epilepsy: Does mechanism of action matter?**ABSTRACT**

Over the past 20 years, a number of new antiepileptic drugs (AEDs) have been introduced into the global market. While most of these newer drugs are molecularly distinct, some may more rightfully be considered analogs or subtle derivatives of existing agents. In many cases, this modification to existing drugs does not result in significantly different efficacy, but may afford improved tolerance and medication adherence. In some cases, however, improved pharmacokinetic profiles may have the additional benefit of improved anti-seizure properties as well. During this same time period, we have also seen major advances in our understanding of the neurophysiological basis for epilepsy, as well as the discovery of new molecular targets for AEDs. The objective of this lecture will be to review the basic neuropharmacological basis for the pharmacotherapy of focal seizures, as well as to discuss the recent additions to our therapeutic armamentarium including lacosamide, eslicarbazepine, breveracetam and perampanel. Specifically, this lecture will address the following questions. First, is it still reasonable to still classify AEDs by "drug class" second is "new" the same as novel, and finally, is there a true basis for "rational polytherapy".

URI: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/211>**Palabras clave:** Epilepsia**Cita:**

Gidal BE, Clark AM, Anders B, Gilliam F. The application of half-life in clinical decision making: Comparison of the pharmacokinetics of extended-release topiramate (USL255) and immediate-release topiramate. *Epilepsy Res.* 2016 Nov 9;129:26-32. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.10.020.

Johnson EL, Chang YT, Davit B, Gidal BE, Krauss GL. Assessing bioequivalence of generic modified-release antiepileptic drugs. *Neurology.* 2016 Apr 26;86(17):1597-604. doi: 10.1212/WNL.0000000000002607.

Gidal BE. Generic Substitution of AEDs: Is it Time to Put This Issue to Rest? *Epilepsy Curr.* 2016 Jan-Feb;16(1):18-20. doi: 10.5698/1535-7597-16.1.18.

Kwan P, Brodie MJ, Laurenza A, FitzGibbon H, Gidal BE. Analysis of pooled phase III trials of adjunctive perampanel for epilepsy: Impact of mechanism of action and pharmacokinetics on clinical outcomes. *Epilepsy Res.* 2015 Nov;117:117-24. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2015.09.002.

Afectación del Sistema Nervioso Central en las encefalomiopatías mitocondriales

Serenella Servidei, Guido Primiano, Donato Sauchelli, Cristina Cuccagna, Daniela Bernardo, Cristina Sancricca, Catello Vollono, M.D.

Institute of Neurology, Catholic University, Rome. Italy

RESUMEN

El término "Encefalomiopatías mitocondriales" (MEs) fue acuñado por Shapira en 1977 para describir la participación simultánea del sistema nervioso central (SNC) y músculo esquelético. El SNC es metabólicamente muy exigente y por lo tanto vulnerable a los defectos de la cadena respiratoria mitocondrial. La implicación cerebelosa, leucoencefalopatía, necrosis estriatal bilateral son todas manifestaciones de desordenes mitocondriales específicos. La implicación del SNC subclínica está presente en el aparentemente miopático puro oftalmoplejía externa progresiva (PEO). La epilepsia y migraña son eventos comunes, particularmente en los síndromes MERRF y MELAS, y la epilepsia influye fuertemente en el curso y el pronóstico de las enfermedades mitocondriales, a menudo provocando condiciones potencialmente mortales como crisis metabólica o SLEs. En nuestra cohorte de 93 pacientes mitocondriales (edad 16-78), la migraña fue reportada en 35,5 % con una prevalencia mucho mayor en comparación con la población general independientemente de género, el genotipo o fenotipo. La migraña sin aura fue el dolor de cabeza más común (84,8 %). Los pacientes mitocondriales con migraña demostraron (vs. no migrañosos) menor de edad, significativamente mayor prevalencia de la epilepsia ($p = 0.0103$), mioclonía ($p = 0.0309$), episodios similares a ictus ($p = 0.0290$), anomalías lentas focales en el EEG ($p = 0.0359$) y anomalías focales epilépticas en el EEG ($p = 0.0425$). En la misma serie, 40,5 % de los 93 pacientes demostrados anomalías epiléptiformes que consiste en actividades de ondas lentas focales o focales múltiples y puntas, y 21,5% presentaba epilepsia clínicamente manifiesta (crisis epilépticas parciales, con o sin generalización secundaria), en su mayoría, pero no sólo, MELAS y MERRF. Así, la migraña y epilepsia no son aspectos meramente fenotípicos de MEs específicos sino más bien la expresión de la vulnerabilidad del sistema nervioso central, probablemente relacionada con defectos de la cadena respiratoria. Nuestros datos apoyan la hipótesis de que la disfunción mitocondrial juega un papel clave en la fisiopatología de la migraña y la epilepsia. Los episodios similares a ictus (SLEs) son el sello distintivo de MELAS, y puede observarse incluso en otros MEs, como trastornos relacionados con POLG1. El MELAS se caracteriza por déficit neurológico repentino similar a los trazos vasculares, pero todavía se discute la patofisiología de SLEs. De 41 SLEs en nuestros pacientes con la mutación de A3243G MELAS, 64% había seguido de migraña y 74% se asociaron con convulsiones. Los ataques implicaron el lóbulo occipital (62 %), parietal (59 %) y temporal (51 %). Las lesiones agudas fueron bilaterales en el 66 % de SLEs y simétrica en el inicio en 51% con una incidencia muy elevada, en comparación con ictus vasculares, de síndromes clínicos bilaterales como pérdida visual cortical o sordera cortical. La IRM de cerebro demostró lesiones corticales y subcorticales con distribución no vascular, comportamiento migratorio y un patrón mixto de difusión restringida y aumento en los mapas ADC. La resonancia magnética de seguimiento demostró reversibilidad parcial de las lesiones, con el desarrollo subsecuente de necrosis pseudolaminar y gliosis. Sin embargo, la atrofia cerebral y cerebelosa excedió con mucho la extensión de SLEs demostrando dos mecanismos en la fisiopatología MELAS: pérdida abrupta de la función debido a la lesión de la célula seguida de recuperación parcial y un proceso