

**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 perampnel. 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 perampnel. 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 perampnel 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

independiente de degenerativo lentamente progresivo. Al lado de las manifestaciones clásicas de SNC, la demencia y los signos extrapiramidales pueden estar también presentes en trastornos mitocondriales, en algún momento domina el fenotipo. En nuestros pacientes, el deterioro cognitivo fue frecuente revela un patrón constante independiente del fenotipo. El control mental, la memoria a corto plazo y la atención visual selectiva en realidad fueron selectivamente deterioradas en el 75 % de los pacientes, pero el deterioro intelectual global o la demencia, según los criterios del DSM-5, también estuvo presente en una minoría de casos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer como síndromes. No encontramos ninguna correlación estricta entre los perfiles neuropsicológicos, y edad, fenotipos clínicos y genética, apoyando otra vez la idea de que incluso cognitivos están relacionados a la disfunción mitocondrial y no a los efectos de cambios genéticos específicos. Así, las imágenes del cerebro, en nuestra cohorte, los resultados anormales de MRI, excluyendo SLEs, consistió en atrofia cortical cerebral (35 pacientes), atrofia cerebelosa (24 pacientes), atrofia del tronco cerebral (11 pacientes), anomalías de la materia blanca (45 pacientes) y cambios de señal en la sustancia gris profunda (25 pacientes). La atrofia del cerebro fue severa, global y progresiva de MELAS, más ligera y muy estable en MERRF y sobre todo ausente en PEO. El estudio por espectroscopia de resonancia magnética del protón (H1-MRS) reveló los espectros normales en todos los pacientes con uno o múltiples deleciones del ADN mitocondrial en cualquier etapa de la enfermedad, independientemente de la severidad del fenotipo y la implicación del SNC. En cambio, en pacientes portadores de A8344G o los pacientes no-MELAS de A3243G encontramos un mayor pico de compuestos que contienen colina (Cho), reducción variable de N-acetil-L-aspartato (NAA) y ningún pico de lactato (LA) en el cerebro, mientras que en una minoría de estos pacientes LA estaba presente en el LCR. En MELAS, LA en lugar de otro fue encontrada en ambas áreas del cerebro, afectadas y no afectadas, y en el LCR. La neuroimagen, espectroscopia de IRM y los estudios funcionales, como en vivo, biomarcadores, puede ayudar a caracterizar mejor las MEs. La resonancia magnética puede identificar un patrón común en pacientes con MD, pero sólo la integración con MRS, puede proporcionar información útil para guiar los estudios genéticos y el seguimiento en este grupo heterogéneo de trastornos. Además, las anomalías mitocondriales también pueden presentar en común las enfermedades neurodegenerativas, lo que implica una relación mecánica entre la disfunción mitocondrial y la neurodegeneración. Así, hay una fuerte necesidad de biomarcadores. El uso apropiado de biomarcadores confiables de hecho puede ser útil: a) Para identificar los principales trastornos mitocondriales entre enfermedades comunes, b) Para caracterizar la disfunción mitocondrial en las enfermedades neurodegenerativas, c) Para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad, d) En la definición de historia natural, e) Para caracterizar y comprender mejor los mecanismos de la disfunción mitocondrial que conducen a fenotipos heterogéneos, f) Para orientar las estrategias terapéuticas.

### Central Nervous System involvement in mitochondrial encephalomyopathies

#### ABSTRACT

The term "Mitochondrial Encephalomyopathies" (MEs) was coined by Shapira in 1977 to describe the simultaneous involvement of central nervous system (CNS) and skeletal muscle. The CNS is metabolically very demanding and therefore vulnerable to defects of the mitochondrial respiratory chain. Cerebellar involvement, leukoencephalopathy, bilateral striatal necrosis are all manifestations of specific mitochondrial disorders. Subclinical CNS involvement is also present in the apparently pure myopathic Progressive External Ophthalmoplegia (PEO). Epilepsy and migraine are common events, particularly in MERRF and MELAS syndromes, and epilepsy strongly influences course and prognosis of mitochondrial diseases, often triggering potentially life-

threatening conditions such as metabolic crisis or SLEs. In our cohort of 93 mitochondrial patients (age 16- 78), migraine was reported in 35.5 % with a much higher prevalence compared to general population independently from gender, genotype or phenotype. Migraine without aura was the most common headache (84.8 %). Mitochondrial patients with migraine showed (vs non migraineurs) younger age, significantly increased prevalence of epilepsy ( $p=0.0103$ ), myoclonus ( $p=0.0309$ ), stroke-like episodes ( $p=0.0290$ ), EEG focal slow abnormalities ( $p=0.0359$ ) and EEG epileptic focal abnormalities ( $p=0.0425$ ). In the same series, 40.5 % of the 93 patients showed epileptiform abnormalities consisting of focal or multi-focal slow wave activities and spikes and 21.5 % presented clinically manifested epilepsy (partial seizures, with or without secondary generalization), mostly, but not only, MELAS and MERRF. Thus, migraine and epilepsy are not merely phenotypic aspects of specific MEs but rather the expression of vulnerability of CNS probably directly related with defects of respiratory chain. Our data support the hypothesis that mitochondrial dysfunction plays a key role in the pathophysiology of migraine and epilepsy. Stroke-Like episodes (SLEs) are the hallmark of MELAS, and can be observed even in other MEs, as POLG1-related disorders. MELAS is characterized by sudden neurological deficits similar to vascular strokes, but the pathophysiology of SLEs is still debated. Out of 41 SLEs in our patients with A3243G MELAS mutation, 64 % followed migraine and 74 % were associated with seizures. Attacks involved occipital (62 %), parietal (59 %) and temporal (51 %) lobes. Acute lesions were bilateral in 66 % of SLEs and symmetric at onset in 51 % with a very high incidence, compared with vascular strokes, of bilateral clinical syndromes as cortical visual loss or cortical deafness. Brain MRI demonstrated cortical and subcortical lesions with non-vascular distribution, migrational behavior and a mixed pattern of restricted and increased diffusion on ADC maps. Follow-up MRIs demonstrated partial reversibility of the lesions, with subsequent development of pseudolaminar necrosis and gliosis. However, cerebral and/or cerebellar atrophy by far exceeded the extension of SLEs demonstrating two mechanisms playing in MELAS pathophysiology: abrupt loss of function due to cell injury followed by partial recovery and an independent slowly progressive degenerative process. Beside classical CNS manifestations, dementia and extrapyramidal signs may be also present in mitochondrial disorders, sometime dominating the phenotype. In our patients, cognitive impairment was frequent revealing a consistent pattern independent from phenotype. Mental control, short term memory and visual selective attention were in fact selectively impaired in 75 % of the patients, but global intellectual decline or dementia, according to DSM-5 criteria, was also present in a minority of cases, including Alzheimer's like syndromes. We did not found any strict correlation between neuropsychological profile, and age, clinical phenotypes and genetics, again supporting the idea that even cognitive deficits are linked to mitochondrial dysfunction and not to the effects of specific genetic changes. As far brain imaging, in our cohort, abnormal MRI findings, excluding SLEs, consisted in cerebral cortical atrophy (35 patients), cerebellar atrophy (24 patients), brain stem atrophy (11 patients), white matter abnormalities (45 patients) and signal changes in deep grey matter (25 patients). Brain atrophy was global, severe and progressive in MELAS, was milder and quite stable in MERRF and mostly absent in PEO. The study by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy (H1-MRS) revealed normal spectra in all patients with single or multiple deletions of mitochondrial DNA at any stage of the disease, independently from severity of the phenotype and CNS involvement. Instead, in patients carrying A8344G or the A3243G non-MELAS patients we found increased peak of choline-containing compounds (Cho), variable reduction of N-acetyl-L-aspartate (NAA) and no Lactate (LA) peak in brain, while in a minority of these patients LA was present in CSF. In MELAS, LA was instead found in both affected and non-affected brain areas and in CSF. Neuroimaging, MRI spectroscopy and functional studies, as in vivo biomarkers, may help to better characterized MEs. MRI can identify common pattern in patients

with MD, but only the integration with MRS, can provide useful information to guide genetic studies and follow-up in this heterogeneous group of disorders. Moreover, mitochondrial abnormalities may also occur in common neurodegenerative diseases, implying a mechanistic link between mitochondrial dysfunction and neurodegeneration. Thus, there is a strong need of biomarkers. The appropriate use of reliable biomarkers may in fact be helpful a) to identify primary mitochondrial disorders among common diseases b) to characterize mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases c) for diagnosis and disease monitoring d) in defining natural history e) to characterize and better understanding mechanisms of mitochondrial dysfunction that lead to heterogeneous phenotypes f) to orient therapeutic strategies.

URI: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/212>

**Palabras clave:** Encefalomiopatías mitocondriales

**Cita:**

Mancuso M, Orsucci D, Angelini C, Bertini E, Carelli V, Comi GP, et al. Redefining phenotypes associated with mitochondrial DNA single deletion. *J Neurol.* 2015 May;262(5):1301-9. doi: 10.1007/s00415-015-7710-y.

Mirabella M, Di Giovanni S, Silvestri G, Tonali P, Servidei S. Apoptosis in mitochondrial encephalomyopathies with mitochondrial DNA mutations: a potential pathogenic mechanism. *Brain.* 2000 Jan;123 ( Pt 1):93-104.

Di Lazzaro V, Restuccia D, Servidei S, Valeriani M, Nardone R, Manfredi G, et al. Functional involvement of central nervous system in mitochondrial disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1997 Jun;105(3):171-80.

### Técnicas de neuromodulación en la cefalea

José Miguel Láinez Andrés; MD. PhD, FAAN, FANA, FAHS.

Valencia, Spain

#### RESUMEN

El uso de la neuromodulación para el tratamiento del dolor de cabeza no es nuevo; de hecho, su uso data de la época romana. En la época moderna, el uso de estimulación eléctrica en el tratamiento de los trastornos de dolor de cabeza refractario comienza con el uso de la estimulación del nervio occipital en la neuralgia occipital y la estimulación hipotalámica (DBS) en los pacientes con clúster. Varias series han sido publicadas evaluando la eficacia de DBS en el manejo de pacientes clúster refractarios. DBS se considera hoy una técnica con resultados de buena eficacia a corto y largo plazo, pero es un procedimiento muy invasivo. La estimulación del nervio occipital se ha utilizado en el tratamiento de la migraña crónica, con buenos resultados en los estudios abiertos y no hay datos tan impresionantes en los ensayos clínicos. En la cefalea trigeminal autonómica, los resultados han sido mejores y podría ser uno de los tratamientos de línea primera en pacientes clúster refractarios. Uno de los problemas es que la tasa de complicaciones relacionadas con el dispositivo no es baja. Otro objetivo de la estimulación eléctrica ha sido el ganglio esfenopalatino con un nuevo microestimulador implantable; los resultados en el primer ensayo en la cefalea han sido buenos con efecto agudo y potencialmente preventivo, y bajo rango de complicaciones relacionadas con el dispositivo. Un ensayo en la migraña está en curso. Otra técnica de neuromodulación no – invasiva como la estimulación nerviosa transcutánea del nervio vago se ha intentado en varios síndromes de dolor de cabeza con resultados positivos y muy buena tolerabilidad. La estimulación eléctrica desempeña un papel en el tratamiento del material refractario (métodos invasivos) y podría ser útil en pacientes con dolor de cabeza usual (no-invasivo).

### Neuromodulation techniques in headache

#### ABSTRACT

The use of neuromodulation for the treatment of headache is not new; in fact, it uses dates back to Roman times. In the modern time, the use of electrical stimulation in the treatment of refractory headache disorders start with the use of occipital nerve stimulation in the occipital neuralgia and the hypothalamic stimulation (DBS) in cluster patients. Several series have been published evaluating the efficacy of DBS in the management of refractory cluster patients. Today DBS is considered a technique with good short and long-term efficacy results, but as very invasive procedure. Occipital nerve stimulation has been used in the treatment of chronic migraine with good results in open studies and no so impressive data in clinical trials. In trigeminal autonomic headaches, the results have been better and it could be one of the first line therapies in refractory cluster patients. One of the problems is that the rate of complications related with the device is not low. Another target for electrical stimulation has been the sphenopalatine ganglion with a new implantable microstimulator; the results in the first trial in cluster headache have been good with acute and potentially preventive effect and low rate of device related complications. A trial in migraine is ongoing. Other non-invasive neuromodulation technique like the transcutaneous vagus nerve stimulation has been tried in several headache syndromes with positive results and very good tolerability. Electrical stimulation plays a role in the treatment of refractory (invasive methods) and could be useful in usual (non-invasive) headache patients.

URI: <http://www.revneuro.sld.cu/index.php/neu/article/view/213>

**Palabras clave:** Cefalea; Neuromodulación

**Cita:**

Jürgens TP, Barloese M, May A, Láinez JM, Schoenen J, Gaul C, et al. Long-term effectiveness of sphenopalatine ganglion stimulation for cluster headache. *Cephalalgia.* 2016 May 9. pii: 0333102416649092.

Láinez MJ, Jensen R. Noninvasive neuromodulation in cluster headache. *Curr Opin Neurol.* 2015 Jun;28(3):271-6. doi: 10.1097/WCO.000000000000196.

### Neuroestimulación del nervio hipogloso como una opción de tratamiento de rescate en la apnea obstructiva del sueño con intolerancia a la CPAP

Armin Steffen; MD.

Otorhinolaryngology Service, University of Luebeck, Germany

#### RESUMEN

La apnea obstructiva del sueño (OSA) se caracteriza por las pausas repetitivas de la respiración en el sueño y causa somnolencia durante el día con un mayor riesgo de accidentes de tráfico, más complicaciones cardiovasculares tales como ictus y metabolismo de la glucosa alterado. El tratamiento estándar es la terapia de presión positiva vía aérea pero una porción relevante no puede tolerar su uso de por vida. Además de aparatos dentales y cirugía clásica sueño como amigdalectomía con UPPP, la neuroestimulación del nervio hipogloso alcanza altas tasas de éxito en casos seleccionados, incluso en pacientes con sobrepeso mayor y más grave carga de OSA. Hay varios implantes tales como ImThera e Inspire Medical que difieren entre sí en evidencia y aspectos técnicos. La mayoría de los resultados existen para el último con estricto criterio de selección. Especialmente la exclusión de un colapso concéntrico completo del paladar blando durante el sueño inducido por la droga – endoscopia conduce a una alta tasa de respuesta del tratamiento. La posición de los cables de estimulación que sobresalgan en las ramas del nervio hipogloso sirve como prometedor patrón de movimiento de la lengua que se correlaciona con una mejor reducción de las apneas durante el