



UNIVERSITAT<sup>DE</sup>  
BARCELONA

**Nuevas estrategias terapéuticas  
en la epilepsia refractaria: elección de fármacos  
antiepilépticos guiada por tipología de crisis  
y neuroestimulación no invasiva**

Francisco José Gil López



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement 4.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento 4.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution 4.0. Spain License.**

**TESIS DOCTORAL**

**NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA EPILEPSIA  
REFRACTARIA: ELECCIÓN DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS  
GUIADA POR TIPOLOGÍA DE CRISIS Y NEUROESTIMULACIÓN NO  
INVASIVA**

Doctorando

FRANCISCO JOSÉ GIL LÓPEZ

Directora

María del Mar Carreño Martínez

Tutor

Alejandro Iranzo de Riquer

UNIVERSITAT DE BARCELONA  
DEPARTAMENT DE MEDICINA





UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

# Nuevas estrategias terapéuticas en la epilepsia refractaria: elección de fármacos antiepilépticos guiada por tipología de crisis y neuroestimulación no invasiva

Memoria de tesis doctoral presentada por Francisco José Gil López para optar al grado de doctor por la Universitat de Barcelona

Dirigida por María del Mar Carreño Martínez, M.D., PhD.

Unidad de Epilepsia. Servicio de Neurología. Hospital Clínic de Barcelona

PROGRAMA DE DOCTORAT EN MEDICINA I RECERCA TRANSLACIONAL  
FACULTAT DE MEDICINA Y CIÈNCIES DE LA SALUT  
UNIVERSITAT DE BARCELONA

Diciembre de 2021

**CLÍNIC**  
**BARCELONA**  
Hospital Universitari



## ÍNDICE

<b>1</b>	<b>INFORME DE LA DIRECTORA DE TESIS.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>PRESENTACIÓN .....</b>	<b>8</b>
<b>3</b>	<b>AGRADECIMIENTOS .....</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>15</b>
<b>5</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>19</b>
5.1	Fisiopatología de la epilepsia refractaria .....	21
5.2	Tratamiento de la epilepsia refractaria.....	23
5.2.1	Fármacos antiepilépticos (FAEs) o anticrisis .....	23
5.2.2	Cirugía resectiva.....	24
5.2.3	Técnicas paliativas .....	25
5.3	Farmacología de la epilepsia .....	27
5.3.1	Mecanismos de acción de los fármacos anticrisis.....	27
5.3.2	Relación de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de los FAEs con la tasa de éxito para su aprobación.....	30
5.3.3	Fármacos anticrisis frente a fármacos antiepiléptogénesis.....	31
5.3.4	La epileptogénesis.....	32
5.3.5	Biomarcadores de epileptogénesis.....	34
5.3.6	Antiepiléptogénesis .....	36
5.3.7	Tratamientos antiepiléptogénicos .....	39
5.4	Adecuación del fármaco antiepiléptico al tipo de crisis.....	41
5.5	Neuroestimulación.....	43
5.5.1	Estimulación del nervio vago (VNS) .....	44
5.5.2	Estimulación cerebral profunda (DBS) .....	50
5.5.3	Sistema de neuroestimulación de respuesta (RNS) .....	52
5.5.4	Estimulación magnética transcraneal (TMS).....	55
5.5.5	Estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS) .....	57
5.5.6	Estimulación del nervio trigémino (TNS). Estimulación trigeminal externa (ETNS) .....	60
<b>6</b>	<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>67</b>
<b>8</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>71</b>

8.1	TRABAJO NÚMERO 1.....	73
8.2	TRABAJO NÚMERO 2.....	85
9	<i>DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</i> .....	99
10	<i>CONCLUSIONES</i> .....	119
11	<i>BIBLIOGRAFÍA</i> .....	121

## 1 INFORME DE LA DIRECTORA DE TESIS

La Dra. María del Mar Carreño Martínez, Doctora en Medicina por la Universidad de Navarra, Coordinadora de la Unidad de Epilepsia (CSUR) del Hospital Clínic de Barcelona y Consultora Senior del Servicio de Neurología del Hospital Clínic de Barcelona,

CERTIFICA

Que la memoria titulada “Nuevas estrategias terapéuticas en la epilepsia refractaria: elección de fármacos antiepilépticos guiada por tipología de crisis y neuroestimulación no invasiva”, presentada por Francisco José Gil López para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Barcelona se ha realizado bajo su dirección y cumple todos los requisitos necesarios para ser defendida ante el Tribunal correspondiente.

Revisando el presente trabajo, confirma que se han cumplido los códigos éticos y de buenas prácticas clínicas y que no tiene conocimiento de que se haya cumplido ningún plagio. Por lo tanto, da su conformidad para la presentación del presente trabajo al considerar que reúne los requisitos necesarios para ser sometido a discusión ante el tribunal correspondiente, para la obtención del título de doctor.

Dra. María del Mar Carreño Martínez

Barcelona, 14 de diciembre de 2021.

## 2 PRESENTACIÓN

Esta tesis doctoral se estructura según las directrices de las normativas para la presentación de tesis doctorales como compendio de publicaciones aprobada por el Consejo del Departamento de Medicina.

La línea de trabajo que se ha seguido es la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para la epilepsia refractaria. Esta idea surgió de la necesidad de mejorar el control de la epilepsia y otros aspectos de la vida de los pacientes con epilepsia refractaria, especialmente aquellos que no se pueden beneficiar de un tratamiento quirúrgico.

De esta manera, en la introducción de esta tesis doctoral se empieza abordando los mecanismos fisiopatológicos de la epilepsia refractaria y las opciones de tratamiento disponibles actualmente.

Se plantea el problema de que los fármacos anticrisis comercializados no son fármacos antiepileptogénicos, y por lo tanto no corrigen los procesos neuropatológicos subyacentes que conducen a la epilepsia refractaria. De esta forma, no revierten la epileptogénesis, sino que son tratamientos sintomáticos que suprimen las crisis pero que no modifican la enfermedad. Se analiza cómo los modelos animales de epilepsia utilizados para el diseño de nuevos fármacos antiepilepticos han fracasado al intentar recrear el escenario clínico de la epilepsia en los humanos, lo que comporta dificultades en la traslación de los resultados desde los estudios en animales a los ensayos clínicos en humanos. Se revisan los biomarcadores de la epileptogénesis, que resultan necesarios para solucionar este problema y poder llevar a cabo ensayos clínicos de fármacos y dispositivos antiepileptogénicos viables tanto desde el punto de vista clínico como económico.

Finalmente, se justifica la importancia de seleccionar los fármacos antiepilepticos de una manera guiada por la tipología de las crisis epilépticas, y se profundiza en las distintas técnicas de neuroestimulación, así como en los avances tecnológicos recientes de estas terapias neuromoduladoras. Con esto, se pretende recalcar la importancia y la aplicabilidad clínica de los resultados hallados en los dos trabajos que se presentan en esta tesis doctoral.

La presente memoria se basa en dos artículos originales que pertenecen a una misma línea de trabajo: la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria, tanto la elección de fármacos guiada por tipología de crisis como la aplicación de técnicas de neuroestimulación no invasiva. Para ello se han realizado dos estudios: un estudio retrospectivo y un ensayo clínico aleatorizado abierto.

En el primero de ellos se ha evaluado la eficacia y la tolerabilidad de un fármaco antiepiléptico de nueva generación, el perampanel, en crisis mioclónicas mediante un análisis retrospectivo observacional y multicéntrico que incluyó una población de pacientes con crisis mioclónicas altamente resistentes al tratamiento farmacológico. Este estudio es un trabajo que se realizó cuando todavía no había evidencia de su eficacia en este tipo de crisis, y que nació de la observación clínica de casos puntuales.

En el segundo se ha estudiado la eficacia y seguridad a largo plazo de la estimulación trigeminal externa en una población de pacientes con epilepsia focal refractaria no candidatos a cirugía de la epilepsia mediante un ensayo clínico aleatorizado abierto con un seguimiento a doce meses. En él se evaluaron también otros aspectos; en concreto, si la eficacia de la estimulación depende de la zona epileptógena y si la estimulación trigeminal externa tiene influencia sobre el estado de ánimo, la cognición, la calidad de vida y la excitabilidad del nervio trigémino.

Estos estudios han contribuido a reafirmar la importancia de seguir buscando nuevas estrategias de tratamiento de la epilepsia refractaria.



Yo, Francisco José Gil López, confirmo que el presente trabajo que será sometido a discusión ante el tribunal correspondiente para la obtención del grado de doctor es original, se han cumplido los códigos éticos y de buenas prácticas y que la tesis no contiene plagio. Asimismo, manifiesto que conozco y consiento que mi tesis sea sometida a los procedimientos pertinentes para comprobar su originalidad.

En Barcelona a 14 de diciembre de 2021.

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized 'F' and 'J' followed by a period.

Francisco José Gil López



### 3 AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a la doctora Mar Carreño por permitirme formar parte de su equipo y ofrecerme formación clínica en el ámbito de la epilepsia y la cirugía de la epilepsia, y por enseñarme a tratar con excelencia a los pacientes con epilepsia y por la confianza depositada en mí. Igualmente, Mar, como directora de este trabajo, te agradezco los ánimos, la comprensión y los consejos prácticos que siempre me has dado para sacar adelante este proyecto. Eres un ejemplo a seguir.

En segundo lugar, a mi tutor Álex Iranzo, por transmitirme su pasión por la investigación y por su apoyo en la elaboración de este trabajo.

A Antonio Donaire, gracias por transmitirme tus conocimientos de vídeo-EEG, por ofrecerme perspectiva, por recordarme la importancia de entender la epilepsia pediátrica para poder manejar la epilepsia en los adultos y por contagiarme la ilusión por las redes funcionales en la epilepsia. ¡Siempre nos quedará la ínsula!

A Estefanía, gracias por tu amistad y por contagiarme tu curiosidad científica y tu inconformismo. Por esos cafés en los que solucionamos el mundo y por todos los momentos que pasamos juntos en la unidad de epilepsia.

A Isa, te agradezco todo el cariño y apoyo tanto en el ámbito personal como en el trabajo. Esas consultas y esas visitas interminables de ensayos clínicos no habrían sido posibles sin tu ayuda.

A Gema Domenech, gracias por tu infinita ayuda con los análisis estadísticos de los trabajos que han hecho posible esta tesis.

Agradezco a los técnicos de la Unidad de Epilepsia, Oriol, Xavi, Charo, David, Mónica y Jaume, por su esfuerzo, sus ganas y por los buenos ratos que pasamos juntos. Oriol, ni te imaginas lo mucho que he aprendido de ti y lo protegido que me sentí contigo, especialmente el primer año, cuando todavía era un becario inocente. Eres un crack, ¡no cambies nunca!

Gracias a todos los residentes, grandes y pequeños, que me rodearon en mi etapa en el Hospital Clínic como una segunda familia. Núria, Javi, Oriol, Laura, Juanjo, Helena, Arturo, Salvatore, Delon, Sandra, Neus, Núria, Juan, Sergi, Mónica, Almu, David, Carmen, Mar, Álvaro, Dani, Jordi... Sin vosotros este viaje no hubiera sido lo mismo. Sandra y Delon, sois como dos hermanos para mí, y estoy feliz de teneros en mi vida. Laura,

siempre has sido una confidente y una hermana mayor a la que admirar por su capacidad de esfuerzo y trabajo. Te quiero un montón.

A mis padres, gracias por creer en mí, por los ánimos que me habéis dado para acabar esta tesis y por vuestro apoyo incondicional. Gracias por los valores que me habéis transmitido, sin los cuales no sería la persona que soy. También por enseñarme a priorizar las cosas verdaderamente importantes en la vida. Os quiero.

A Tere, gracias por los consejos útiles que me has dado en este mundo académico, y por el cariño infinito que me das como hermana. Aunque yo sea el mayor, tú eres la más grande. Sabes lo mucho que te admiro. Estoy súper feliz porque pronto te tendré otra vez más cerca.

A mi bichito, Teo. No puedo decir que me hayas ayudado mucho...tus mordiscos, tus arañazos, tus ganas insaciables de jugar y tus saltos inesperados han sido auténticos distractores a la hora de trabajar.

Por último, te agradezco a ti, Josep, el amor, el apoyo y la paciencia infinita. Gracias por todo lo que hemos crecido juntos. Sin ti no hubiese sido posible llegar hasta aquí. Gracias por los momentos únicos vividos, tanto los buenos como los malos, pero sobre todo por los muy buenos e inolvidables. Gracias por ser un papá excelente para Teo. Esta tesis es casi tan tuya como mía.

## 4 ABREVIATURAS

ABC (*ATP-binding cassette*): proteínas de membrana ligadoras de ATP

AMPA: ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico

ANT: núcleo anterior del tálamo

BDI (*Beck Depression Inventory*): Inventario de Depresión de Beck

BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*): factor neurotrófico derivado del cerebro

BHE: barrera hematoencefálica

BRV: brivaracetam

BZD: benzodiazepinas

CBM: cenobamato

CBZ: carbamazepina

CGTC: crisis generalizadas tónico-clónicas

CLB: clobazam

CLC-2 (*chloride channel type 2*): canal de cloro tipo 2

CMH: Cochran-Mantel-Haenszel (tipo de test estadístico)

COX: ciclooxigenasa

CRISPR (*Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*): repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas

CZP: clonazepam

DBS (*deep brain stimulation*): estimulación cerebral profunda

DBS-ANT: estimulación cerebral profunda del núcleo anterior del tálamo

DC (*direct current*): corriente continua

DEI: descargas epileptiformes intercríticas

DZP: diazepam

EEG: electroencefalograma

EGI: epilepsia generalizada idiopática (genética)

EMG: electromiograma

EMJ: epilepsia mioclónica juvenil

ESL: eslicarbazepina (acetato de eslicarbazepina)

ESM: etosuximida

ETNS (*external trigeminal nerve stimulation*): estimulación trigeminal externa

FAEs: fármacos antiepilépticos

FBM: felbamato

FDA: *Food and Drug Administration*

FC: frecuencia cardíaca

GABA: ácido gamma-aminobutírico

GBP: gabapentina

GSK3beta: glucógeno sintasa kinasa-3 beta

HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*): escala de ansiedad y depresión hospitalaria

HCB: Hospital Clínic de Barcelona

HF (*high frequency*): alta frecuencia

HFOs (*high-frequency oscillations*): oscilaciones de alta frecuencia

HMBG-1 (*high mobility group box-1 antibody*): anticuerpo caja-1 de grupo de alta movilidad

Hz: Hertz

IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*): factor de crecimiento similar a la insulina, tipo 1

ILAE (*International League Against Epilepsy*): Liga Internacional contra la Epilepsia

IQR (*interquartile range*): rango intercuartílico

ITT (*intention to treat*): intención de tratar

JNK: kinasas c-Jun N-terminal

LCM: lacosamida

LEV: levetiracetam

LF (*low frequency*): baja frecuencia

logP: logaritmo P

LTG: lamotrigina

mA: miliamperios

MAPK (*mitogen-activated protein kinase*): proteína kinasa activada por mitógenos

MEG: magnetoencefalografía

MMRM (*Mixed Models for Repeated Measure*): modelo mixto para medidas repetidas

MORE (*Medtronic Observational Registry for Epilepsy*): registro observacional de Medtronic para la epilepsia

mTOR (*mammalian target of rapamycin*): diana de rapamicina en células de mamífero

NMDA: N-metil-D-aspartato

Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor*): factor nuclear eritroide 2

OR: *odds-ratio*

OXC: oxcarbacepina

PB: fenobarbital

PER: perampanel

PET: tomografía por emisión de positrones

PGB: pregabalina

PHT: fenitoína

PP: por protocolo

ppTMS: estimulación magnética transcraneal de impulso pareado

PRM: primidona

QOLIE (*quality of life in epilepsy*): calidad de vida en epilepsia

RAVLT (*Rey Auditory Verbal Learning Test*): test de aprendizaje auditivo verbal de Rey

RFM: rufinamida

RM: resonancia magnética

RNA: ácido ribonucleico

RNS (*Responsive Neurostimulator System*): sistema neuroestimulador de respuesta

rTMS: estimulación magnética transcraneal repetitiva

SANTE: *Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy*

SE: status (estado) epiléptico

SEEG: estereoelectroencefalografía

SISCOM: sustracción de la imagen del SPECT (ictal-interictal) corregistrada con resonancia magnética

SPECT: tomografía computada de emisión de fotón único

SV2A (*synaptic vesicle 2A*): vesícula sináptica tipo 2A

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad

tDCS (*transcranial direct current stimulation*): estimulación transcraneal de corriente continua

TEAEs (*treatment-emergent adverse events*): efectos adversos relacionados con el tratamiento

TGB: tiagabina

TGF-beta (*transforming growth factor beta*): factor de crecimiento transformante beta

TMS: estimulación magnética transcraneal

TNS: estimulación del nervio trigémino

TPM: topiramato

tVNS: estimulación vagal transauricular

UME: Unidad de Monitorización de Epilepsia

VGB: vigabatrina

VNS (*vagus nerve stimulation*): estimulación (o estimulador) del nervio vago

VPA: ácido valproico

ZNS: zonisamida

## 5 INTRODUCCIÓN



## 5.1 Fisiopatología de la epilepsia refractaria

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) definió en 2010 la epilepsia refractaria (o farmacorresistente) como el fallo de al menos dos fármacos antiepilépticos para alcanzar la libertad de crisis. Estos fármacos deben haber sido bien tolerados, adecuadamente elegidos para el síndrome epiléptico y utilizados con una posología apropiada, tanto si han sido administrados en monoterapia o en combinación <sup>1</sup>. Los predictores clínicos de resistencia a fármacos incluyen un alto número o frecuencia de crisis al inicio de la enfermedad y la presencia de una causa estructural de epilepsia conocida, como la esclerosis del hipocampo <sup>2-6</sup>.

Los mecanismos hipotéticos de farmacorresistencia son variables y multifactoriales dependiendo de la causa subyacente, y se pueden categorizar en distintos grupos:

### Grupo 1: Fallo de los fármacos para alcanzar sus dianas

La hipótesis del transportador propone que la resistencia a fármacos puede ser atribuible a una sobreexpresión de transportadores de eflujo de múltiples fármacos en la zona epileptógena. Estas proteínas transmembrana “ABC” (ATP-binding cassette), expulsan sustratos de la célula contra el gradiente de concentración. La más estudiada es la glucoproteína P, que se expresa en las células endoteliales de los capilares sanguíneos en el cerebro, donde bombean xenobióticos desde el espacio intracelular al lumen capilar, manteniendo así la integridad de la barrera hematoencefálica y reduciendo la acumulación cerebral de fármacos sustrato. En el tejido cerebral reseca de pacientes con epilepsia farmacorresistente se ha encontrado una sobreexpresión de glucoproteína P y otros transportadores de eflujo en los capilares <sup>7-9</sup>. Así mismo, los polimorfismos del gen que codifica la glucoproteína P (ABCB1) pueden asociarse con una respuesta pobre a los fármacos antiepilépticos (FAEs) <sup>10,11</sup>.

En la epilepsia refractaria existen 3 condiciones que llevan a un transporte disminuido de FAEs <sup>12</sup>: que los FAEs sean un sustrato de la glucoproteína P, que la expresión de glucoproteína P sea elevada y que la concentración cerebral de los FAEs sea baja. La sobreexpresión de la glucoproteína P resulta en una concentración baja de FAEs en el cerebro y por ello conduce a resistencia.

### Grupo 2: Alteración de las dianas de los fármacos

La hipótesis de la diana postula que la alteración en las dianas celulares de los FAEs conduce a una reducción en la sensibilidad de estas al tratamiento <sup>13</sup>. En este sentido, se han descrito polimorfismos del gen *SCN2A*, que codifica la subunidad  $\alpha_2$  de los canales de sodio neuronales, asociados a resistencia a FAEs en general, y en particular a los que actúan en los canales de sodio <sup>14</sup>. También se ha descrito una expresión alterada de subtipos del receptor tipo A del ácido gamma-aminobutírico (GABA<sub>A</sub>) en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal resistente a fármacos <sup>15</sup>. El principal punto débil de esta hipótesis es que el conocimiento de los mecanismos de acción de los FAEs sigue siendo incompleto.

### Grupo 3: Fármacos no dirigidos contra las dianas reales

Los antiepilepticos actuales sólo previenen las crisis (son fármacos anticrisis), pero no van dirigidos contra los procesos patogénicos subyacentes. Por ejemplo, en pacientes con crisis que hace unos años eran de etiología desconocida (pero que actualmente no lo son), se han identificado autoanticuerpos contra los canales iónicos implicados en la excitación e inhibición neuronales, incluyendo los canales de potasio dependientes de voltaje y los canales de calcio, y contra los receptores de NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato y de GABA<sub>B</sub> (ácido gamma-aminobutírico tipo B). Esto ha ocurrido en particular en el contexto clínico de una encefalitis autoinmune y en ocasiones en asociación con cáncer oculto. Estos pacientes no responden a FAEs convencionales y en cambio sí lo hacen a la inmunoterapia. Otros mecanismos celulares de crisis y epileptogénesis incluyen disfunción y estrés oxidativo mitocondriales, además de un acoplamiento eléctrico a través de uniones tipo gap en neuronas o células de la glía <sup>16-18</sup>. Se cree que este acoplamiento eléctrico contribuye a la ictogénesis, facilitando la propagación rápida de la actividad eléctrica entre neuronas y potenciando la actividad sincrónica, y que podría estar producido por una señalización astrocítica aberrante que alteraría la actividad neuronal.

## 5.2 Tratamiento de la epilepsia refractaria

### 5.2.1 Fármacos antiepilépticos (FAEs) o anticrisis

El tratamiento farmacológico de la epilepsia refractaria se basa en una terapia combinada racional, buscando el sinergismo, esto es, la interacción entre sustancias cuyo resultado es que el efecto combinado de estas sobre el organismo es mayor que la suma de los efectos individuales. La administración de dos FAEs que actúan en la misma vía farmacológica como, por ejemplo, dos bloqueantes de los canales de sodio, es menos efectiva que la de dos FAEs con diferente mecanismo de acción <sup>19</sup>. Además, en el primer caso se podrían potenciar efectos neurotóxicos como el mareo, la diplopía y la ataxia. Las combinaciones que incluyen un bloqueante de canal de sodio y un fármaco con propiedades gabaérgicas o un fármaco que actúe sobre la vesícula sináptica SV2A resultan ser particularmente beneficiosas <sup>20</sup>.

La eficacia del tratamiento adyuvante con los FAEs modernos ha sido hasta el momento insuficiente: aunque con fines regulatorios se acepte una reducción en la frecuencia de crisis del 50% o más, la relevancia clínica de esta mejoría es en ocasiones limitada, y por lo tanto, el objetivo debería seguir siendo buscar la libertad de crisis <sup>21</sup>.

Sin embargo, a pesar de que el uso de nuevos FAEs con diferentes mecanismos de acción ha aumentado en las últimas décadas, los resultados a largo plazo en pacientes con epilepsias de reciente diagnóstico no han mejorado. La probabilidad de alcanzar la libertad de crisis disminuye considerablemente con cada régimen antiepiléptico fallido. En un estudio reciente de cohortes longitudinales <sup>22</sup>, la probabilidad de libertad de crisis (durante un año o más) con el primer fármaco antiepiléptico era del 50.5%. Si el primer FAE fallaba, el segundo régimen antiepiléptico sólo proporcionaba un 11.6% adicional de probabilidad de libertad de crisis. Si los primeros dos FAEs fallaban para controlar todas las crisis, el tercer régimen antiepiléptico sólo ofrecía una probabilidad adicional del 4.1% de libertad de crisis. Del cuarto en adelante, cada FAE adicional sólo añadía una probabilidad de aproximadamente un 1% o menos de libertad de crisis. Después de que se hubiesen probado dos FAEs, las probabilidades acumuladas de libertad de crisis no eran significativamente diferentes con cada régimen antiepiléptico sucesivo. Así pues, a los FAEs modernos les sigue faltando la capacidad de corregir los procesos

neuropatológicos subyacentes y revertir la epileptogénesis. Es decir, siguen siendo supresores de crisis, pero no modificadores de la enfermedad. Tampoco han mejorado significativamente los resultados de eficacia respecto a los fármacos de las últimas dos décadas. Por ende, los pacientes con epilepsia refractaria deben ser considerados precozmente para terapias no farmacológicas, como cirugía resectiva y técnicas de neuroestimulación cerebral.

### 5.2.2 Cirugía resectiva

Los pacientes que reúnen criterios de epilepsia farmacorresistente deben ser evaluados precozmente para cirugía de la epilepsia. La decisión de ofrecer tratamiento quirúrgico requiere una valoración individualizada de los riesgos y los beneficios, que se debe llevar a cabo en una unidad de epilepsia de un centro especializado. Existe un rango amplio de procedimientos quirúrgicos dependiendo de la indicación. El prototipo es la lobectomía temporal anterior, también denominada resección temporal anteromedial, que ha demostrado ser superior al tratamiento farmacológico, proporcionando una libertad de crisis a largo plazo de hasta un 70% en pacientes adultos con epilepsia refractaria del lóbulo temporal <sup>1,23,24</sup>.

Otros procedimientos potencialmente curativos incluyen la resección de lesiones estructurales (lesionectomía), como los tumores gliales o las malformaciones vasculares.

La hemisferectomía o la hemisferotomía funcional, ambas llevadas a cabo en niños y adultos, son procedimientos más radicales en los cuales un hemisferio cerebral extremadamente enfermo y epileptogénico es resecado o desconectado funcionalmente.

En aquellos casos en los que la imagen de resonancia magnética no revela lesiones, la resección puede sustentarse en hallazgos de neuroimagen funcional, como la tomografía por emisión de positrones interictal (PET interictal) o la SISCOM, que es una técnica que sustrae la imagen del SPECT [tomografía computada de emisión de fotón único] interictal de la del SPECT ictal y la corregistra con la imagen de resonancia magnética. Estas técnicas pueden combinarse con una monitorización videoelectroencefalográfica invasiva, como los electrodos subdurales o la

estereoelectroencefalografía (SEEG). No obstante, los resultados del tratamiento quirúrgico en estos casos con neuroimagen estructural normal tienden a ser menos favorables que en los casos lesionales <sup>25</sup>.

### 5.2.3 Técnicas paliativas

Las técnicas paliativas pueden dividirse en tres categorías: cirugía paliativa, técnicas de neuroestimulación y dietas.

Las cirugías paliativas, que pretenden interrumpir las vías esenciales para la propagación de las descargas epileptiformes y por lo tanto reducir la frecuencia y la gravedad de las crisis, se pueden considerar cuando no es posible realizar una resección de la zona epileptógena. La callosotomía se lleva a cabo normalmente en niños con dificultades de aprendizaje clínicamente significativas y epilepsia grave con crisis generalizadas, especialmente cuando la epilepsia produce crisis atónicas que se asocian con caídas frecuentes y lesiones físicas. Los adultos también se pueden beneficiar de esta medida, aunque en menor grado <sup>26</sup>.

Otro procedimiento quirúrgico llevado a cabo con menor frecuencia es la transección subpial múltiple, que se reserva para situaciones en las que la zona epileptógena no puede ser resecada por su proximidad a la corteza elocuente <sup>27</sup>. Esta técnica se suele llevar a cabo en niños y asociada a una resección cortical, lo cual hace complicado conocer su eficacia específica.

Las técnicas de neuroestimulación son otro tipo de terapias paliativas. Entre ellas destaca la estimulación del nervio vago (VNS), que consta de un generador de pulso eléctrico programable que se implanta en la región infraclavicular (habitualmente izquierda) del pecho del paciente y que proporciona estimulación eléctrica cíclica mediante un electrodo helicoidal, normalmente al nervio vago izquierdo a nivel del cuello. Su uso está aprobado en pacientes con epilepsia refractaria, además de otras indicaciones como la depresión y el trastorno bipolar <sup>28</sup>.

También se emplea como tratamiento de la epilepsia la estimulación cerebral profunda (DBS), especialmente la dirigida al núcleo anterior del tálamo (DBS-ANT). Consiste en un generador eléctrico implantado en la región pectoral, similar al de la VNS, y dos

electrodos cerebrales profundos dirigidos a áreas cerebrales específicas, siendo la más común el núcleo anterior del tálamo de forma bilateral. Este núcleo es una región crucial en el mantenimiento y propagación de las crisis por sus conexiones con el sistema límbico a través del fórnix y el haz mamilotalámico, con proyecciones al cíngulo, el córtex entorrinal, el hipocampo, el córtex orbitofrontal y el núcleo caudado. En el ensayo clínico SANTE (*Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy*)<sup>29</sup> se demostró una mediana de reducción de crisis del 68% a 3 años. Se halló asimismo una mejor respuesta en aquellos pacientes con una epilepsia temporal mesial bilateral.

A los 5 años, la reducción de crisis fue del 76% en la epilepsia temporal y del 59% en la epilepsia frontal<sup>30</sup>.

Otra técnica de neuroestimulación es el sistema neuroestimulador de respuesta a demanda o RNS (*Responsive Neurostimulator System*), que se aprobó en Estados Unidos en 2013 como tratamiento adyuvante en adultos con crisis de inicio focal resistentes a fármacos y localizadas en uno o dos focos epileptógenos. En Europa todavía no se ha aprobado.

El RNS consta de un neuroestimulador o generador implantable en el cráneo, conectado a uno o dos electrodos de profundidad o a tiras de electrodos subdurales, que contienen cada uno cuatro contactos. Los electrodos se colocan quirúrgicamente en el foco (o focos) epileptógeno(s). Los componentes externos del sistema incluyen una tableta con la que el médico programa los parámetros de detección y estimulación y revisa los datos de registro proporcionados por el neuroestimulador, y un monitor remoto para uso domiciliario del paciente. Se pueden guardar hasta 12 minutos de actividad electrocorticográfica de cuatro canales en el neuroestimulador en cualquier momento. El paciente transfiere los datos al monitor domiciliario, vaciando así la memoria del neuroestimulador. Esos datos son luego transmitidos a través de Internet a una base de datos segura, donde estarían disponibles para que el médico pueda revisarlos<sup>31,32</sup>.

Por último, en los últimos años están en auge las técnicas de neuroestimulación no invasiva, como la estimulación vagal transauricular (tvNS) o la estimulación trigeminal externa (ETNS). Esta última consiste en la estimulación eléctrica de la rama orbitaria del nervio trigémino mediante electrodos cutáneos adhesivos, conectados a su vez a un generador portátil con pilas recargables. Es una técnica reversible, no invasiva, con

mínimos efectos secundarios y con una eficacia potencialmente equiparable a la de la VNS.

El último tipo de tratamiento paliativo son las dietas. La más conocida es la dieta cetogénica, una dieta de alto contenido en grasas y bajo en proteínas y carbohidratos que se usa predominantemente en niños con epilepsia farmacorresistente. En un ensayo clínico aleatorizado, el número de crisis se redujo más del 50% en aproximadamente la mitad de los niños tras un año de dieta<sup>33</sup>. Esta dieta parece ser efectiva para todos los tipos de crisis. El principal problema es la adherencia al régimen dietético restrictivo y poco agradable. Por ello, han surgido variantes como la dieta de Atkins modificada como una potencial alternativa, por ejemplo, en los adultos y para entornos en los que no es viable una supervisión estricta.

### **5.3 Farmacología de la epilepsia**

En este apartado se abordarán distintos aspectos de la farmacología de la epilepsia. En primer lugar, los mecanismos de acción de los fármacos anticrisis disponibles actualmente, así como las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de los FAEs y su relación con la tasa de éxito para su aprobación. También se especificarán las diferencias que existen entre los fármacos anticrisis y los fármacos antiepileptogénesis. A continuación, se tratará el proceso de epileptogénesis y sus biomarcadores. Para terminar, se resaltarán la importancia de desarrollar tratamientos antiepileptogénicos y modificadores de la enfermedad.

#### **5.3.1 Mecanismos de acción de los fármacos anticrisis**

El efecto de los fármacos antiepilepticos en la supresión de las crisis epilépticas está relacionado con la acción sobre diferentes dianas (Tabla 1), con el objetivo de disminuir la excitabilidad neuronal y la hipersincronía de los circuitos cerebrales. La mayoría de los FAEs presenta diferentes mecanismos de acción<sup>34-36</sup>. La acción principal de los FAEs sobre estas dianas se puede simplificar en cuatro grupos:

- Grupo 1: Acción principal sobre los canales iónicos dependientes de voltaje (canales de sodio, de calcio y de potasio). Al bloquear o modular el canal de sodio se reducen las descargas neuronales repetitivas rápidas, estabilizando la membrana neuronal y disminuyendo la actividad epiléptica y la progresión de las crisis. Los canales de calcio tienen un rol crucial en el inicio y la propagación de las crisis, y la apertura de los canales de potasio facilita el restablecimiento del potencial de reposo. La lacosamida es un acelerador de la inactivación lenta de los canales de sodio, en contraste con otros bloqueantes de los canales de sodio, como la carbamazepina o fenitoína, que aumentan la inactivación rápida de los canales de sodio <sup>37</sup>.
- Grupo 2: Acción principal sobre el sistema GABA. El aumento de la concentración del GABA o la modulación de los receptores del GABA reduce la excitabilidad neuronal.
- Grupo 3: Acción principal sobre los receptores ionotrópicos del glutamato, incluyendo los receptores NMDA, AMPA, kainato y glicina. Se pueden unir a los diferentes receptores de este neurotransmisor excitador, reduciendo su actividad.
- Grupo 4: Acción principal sobre la modulación de la maquinaria que facilita la liberación sináptica de neurotransmisores. El levetiracetam y el brivaracetam se fijan a la proteína SV2A, localizada en las vesículas presinápticas, facilitando la liberación de neurotransmisores inhibitorios. La gabapentina y la pregabalina se unen a la proteína  $\alpha 2\delta$  y pueden reducir la despolarización mediada por calcio, reduciendo la liberación de neurotransmisores excitatorios.

**Tabla 1. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos** [Adaptado de Guía de Epilepsia de la SEN 2019] <sup>34</sup>

Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos						
FAE	Bloqueo canal Na <sup>+</sup>	Bloqueo canal Ca <sup>++</sup>	Apertura canal K <sup>+</sup>	Agonismo gabaérgico	Inhibición glutamato	Mediación SV2A
VPA	+	+		++	+	
BRV						+++
CBZ	+++	+				
CLB			+++			
CZP			+++			
ESL	+++					
ESM		+++				
PHT	+++	+				
PB		+		+++	+	
GBP	+	+		++		
LCM	+++					
LTG	+++	+				
LEV		+	+	+	+	+++
OXC	+++	+	+			
PER					+++	
PGB	+	+		++		
PRM		+		+++	+	
RFM	+++					
TPM	++	++		++	++	
VGB				+++		
ZNS	++	++				
+++ Acción principal; ++ Acción probable; + Acción posible						

VPA ácido valproico, BRV brivaracetam, CBZ carbamazepina, CLB clobazam, CZP clonazepam, ESL eslicarbacepina acetato, ESM etosuximida, PHT fenitoína, PB fenobarbital, GBP gabapentina, LCM lacosamida, LTG lamotrigina, LEV levetiracetam, OXC oxcarbacepina, PER perampanel, PGB pregabalina, PRM primidona, RFM rufinamida, TPM topiramato, VGB vigabatrina, ZNS zonisamida

### 5.3.2 Relación de las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de los FAEs con la tasa de éxito para su aprobación

La tasa de éxito de los nuevos fármacos que actúan en el sistema nervioso central para alcanzar el mercado es, desde la primera vez que se usan en los humanos hasta su aprobación regulatoria, más baja que la tasa de éxito global para el resto de las indicaciones terapéuticas, por ejemplo, la patología cardiovascular o las enfermedades infecciosas.

Una revisión reciente <sup>38</sup> sugiere que el fracaso de los fármacos anticrisis para lograr su aprobación no se debe a propiedades fisicoquímicas o biofarmacéuticas pobres, sino a la falta de eficacia en pacientes con epilepsia refractaria o a razones comerciales, como la falta de financiación, la vida corta de la patente o la pérdida de interés en la epilepsia por parte de la compañía farmacéutica.

Comparando las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de los fármacos anticrisis comercializados con las de los nuevos fármacos en desarrollo, la revisión concluía que existe un denominador común: los valores del peso molecular, el logaritmo P (logP) y el área de superficie polar son similares. Esto indica una tendencia conservadora en el diseño de los fármacos anticrisis.

Otra posible razón del fallo de un fármaco candidato es que el motor del desarrollo de los fármacos anticrisis desde el descubrimiento de la fenitoína en el año 1938 han sido los modelos animales, pero estos no pueden predecir la eficacia de un fármaco anticrisis en pacientes con epilepsia refractaria tan bien como su seguridad y tolerabilidad. La diversidad en las concentraciones plasmáticas terapéuticas de los fármacos anticrisis es mayor que la de sus parámetros fisicoquímicos, ya que estas dependen de la farmacocinética y la farmacodinámica. Para incrementar la tasa de éxito de los nuevos fármacos anticrisis desde su primer uso en el ser humano hasta su aprobación regulatoria, se debería garantizar su adherencia a las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas deseables.

### 5.3.3 Fármacos anticrisis frente a fármacos antiepileptogénesis

Los fármacos antiepilepticos disponibles actualmente son fármacos anticrisis, pero no antiepileptogénicos. Para afrontar los problemas de la epileptogénesis y de la epilepsia farmacorresistente, los investigadores están centrando sus esfuerzos en nuevos enfoques, basándose en nuevas dianas terapéuticas y cascadas de señalización<sup>39</sup>. Algunas formas de epilepsia dependen de la disfunción de diversos sistemas neuronales y no de una única vía específica (como, por ejemplo, la vía mTOR y la vía de señalización inflamatoria), por lo que un nuevo enfoque es buscar agentes que actúen en diversas vías simultáneamente, o tratamientos adyuvantes que incluyan una combinación de un FAE existente y un nuevo agente por sus potenciales efectos sinérgicos.

Los FAEs tratan de restaurar el balance entre los neurotransmisores excitadores e inhibidores actuando sobre canales iónicos, receptores, transportadores y enzimas, proporcionando así alivio sintomático.

Varias vías moleculares y dianas genéticas se postulan como una potencial terapia antiepileptica, si bien la mayoría de ellas únicamente han sido estudiadas *in vitro* o *in vivo*.

Clasificación de las nuevas dianas según su papel en la epilepsia:

a) Nuevas dianas para tratamiento anticrisis:

- Kinasas c-Jun N-terminal (JNK)
- Anticuerpo caja-1 de grupo de alta movilidad (high mobility group box-1 antibody, HMGB-1)
- Gliotransmisión
- Glucógeno sintasa kinasa-3 beta (GSK3beta) y proteína tau
- Activación de CRISPR
- Vía de señalización de Notch
- Proteína 1 asociada a la huntingtina
- Estrógeno acoplado a proteína G
- Inhibidor de colesterol 24-hidroxilasa
- Inhibición glicolítica

b) Nuevas dianas para la prevención de la epilepsia:

- Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)/vías de kinasa B relacionada con tropomiosina
- c) Nuevas dianas para una curación eventual de la epilepsia:
- Micro-RNAs
  - Inhibición simultánea de la vía de mTOR y la señalización inflamatoria
- d) Otras nuevas dianas para la prevención y modificación de la epilepsia:
- RNA largo no codificador
  - Canal de cloro CLC-2

Existen datos preclínicos prometedores que apoyan el futuro desarrollo de inhibidores de las dianas mencionadas. Dado que varias de estas vías moleculares coexisten en otras partes del cuerpo, la liberación local del fármaco en el cerebro es esencial para prevenir efectos adversos fuera de la diana. La literatura actual sugiere que la siguiente generación de agentes terapéuticos debería centrarse no únicamente en modificar la enfermedad, sino también en prevenir el inicio y la progresión de la epilepsia.

#### 5.3.4 La epileptogénesis

La epileptogénesis es un proceso a largo plazo que convierte un cerebro normal en uno capaz de generar actividad epiléptica después de daños cerebrales, como por ejemplo traumatismos, ictus o estados epilépticos<sup>37,40</sup>. Esto resulta en el desarrollo de una condición epiléptica y/o en la progresión de la epilepsia una vez establecida (“epileptogénesis secundaria”)<sup>41,42</sup>.

Se distinguen tres estadios en la epileptogénesis: daño inicial, período latente sin actividad crítica, y finalmente epilepsia crónica con actividad crítica recurrente.

Se cree que el período latente entre el daño cerebral y el inicio de las crisis espontáneas recurrentes proporciona una ventana para intervenir y parar el desarrollo de la epileptogénesis. Sin embargo, el período latente no es necesariamente “silente”<sup>43,44</sup>. Puede implicar crisis precoces, definidas arbitrariamente como crisis clínicas que ocurren en los primeros 7 días tras el daño cerebral agudo, y cambios EEG paroxísticos.

Estos incluyen crisis electrográficas que pueden contribuir a la epileptogénesis después del insulto cerebral o marcar el inicio de la epilepsia <sup>44</sup>.

Los procesos que conducen a la epileptogénesis y la mantienen pueden ser agudos (horas a semanas), como eventos transcripcionales, neurodegeneración y activación de cascadas inflamatorias, y también crónicos (semanas a meses), como la neurogénesis, el brote de fibras musgosas del hipocampo, la reorganización de circuitos neuronales y la gliosis <sup>45,46</sup>.

La epileptogénesis se ha vinculado con cambios en la expresión de más de 100 genes asociados con el control de varias vías de señalización: TGF-beta (transforming growth factor beta), IGF-1 (insulin-like growth factor 1), p38MAPK, mTOR y otras <sup>45</sup>.

Durante la epileptogénesis, se producen múltiples alteraciones cerebrales, incluyendo neuroinflamación, disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE), alteración de la excitabilidad de las neuronas y de los circuitos neuronales, activación de la microglía, disfunción de los astrocitos, alteraciones en la expresión y función de los receptores y los canales iónicos, pérdida de neuronas, neurogénesis, brotes axonales y dendríticos, y gliosis <sup>47</sup>. Dirigirse contra uno de estos procesos únicamente no es suficiente para frenar la epileptogénesis, sino que es necesario actuar sobre genes nodo y vías de señalización clave <sup>47-49</sup>.

Los estudios clínicos sobre la inhibición de la epileptogénesis incluyen pacientes con epilepsia postraumática, que puede desarrollarse tras daños cerebrales graves en un 7,1% de los pacientes después de un año y en un 11,5% después de cinco años <sup>50</sup>. El riesgo de desarrollar epilepsia tras un daño cerebral traumático moderado-grave se ha estimado en un 25-30% a dos años <sup>51</sup>. Los resultados clínicos con el uso de CBZ, PHT, PB o VPA no fueron alentadores. En un estudio <sup>52</sup>, el 13,3% de los pacientes que no recibieron tratamiento preventivo desarrollaron epilepsia postraumática después de dos años, frente al 9,1% de los tratados preventivamente con levetiracetam, si bien estos resultados no alcanzaron el nivel de significación estadística.

Los estudios preclínicos en marcha para la búsqueda de combinaciones de FAEs u otros agentes con efecto antiepileptogénico tienen que llevarse a cabo con el uso de distintos modelos de estado epiléptico y en animales después de daño cerebral.

Los datos clínicos en el uso preventivo de FAEs en pacientes tras traumatismos craneales no son esperanzadores. No existen datos sobre ningún intento de inhibir la epileptogénesis en ensayos clínicos debido a la necesidad de incluir a muchos pacientes durante períodos prolongados de tiempo y a la falta de marcadores fiables de epileptogénesis <sup>40</sup>. Estos marcadores, por un lado, podrían identificar pacientes en riesgo de desarrollar epilepsia y, por otro lado, podrían ser valiosos en la monitorización de la respuesta al tratamiento.

### 5.3.5 Biomarcadores de epileptogénesis

En la actualidad no existen tratamientos farmacológicos para prevenir el desarrollo de la epilepsia, debido a que los mecanismos de epileptogénesis no son los mismos que los de ictogénesis. Por ello, no sería esperable que los fármacos diseñados específicamente para parar las crisis sirviesen también para prevenir el desarrollo de la epilepsia <sup>53</sup>.

Incluso si se identificasen compuestos potencialmente antiepileptogénicos, los ensayos clínicos para validar su efectividad serían prohibitivamente caros. Un ensayo de estas características requeriría una población de sujetos con un insulto epileptogénico conocido, como por ejemplo un daño cerebral traumático. Dado que la incidencia de epilepsia postraumática tardía es de un 15-20%, sería necesaria una gran población de sujetos para alcanzar unos resultados estadísticamente significativos. Además, el ensayo clínico tendría que durar al menos varios años, ya que la epilepsia postraumática suele aparecer uno o dos años después del daño cerebral traumático, y puede ocurrir más allá de diez años más tarde.

La solución para poder diseñar ensayos clínicos económicamente viables es la identificación de biomarcadores de epileptogénesis <sup>42,54,55</sup>.

Un biomarcador es una característica que se puede medir, como un indicador de procesos biológicos normales o patogénicos, o de respuestas a una exposición o intervención <sup>56</sup>.

Para ser considerados óptimos, los biomarcadores de epileptogénesis deben cumplir las siguientes características:

- Ser específicos para el tipo de epilepsia
- Tener capacidad traslacional, de manera que el biomarcador usado para desarrollar un tratamiento en el laboratorio animal pueda ser aplicado a ensayos clínicos de antiepileptogénesis
- Ser no invasivos
  - o los biomarcadores celulares y moleculares determinados al analizar tejido cerebral en animales de experimentación deben correlacionar con medidas no invasivas, como técnicas de imagen como la tomografía por emisión de positrones (PET)
  - o los biomarcadores electrofisiológicos, como las HFOs (oscilaciones de alta frecuencia), que se registran directamente del cerebro de los animales de experimentación, pueden ser visibles directamente con EEG de superficie <sup>57</sup> o con magnetoencefalografía (MEG) <sup>58</sup>
- Tener estabilidad y una ventana de expresión larga
- Ser económicamente viables

Considerando la complejidad del proceso de epileptogénesis, para diseñar un ensayo clínico coste-efectivo de un agente antiepileptogénico, en lugar de un biomarcador único, será necesario un perfil de biomarcadores para incrementar la sensibilidad y especificidad. Así, se pueden combinar biomarcadores de distintos tipos:

- biomarcadores de susceptibilidad/riesgo sensibles y específicos para un determinado síndrome epiléptico, por ejemplo, biomarcadores genéticos
- biomarcadores pronósticos que anticipen el riesgo de epilepsia, por ejemplo, tras un daño cerebral traumático <sup>59</sup> o tras un ictus isquémico <sup>60</sup>
- biomarcadores diagnósticos que podrían identificar la presencia de epileptogénesis en curso, independientemente del tiempo transcurrido desde el potencial insulto cerebral precedente <sup>54</sup>

Las únicas excepciones podrían ser los biomarcadores neurofisiológicos como la monitorización EEG continua tras un daño cerebral <sup>61</sup> y las medidas de excitabilidad de la estimulación magnética transcraneal de impulso pareado (ppTMS) <sup>62</sup>, que podrían ser utilizados como biomarcador único.

Pese a varios estudios de descubrimiento de biomarcadores prometedores, en la actualidad no hay biomarcadores de epileptogénesis de uso clínico. Los biomarcadores investigados en el laboratorio no son investigados en clínica, a excepción de los niveles plasmáticos de la proteína HMBG1 y las HFOs en los registros EEG <sup>63</sup>.

Uno de los principales obstáculos ha sido el hecho de que tanto los estudios animales como clínicos han carecido de potencia estadística. Un poder predictivo adecuado requiere una combinación de biomarcadores bioquímicos, electrofisiológicos y de neuroimagen, medidos en distintos tiempos post-daño cerebral, para diagnosticar la epileptogénesis con alta sensibilidad y especificidad.

Se necesita el esfuerzo de grupos de investigación multicéntricos con equipos multidisciplinares, amplias poblaciones de pacientes y metodologías analíticas avanzadas, incluyendo 'big data' e inteligencia artificial <sup>53</sup>.

### 5.3.6 Antiepileptogénesis

La antiepileptogénesis es un proceso que contrarresta los efectos de la epileptogénesis, y que incluye la prevención y la modificación de las crisis <sup>42</sup>. Un tratamiento preventivo es modificador de la enfermedad cuando resulta en una forma menos grave de la epilepsia, por ejemplo, en una reducción de la frecuencia, duración o gravedad de las crisis, o en una respuesta mejorada a los fármacos anticrisis. También se considera modificador de la enfermedad si reduce las comorbilidades asociadas a la epilepsia, como la depresión, la ansiedad o el deterioro cognitivo, o si ejerce un efecto neuroprotector <sup>64</sup>.

En los últimos diez años se han empezado a entender mejor los problemas en el desarrollo de tratamientos antiepileptogénicos o modificadores de la enfermedad en los modelos preclínicos, y se han identificado fármacos prometedores. Aun así, no se han llevado a cabo estudios de fase 3 de prevención de epilepsia, y sólo 2 estudios fase 2 se han iniciado en los últimos 18 años <sup>65-67</sup>. Como consecuencia, en la actualidad persisten una serie de problemas cuya resolución será determinante para la realización de estudios clínicos:

- Muchos estudios preclínicos no diferencian entre los efectos de fármacos que resultan en una modificación del insulto inicial, de los efectos que representan una verdadera eficacia antiepileptogénica o modificadora de la enfermedad <sup>64</sup>. Para que un tratamiento pueda considerarse antiepileptogénico, debe administrarse después del insulto cerebral.
- La mayoría de los pacientes no desarrollan epilepsia después de un daño cerebral agudo, a diferencia de lo que ocurre en los modelos animales de epilepsia adquirida, que están optimizados para obtener el desarrollo de epilepsia en la mayoría de los animales <sup>47</sup>.
- La administración sistémica de convulsivantes como la pilocarpina o el kainato induce un daño cerebral difuso y una epileptogénesis rápida y completa, lo cual hace difícil detener o modificar el desarrollo de la epilepsia. Es más sensato usar modelos de estatus epiléptico en los cuales se induce un estatus epiléptico límbico más sutil <sup>68</sup>.
- La mayoría de los fármacos son eliminados mucho más rápidamente en los roedores que en los humanos <sup>69,70</sup>.
- La ventana de tiempo durante la cual los agentes antiepileptogénicos pueden actuar podría ser bastante pequeña, incluso de minutos a horas en lugar de días <sup>64</sup>. Sin embargo, la ventana de tiempo para la modificación de la enfermedad puede ser más larga <sup>71</sup>. Modificar la progresión de las crisis (“epileptogénesis secundaria”) es posible incluso tras el comienzo de la epilepsia con crisis espontáneas recurrentes <sup>72,73</sup>.
- Si bien las medidas de resultado empleadas con mayor frecuencia en los estudios preclínicos de antiepileptogénesis son la incidencia y la frecuencia de crisis espontáneas recurrentes <sup>64</sup>, no está claro cuál es la mejor manera de medir el resultado: prevención o modificación de la epilepsia, mejoría del comportamiento o la cognición, prevención de farmacoresistencia, o prevención de pérdida neuronal <sup>74</sup>.
- Los marcadores alternativos de epileptogénesis pueden conducir a una interpretación falsamente positiva del verdadero efecto antiepileptogénico de un tratamiento farmacológico. Entre ellos se encuentran: las puntas interictales,

las oscilaciones de alta frecuencia, las alteraciones del comportamiento<sup>64,75</sup> y la neuroprotección. Incluso la prevención completa de la neurodegeneración tras un estatus epiléptico no necesariamente previene la epilepsia, sino que más bien podría tener un efecto modificador de la enfermedad previniendo las alteraciones cognitivas y comportamentales asociadas a la epilepsia<sup>76-78</sup>.

Otra carencia actual consiste en que la mayoría de los estudios sobre los tratamientos antiepilépticos o modificadores de la enfermedad en modelos de epilepsia adquirida se han llevado a cabo en sólo dos modelos animales: modelos de epilepsia del lóbulo temporal de *kindleización* (estimulación eléctrica repetitiva) de la amígdala y post-estatus epiléptico en ratas y ratones<sup>64,79-82</sup>.

Sin embargo, los datos referentes a fármacos prometedores en estos dos modelos no son predictivos de eficacia antiepiléptica o modificadora de la enfermedad en modelos de epilepsia post-daño cerebral traumático.

Esto hace que la utilización exclusiva de estos dos modelos no resulte óptima, puesto que la mayoría de las epilepsias adquiridas en humanos, que representan hasta un 40% de todas las causas de epilepsia<sup>83</sup>, proceden de daño cerebral traumático, ictus e infecciones cerebrales. Por este motivo, los tratamientos antiepilépticos prometedores identificados en modelos animales de estimulación eléctrica repetitiva o post-estatus epiléptico deben ser validados en modelos de daño cerebral traumático, ictus o encefalitis antes de trasladarlos a estudios clínicos<sup>84-92</sup>.

El uso de especies de mamíferos más grandes podría tener ventajas traslacionales de los hallazgos preclínicos. Los perros se podrían usar como modelo de epilepsia, ya que la epilepsia es la enfermedad neurológica crónica más frecuente en los perros y, de manera similar a los humanos, suele ser el resultado de un daño cerebral agudo<sup>93</sup>. Además, escalar dosis de perros a humanos es mucho más sencillo. Otras especies que se podrían usar son el cerdo, el conejo, la oveja y el hurón.

El pez cebra no reemplaza a ninguno de los modelos de roedores descritos, pero proporciona una plataforma única para el abordaje de mutaciones genéticas implicadas en la epilepsia<sup>94-96</sup>.

En conclusión, los estudios de prevención de epilepsia se deben realizar con una perspectiva diferente a la utilizada en el pasado <sup>97</sup> y se necesita un esfuerzo conjunto entre científicos básicos y clínicos para desarrollar fármacos antiepiléptogénicos que sean efectivos en pacientes en riesgo de desarrollar epilepsia <sup>66</sup>.

### 5.3.7 Tratamientos antiepiléptogénicos

Los FAEs, aparte del efecto terapéutico de prevención de crisis, también pueden tener un potencial neuroprotector de estructuras cerebrales vulnerables contra el daño cerebral difuso relacionado con las crisis <sup>37,98</sup>. El daño cerebral relacionado con las crisis puede ser evaluado en modelos de estatus epiléptico provocado por medios químicos (kainato, pentilinetetrazol o pilocarpina) o estimulación eléctrica repetitiva de estructuras cerebrales vulnerables (hipocampo o amígdala) o “*kindling*”.

La neurodegeneración derivada de dicho daño cerebral está estrechamente relacionada con la epileptogénesis <sup>99</sup>. Por lo tanto, surge la cuestión de si los FAEs que presentan potencial neuroprotector contra la neurodegeneración inducida por las crisis o el estatus epiléptico serían también capaces de inhibir la epileptogénesis.

Los datos derivados de los experimentos sobre la inhibición por FAEs de la neurodegeneración y las crisis espontáneas inducidas por el estatus epiléptico son equívocos. No obstante, se pueden extraer algunas conclusiones relevantes:

- Los fármacos antiepilépticos ESL, LCM, GBP, PGB y DZP proporcionaron neuroprotección y redujeron eficientemente las crisis espontáneas. La GBP incluso mejoró los déficits de comportamiento <sup>100-104</sup>. Sin embargo, estos FAEs requieren más evaluaciones en otros modelos de estatus epiléptico antes de realizar una fuerte recomendación clínica.
- Respecto al valproato, hay estudios que muestran resultados completamente diferentes y contradictorios <sup>78,105,106</sup>.
- Datos experimentales apuntan a que la LCM y la ESL podrían inhibir la epileptogénesis por su capacidad para bloquear el brote de fibras musgosas del hipocampo, uno de los mecanismos de epileptogénesis más prominente <sup>103,104</sup>.

- Existe una evidencia creciente sobre los efectos modificadores de la enfermedad del levetiracetam, procedente de modelos animales de epilepsia postraumática. El levetiracetam es el fármaco más prometedor ensayado en modelos de daño cerebral traumático, y el único fármaco que mejora los resultados cognitivos en cualquier modelo <sup>41,107,108</sup>.

Además de los fármacos antiepilépticos, existen una serie de fármacos utilizados para otras indicaciones médicas que han demostrado ejercer efectos antiepileptogénicos o modificadores de la enfermedad en modelos animales de epileptogénesis (modelo post-estatus epiléptico y modelo post-daño cerebral traumático). Entre estos fármacos se encuentran las estatinas (atorvastatina), el losartán, los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) como el celecoxib, el anakinra, el isofluorano, el atipemazol, la escopolamina, la rapamicina, el everólimus (actualmente aprobado para el tratamiento de la epilepsia en el contexto del complejo esclerosis tuberosa) y los oligonucleótidos antisentido <sup>41,109</sup>. El análisis pormenorizado de los mecanismos por los cuales estos fármacos inhiben la epileptogénesis excede al propósito de esta tesis doctoral.

La multitud de procesos fisiopatológicos que pueden contribuir a la epileptogénesis sugiere que, en lugar de usar fármacos individuales para la antiepileptogénesis, sería estratégico usar una combinación de fármacos racionalmente elegidos <sup>49,110</sup> con el objetivo de actuar sobre diferentes dianas implicadas en la red epileptogénica. Este abordaje también se ha llamado “farmacología de redes” <sup>49,111,112</sup>. Una alternativa es la modulación farmacológica de una diana que a su vez regula distintas vías de señalización, como por ejemplo la vía mTOR <sup>113</sup> o los factores de transcripción como Nrf2 <sup>114</sup>.

Actualmente existen importantes limitaciones para la traslación de los datos disponibles de modelos animales a estudios de antiepileptogénesis en humanos. Algunas compañías farmacéuticas han diseñado ensayos clínicos de prevención de epilepsia basándose en datos preclínicos prometedores sobre fármacos clínicamente aprobados, por ejemplo, con acetato de eslicarbazepina para la epilepsia post-ictus. También algunas compañías emprendedoras están actualmente desarrollando tratamientos antiepileptogénicos novedosos. <sup>109,115,116</sup>. Este interés renovado de la academia y la industria en la antiepileptogénesis abre un horizonte esperanzador.

#### 5.4 Adecuación del fármaco antiepiléptico al tipo de crisis

Los fármacos antiepilépticos siguen siendo el tratamiento principal de la epilepsia. Los nuevos FAEs tienen propiedades que difieren de las de los FAEs convencionales, tienen efectos adversos menos graves, y son superiores en términos de interacciones farmacológicas. Se deben considerar varios factores al elegir el fármaco antiepiléptico más adecuado, como el tipo de crisis y de epilepsia, factores relacionados con el fármaco y las características del paciente. Sin embargo, sigue sin estar claro qué tratamientos son los mejores para ciertos pacientes con epilepsia, ya que muy pocos ensayos clínicos aleatorizados han comparado directamente múltiples tratamientos activos en un único ensayo <sup>117</sup>.

Los mecanismos de acción de los FAEs pueden dividirse en cuatro categorías:

(1) modulación de los canales iónicos dependientes de voltaje, incluyendo Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> y K<sup>+</sup>: PHT, CBZ, LTG, OXC, LCM, ESL, RFM, ESM, ZNS, CLB, CZP, CBM

(2) potenciación del GABA (ácido gamma-aminobutírico): PB, BZD, VGB, TGB, PRM, VPA, GBP, PGB, CBM

(3) inhibición del glutamato: PER, TPM, PB, VPA, LEV, PRM

(4) modulación de la liberación sináptica de neurotransmisores: LEV, BRV (unión a proteína SV2A), GBP y PGB (unión a proteína  $\alpha 2\delta$ )

Algunos fármacos tienen múltiples mecanismos de acción (VPA, GBP, PGB, FBM, TPM y CBM). El ácido valproico actúa vía múltiples mecanismos, como por ejemplo la prolongación de la inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje, la atenuación débil de los canales de calcio tipo T, y el aumento de la liberación del GABA incrementando su síntesis a partir del neurotransmisor excitador ácido glutámico. El cenobamato bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje y potencia su estado de inactivación, y además produce una modulación alostérica positiva del receptor GABA-A (potenciando el efecto inhibitorio), uniéndose en un punto de unión distinto al de las benzodiazepinas.

El levetiracetam y el brivaracetam pueden actuar como fármacos antiepilépticos con un mecanismo modulador -la función de exocitosis de la proteína SV2A de la vesícula sináptica- que puede potenciar la liberación de neurotransmisores inhibidores como el

GABA. La lacosamida potencia la modulación de la inactivación lenta de los canales de Na<sup>+</sup> sin afectar la inactivación rápida de los canales de Na<sup>+</sup> dependientes de voltaje. El perampanel es un antagonista no competitivo del receptor AMPA (ácido alfa-aminometilisoxazolpropiónico) del glutamato a nivel postsináptico.

Las guías de la ILAE revisadas en 2017 <sup>118,119</sup> clasifican las crisis en focales, generalizadas, desconocidas o inclasificables basándose en su origen. La epilepsia, a su vez, se clasifica en focal, generalizada, combinada generalizada y focal, y desconocida.

Con el fin de seleccionar los fármacos apropiados, el diagnóstico del paciente debe ser en primer lugar preciso, en lo que respecta a la causa, el tipo de crisis y el síndrome epiléptico. La clasificación diagnóstica más útil para la selección del fármaco antiepiléptico se basa en el tipo de crisis. La mayoría de los FAEs son efectivos contra las crisis focales y las crisis generalizadas tónico-clónicas, pero se necesitan fármacos especiales que resulten efectivos para las crisis de ausencia y las crisis mioclónicas.

La selección de los fármacos antiepilépticos de acuerdo con el tipo de crisis se podría realizar atendiendo al siguiente esquema:

- Crisis de inicio focal con o sin alteración de la conciencia:
  - Monoterapia: CBZ, OXC, ESL, LTG, LCM, LEV, VPA.
  - Tratamiento adyuvante: CBZ, OXC, ESL, LCM, LTG, PHT, LEV, BRV, VPA, PER, ZNS, TPM, CLB, GBP, TGB, PGB, PB, VGB.
- Crisis de inicio generalizado:
  - Crisis generalizadas tónico-clónicas (CGTC):
    - Monoterapia: VPA, LTG, LEV, ZNS, TPM, PER (véase la menor cantidad disponible de medicamentos para tratar este tipo de crisis).
      - LTG puede agravar las mioclonías.
    - Tratamiento adyuvante: CLB, LTG, LEV, VPA, TPM, PER, ZNS, LCM.
      - CBZ, OXC, PHT, PGB y VGB no se usan en caso de crisis de ausencias o mioclonías.
  - Crisis de ausencia:
    - Monoterapia: ESM, VPA, LTG.

- Tratamiento adyuvante: ESM, LTG, VPA, CLB, CZP, LEV, TPM, ZNS, PER.
- Crisis mioclónicas:
  - Monoterapia: VPA, LEV, PER, ZNS, TPM.
  - Tratamiento adyuvante: LEV, PER, ZNS, TPM, LTG (aunque la LTG puede agravar las mioclonías en algunos pacientes).
    - CBZ, OXC, PHT, GBP, VGB, TGB y LTG pueden agravar crisis mioclónicas.
- Crisis tónicas y atónicas: PHT, LTG (tónicas), VPA (atónicas, especialmente en síndrome de Lennox-Gastaut, menos efectivo en tónicas). LTG, TPM, ZNS y LEV (tónicas y atónicas). RFM (atónicas).

Dado que existe un amplio rango de fármacos antiepilépticos disponibles, seleccionar tratamientos apropiados requiere ampliar nuestro conocimiento del uso de los fármacos antiepilépticos en base a los tipos de crisis con el objetivo de proporcionar tratamientos personalizados a los pacientes con epilepsia.

Tal y como se ha expuesto al inicio de la introducción, los pacientes que reúnen criterios de epilepsia farmacorresistente deben ser evaluados precozmente para cirugía de la epilepsia. La decisión de realizar una cirugía de la epilepsia requiere una valoración individualizada de los riesgos y los beneficios, que se debe llevar a cabo en una unidad de epilepsia de un centro especializado. Existe un rango amplio de procedimientos quirúrgicos dependiendo de la indicación. Sin embargo, cada vez menos pacientes son buenos candidatos a cirugía de la epilepsia, debido a que presentan redes epileptógenas muy extensas, una zona epileptógena en un área elocuente o un elevado riesgo quirúrgico por edad o comorbilidades. Por este motivo, se deben potenciar las técnicas de neuroestimulación.

## 5.5 Neuroestimulación

En los últimos años, la neuromodulación mediante el uso de dispositivos de estimulación se ha ido estudiando e introduciendo en la práctica clínica de forma progresiva <sup>120-122</sup>. La neuroestimulación ofrece diferentes abordajes terapéuticos que contribuyen a

minimizar los problemas asociados con la politerapia farmacológica <sup>123,124</sup>. La neuroestimulación puede ser aplicada a una región diana determinada y su red epiléptica asociada. Actualmente, los mecanismos que contribuyen a la eficacia antiepiléptica de los tratamientos neuromoduladores no se conocen completamente.

La estimulación de alta frecuencia puede causar la inactivación local de un tejido cerebral diana mediante la activación preferente de neuronas inhibitorias gabaérgicas y alteración de las concentraciones de potasio extracelulares. Además, puede desincronizar las actividades neuronales y disminuir la capacidad de reclutar neuronas a los ritmos epilépticos.

La estimulación de baja frecuencia puede reducir la excitabilidad mediante inducción de una depresión cortical a largo plazo, y la estimulación de corriente continua puede disminuir la generación de potenciales de acción mediante la hiperpolarización de los potenciales de membrana neuronales <sup>125-127</sup>. La activación de los núcleos del tronco del encéfalo, con proyecciones divergentes difusas, puede tener efectos inhibitorios de red ampliados.

En la actualidad, la eficacia limitada de los tratamientos de neuroestimulación disponibles hace que sólo puedan ser considerados como tratamientos paliativos, utilizados para reducir la carga de crisis de los pacientes y mejorar su calidad de vida.

A continuación, se detallan las distintas técnicas de neuroestimulación disponibles.

### **5.5.1 Estimulación del nervio vago (VNS)**

La estimulación de los nervios craneales demostró tener efectos antiepilépticos en modelos animales hace muchos años <sup>120,128,129</sup>. En 1997, la FDA aprobó la estimulación del nervio vago (VNS), que se realiza en el nervio vago izquierdo. La VNS es una terapia de neuroestimulación invasiva que consiste en la estimulación de este nervio en la región del cuello por medio de un electrodo helicoidal, situado alrededor de las fibras cervicales del nervio vago, que va conectado a un generador eléctrico implantado en la región infraclavicular. Su uso está aprobado en pacientes con epilepsia refractaria, además de otras indicaciones como la depresión y el trastorno bipolar <sup>28</sup>. En los últimos años, se han introducido un VNS transcutáneo <sup>130</sup> y un nuevo paradigma de VNS implantable pensado para automatizar la estimulación ictal.

La VNS activa los núcleos del tronco del encéfalo incluyendo el núcleo del tracto solitario. La activación secundaria del locus coeruleus y sus proyecciones noradrenérgicas son esenciales para su eficacia antiepiléptica <sup>131</sup>, la cual correlaciona positivamente con la liberación de noradrenalina en regiones cerebrales potencialmente epileptogénicas <sup>132</sup>.

La eficacia del VNS en epilepsia focal <sup>133,134</sup> se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados prospectivos en los que se comparaba un grupo de tratamiento con un control activo (estimulación considerada ineficaz). Una revisión del 2015 <sup>135</sup> halló una OR de 1,73 [1,13-2,64] a favor de una respuesta positiva al tratamiento con VNS a 20-30 Hz vs. controles activos, basándose en cinco estudios prospectivos.

La implantación del VNS se asoció con un riesgo de infección postoperatoria del 2,6-11% (según los distintos estudios), hematoma en 1,9%, parálisis de cuerda vocal en 1,4%, dolor en 1,4%, rotura de cable en 0,2% y otras complicaciones quirúrgicas en 0,6% de los casos. A lo largo del tiempo, la rotura del cable se observó en un 3%, y la desconexión de éste del estimulador en un 0,2% <sup>136</sup>. Los efectos secundarios relacionados con la estimulación más frecuentes son la ronquera y disnea durante los períodos de estimulación, y también tos y dolor local. La VNS no tiene efectos adversos cognitivos <sup>137</sup>, y mejora la calidad de vida <sup>138</sup>, independientemente de la reducción de las crisis <sup>137,139</sup>.

La compañía comercializadora del VNS, Cyberonics®, sugirió la variación del ciclo de trabajo (duty cycle) de los parámetros estándar (30 s ON y 5 min OFF) a intervalos más cortos (“ciclos rápidos”) para pacientes no respondedores precoces. No obstante, no existe evidencia procedente de cohortes grandes de pacientes de que esto mejore la eficacia <sup>140</sup>.

De manera reiterada se ha defendido que la VNS ejerce efectos neuromoduladores derivados del tratamiento prolongado más que de la estimulación inmediata <sup>141,142</sup>. La VNS puede no funcionar únicamente a través de efectos de estimulación inmediata, sino también a través de la remodelación de redes neuronales hacia un estado menos tendente a la epilepsia. El inicio tardío de un efecto antiepiléptico podría deberse, al menos en parte, a la titulación gradual de la intensidad de estimulación, que puede ocurrir en un período de varias semanas a varios meses. Sin embargo, la mejoría a lo

largo de períodos de años podría ser debida también a factores no relacionados con la VNS, como cambios en la medicación antiepiléptica, cirugía resectiva de la epilepsia o enriquecimiento de las cohortes de pacientes de VNS con subgrupos de respondedores <sup>143</sup>. Raramente se alcanza el control completo de las crisis con el VNS. Tras un período de tratamiento de 2-4 años, el 63% de los pacientes se consideran respondedores, y un 8,2% están libres de crisis. Un inicio más precoz de las crisis se asoció con un mejor control de las crisis <sup>144</sup>.

### **Estimulador del nervio vago con detección de frecuencia cardíaca ictal**

En un estudio reciente se analizaron los avances en los dispositivos de estimulación del nervio vago <sup>145</sup>.

#### **VNS AspireSR® (modelo 106)**

Con los dispositivos VNS clásicos, la estimulación se da en forma de circuito abierto, de forma continua y cíclica (ciclos de 30 segundos *on* y 5 minutos *off*), ya que se requieren pausas para preservar la integridad del nervio. Además, el paciente o el cuidador pueden pasar un imán por el generador implantado al inicio de una crisis para dar una estimulación extra, lo que produce un beneficio hasta en el 45% de los usuarios <sup>146,147</sup>.

Los pacientes informaron de una disminución de la intensidad y duración de las crisis, así como un acortamiento del período postcrítico <sup>147,148</sup>. Con esto surgió un interés creciente por un sistema de detección automático de las crisis que pudiese desencadenar una estimulación. Estudios con EEG y ECG demostraron que existen aumentos de la frecuencia cardíaca (FC) ictal hasta en el 82% de los pacientes con epilepsia <sup>149</sup>. La detección de estos cambios de la FC ictal podría activar una estimulación automática. El generador AspireSR® (modelo 106) fue el primer dispositivo de VNS que implementó un algoritmo de detección de crisis basado en la frecuencia cardíaca. Fue aprobado por la FDA en junio de 2015 <sup>146,150</sup>. El AspireSR® proporciona estimulación en respuesta a un aumento de la FC preseleccionado, proporcionando estimulación en forma de circuito cerrado. De esta forma, combina de manera novedosa ambos sistemas de estimulación (circuito abierto y circuito cerrado) <sup>146,147</sup>.

El sistema VNS AspireSR® consta de un generador implantable, que incorpora un algoritmo de detección de crisis basado en la frecuencia cardíaca, y un electrodo conectado al nervio vago izquierdo. Los latidos cardíacos se registran monitorizando la actividad eléctrica del corazón usando la estructura del generador y un electrodo guía del VNS. Las señales detectadas son amplificadas, identificando las ondas R y calculando los intervalos R-R. Estos intervalos R-R son luego procesados mediante un algoritmo de detección, estableciendo una frecuencia cardíaca basal durante un período de 5 min, así como una frecuencia cardíaca terminal para su comparación. Cuando la FC terminal del paciente excede la basal por encima del umbral programado durante al menos 1 segundo, se suministra automáticamente un tren simple de VNS preprogramado a 30 o 60 s de duración. Hay disponibles 6 umbrales de detección de crisis para ajustar a los cambios individuales de la FC ictal:  $\geq 20\%$ ,  $\geq 30\%$ ,  $\geq 40\%$ ,  $\geq 50\%$ ,  $\geq 60\%$  o  $\geq 70\%$  por encima de la FC basal del paciente <sup>146,147</sup>. La estimulación automática proporciona la misma estimulación que el circuito abierto del VNS, pero se puede programar independientemente (corriente de salida, duración de la estimulación y amplitud de pulso).

El manejo intraoperatorio del VNS AspireSR® es similar al de los VNS previos, con la diferencia de que se debe realizar una evaluación de la detección de la FC intraoperatoria y que el generador se debe situar más medial para asegurar una detección óptima de la FC. El dispositivo también es más caro que los VNS previos <sup>150</sup>.

El primer ensayo clínico en evaluar la eficacia del AspireSR® <sup>146</sup> fue un estudio multicéntrico prospectivo de 31 pacientes con epilepsia refractaria implantados y evaluados en una Unidad de Monitorización de Epilepsia (UME) para valorar el funcionamiento del algoritmo y evaluar la eficacia y seguridad usando la combinación de circuito abierto y cerrado de VNS. Se alcanzó una sensibilidad de detección de crisis del 81,8% a 100% con el umbral de detección apropiado. La tasa de falsos positivos fue de 0,5 a 7,2 por hora. La mediana de latencia entre el inicio de la crisis y la detección de la taquicardia osciló entre 6 y 35 s, dependiendo del umbral de algoritmo de detección de crisis seleccionado. Si se aumentaba la sensibilidad del algoritmo, se detectaban las crisis antes. La actividad crítica cesó durante los 60 s de la estimulación en un 58,8% de las crisis, incluyendo todas las crisis focales sin alteración de conciencia, 54,5% de las crisis focales con alteración de conciencia y en ninguna (0%) de las crisis con evolución

a tónico-clónica bilateral (secundariamente generalizadas). A los 12 meses de seguimiento, la tasa de respondedores fue del 29,6%.

Paralelamente, se llevó a cabo otro estudio <sup>147</sup> multicéntrico prospectivo que evaluó el funcionamiento del algoritmo y el beneficio clínico en 20 pacientes con epilepsia refractaria implantados con el VNS AspireSR®. Se observó una sensibilidad superior al 80% cuando se aplicó el umbral de detección adecuado. El 34,8% de las crisis fue tratado mediante estimulación automática, y de éstas el 61,3% terminó durante los 60 s de estimulación. La latencia mediana desde el inicio de la crisis hasta la detección de taquicardia osciló entre 8 y 50 s. De forma global, cuanto más cercana estaba la estimulación al inicio de la crisis, menor era la duración de la crisis. A los 12 meses de seguimiento, las puntuaciones en la calidad de vida y la gravedad de las crisis mejoraron significativamente, con una tasa de respondedores del 50% <sup>147,151</sup>.

El perfil de seguridad observado con el AspireSR® fue similar al observado en ensayos clínicos previos del VNS. Hubo dos efectos adversos graves: celulitis de la herida quirúrgica y hematomas post-procedimiento. Los efectos adversos relacionados con la implantación fueron disfonía (10%) y dolor (10%), y los relacionados con la estimulación fueron disfonía (30%), dolor orofaríngeo (10%) y disfagia (10%) <sup>147</sup>.

Una de las preocupaciones que surgió con el nuevo dispositivo AspireSR® era el riesgo teórico de sobreestimulación, lo cual podría conllevar un aumento de los efectos adversos y menor duración de la batería. No obstante, el dispositivo incorpora dos mecanismos de seguridad que limitan la cantidad de estímulos automáticos: (1) tras la administración de un brote de estimulación automática, el dispositivo fuerza un período *off* de duración equivalente a la del período *on* de la estimulación automática, durante el cual no puede ocurrir una nueva estimulación automática; (2) la estimulación automática reprograma el siguiente modo normal de estimulación, retrasando el período *off* del modo normal <sup>146</sup>.

De los datos a largo plazo en pacientes tratados con AspireSR®, se ha observado que el impacto de la estimulación automática sobre la función global es modesto y no afecta de manera significativa a la vida de la batería. La estimulación automática aumentó el ciclo de trabajo del modo normal en <3% a largo plazo <sup>146</sup>. El ciclo de trabajo aumentó de un 11% con la VNS tradicional a un 16% a los 6 meses con la VNS combinando modo normal, autoestimulación e imán <sup>147</sup>.

Uno de los motivos de detecciones falsamente positivas es el ejercicio. Sin embargo, el aumento de la FC durante el ejercicio es distinto del que ocurre durante las crisis: dado que el algoritmo de detección emplea incrementos relativos en la FC, es probable que los incrementos rápidos de FC al inicio del ejercicio puedan desencadenar una detección. Sin embargo, durante el resto del ejercicio, la FC basal también se incrementa, disminuyendo por tanto el incremento relativo de la FC por debajo del umbral programado <sup>147,152</sup>.

La combinación de circuito abierto y cerrado de VNS puede proporcionar mejoras valiosas en la gravedad de las crisis y la calidad de vida en los pacientes con epilepsia refractaria. En un estudio retrospectivo <sup>153</sup> de 62 pacientes en los que se reemplazó un modelo antiguo de VNS por un modelo 106 (AspireSR®), el 71% de los pacientes tuvo al menos un 50% de mejoría en la frecuencia de crisis tras la implantación del nuevo dispositivo.

#### VNS SenTiva® (modelo 1000)

Este modelo fue aprobado por la FDA en 2017. Incluye un generador de impulsos implantable y un sistema de programación de terapia VNS en forma de sonda inalámbrica. SenTiva® usa un algoritmo de detección de crisis basado en FC, proporcionando estimulación en un circuito cerrado. Tiene un formato más compacto, ventajoso en pacientes pediátricos. Como principal novedad, facilita la programación del dispositivo.

Con la opción de programación guiada, el dispositivo sugiere ajustes a los parámetros, basándose en los ajustes previos y cálculos derivados de un algoritmo <sup>154</sup>. Con la opción de programación predeterminada, el médico puede programar múltiples escalones terapéuticos en una única visita presencial. El generador irá incrementando luego de forma gradual y automática el tratamiento (intensidad), sin la necesidad de que el paciente vuelva a una visita presencial. Además, el VNS SenTiva® permite una programación independiente para el día y la noche ajustándose a las necesidades de cada paciente <sup>155</sup>. También será capaz de suministrar nuevos modos de estimulación, como por ejemplo estimulación en brotes, que en algunos estudios preclínicos han

demostrado ser más potentes para modular el flujo sanguíneo cerebral regional que la estimulación VNS estándar <sup>156</sup>.

### **Estimulación del nervio vago transcutánea (tVNS)**

Este abordaje utiliza la rama cutánea auricular del nervio vago para proporcionar una estimulación no invasiva, mediante un generador programable similar a un teléfono inteligente <sup>120</sup>. Tan sólo 4 h de estimulación transcutánea al día se han aplicado con el objetivo de alcanzar un efecto neuromodulador duradero a largo plazo. Recientemente se ha estudiado la tVNS en un ensayo clínico multicéntrico, pero de baja potencia, comparando estimulación a 25 Hz y a 1 Hz (control activo) <sup>130,157</sup>. Mientras que sí se objetivó una disminución significativa de la frecuencia de crisis en el grupo de estimulación a 25 Hz durante el mes 4 comparado con la situación basal, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos de tratamiento. La mayoría de los pacientes toleraron bien la tVNS. Si se eligen amplitudes de estimulación altas, pueden producirse irritación cutánea local y cefalea. Tanto la eficacia de la tVNS como el valor predictivo potencial de la tVNS para una respuesta al VNS implantable necesitan investigaciones adicionales. Un grupo de investigación asiático <sup>158</sup> reportó una mayor eficacia usando la tVNS bilateral; sin embargo, se trata de una cohorte pequeña de 13 pacientes cuyos resultados requieren confirmación.

### **5.5.2 Estimulación cerebral profunda (DBS)**

La estimulación intracraneal puede abarcar diferentes estrategias y un amplio rango de dianas anatómicas. Tanto las regiones epileptogénicas como los nodos (*'hubs'*) relevantes en las redes neuronales son posibles dianas para la neuromodulación. Se han estudiado distintas dianas en aplicaciones piloto con resultados equívocos, incluyendo el cerebelo, el núcleo subtalámico, los núcleos anterior y centromediano del tálamo, el núcleo caudado y el hipocampo. En Europa y Estados Unidos, la estimulación cerebral profunda (DBS) del núcleo anterior del tálamo (ANT) bilateral está disponible para el

tratamiento de la epilepsia focal refractaria. Así mismo, en Estados Unidos la FDA aprobó un sistema de estimulación de circuito cerrado aplicado en la zona epileptógena <sup>120</sup> llamado Neuropace®.

### **Estimulación cerebral profunda del núcleo anterior del tálamo bilateral (DBS-ANT)**

La evidencia inicial de esta técnica procede del ensayo clínico “SANTE” (*Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy*) <sup>29</sup>, que incluyó 110 pacientes con epilepsia focal refractaria. Se aplicó estimulación de alta frecuencia (>100 Hz) bilateralmente al núcleo anterior del tálamo (ANT) usando un abordaje transventricular. Tras un efecto de inserción que generó una reducción de aproximadamente un 20% de la frecuencia de crisis, el control de las crisis mejoró de manera gradual en el grupo que recibía estimulación a alta frecuencia (145 Hz): 40,4% de reducción en la frecuencia crítica vs. 14,5% en el grupo control no estimulado <sup>29</sup>.

Como la diferencia entre el grupo de estimulación y el grupo control no fue estadísticamente significativa en todo el período de 3 meses analizado, la FDA consideró el objetivo primario “no alcanzado”, y la estimulación del núcleo anterior del tálamo sólo fue inicialmente aprobada en Europa, Australia y Sudamérica.

Los efectos adversos de la DBS-ANT incluyeron empeoramiento del estado de ánimo (depresión) (14,8% de los pacientes vs. 1,8% en el grupo control), y alteración de la memoria (13% vs. 1,8%). El número de crisis de tipología más grave disminuyó fuertemente, posiblemente apuntando a un principal efecto de la DBS-ANT sobre la propagación de las descargas epilépticas ictales dentro del cerebro.

Un análisis de seguimiento a largo plazo <sup>30</sup> mostró un incremento global de la eficacia en los pacientes que continuaron el seguimiento: 59 de 110 pacientes tratados inicialmente experimentaron una mediana de reducción de crisis del 69%, y 16% alcanzaron la libertad de crisis durante al menos 6 meses. También hubo mejorías en la gravedad de las crisis y en la calidad de vida. Actualmente, los datos de la estimulación talámica están siendo recogidos en un registro europeo patrocinado por la industria (*Medtronic Observational Registry for Epilepsy, “MORE”*), que incluye a más de 150 pacientes.

### 5.5.3 Sistema de neuroestimulación de respuesta (RNS)

El sistema neuroestimulador de respuesta o RNS (*Responsive Neurostimulator System*) se aprobó en Estados Unidos en 2013 como tratamiento adyuvante en adultos con crisis de inicio focal resistentes a fármacos y localizadas en uno o dos focos epileptógenos. En Europa todavía no se ha aprobado.

El RNS consta de un neuroestimulador o generador implantable en el cráneo, conectado a uno o dos electrodos de profundidad o a tiras de electrodos subdurales, que contienen cada uno cuatro contactos. Los electrodos se colocan quirúrgicamente en el foco (o focos) epileptógeno(s), estudiado previamente <sup>120</sup>. Los componentes externos del sistema incluyen una tableta con la que el médico programa los parámetros de detección y estimulación y revisa los datos proporcionados por el neuroestimulador, y un monitor remoto para uso domiciliario del paciente. Se pueden guardar hasta 12 minutos de actividad electrocorticográfica de 4 canales en el neuroestimulador en cualquier momento. El paciente transfiere los datos al monitor domiciliario, vaciando así la memoria del neuroestimulador. Esos datos son luego transmitidos a través de Internet a una base de datos segura, donde estarían disponibles para que el médico pueda revisarlos <sup>159</sup>.

El neuroestimulador monitoriza continuamente la actividad electrocorticográfica en el foco epiléptico y proporciona estimulación eléctrica de respuesta cuando detecta patrones EEG anormales (ictales). El médico ajusta los parámetros de detección y la estimulación de respuesta de forma individualizada para cada paciente. Según la respuesta clínica del paciente y los datos electrográficos aportados por el dispositivo, se ajustan los parámetros de estimulación. Los parámetros empleados en los ensayos clínicos fueron: 100-200 Hz de frecuencia de estimulación, 1,5-3 mA de corriente, 160  $\mu$ s de amplitud de pulso, y 100-200 ms de duración del brote <sup>159</sup>.

Después de una estimulación inicial, el RNS puede proporcionar 4 estimulaciones adicionales si la actividad anormal detectada no se ha resuelto. Normalmente, los pacientes reciben 200-6000 detecciones y estimulaciones por día, lo cual supone algo menos de 6 min de estimulación por día. Con parámetros de estimulación típicos, la longevidad estimada de la batería es de 8,4 años, momento en el cual el RNS se puede

reemplazar mediante una simple incisión en el cuero cabelludo, durante un procedimiento quirúrgico ambulatorio.

El sistema RNS fue estudiado en 3 ensayos clínicos, en los que se implantaron un total de 256 pacientes. En el estudio pivotal, doble ciego, aleatorizado y controlado, se observó que, en el último mes del período ciego (5 meses tras la implantación) los pacientes tratados con estimulación de respuesta tuvieron una reducción de crisis significativamente mayor (41,5%) que los del grupo control 'sham' o de estimulación falsa –pacientes implantados, pero sin recibir estimulación- (9,4%) <sup>160</sup>.

Durante el período abierto del ensayo pivotal y el estudio abierto a largo plazo, todos los pacientes recibieron estimulación de respuesta. La reducción mediana de la frecuencia crítica fue del 44% a 1 año, 53% a 2 años <sup>161</sup>, 60-66% a 3-6 años <sup>162</sup>, y 75% a 9 años <sup>163</sup>. El 28% de los sujetos tuvieron al menos un período libre de crisis de 6 meses, y el 18% estuvieron 1 año o más sin crisis. No hubo diferencias en la respuesta según la región de inicio ictal (por ejemplo, temporal mesial vs neocortical) <sup>164,165</sup>. Las mejorías en el control de las crisis no se correlacionaron con cambios en los fármacos antiepilépticos <sup>161,162</sup>.

La estimulación fue bien tolerada, y no hubo diferencia en la frecuencia o tipo de efectos adversos graves entre el grupo 'sham' y el grupo de tratamiento durante la fase ciega del estudio <sup>160</sup>.

Los efectos adversos graves durante el tratamiento con el RNS fueron similares a los observados con la implantación de electrodos intracraneales, la cirugía de la epilepsia, o el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con estimulación cerebral profunda. Los efectos adversos graves relacionados con el dispositivo incluyeron la infección del lugar de implantación (3,7% de los sujetos), daño de los electrodos (2,6%) y revisiones de electrodos (3,7%) <sup>161</sup>. La tasa de infección fue del 3,7% por procedimiento (implantación o reemplazo), y el riesgo de infección no cambió significativamente a medida que el número de procedimientos por individuo aumentaba <sup>166</sup>.

Tras dos años de tratamiento con el RNS, la calidad de vida mejoró significativamente, especialmente en ámbitos relativos a la epilepsia y la función cognitiva <sup>167</sup>. Las mejorías en la calidad de vida no fueron tan altas como las de los pacientes con crisis focales refractarias que alcanzan la libertad de crisis tras una cirugía de la epilepsia, pero fueron

mayores que las de los pacientes refractarios que no son candidatos quirúrgicos y continúan tratados con el mejor tratamiento médico.

Por otro lado, no se observó ningún riesgo para el estado de ánimo o la cognición con el tratamiento con RNS <sup>167</sup>. De hecho, algunos pacientes experimentaron beneficios: los pacientes con crisis de inicio en focos neocorticales, especialmente en el lóbulo frontal, tuvieron mejoría en la fluencia verbal, y los pacientes con crisis de inicio en el lóbulo temporal mesial tuvieron una mejoría en el aprendizaje, la evocación libre tardía y el reconocimiento <sup>168</sup>.

Un beneficio importante del sistema RNS es que automáticamente graba los eventos electrográficos anormales detectados. La monitorización electrocorticográfica crónica ambulatoria sirve para identificar dinámicas temporales en la actividad epileptiforme específicas de cada paciente, que pueden ser utilizadas para individualizar la detección y la estimulación, pero que también proporcionan al médico una visión sin precedentes del tratamiento del paciente. Por ejemplo, los datos electrocorticográficos proporcionados por el RNS pueden complementar la información obtenida durante la monitorización vídeo-EEG en la Unidad de Monitorización de Epilepsia (UME). Esta proporciona datos obtenidos en un entorno no representativo y en período corto de tiempo (con reducción o retirada de antiepilépticos, en un sillón o una cama del hospital, con privación de sueño, etc.), y que pueden diferir sustancialmente del perfil de la actividad cerebral del paciente durante su vida diaria normal. De esta manera se pueden identificar pacientes que podrían beneficiarse de una resección, incluso si inicialmente habían sido desestimados como candidatos quirúrgicos basándose en los datos obtenidos en la UME <sup>169,170</sup>.

De forma similar, en un 13% de los pacientes incluidos en el ensayo pivotal cuyo inicio ictal se asumía temporal mesial bilateral basándose en los registros de la monitorización en la UME, se acabó demostrando tras años de registro con el RNS que cuando hacían vida normal tomando su medicación habitual, sólo tenían crisis unilaterales. A la inversa, en otros pacientes fueron necesarios muchos días de datos ambulatorios (promedio 41,6 días) para determinar que el inicio de las crisis era bilateral, un registro de duración mucho mayor que la que se puede hacer en una UME <sup>171</sup>.

Los datos ambulatorios obtenidos con el RNS también pueden ser utilizados para ayudar al médico a identificar y titular medicaciones antiepilépticas efectivas, ya que podrían

indicar de forma precoz si la adición de un fármaco antiepiléptico vendrá seguida de una reducción de la frecuencia crítica <sup>172,173</sup>. Así, los cambios en el número de eventos detectados por el RNS en las primeras dos semanas tras añadir un nuevo antiepiléptico podrían predecir la respuesta clínica al nuevo fármaco <sup>172</sup>.

Análisis retrospectivos de los datos del RNS han mostrado que el 98% de los pacientes tienen ritmos circadianos en las crisis electrográficas y que estos dependen de la región de inicio ictal y son consistentes dentro de un mismo paciente <sup>174,175</sup>. Estas periodicidades circadianas se podrían usar para identificar retrospectivamente períodos de riesgo de crisis específicos para cada paciente <sup>176</sup>. Si estos períodos de riesgo pudiesen ser identificados también prospectivamente, los datos del sistema RNS podrían proporcionar una predicción de crisis diaria fiable que ayudaría a los pacientes a manejar mejor su enfermedad.

#### **5.5.4 Estimulación magnética transcraneal (TMS)**

La estimulación magnética transcraneal (TMS) es una forma de estimulación cortical focal no invasiva en la cual se induce una corriente eléctrica focal en el córtex cerebral mediante un campo magnético fluctuante extracraneal generado por una bobina o electroimán de sujeción manual <sup>177</sup>.

La TMS, acoplada con el EMG o el EEG, permite una rápida medida de la ratio de excitación/inhibición cortical, que está virada patológicamente hacia un exceso de excitabilidad en pacientes con epilepsia. Los fármacos antiepilépticos alteran los parámetros derivados de la TMS, produciendo un incremento neto en la inhibición cortical.

El uso de la TMS repetitiva (rTMS) en ambos estados ictal e interictal en pacientes con epilepsia focal, más frecuentemente sobre el foco epileptógeno, ha resultado tener distinto grado de éxito en la supresión de crisis y en la reducción de la frecuencia o la gravedad de las crisis.

Los beneficios de la TMS repetitiva a baja frecuencia (LF-rTMS,  $\leq 1$  Hz) en el tratamiento de la epilepsia focal refractaria parecen ser inconsistentes. De los estudios revisados, sólo en torno a la mitad informaron de una reducción significativa en la frecuencia crítica. Los protocolos más eficaces fueron aquellos que incluyeron pacientes con

epilepsia neocortical y colocación de la bobina sobre la zona de inicio ictal<sup>178-181</sup>. En contraste, algunos estudios en los cuales no se halló ninguna reducción de la frecuencia crítica incluyeron un grupo de pacientes más heterogéneo, con epilepsia focal de origen neocortical o temporal, epilepsia multifocal o epilepsia generalizada, y/o colocación de la bobina sobre el vértex en lugar de la zona de inicio ictal<sup>182-186</sup>.

La variabilidad en las características de los pacientes, los parámetros de estimulación, las bobinas usadas, la duración del tratamiento y el seguimiento, sumados a las etiologías heterogéneas de la epilepsia, contribuyen a los datos mixtos disponibles actualmente. Se requieren ensayos clínicos a mayor escala, multicéntricos, aleatorizados, controlados con estimulación falsa y de grupos paralelos para determinar mejor la eficacia de la rTMS e identificar los pacientes que se beneficiarán más de esta terapia, tal vez considerando en primer lugar pacientes con un único foco epileptógeno neocortical. Además, casi todos los estudios que han investigado cambios en las descargas epileptiformes intercríticas (DEIs) han reportado únicamente una reducción transitoria de las mismas que no siempre iba acompañada de una reducción de la frecuencia de crisis. Esto requiere investigación adicional, ya que tal vez estén relacionadas con cambios en la función cognitiva o el estado de ánimo.

Respecto a la tolerabilidad de la rTMS en la epilepsia, el efecto adverso más grave asociado con la rTMS es la inducción de crisis, la cual, aunque rara, ocurre más frecuentemente durante rTMS de alta frecuencia (HF-rTMS,  $\geq 5$  Hz). En pacientes sin epilepsia, hay un riesgo inferior al 1% de inducción de crisis<sup>187,188</sup>, que aumenta hasta un 2,9% en pacientes con epilepsia<sup>189, 190</sup>. La incidencia es de 0,04 crisis por 1000 estímulos.

En 40 artículos (n=426 pacientes), 12 pacientes tuvieron crisis, de los cuales sólo se pudo establecer una relación causal con la rTMS en 1 paciente. No se produjeron estados epilépticos relacionados con la rTMS ni crisis que amenazasen la vida de los pacientes; tampoco un incremento de las descargas epileptiformes interictales. Un paciente tuvo un defecto visual transitorio después de HF-rTMS. Los efectos adversos más frecuentes fueron: cefalea, mareo y molestias transitorias durante la estimulación. Otros efectos, transitorios, fueron: tinnitus, dolor en el cuero cabelludo, el brazo o la pierna, irritación cutánea, sacudidas de un brazo, náuseas o vómitos, temblor de reposo de la mano, y dificultad para dormir tras la rTMS<sup>179-181,183,185,191,192</sup>.

En conclusión, el riesgo de crisis en pacientes con epilepsia sometidos a rTMS, aunque está presente, es bajo. Ninguno de los pacientes tratados con rTMS experimentó un aumento de la frecuencia crítica o empeoramiento de la gravedad de sus crisis, ni tampoco estado epiléptico. El riesgo de otros efectos adversos leves es comparable al que existe con el uso de la rTMS en otras patologías en pacientes sin epilepsia <sup>189</sup>. Las guías de seguridad actuales sugieren la administración de rTMS  $\leq 1$  Hz continuamente en un único tren, pero corto, y trenes repetidos con intervalos intertrén sin estimulación cuando se aplique rTMS a  $\geq 5$  Hz.

En resumen, la TMS permite medidas directas de las consecuencias de los FAEs en la excitabilidad cortical. Se puede usar en la predicción precoz de la eficacia de los distintos FAEs, en la lateralización de las crisis, sobre todo en pacientes en los cuales el EEG y/o la RM no ayudan, y en la neuromodulación directa de redes epilépticas.

Los resultados mixtos de los estudios publicados sobre la eficacia antiepiléptica de la rTMS probablemente reflejan la heterogeneidad de las poblaciones de pacientes, la dificultad para dirigirse al foco epileptógeno, y una falta de estandarización de los protocolos de estimulación. Los datos de reducción transitoria en la carga de crisis, particularmente en pacientes con epilepsia neocortical, o en la frecuencia de las DEIs durante las fases de tratamiento con rTMS, aunque no son significativamente consistentes, son alentadores. Dado su perfil de seguridad excelente, se anticipa que la TMS llegará a ser una herramienta esencial en los tratamientos avanzados de la epilepsia.

#### **5.5.5 Estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS)**

La estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS) es una técnica segura, viable y de bajo coste que modula la excitabilidad cortical de manera no invasiva <sup>193</sup>. Sus efectos son similares a los inducidos por la rTMS <sup>194,195</sup>. La tDCS se aplica a través de dos electrodos, el ánodo y cátodo, situados sobre el cráneo, para inducir cambios generalizados de la excitabilidad cortical a través de una corriente eléctrica continua débil. La excitabilidad cortical aumenta tras la estimulación anódica y disminuye tras la

estimulación catódica <sup>193,196</sup>. En estudios básicos y clínicos, la hiperpolarización producida por la tDCS catódica se ha propuesto como terapia para suprimir las descargas epileptiformes y las crisis epilépticas <sup>197</sup>.

Distintos estudios animales in vitro e in vivo han demostrado que la corriente continua (DC) y la estimulación transcraneal de corriente continua (tDCS) pueden inducir la supresión de la actividad epileptiforme en registros electroencefalográficos <sup>125,126,198-201</sup>. El efecto antiepiléptico inducido por la corriente continua está mediado por la hiperpolarización y la orientación del campo eléctrico.

Los protocolos de tDCS existentes implican la colocación de dos electrodos de superficie en el cuero cabelludo, uno que sirve de ánodo y el otro de cátodo, y el uso de corriente continua (DC) de 1-2 mA entre los electrodos. El flujo de corriente del ánodo al cátodo se distribuye sobre el cuero cabelludo y el córtex cerebral, resultando en un aumento o disminución de la excitabilidad neural dependiendo de la dirección y de la intensidad de la corriente <sup>202</sup>. La tDCS anódica generalmente tiene un efecto excitatorio en el córtex cerebral debido a la despolarización neuronal, mientras que la tDCS catódica tiene un efecto inhibitorio debido a la hiperpolarización neuronal <sup>203</sup>. Los efectos de una única sesión de estimulación persisten durante 1-48 h <sup>204,205</sup>.

El mecanismo de acción completo de la tDCS es desconocido, pero parece implicar una combinación de hiperpolarización y despolarización de los axones neurales, así como interacciones controladas por la actividad sináptica.

La duración del efecto de la tDCS depende de la intensidad de estimulación, de su capacidad para reducir la facilitación intracortical y de la actividad del receptor NMDA <sup>206</sup>. Los efectos de la tDCS catódica en la actividad neural espontánea implican un mecanismo de acción no sináptico basado en cambios en las funciones de la membrana neural <sup>207-209</sup>. La tDCS produce una hiperpolarización postsináptica, llevando a una reducción de la entrada presináptica y a una depresión de la fuerza sináptica mediada por los receptores NMDA <sup>126,198,210,211</sup>. La disfunción del sistema NMDA es debida a la migración de proteínas transmembrana y a la alteración del balance ácido tisular ocasionados por la tDCS catódica <sup>207</sup>. Estos efectos, a largo plazo, pueden contribuir a la neuroprotección del hipocampo inmaduro, a la mejoría de la función cognitiva y a efectos antiepilépticos <sup>199</sup>.

La tDCS catódica induce una disminución en la excitabilidad cortical, que se cree que resulta de un cambio de los potenciales de membrana y la consecuente alteración de la eficacia sináptica <sup>198,210</sup>. La magnitud y la duración del efecto umbral inducido tras la tDCS catódica para la actividad crítica localizada está relacionada con la intensidad de corriente y la duración de la estimulación. Sus efectos anticonvulsivantes son reversibles, y la repetición de sesiones de tDCS efectivas lleva a un incremento reproducible del umbral epileptógeno <sup>198</sup>.

En lo que respecta a la implicación del sistema inhibitorio gabaérgico, la tDCS excitatoria (anódica) produce una reducción local del GABA, mientras que la estimulación inhibitoria (catódica) produce una reducción de la actividad neuronal glutamatérgica y, en contra de lo que cabría esperar, una reducción simultánea del GABA <sup>212</sup>.

La tDCS catódica en modelos animales de epilepsia ha demostrado un aumento del umbral para la actividad epiléptica localizada <sup>198</sup> y una disminución de los brotes en el hipocampo inmaduro <sup>199</sup>. En algunos experimentos, las convulsiones se redujeron hasta un 21% <sup>199</sup>. Otros mostraron una reducción del número y una disminución de la duración media de las descargas de punta y onda lenta en 1 h 45 min postestimulación <sup>200</sup>. Además, los estudios animales no evidenciaron ningún tipo de daño neuronal derivado de la tDCS <sup>198,199</sup>.

Los estudios clínicos con tDCS son esperanzadores. En 4 de 6 (67%) de los estudios se demostró una disminución efectiva de las crisis epilépticas, y en 5 de 6 (83%) se demostró una reducción de la actividad epileptiforme. Sin embargo, algunos resultados no son concluyentes o son negativos por algunas razones: el número de pacientes en cada estudio ha sido relativamente pequeño y heterogéneo. Además, la terapia se aplicó con distintos parámetros de estimulación <sup>204,213-216</sup>. El principal objetivo alcanzado es la demostración de que la tDCS es segura en los humanos, tanto en pacientes adultos como en pediátricos. Sólo se han objetivado efectos adversos leves, incluyendo cefalea leve y picor en la zona de aplicación del electrodo <sup>201</sup>. La tDCS no produce efecto de calentamiento bajo los electrodos, no eleva los niveles de enolasa neuronal específica, no produce edema cerebral, alteraciones del tejido cerebral o de la barrera hematoencefálica (demostrado por RM) <sup>217</sup>, ni tampoco efectos adversos cognitivos <sup>218</sup>.

En conclusión, la tDCS es una técnica reemergente para la neuromodulación de la actividad cortical. Los ensayos de tDCS han demostrado eficacia y seguridad preliminares en animales y pacientes con epilepsia, pero se necesitan estudios futuros más grandes para definir mejor los protocolos de estimulación, el mecanismo de acción y los efectos a largo plazo.

#### **5.5.6 Estimulación del nervio trigémino (TNS). Estimulación trigeminal externa (ETNS)**

La estimulación del nervio trigémino es una terapia de neuroestimulación no invasiva novedosa que se puede llevar a cabo externamente con electrodos cutáneos adhesivos, de forma bilateral y a bajo coste. Su uso está aprobado en Europa, Canadá y Australia, y en el ámbito de la investigación en Estados Unidos.

El nervio trigémino tiene conexiones al tronco del encéfalo y otras estructuras cerebrales que desempeñan un papel importante en la inhibición de las crisis. Las fibras aferentes de las ramas cutáneas del nervio trigémino terminan en los núcleos trigeminales pontino y mesencefálico, que proyectan al núcleo del tracto solitario, el locus coeruleus, la formación reticular y la sustancia gris periacueductal <sup>219-222</sup>.

Estudios animales indican que la estimulación del nervio trigémino y sus estructuras relacionadas inhibe las crisis <sup>129</sup>. Estos estudios fueron la base para los estudios clínicos de su eficacia en la epilepsia en humanos.

En estudios piloto y en un estudio controlado, la estimulación trigeminal externa (ETNS) disminuyó la frecuencia de crisis en pacientes con epilepsia focal refractaria y mejoró la puntuación en las escalas de depresión.

En un estudio piloto <sup>223</sup> utilizando estimulación bilateral de V1 o V2 durante la noche, 7 de 13 pacientes continuaron el tratamiento durante 12 meses: la frecuencia de crisis se redujo un 66% a los 3 meses y 59% a los 12 meses. En un ensayo clínico fase I en 13 sujetos mostró un 42% de respondedores a los 6 y 12 meses.

En un ensayo clínico aleatorizado controlado fase II en 50 sujetos con epilepsia focal refractaria, comparando estimulación a 120 Hz con un control activo, la ETNS mejoró la tasa de respondedores intragrupo a 40,5% a las 18 semanas de tratamiento (p=0,01);

sin embargo, la diferencia entre grupos no alcanzó significación estadística (40,5% para el grupo de tratamiento vs 15,6% para el grupo control,  $p=0,078$ ). Este resultado fue atribuido al tamaño muestral relativamente pequeño, las frecuencias críticas numéricamente diferentes entre los grupos de tratamiento, el número de crisis requerido para la inclusión ( $\geq 2$ ) y los parámetros de control activo (2 Hz).

La estimulación fue bien tolerada. Los efectos adversos fueron leves e incluyeron ansiedad (4%), cefalea (4%) e irritación cutánea (14%)<sup>224,225(p),226</sup>. En el estudio prospectivo abierto, se les ofreció a los sujetos continuar el seguimiento a largo plazo durante un año. Aquellos inicialmente aleatorizados a los parámetros control fueron cambiados a parámetros de estimulación efectiva (30 s ON, 30 s OFF, duración de pulso de 250 ms, frecuencia de 120 Hz). Treinta y cinco de 50 sujetos continuaron en el estudio a largo plazo. Para el grupo de tratamiento estimulador original, la mediana de frecuencia de crisis se redujo -3,03 crisis por mes (-34,8%) a los 12 meses ( $p<0,05$ ). La tasa de respondedores al 50% a los 12 meses fue de 36,8% para el grupo de tratamiento y 30,6% para todos los sujetos de manera combinada, con una diferencia de 11,8% entre el grupo de estimulación a alta frecuencia y el control activo<sup>227</sup>. Estos resultados son esperanzadores, pero es necesaria la realización de estudios con una mayor N para probar la eficacia clínica y los determinantes de la respuesta a la ETNS.



## 6 HIPÓTESIS



En torno a un tercio de los pacientes con epilepsia no conseguirán un control óptimo de sus crisis con el tratamiento convencional con fármacos antiepilépticos, por lo que deberán ser dirigidos a unidades de epilepsia de centros especializados para ofrecerles terapias avanzadas, entre ellas la cirugía de la epilepsia.

En estos pacientes con epilepsia refractaria es de especial importancia estudiar detalladamente el tipo de epilepsia y de crisis, con el fin de utilizar combinaciones de fármacos antiepilépticos dirigidas al tipo de crisis que garanticen un mejor control clínico. Sin embargo, los datos de eficacia de algunos fármacos antiepilépticos de última generación en determinados tipos de crisis, extraídos de ensayos clínicos y estudios de práctica clínica real, son insuficientes, y en ocasiones la decisión se basa en la experiencia con el fármaco que tiene el neurólogo tratante.

Así mismo, las técnicas de neuroestimulación se postulan como un buen tratamiento complementario en la epilepsia refractaria. No obstante, las técnicas aprobadas para uso clínico disponibles en la actualidad son invasivas y en general irreversibles, por lo que terminan siendo la última opción terapéutica para estos pacientes. Se desconoce si las nuevas terapias de neuroestimulación, como la estimulación trigeminal externa, reversible y no invasiva, tiene una eficacia equiparable a los dispositivos invasivos, y si determinados pacientes pueden ser más susceptibles de responder a esta terapia.

Las hipótesis planteadas son:

1. El perampanel es un fármaco de nueva generación y amplio espectro que resulta eficaz para el tratamiento de las crisis mioclónicas y las crisis generalizadas tónico-clónicas farmacorresistentes.
2. El perampanel como tratamiento adyuvante puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con crisis mioclónicas farmacorresistentes al reducir el número de días con crisis mioclónicas.
3. La tolerancia al tratamiento adyuvante con perampanel en pacientes con crisis mioclónicas farmacorresistentes es buena, y la tasa de retención es alta.
4. La estimulación trigeminal externa (ETNS) es una técnica de neuroestimulación no invasiva que resulta eficaz para disminuir la frecuencia de crisis en pacientes con epilepsia focal refractaria con respecto al tratamiento médico habitual.

5. La ETNS tiene diferente perfil de eficacia según la zona epileptógena, frontal o temporal.
6. La ETNS es segura y no se asocia a efectos secundarios graves a medio y largo plazo.
7. La ETNS produce mejoría en el estado de ánimo y la calidad de vida.
8. La ETNS no produce efectos adversos sobre la función cognitiva.
9. La ETNS no se asocia a cambios significativos en la excitabilidad del nervio trigémino.

## 7 OBJETIVOS



1. Evaluar la eficacia del tratamiento adyuvante con perampanel a los 3 y 6 meses mediante la tasa de respondedores para las crisis mioclónicas y las crisis generalizadas tónico-clónicas, así como el porcentaje de pacientes que alcanzan la libertad de ambos tipos de crisis.
2. Valorar la repercusión del tratamiento adyuvante con perampanel en la funcionalidad de los pacientes con crisis mioclónicas a los 3 y 6 meses de tratamiento.
3. Analizar la tolerabilidad al tratamiento adyuvante con perampanel, monitorizando los efectos adversos relacionados con el tratamiento y los abandonos del tratamiento.
4. Evaluar la eficacia a largo plazo de la estimulación trigeminal externa (ETNS) en pacientes con epilepsia focal refractaria a los 6 y 12 meses mediante la tasa de respondedores y el porcentaje de reducción de crisis, y analizar si el perfil de eficacia es diferente en la epilepsia frontal o temporal.
5. Valorar la tolerabilidad de la ETNS a los 6 y 12 meses de tratamiento.
6. Analizar si el tratamiento con ETNS a largo plazo se asocia con cambios en el estado de ánimo, la calidad de vida, la función cognitiva y la excitabilidad del nervio trigémino.



## 8 RESULTADOS



## 8.1 TRABAJO NÚMERO 1

### Retrospective study of perampanel efficacy and tolerability in myoclonic seizures

F. J. Gil-López<sup>1</sup>, J. Montoya<sup>3</sup>, M. Falip<sup>4</sup>, J. Aparicio<sup>5</sup>, F. J. López-González<sup>6</sup>,  
R. Toledano<sup>7</sup>, A. Gil-Nagel<sup>7</sup>, A. Molins<sup>8</sup>, I. García<sup>9</sup>, P. Serrano<sup>10</sup>, G. Domenech<sup>11</sup>, F.  
Torres<sup>11</sup>, A. Donaire<sup>1,2</sup>, M. Carreño<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Department of Neurology, Hospital Lluís Alcanyís, Xàtiva, Spain

<sup>4</sup>Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

<sup>6</sup>Epilepsy Unit, Department of Neurology, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, Spain

<sup>7</sup>Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain

<sup>8</sup>Department of Neurology, Hospital Josep Trueta de Girona, Girona, Spain

<sup>9</sup>Epilepsy Unit, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, Spain

<sup>10</sup>Department of Neurology, Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain

<sup>11</sup>Medical Statistics Core Facility, IDIBAPSHospital Clínic, Barcelona, Spain

**Acta Neurologica Scandinavica 2018; 00: 1–8**

## Objetivos

El objetivo primario de este estudio fue determinar la tasa de respondedores para crisis mioclónicas a los 3 y a los 6 meses del inicio del tratamiento adyuvante con perampanel, es decir, el porcentaje de pacientes que alcanzan  $\geq 50\%$  de reducción de la frecuencia de crisis mioclónicas con relación al período basal pre-perampanel.

Dado que en muchos pacientes las crisis mioclónicas eran incontables, para cuantificar la respuesta al perampanel, se usó en su lugar la variable “días con crisis mioclónicas por mes”, promediadas para los 3 meses previos, que estaba disponible para todos los sujetos. Los pacientes con  $\geq 50\%$  de reducción en el número de días con crisis mioclónicas por mes con relación al período basal se consideraron respondedores.

Además, como objetivos secundarios, se propuso determinar la tasa de respondedores para crisis generalizadas tónico-clónicas a los 3 y a los 6 meses, así como conocer el porcentaje de pacientes libres de crisis mioclónicas y de crisis generalizadas tónico-clónicas (CGTC) a los 3 y a los 6 meses. Otro de los objetivos fue valorar las actividades de la vida diaria que los pacientes podían desempeñar a los 3 y a los 6 meses tras el tratamiento con perampanel que no eran viables previamente debido a su condición (correr, caminar, comer o vestirse), y analizar los cambios en el EEG a los 3 y a los 6 meses en aquellos pacientes en los que se había realizado esta prueba a criterio del neurólogo tratante. Por último, se evaluó la seguridad y tolerabilidad del tratamiento adyuvante con perampanel a los 3 y a los 6 meses.

## Resultados

Se trata de un estudio retrospectivo multicéntrico, observacional y no intervencionista, realizado entre julio de 2015 y febrero de 2016, que incluyó pacientes con crisis mioclónicas refractarias a quienes se les prescribió perampanel adyuvante debido al fallo de otros FAEs.

Se incluyeron en el análisis 31 pacientes con una mediana de edad de 36,4 años, una duración mediana de la epilepsia de 18 años, que habían tomado previamente 5,03 FAEs y estaban tomando de promedio 2,4 FAEs concomitantes en el momento de iniciar el perampanel.

Los pacientes tenían crisis mioclónicas (100%), CGTC (54,8%), ausencias (16,1%), crisis tónicas (12,9%) y crisis focales (3,2%) y la mayoría presentaban deterioro cognitivo y/o ataxia asociados. La mediana de tiempo en tratamiento con perampanel fue de 6 meses, la dosis del fármaco más común fue la de 6 mg/día, y la tasa de retención global fue del 84%.

La tasa de respondedores para las crisis mioclónicas se definió mediante la reducción del número de días con crisis mioclónicas por mes. A los 6 meses, 15 (48,4%) de los 31 pacientes fueron respondedores para las crisis mioclónicas, y 10 (32,3%) de los 31 pacientes quedaron libres de crisis mioclónicas. Un 39% tuvo mejorías de su capacidad funcional, algo que ya fue evidente a los 3 meses, sobre todo mayor autonomía para el aseo personal, la deambulaci3n o la alimentaci3n. De los 17 pacientes con crisis generalizadas t3nico-cl3nicas en situaci3n basal, 9 (53%) fueron respondedores a los 6 meses, y 8 (47,1%) se quedaron libres de CGTC. Durante el seguimiento, se realiz3 un EEG en 16 pacientes: el 43,7% se normaliz3, sin registrar descargas epileptiformes, y el 37,5% encontr3 una disminuci3n de las descargas epileptiformes interictales, mientras que el 18,8% restante no mostr3 cambios. Los efectos adversos m3s frecuentes fueron trastornos psiqui3tricos, inestabilidad, mareo e irritabilidad, y en su mayor3a se resolvieron con una reducci3n de la dosis de perampanel. Cinco pacientes tuvieron que suspender el tratamiento con perampanel debido a efectos adversos.



# Retrospective study of perampanel efficacy and tolerability in myoclonic seizures

F. J. Gil-López<sup>1</sup>  | J. Montoya<sup>3</sup> | M. Falip<sup>4</sup>  | J. Aparicio<sup>5</sup> | F. J. López-González<sup>6</sup> | R. Toledano<sup>7</sup> | A. Gil-Nagel<sup>7</sup> | A. Molins<sup>8</sup> | I. García<sup>9</sup> | P. Serrano<sup>10</sup> | G. Domenech<sup>11</sup> | F. Torres<sup>11</sup> | A. Donaire<sup>1,2</sup>  | M. Carreño<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>2</sup>Institut d'Investigacions Biomediques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

<sup>3</sup>Department of Neurology, Hospital Lluís Alcanyis, Xàtiva, Spain

<sup>4</sup>Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain

<sup>6</sup>Epilepsy Unit, Department of Neurology, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña, Spain

<sup>7</sup>Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Ruber Internacional, Madrid, Spain

<sup>8</sup>Department of Neurology, Hospital Josep Trueta de Girona, Girona, Spain

<sup>9</sup>Epilepsy Unit, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, Spain

<sup>10</sup>Department of Neurology, Hospital Carlos Haya, Málaga, Spain

<sup>11</sup>Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS-Hospital Clínic, Barcelona, Spain

## Correspondence

F. J. Gil López, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain.  
Email: ffgil@clinic.cat

## Funding information

Eisai Europe Ltd, Grant/Award Number: MCM-PER-2015-01; Investigator Initiated Study

**Objectives:** Perampanel is an antiepileptic drug (AED) approved for add-on treatment of focal seizures (with or without generalization) and primary generalized tonic-clonic (GTC) seizures. Our objective was to explore the effectiveness and tolerability of adjunctive perampanel in patients with drug-resistant myoclonic seizures, after failure of other AEDs.

**Materials and methods:** Retrospective, multicenter, observational study. Data were collected from individual patient clinical files and analysed using appropriate descriptive statistics and inferential analyses.

**Results:** Data are reported for 31 patients with mean age 36.4 years, who had an average epilepsy duration of 18 years, previously taken an average of 5.03 AEDs, and were taking an average of 2.4 AEDs on perampanel initiation. Patients exhibited myoclonic, GTC, absence, tonic and focal seizures, and most had associated cognitive decline and/or ataxia. Median time on perampanel was 6 months, most common dose was 6 mg, and overall retention rate was 84%. The responder rate for myoclonic seizures was defined via reduction of days with myoclonic seizures per month. At 6 months, 15 (48.4%) of the 31 patients were classed as myoclonic seizure responders, 10 (32.3%) were myoclonic seizure free, and 39% saw improvements in functional ability. Of 17 patients with GTC seizures at baseline, 9 (53%) were responders at 6 months, and 8 (47.1%) were seizure free. The most frequent side effects were psychiatric disorders, instability, dizziness and irritability, and mostly resolved with dose reduction. Five patients discontinued perampanel due to side effects.

**Conclusions:** Perampanel caused clinically meaningful improvements in patients with drug-resistant myoclonic seizures. It was generally well tolerated, but psychiatric and neurological side effects sometimes required follow-up and dose reduction.

## KEYWORDS

antiepileptic drug, myoclonic seizures, post-anoxic myoclonus, progressive myoclonic epilepsy, responders

## 1 | INTRODUCTION

Myoclonic seizures occur in a variety of epilepsy syndromes, from juvenile myoclonic epilepsy (JME), in which seizures are usually relatively easily managed, to very severe and debilitating syndromes, such as Dravet syndrome and progressive myoclonic epilepsies (PME) such as Lafora disease.

Diseases with severe myoclonic seizures are extremely debilitating, and myoclonic and generalized tonic-clonic seizures often persist despite treatment with multiple AEDs. For example, in Lafora disease, seizures rapidly become intractable, and status epilepticus is frequent. Emotional disturbance appears early during the disease, while dementia occurs due to cognitive decline, accompanied by dysarthria and ataxia. Patients then become completely disabled by continuous myoclonus.

Therapeutic options for myoclonic seizures are limited, and some AEDs actually increase the frequency of myoclonic seizures, for example sodium channel blockers like carbamazepine or phenytoin.

Perampanel is a selective non-competitive antagonist of the AMPA-type ionotropic glutamate receptor, which mediates the majority of fast glutamatergic excitatory transmission in the brain.<sup>1</sup>

Perampanel is licensed in Europe and the USA as adjunctive therapy for the treatment of focal seizures with or without secondary generalization, on the basis of three Phase III clinical trials,<sup>2-5</sup> and for primary generalized tonic-clonic (PGTC) seizures in patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE), based on one Phase III clinical trial that randomized 164 patients to perampanel or placebo.<sup>6</sup> In this latter study, the population included 65 patients who had myoclonic seizures due to IGE. Although perampanel was not associated with worsening of myoclonic seizures, there was no evidence of improvement in seizure frequency or responder rate compared with placebo.<sup>6,7</sup>

Recently, two case reports<sup>8,9</sup> and a case series<sup>10</sup> have described positive results with adjunctive perampanel in Lafora disease, two positive case reports in post-anoxic myoclonic status epilepticus,<sup>11,12</sup> and a case series of 12 patients with Unverricht-Lundborg disease.<sup>13</sup>

Based on this preliminary experience, and because of the limited options, some Spanish epileptologists have started to prescribe perampanel for patients with drug-resistant myoclonic seizures. The objective of our study was to bring together their experience retrospectively, to assess the effectiveness and tolerability of perampanel when used as add-on treatment for drug-resistant myoclonic seizures.

## 2 | MATERIAL AND METHODS

### 2.1 | Study design

This was a multicentre, retrospective, observational, non-interventional study including 31 patients who were prescribed adjunctive perampanel for drug-resistant myoclonic seizures. The decision to prescribe perampanel was taken by the responsible epileptologist and with consent from the patient or the family. A previous 3-month baseline period was required. Titration was performed according to the epileptologist's usual practice, until patients

reached the highest tolerated dose or clinical efficacy was achieved. Standard follow-up at 3 and 6 months was performed, and perampanel dose was adjusted according to effectiveness and tolerability. Clinical and demographic data (Table 1) were collected retrospectively from clinical charts between July 2015 and February 2016 and entered into a single database.

### 2.2 | Patients

Patients were considered for inclusion if they were aged 16 years or older, taking at least one AED, had myoclonic seizures which were not controlled by previously tried AEDs, were considered suitable for add-on perampanel by the epileptologist or neurologist and agreed to take perampanel as recommended. Patients with seizure types in addition to myoclonic seizures were permitted.

All diagnoses were based on age at onset, EEG or video-EEG data, neuroimaging, seizure descriptions and in some case a genetic test.

### 2.3 | Efficacy assessments

The efficacy analysis set included all patients who received at least one dose of perampanel and had any post-baseline seizure frequency data. Seizure counts were recorded in patient diaries and clinical histories. The primary efficacy endpoint was myoclonic seizure responder rate (percentage of patients achieving  $\geq 50\%$  reduction in frequency of myoclonic seizures relative to preperampanel baseline) at 3 and 6 months. In most patients, however, myoclonic seizures were uncountable. To be able to quantify the response to perampanel, we used instead the variable "days with myoclonic seizures per month" (averaged over the previous 3 months), which was available for all subjects. Patients with  $\geq 50\%$  reduction in the number of days with myoclonic seizures per month, relative to baseline, were considered responders.

Secondary efficacy endpoints were the GTC seizure responder rate, the percentage of patients free of myoclonic seizures, and the percentage of patients free of GTC seizures, all at 3 and 6 months. If available, we recorded the daily activities that the patient could carry out after treatment with perampanel that were unfeasible before, and changes in EEG after treatment with perampanel at 3 and 6 months were also documented.

At study completion, patients had reached various stages of follow-up. Therefore, two analyses were performed: the main analysis, which included all patients, and a sensitivity analysis, which included only the patients who had at least 6 months of follow-up.

### 2.4 | Safety assessments

The safety analysis set included all patients who received at least one dose of perampanel and had at least one post-baseline safety assessment, including treatment-emergent adverse events (TEAEs), treatment discontinuations and routine clinical laboratory test results (biochemistry and haematology) performed according to routine clinical practice. TEAEs (ie those that began or worsened after initiating perampanel) were recorded and are reported here, as well

**TABLE 1** Information included in database

Visit at baseline	Visits at 3 and 6 mo
Demographic data	Perampanel dose
Type of epileptic seizures	Titration rate
Aetiology of epilepsy	Number of days with myoclonic seizures (mean over past 3 mo)
Age of epilepsy onset	Myoclonic seizure responder status <sup>a</sup>
Number of myoclonic seizures in the past 3 mo	Number of GTC seizures in the past 3 mo
Number of days with myoclonic seizures in the past 3 mo (mean)	GTC seizure responder status <sup>b</sup>
Number of GTC seizures in the past 3 mo	Number and type of treatment-emergent adverse events
Previous and concomitant AEDs	Concomitant AEDs and dose
Associated comorbid diseases	Biochemistry and haematological workup
Basal biochemistry and haematological workup	
Most recent EEG	
Results of genetic test, muscular biopsy or other diagnostic tests	

<sup>a</sup>Patients who achieved  $\geq 50\%$  reduction in days with myoclonic seizures, over past 3 mo relative to baseline.

<sup>b</sup>Patients who achieved  $\geq 50\%$  reduction in PGTC seizure frequency, over past 3 mo relative to baseline.

as the number of patients who discontinued treatment during the first 6 months because of TEAEs. Extra detail is given of AEs related to dizziness, instability/unsteadiness and psychiatric disorders.

## 2.5 | Statistical analyses

Categorical variables were described with the count and percentage, and continuous variables were provided as mean  $\pm$  standard deviation (SD) or median with interquartile range (IQR), for normally and non-normally distributed data, respectively. The inferential analyses to compare differences between time points were performed by means of a test for dependent data: McNemar test for pairwise comparisons and Q-Cochran test for more than two group comparisons. The analysis of responders (yes/no) was performed by means of an appropriate test for independent data (chi-square test). A mixed model of repetitive measures (MMRM) was used to perform the inferential analyses to compare the number of days with myoclonic seizures across the visits. All *P*-values  $\leq .05$  were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SAS version 9.2 software (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

## 3 | RESULTS

### 3.1 | Patient allocation and demographics

Thirty-one patients with drug-resistant myoclonic seizures were included. The demographic features and seizure types are summarized in Table 2. The most common seizure aetiology was JME ( $n = 12$ ) (Figure S1).

Epilepsy aetiology was grouped into four categories to allow assessment of seizure outcomes by aetiology: (i) IGE

(JME + Jeavons syndrome), (ii) post-anoxic myoclonus, (iii) mitochondrial diseases (myoclonic epilepsy with ragged red fibres [MERRF] and complex IV deficiency in mitochondrial respiratory chain) and (iv) others (Lennox-Gastaut syndrome, PME of undetermined cause).

**TABLE 2** Baseline patient demographics and epilepsy-specific medical history

Demographics	Safety analysis set (N = 31)
Mean age (SD), years	36.4 (14.1)
Female, n (%)	19 (61.0%)
Male, n (%)	12 (39.0%)
Epilepsy-specific medical history	
Median duration of epilepsy, years (IQR)	18 (8–26)
Seizure type, n (%)	
Myoclonic	31 (100%)
GTC	17 (54.8%)
Absence	5 (16.1%)
Tonic	4 (12.9%)
Focal	1 (3.2%)
Previous AEDs, median (IQR)	5 (3–7)
Concomitant AEDs, median (IQR)	2 (1–3)
Levetiracetam, n (%)	18 (58%)
Valproic acid, n (%)	15 (48%)
Benzodiazepines, n (%)	15 (48%) <sup>a</sup>
Zonisamide, n (%)	9 (29%)

<sup>a</sup>Most common benzodiazepine was clobazam ( $n = 7$ , 22.6%).

The most common neurological problems at baseline were cognitive decline in 9 patients (29%) and ataxia in 10 (32%). Patients had previously taken a median of 5 AEDs (IQR 3-7) and were taking a median of 2 AEDs (IQR 1-3) (most commonly levetiracetam) when perampanel was initiated.

### 3.2 | Perampanel exposure and retention

The median duration of perampanel treatment was 6 months (range 15 days-12 months), and the most common final daily dose was 6 mg (13 patients, 42%). The most commonly used titration rate was 2 mg every 2 weeks. All 31 patients had at least 3 months of follow-up; 23 of 31 patients had at least 6 months of follow-up, and 12 patients had 12 months of follow-up. Overall, 5 patients discontinued perampanel treatment, giving a retention rate of 83.8%.

### 3.3 | Efficacy

#### 3.3.1 | Myoclonic seizures

##### Seizure frequency

At baseline, myoclonic seizures occurred daily in 51.6% of patients, weekly in 29% and monthly in 12.9%. Myoclonic seizures were uncountable in most patients; therefore, we present seizure-day data first, followed by responder rate, which was calculated from number of days with seizures.

The mean number of days with myoclonic seizures per month was significantly reduced from 19.82 at baseline to 10.90 at 3 months and 9.85 at 6 months in the main analysis (N = 31) and was also significantly reduced in the sensitivity analysis (N = 23) (MMRM analysis  $P < .001$ , Table 3).

##### Responder rate

Patients who had a  $\geq 50\%$  reduction of the number of days with myoclonic seizures per month were considered responders, and patients with missing data were assumed to be non-responders. In the main

analysis, 17 (54.8%) patients were considered responders at 3 months and 15 (48.4%) patients at 6 months (Table 4). The sensitivity analysis showed similar results in the 23 patients with data at 3 and 6 months (56.5% responder rate at 3 months and 65.2% at 6 months).

Responder status was achieved in patients with IGE, mitochondrial diseases and other aetiologies, but by no patients with post-anoxic myoclonus—this variation across the different diagnostic categories was significant at 3 months in the main population ( $P = .01$ ), and at both 3 and 6 months in the sensitivity analysis ( $P = .004$  and  $P = .003$ , respectively). The results were particularly promising in the IGE aetiology group, in which 12 patients had JME. Patients with post-anoxic myoclonus have very frequent myoclonus, and patients continued to have at least daily myoclonus during perampanel treatment, meaning none could be classed as responders. However, the patients' clinicians and families judged the myoclonic seizure frequency to have decreased in a clinically significant manner.

##### Seizure freedom

Eleven of the 31 patients (35.5%) were free of myoclonic seizures at 3 months, and 10 (32.3%) patients at 6 months. In the sensitivity analysis, 7 of 23 patients (30.4%) were seizure free at 3 months, and 10 of 23 patients (43.5%) were free of myoclonic seizures at 6 months.

#### 3.3.2 | Generalized tonic-clonic seizures

At baseline, 17 patients (54.8%) experienced GTC seizures, which occurred monthly in 29.4% and annually in 70.6% (minimum 1 GTC seizure every 3 months).

##### Responder rate and seizure freedom

Missing patients were considered non-responders. At 3 months, 13 of 17 patients (76.5%) were responders, all of them free of GTC seizures. At 6 months, 9 of 17 patients (52.9%) were responders, of whom eight patients (47.1%) were free of GTC seizures (Table 5).

**TABLE 3** Number of days with myoclonic seizures per month

Time point	Adjusted LSM days (SEM) [95% CI]	Difference comparison	Adjusted mean difference (SEM) [95% CI]	P value vs baseline <sup>a</sup>	Overall P value <sup>b</sup>
Overall population (n = 31)—Main analysis					
Baseline	19.82 (2.17) [15.38;24.25]	–	–	–	<.001
3 mo	11.41 (2.38) [6.54;16.27]	vs Baseline	8.41 (1.88) [4.58;12.24]	<.001	
6 mo	8.82 (2.31) [4.11;13.54]	vs Baseline	10.99 (2.13) [6.65;15.33]	<.001	
		vs 3 mo	2.58 (1.10) [0.34;4.82]	.025	
Patients with at least 6 mo of follow-up (n = 23)—Sensitivity Analysis					
Baseline	21.67 (2.28) [16.93;26.40]	–	–	–	<.001
3 mo	13.41 (2.82) [7.55;19.27]	vs Baseline	8.26 (2.15) [3.81;12.71]	<.001	
6 mo	10.50 (2.67) [4.97;16.04]	vs Baseline	11.16 (2.31) [6.38;15.95]	<.001	
		vs 3 mo	2.91 (1.11) [0.60;5.21]	.016	

LSM, least squares mean.

<sup>a</sup>P values indicate comparison of mean differences between time points.

<sup>b</sup>P values indicate the overall significance for the time effect.

**TABLE 4** Proportion of responders for myoclonic seizures, by diagnostic category

Time point	Responders, myoclonic seizures, n (%) <sup>a</sup>				
	Overall	IGE	Post-anoxic myoclonus	Mitochondrial diseases	Others
Overall population–Main analysis					
	n = 31	n = 13	n = 5	n = 4	n = 9
3 mo	17 (54.8%)	10 (76.9%)	0 (0%)	1 (25%)	6 (66.7%)
6 mo	15 (48.4%)	8 (61.5%)	0 (0%)	2 (50%)	5 (55.6%)
Patients with at least 6 mo of follow-up–Sensitivity analysis					
	n = 23	n = 8	n = 5	n = 3	n = 7
3 mo	13 (56.5%)	8 (100%)	0 (0%)	1 (33%)	4 (57.1%)
6 mo	15 (65.2%)	8 (100%)	0 (0%)	2 (66.7%)	5 (71.4%)

IGE, idiopathic generalized epilepsy.

<sup>a</sup>≥50% reduction in mean number of days/month with myoclonic seizures, averaged over previous 3 mo, and relative to baseline.

In the sensitivity analysis population of 23 patients, 11 had GTC seizures at baseline (Table 5). At 3 months, nine patients (81.8%) were responders, and all nine (81.8%) were free of GTC seizures; at 6 months, 9 patients (81.8%) were responders, and eight (72.7%) were seizure free.

There was some variation in the GTC seizure responder rates across the different diagnostic categories (Table 5), which was significant only at 3 months (in both the main population [ $P = .003$ ] and sensitivity analysis [ $P = .012$ ]). Again, the response was particularly promising in patients with IGE (most commonly JME); the decline in responder rate at 6 months we attribute to the low GTC seizure frequency in this subgroup.

### 3.3.3 | Clinical and functional changes

After treatment with perampanel, some patients could carry out daily activities that were not feasible before (Figure S2); such clinical changes were noticed in 12 patients (38.7%) and were already apparent by 3 months. More autonomy was the most common change. In addition, two patients had an improvement of the irritability caused

by levetiracetam because the dose of this AED could be decreased on starting perampanel.

## 3.4 | Safety

One or more TEAEs were reported in 13 patients (41.9%); 12 TEAEs were classed as mild, three as moderate and three as severe. Dizziness was recorded in 16.1%, instability in 19.3%, and psychiatric disorders were reported in 22.6% of patients (Table 6).

### 3.4.1 | Psychiatric adverse events

Seven patients (22.6%) experienced psychiatric adverse events during treatment, of whom three had previous psychiatric history (mainly depression).

Two patients were receiving perampanel 6 mg/d and suffered from psychosis (one also had a suicide attempt). The events were considered severe, were resolved with dose reduction and neuroleptics, and these patients continued taking perampanel until 12 months without any other concerns.

**TABLE 5** Proportion of responders for GTC seizures by diagnostic category

Time point	Responders, GTC seizures, n (%) <sup>a</sup>				
	Overall	IGE	Post-anoxic myoclonus	Mitochondrial diseases	Others
Overall population–Main analysis					
	N = 17	n = 10	n = 2	n = 2	n = 3
3 mo	13 (76.5%)	10 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (50%)	0 (0.0%)
6 mo	9 (52.9%)	5 (50.0%)	2 (100.0%)	1 (50%)	1 (33.3%)
Patients with at least 6 mo of follow-up–Sensitivity analysis					
	N = 11	n = 6	n = 2	n = 1	n = 2
3 mo	9 (81.8%)	6 (100.0%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	0 (0.0%)
6 mo	9 (81.8%)	5 (83.3%)	2 (100.0%)	1 (100.0%)	1 (50.0%)

GTC, generalized tonic-clonic; IGE, idiopathic generalized epilepsy.

<sup>a</sup>≥50% reduction in mean monthly seizure frequency relative to baseline.

**TABLE 6** TEAEs in patients treated with perampanel

TEAE incidence	Safety analysis set (N = 31)
Any TEAE, n (%)	13 (41.9%)
Psychiatric disorders	7 (22.6%)
Instability	6 (19.3%)
Dizziness	5 (16.1%)
Irritability	4 (12.9%)
Psychosis	2 (6.5%)
Suicide attempt	1 (3.2%)
Confusional state	1 (3.2%)

One patient experienced a confusional state and delusional episodes that required treatment with neuroleptics and resolved without perampanel dose reduction, and the patient remained on perampanel 6 mg/d at 6 months (time of last visit). The remaining 4 patients experienced mild-to-moderate irritability, but only one patient discontinued perampanel (6 mg/d) because of moderate irritability despite dose reduction.

### 3.4.2 | Instability

Six patients (19.3%) experienced instability or unsteadiness, which was mild in four. Instability resolved in two patients after dose reduction (from 6 mg/d and 10 mg/d). One patient had ongoing instability at 12 months, despite reduction in concomitant zonisamide dose (there were some doubts about the role of the ataxia inherent in the disease itself). Three patients discontinued due to instability.

### 3.4.3 | Dizziness

Five patients (16.1%) experienced mild dizziness, which resolved spontaneously in two patients; with dose reduction in two patients; and the fifth patient discontinued due to another TEAE (severe instability).

### 3.4.4 | Other AEs

One patient experienced excessive diurnal somnolence with 2 mg/d perampanel and discontinued treatment after 2 weeks. No significant laboratory abnormalities were reported.

## 4 | DISCUSSION

To our knowledge, this is the first study to evaluate the use of perampanel at multiple epilepsy centres as adjunctive therapy in patients with drug-resistant myoclonic seizures.

In our population of adolescents and adults with highly refractory myoclonic seizures, adjunctive perampanel significantly reduced the frequency of myoclonic and also generalized tonic-clonic seizures and

improved 50% responder rates. The responder rate exceeded 50% by 3 months for myoclonic seizures, which is a clinically important finding for this seizure type. Meaningful improvements were seen across the spectrum from the more benign seizures associated with JME to the more severe seizures associated with mitochondrial diseases and PME. It was also encouraging to see freedom from myoclonic seizures in 32.3% of patients (43.5% in the sensitivity analysis) at 6 months. The response of GTC seizures to adjunctive perampanel was also meaningful: 76.5% and 52.9% patients were responders at 3 and 6 months, and 47.1% were free from GTC seizures at 6 months.

These observations are particularly notable given that these patients were experiencing myoclonic and GTC seizures despite receiving up to 3 background AEDs, which commonly included those recommended for the treatment of this seizure type (levetiracetam, valproate, benzodiazepines like clobazam, and zonisamide). This may be indicative of more refractory epilepsy.

The improvements in seizure frequency led to meaningful improvements in clinical function and ability to carry out daily tasks in over one-third of patients, such as more autonomy in general, and specifically being able to eat unaided, to walk and to undertake their own personal hygiene.

Perampanel was well tolerated with no new or unexpected safety concerns. The overall AE rate (41.9%) was lower than seen in clinical trials in partial-onset seizures (77%) and PGTC seizures in idiopathic generalized epilepsy (83%),<sup>5,6</sup> and similar to that seen in naturalistic observational studies (eg 52% in patients with refractory partial-onset seizures).<sup>14</sup> The TEAE profile was similar to clinical and naturalistic studies, with psychiatric AEs, unsteadiness and dizziness predominating. A recent retrospective study in patients with intellectual disability documented behavioural changes in 15 of 27 patients (56%).<sup>15</sup> Clinicians were very motivated to resolve adverse events (even severe psychiatric events and psychoses) without discontinuing adjunctive perampanel, because of the great perceived benefit of seizures. Therefore, dose reduction was often tried, successfully, indicating that AEs were dose-dependent. TEAEs only necessitated discontinuation in 5 patients (16%).

Traditional AEDs in the treatment of myoclonic seizures are valproate, clonazepam and phenobarbital. Nevertheless, other drugs have shown to be effective. In a double-blind, placebo-controlled trial, adjunctive levetiracetam was highly effective in patients aged 12-65 years with uncontrolled myoclonic seizures: 58.3% of patients achieved >50% reduction in myoclonic seizure days per week, compared with 23.3% in the placebo group ( $P < .001$ ).<sup>16</sup> Another double-blind, placebo-controlled trial showed that adjunctive levetiracetam was effective in controlling generalized tonic-clonic seizures, myoclonic seizures and all seizures type in patients with IGE compared with placebo. The median percentage reduction in seizure days per week (all seizures) relative to baseline was 62.8% for levetiracetam and 24.7% for placebo ( $P < .001$ ).<sup>17</sup>

A recent open-label pilot study in 28 people with JME suggested that topiramate was better tolerated than valproate, with similar efficacy.<sup>18</sup>

Adjunctive zonisamide has also demonstrated efficacy in an open-label study in patients aged  $\geq 5$  years with refractory PME, who were taking up to three AEDs. After 16 weeks, 36% of patients had a  $\geq 50\%$  reduction in myoclonic seizure frequency.<sup>19</sup> In a Spanish study, 3 of 5 patients (60%) treated with zonisamide were responders for myoclonic seizures.<sup>20</sup>

Our conclusions are limited by the retrospective and uncontrolled nature of the analysis, and also by the inherent nature of myoclonic seizures. The level of evidence is lower (class IV) than in a clinical trial, and lack of randomization in patient selection may cause a selection bias. In addition, the sample size was small (N = 31).

Because of the high frequency of myoclonic seizures, our responder analysis is likely to have underestimated the real improvements, particularly in patients with post-anoxic myoclonus. Seizures are very frequent in these patients, but despite subjective reports of significant improvement (estimated reductions in seizure frequency of 50%-75% in some patients), no patient in this diagnostic category achieved "responder" status (defined as  $\geq 50\%$  reduction in days with myoclonic seizures). Patients in this subgroup continued to have at least 1 or 2 seizures daily so could not achieve 50% reduction in the number of days with seizures. The improvements in these patients were captured in the clinical function analysis, as being able to carry out activities that were not possible before, even though they were categorized as "non-responders".

Overall, adjunctive perampanel was very effective in reducing the frequency of myoclonic and GTC seizures. It was generally well tolerated, but was associated with psychiatric and other adverse events that required follow-up and sometimes dose adjustment. The functional improvement we saw in a third of our patients is important to acknowledge and allowed patients and their caregivers a new degree of control over their lives. Taken together with previous data, this indicates that perampanel can be considered a broad-spectrum antiepileptic drug, with clinical potential beyond its currently approved indications.

#### ACKNOWLEDGEMENTS

The current study was supported by an Investigator Initiated Study grant from Eisai Europe Ltd (MCM-PER-2015-01), which also funded KC's support in the manuscript development. The authors would also like to thank the patients and their caregivers for their contribution.

#### CONFLICT OF INTERESTS

F Gil-López has received fees for speaking from Eisai, UCB Pharma, Bial and Esteve. J Montoya reports no disclosures. M Falip reports grants from Eisai Europe Ltd during the conduct of the study and also grants from Cyberonics and personal fees from Eisai, UCB Pharma, Bial, Esteve and Cyberonics outside the submitted work. J Aparicio reports no disclosures. FJ López-González has received research grants

from Eisai Europe Ltd and speaker fees from Eisai, UCB Pharma, Bial and Esteve. R Toledano has received honoraria as speaker and advisor from Bial, Eisai, Esteve and UCB Pharma. A Gil-Nagel reports no disclosures. A Molins reports personal fees from UCB Pharma, Bial, Eisai and Esteve outside the submitted work, and research grants from Eisai Europe Ltd. I García reports personal fees from UCB Pharma, Bial, Esteve and Eisai outside the submitted work. P Serrano-Castro has received honoraria or served as a paid consultant for Bial, Eisai, Esteve, Juste, UCB Pharma, Sanofi and Shire. G Domenech reports no disclosures. F Torres reports personal fees from European and Spanish Medicines Agency, EMA and AEMPS, outside the submitted work. A Donaire reports no disclosures. M Carreño has received honoraria for advisory boards/consultancy from Shire, Bial, Eisai and UCB Pharma. She has received fees for speaking/presenting from Bial, Esteve, Eisai and UCB Pharma. She has received research grants from Bial, Eisai and UCB Pharma.

#### AUTHOR CONTRIBUTIONS

Francisco Gil and Mar Carreño planned the study, collected the data and wrote the first draft of the manuscript. Ferrán Torres and Gema Domenech planned and performed the statistical analyses. Other authors collected data and reviewed the manuscript. Kate Carpenter edited the manuscript.

#### ORCID

F. Gil-López  <http://orcid.org/0000-0002-4857-5933>

M. Falip  <http://orcid.org/0000-0002-8738-5083>

A. Donaire  <http://orcid.org/0000-0002-7167-9124>

#### REFERENCES

- Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:1331-1340.
- French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012;79:589-596.
- Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Perampanel, a selective, noncompetitive  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia*. 2013;54:126-134.
- Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012;78:1408-1415.
- Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013;54:1481-1489.
- French JA, Krauss GL, Wechsler RT, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A randomized trial. *Neurology*. 2015;85:950-957.
- O'Brien TJ, Steinhoff BJ, Laurenza A, et al. Myoclonic and absence seizures in patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE):

- exploratory outcomes in a Phase III PGTC study with adjunctive perampanel. *Epilepsia* 2016;57(Suppl):32. Abstract.
8. Schorlemmer K, Bauer S, Belke M, et al. Sustained seizure remission on perampanel in progressive myoclonic epilepsy (Lafora disease). *Epilepsy Behav Case Rep.* 2013;1:118-121.
  9. Dirani M, Nasreddine W, Abdulla F, Beydoun A. Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2014;2:164-166.
  10. Goldsmith D, Minassian BA. Efficacy and tolerability of perampanel in ten patients with Lafora disease. *Epilepsy Behav.* 2016;62:132-135.
  11. Steinhoff BJ, Bacher M, Kurth C, Staack AM, Kornmeier R. Add-on perampanel in Lance-Adams syndrome. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2016;6:28-29.
  12. Santamarina E, Sueiras M, Lidón RM, et al. Use of perampanel in one case of super-refractory hypoxic myoclonic status: case report. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2015;4:56-59.
  13. Crespel A, Gelisse P, Tang NPL, Genton P. Perampanel in 12 patients with Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia.* 2017;58:543-547.
  14. Steinhoff BJ, Hamer H, Trinkka E, et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res.* 2014;108:986-988.
  15. Andres E, Kerling F, Hamer H, Kasper B, Winterholler M. Behavioural changes in patients with intellectual disability treated with perampanel. *Acta Neurol Scand.* 2017;136:645-653.
  16. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology.* 2008;70:607-616.
  17. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, et al. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2007;69:1751-1760.
  18. Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav.* 2007;10:547-552.
  19. Vossler DG, Conry JA, Murphy JV. Zonisamide for the treatment of myoclonic seizures in progressive myoclonic epilepsy: an open-label study. *Epileptic Disord.* 2008;10:31-34.
  20. Marinas A, Villanueva V, Giráldez BG, et al. Efficacy and tolerability of zonisamide in idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord.* 2009;11:61-66.

#### SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article.

**How to cite this article:** Gil-López FJ, Montoya J, Falip M, et al. Retrospective study of perampanel efficacy and tolerability in myoclonic seizures. *Acta Neurol Scand.* 2018;00:1-8. <https://doi.org/10.1111/ane.12931>

## 8.2 TRABAJO NÚMERO 2

### External trigeminal nerve stimulation for drug resistant epilepsy: A randomized controlled trial

Francisco Gil-López<sup>a</sup>, Teresa Boget<sup>b</sup>, Isabel Manzanares<sup>a</sup>, Antonio Donaire<sup>a</sup>,  
Estefanía Conde-Blanco<sup>a</sup>, Eva Baillés<sup>c</sup>, Luis Pintor<sup>c</sup>, Xavier Setoain<sup>d</sup>, Núria Bargalló<sup>e</sup>,  
Judith Navarro<sup>f</sup>, Jordi Casanova<sup>f</sup>, Josep Valls<sup>f</sup>, Pedro Roldán<sup>g</sup>, Jordi Rumià<sup>g</sup>,  
Georgina Casanovas<sup>h</sup>, Gema Domenech<sup>h</sup>, Ferrán Torres<sup>h</sup>, Mar Carreño<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain, Institut D'Investigacions Biomediques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Epilepsy Unit, Department of Neuropsychology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Epilepsy Unit, Department of Psychiatry, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Epilepsy Unit, Department of Nuclear Medicine, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Epilepsy Unit, Department of Neuroradiology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>f</sup> Electromyography Unit, Neurophysiology, Department of Neurology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>g</sup> Epilepsy Unit, Department of Neurosurgery, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>h</sup> Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS-Hospital Clínic, Barcelona, Spain

**Brain Stimulation 13 (2020) 1245-1253**

## Objetivos

El objetivo primario del estudio fue evaluar la eficacia a largo plazo de la estimulación trigeminal externa (ETNS) en pacientes con epilepsia focal refractaria, evaluados a los 6 y a los 12 meses, mediante la tasa de respondedores (pacientes que alcanzan  $\geq 50\%$  de reducción de la frecuencia de crisis respecto a su basal).

Además, como objetivos secundarios, se propuso valorar el porcentaje de reducción de crisis con el uso de la ETNS a los 6 y los 12 meses, y analizar si la eficacia dependía de la zona epileptógena, frontal o temporal. Así mismo, se propuso conocer la tolerabilidad del tratamiento con ETNS a largo plazo, evaluada a los 6 y 12 meses. Otro objetivo secundario consistía en analizar si la ETNS se asocia con cambios en el estado de ánimo, medido mediante las escalas HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) y BDI (Beck Depression Inventory) a los 6 y 12 meses, con cambios en la calidad de vida medida mediante la escala QOLIE-31 a los 6 y 12 meses, y con cambios en la función cognitiva evaluada mediante un estudio neuropsicológico completo realizado en situación basal y a los 12 meses. La evaluación neuropsicológica incluyó memoria lógica, memoria visual, test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT), test del trazo (trail making test), test de símbolos y dígitos, test de nominación de Boston, prueba de diseño de bloques y prueba de dígitos. Por último, otro objetivo fue determinar si la ETNS a largo plazo se asocia con cambios en la excitabilidad del nervio trigémino, medida mediante la prueba del reflejo del parpadeo.

## Resultados

Se incluyeron en el ensayo clínico aleatorizado abierto 40 pacientes consecutivos con epilepsia focal refractaria frontal o temporal, evaluados en una unidad de epilepsia de un centro terciario de referencia y que no eran candidatos a cirugía de la epilepsia. Fueron aleatorizados a recibir ETNS o tratamiento médico habitual. Los participantes fueron evaluados a los 3, 6 y 12 meses para valorar la eficacia, los efectos adversos, las escalas de estado de ánimo, los tests neuropsicológicos, y la excitabilidad del nervio trigémino.

Los sujetos tenían una mediana de 15 crisis por mes y habían probado una mediana de 12,5 fármacos antiepilépticos. A los 12 meses, el porcentaje de respondedores fue del 50% en el grupo de ETNS y 0% en el grupo control. La frecuencia de crisis en el grupo de ETNS se redujo un 43,5% respecto a la basal. El subgrupo de epilepsia temporal respondió mejor que el subgrupo de epilepsia frontal (55,56% vs 45,45%, respectivamente;  $p=0,0037$ ). La mediana de intensidad de estimulación fue de 6,2 mA. La ETNS mejoró la calidad de vida, pero no la ansiedad ni la depresión. La ETNS a largo plazo no afectó al funcionamiento neuropsicológico ni tampoco a la excitabilidad del nervio trigémino. No se observaron efectos adversos relevantes.





## External trigeminal nerve stimulation for drug resistant epilepsy: A randomized controlled trial



Francisco Gil-López <sup>a,\*</sup>, Teresa Boget <sup>b</sup>, Isabel Manzanares <sup>a</sup>, Antonio Donaire <sup>a</sup>, Estefanía Conde-Blanco <sup>a</sup>, Eva Baillés <sup>c</sup>, Luis Pintor <sup>c</sup>, Xavier Setoain <sup>d</sup>, Núria Bargalló <sup>e</sup>, Judith Navarro <sup>f</sup>, Jordi Casanova <sup>f</sup>, Josep Valls <sup>f</sup>, Pedro Roldán <sup>g</sup>, Jordi Rumià <sup>g</sup>, Georgina Casanovas <sup>h</sup>, Gema Domenech <sup>h</sup>, Ferrán Torres <sup>h</sup>, Mar Carreño <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Epilepsy Unit, Department of Neurology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain, Institut D'Investigacions Biomediques August Pi I Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, Spain

<sup>b</sup> Epilepsy Unit, Department of Neuropsychology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>c</sup> Epilepsy Unit, Department of Psychiatry, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>d</sup> Epilepsy Unit, Department of Nuclear Medicine, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>e</sup> Epilepsy Unit, Department of Neuroradiology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>f</sup> Electromyography Unit, Neurophysiology, Department of Neurology, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>g</sup> Epilepsy Unit, Department of Neurosurgery, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, Spain

<sup>h</sup> Medical Statistics Core Facility, IDIBAPS-Hospital Clínic, Barcelona, Spain

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 31 July 2019

Received in revised form

10 February 2020

Accepted 4 June 2020

Available online 10 June 2020

#### Keywords:

Trigeminal nerve stimulation

Epilepsy

Epileptogenic zone

Neurostimulation

Clinical trial

### ABSTRACT

**Background:** External trigeminal nerve stimulation (ETNS) is an emergent, non-invasive neurostimulation therapy delivered bilaterally with adhesive skin electrodes. In previous studies, ETNS was associated to a decrease in seizure frequency in patients with focal drug-resistant epilepsy (DRE).

**Objective:** To determine the long-term efficacy and tolerability of ETNS in patients with focal DRE. Moreover, to explore whether its efficacy depends on the epileptogenic zone (frontal or temporal), and its impact on mood, cognitive function, quality of life, and trigeminal nerve excitability.

**Methods:** Forty consecutive patients with frontal or temporal DRE, unsuitable for surgery, were randomized to ETNS or usual medical treatment. Participants were evaluated at 3, 6 and 12 months for efficacy, side effects, mood scales, neuropsychological tests and trigeminal nerve excitability.

**Results:** Subjects had a median of 15 seizures per month and had tried a median of 12.5 antiepileptic drugs. At 12 months, percentage of responders was 50% in ETNS group and 0% in control group. Seizure frequency in ETNS group decreased by −43.5% from baseline. Temporal epilepsy subgroup responded better than frontal epilepsy subgroup (55.56% vs. 45.45%, respectively). Median stimulation intensity was 6.2 mA. ETNS improved quality of life, but not anxiety or depression. Long-term ETNS affected neither neuropsychological function, nor trigeminal nerve excitability. No relevant adverse events were observed.

**Conclusions:** ETNS is an effective and well-tolerated therapy for focal DRE. Patients with temporal epilepsy showed a better response than those with frontal epilepsy. Future studies with larger populations may define its role compared to other neurostimulation techniques.

**Classification of evidence:** This study provides Class II evidence that ETNS reduces seizure frequency in patients with focal DRE.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Abbreviations:** AED(s), antiepileptic drug(s); BDI, Beck Depression Inventory; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; DBS, deep brain stimulation; DRE, drug resistant epilepsy; ETNS, external trigeminal nerve stimulation; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; HCB, Hospital Clínic de Barcelona; ITT, intention to treat; mA, milli-Amperes; MMRM, Mixed Models for Repeated Measures; PP, per protocol; RCT, randomized controlled trial; TEAEs, treatment-emergent adverse events; VNS, vagus nerve stimulation.

\* Corresponding author. Hospital Clínic de Barcelona, Calle Villarreal 170, CP 08036, Barcelona, Spain.

E-mail address: [fran.gil.lopez@gmail.com](mailto:fran.gil.lopez@gmail.com) (F. Gil-López).

<https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.06.005>

1935–861X/© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introduction

Drug resistant epilepsy (DRE) affects about 30% of patients with epilepsy and is associated with multiple complications, including increased mortality, psychiatric pathology, and social, work and stigma problems [1]. For this reason, therapies that can be offered to patients on antiepileptic drugs (AEDs) with incomplete seizure control and who cannot benefit from surgical treatment are needed. Neurostimulation is a very promising option for these patients. Some therapies, like vagus nerve stimulation (VNS) and deep brain stimulation (DBS), are expensive and considered palliative, with a response rate around 50% [2]. VNS is also approved for the treatment of depression and has been shown to improve mood and level of alertness in epileptic patients [3]. As a disadvantage, they are invasive (especially DBS) and not completely reversible, since in case of non-functioning there are parts of the implanted system that cannot be removed (VNS).

The stimulation of trigeminal nerve is an emerging non-invasive neurostimulation therapy that can be performed externally with adhesive skin electrodes, bilaterally and at low cost. It is approved for use in Europe, Canada, and Australia and is investigational in the United States. The trigeminal nerve has connections to the brainstem and other brain structures that have an important role in the inhibition of seizures, like the nucleus of the solitary tract, the locus coeruleus and the reticular formation [4–6]. Animal studies indicate that the stimulation of the trigeminal nerve and its related structures inhibits seizures [7].

In pilot studies and in a controlled study, external trigeminal nerve stimulation (ETNS) decreased seizure frequency in patients with DRE and improved the score on depression scales. A phase I trial in 13 subjects showed a 42% of responders at 6 and 12 months. In a phase II randomized controlled trial (RCT) in 50 subjects with DRE, ETNS improved the within-group responder rate to 40.5% at 18 weeks of treatment ( $p = 0.01$ ); however, the between-groups difference did not achieve significance (40.5% for treatment group vs. 15.6% for control group,  $p = 0.078$ ). This result was attributed to the relatively small sample size, the numerically different seizure frequencies between treatment groups, the number of seizures required for inclusion ( $\geq 2$ ) and the active control settings (2 Hz). The stimulation was well tolerated. Side effects were mild and included anxiety (4%), headache (4%) and skin irritation (14%) [8–10]. In the prospective open-label study, subjects were offered a long-term follow-up for one year. Those originally randomized to control settings were crossed over to effective device parameters (30 s on, 30 s off, pulse duration of 250  $\mu$ s, frequency of 120 Hz). Thirty-five of 50 subjects continued in the long-term study. For the original treatment group, the median seizure frequency decreased by  $-3.03$  seizures per month ( $-34.8\%$ ) at 12 months ( $p < 0.05$ ). The 50% responder rates at 12 months were 36.8% for the treatment group and 30.6% for all subjects combined [11].

Other research groups have not yet replicated these results. Trigeminal nerve stimulation is still not integrated in routine clinical practice, unlike VNS. So far, ETNS is not reimbursed. Moreover, it is not known if some specific types of epilepsy could benefit more from this therapy.

Therefore, the aim of our study was to determine the efficacy and tolerability of long-term ETNS in a group of patients with focal DRE not eligible for epilepsy surgery, to know whether ETNS has a different efficacy profile depending on the epileptogenic zone (frontal or temporal), and to find out the impact of this therapy on mood, cognitive function, quality of life and trigeminal nerve excitability.

## Material and methods

This was an unblinded RCT, including subjects aged  $\geq 18$  years with focal DRE, clinical history and EEG compatible with frontal or temporal epilepsy, seizure frequency of  $\geq 6$  seizures per month (focal impaired awareness seizures or focal to generalized), treated with at least one AED, and without any changes in their AED regimen during 30 days prior to entering the study. Exclusion criteria were cognitive or psychiatric disorders that prevent patients from following adequately the ETNS protocol and the corresponding visits, epilepsy secondary to a progressive or degenerative neurological disease, concomitant non-epileptic seizures, history of facial pain or trigeminal neuralgia, concomitant VNS, and pregnancy.

Patients seen consecutively at the outpatient epilepsy clinical that fulfilled eligibility criteria were proposed to participate in the study. They were randomized to receive either ETNS in addition to their usual medical treatment (treatment group) or just their usual medical treatment (control group), prescribed by their epileptologist. Changes in AEDs were not allowed.

Patients and caregivers were asked to complete seizure diaries. Compliance with antiepileptic treatment was ascertained following routine clinical practice: asking directly to patients and determining serum drug levels when considered appropriate by the treating epileptologist, but no pill counts were carried out. Similarly, patients and caregivers were required to report the days they had missed ETNS treatment.

Trigeminal nerve stimulation: an external pulse generator was used to deliver ETNS. Treatment device settings were intensity  $< 10$  mA, frequency 120 Hz, pulse duration 250  $\mu$ s, and duty cycle 30 s on and 30 s off. A bipolar transcutaneous gel-based electrode was used, designed to contact the right and left branches of the ophthalmic and supratrochlear nerves to provide bilateral stimulation. Subjects were trained to use the device, including education on electrode placement and review of precautions and warnings. They were asked to use the stimulation for at least 8 h a day. Subjects were evaluated at 3, 6 and 12 months.

The ethics committee of Hospital Clínic de Barcelona (HCB) approved the study. Written informed consent was obtained from all participants.

## Objectives

Primary objective was to determine the percentage of responders to ETNS (patients achieving  $\geq 50\%$  reduction in seizure frequency) at 6 and 12 months.

Secondary objectives were to determine:

- the percentage of seizure reduction with the use of ETNS at 6 and 12 months
- if ETNS has a different efficacy profile depending on the epileptogenic zone (frontal or temporal)
- the tolerability of ETNS at 6 and 12 months
- whether ETNS is associated with changes in mood, measured by Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and Beck Depression Inventory (BDI) at 6 and 12 months; quality of life, measured by QOLIE-31 scale, at 6 and 12 months; and cognitive function, assessed by changes in the neuropsychological test at 12 months compared to baseline. Neuropsychological evaluation included logical memory, visual memory, Rey auditory learning verbal test, trail making test, digit symbol, Boston naming test, block design and digit span (Table e–4).
- whether ETNS is associated with changes in trigeminal nerve excitability. In a subgroup of 10 patients undergoing ETNS, the

effect of repetitive stimulation on the excitability of trigeminal reflex circuits was evaluated using the blink reflex test. Single stimuli were applied at the supraorbital nerve, and reflex responses of the orbicularis oculi were recorded on both sides. A paired stimulation with a conditioning stimulus followed by a test stimulus at intervals of 250, 500 and 750 ms was done in order to measure the recovery curve of the excitability of the blink reflex. These examinations were performed at baseline and at 12 months. The excitability of the blink reflex was measured by calculating the area of response R2 to the test stimulus as a percentage of the response obtained by application of the conditioning stimulus in the three described intervals.

### Statistical analyses

Data collection notebooks were monitored by Clinical Trials Unit at HCB and were entered into a database by remote access (MACRO system of Informed Limited) managed by the Medical Statistical Core Facility IDIBAPS-HCB. This system complies with the general good practice standards and the highest requirements for computer validation, with restricted user access, inconsistency detection filters and traceability of all information until the closure of the database.

The Medical Statistical Core Facility, a platform of research and clinical trials from the Spanish Clinical Research Network (SCReN), carried out the statistical analysis. All analyses were performed using SAS 9.4 Software (SAS institute, Cary, NC, USA) and the level of signification was established at two-sided 5%. The randomization list was generated from the PROC-PLAN module of SAS 9.4, in blocks (multiple size of 2), with a 1:1 probability of allocation to each group. The assignment was made loading directly the codes in the electronic database.

The main study population was intention-to-treat (ITT) population, defined as all randomized subjects with their initial treatment assignment. As a sensitivity analysis, per protocol (PP) population was defined as all randomized subjects who met the inclusion criteria, had a baseline efficacy measurement and at least one post-baseline efficacy measurement and did not present major violations of the protocol. The safety population was defined as all randomized subjects who received the study treatment.

The main and secondary efficacy analyses were performed using ITT population. The main analysis was also performed using PP population as a sensitivity analysis.

A specific handling of missing data (Imputed Data) was performed only for the variables number of responders and number of seizures: for the variable 'responders', a missing value was imputed at the worst case (non-responder), and for the variable 'number of seizures per month', a missing value was assumed as the Baseline Observation Carried Forward –seizure frequency at baseline-. The rest of analyses were performed using Available Data Only, all data available in database with or without missing values.

Categorical variables were summarized by counts and proportions, and continuous variables by mean (standard deviation) or median (interquartile range) as appropriate. The primary efficacy endpoint was the percentage of responders at 12 months, which was analysed by means of proportions and 95% confidence interval using exact methods based on binomial, Clopper-Pearson method and treatments comparisons using the Fisher exact test by time point (3, 6 and 12 months).

To test if ETNS has a different efficacy profile depending on the epileptogenic zone, a Cochran-Mantel-Haenszel test was performed.

Continuous variables were conducted by means of Mixed Models for Repeated Measures (MMRM) including the group,

treatment and the baseline measurement for longitudinal continuous variables.

Number of seizures was analysed by means of non-parametric approaches: the median (95% CI) and median differences (95%CI) using the Hodges-Lehmann estimates were compared by means of the Mann-Whitney test by visit.

Time to response (at 50%) was analysed by survival function and the median [95% CI] by means of Kaplan-Meier method, and treatment effects were compared using the log-rank test. Hazard Ratios (95%CI) were taken from the Cox model.

For the rest of the variables: Fisher's exact test to compare categorical variables between-groups; for continuous or ordinal variables a non-parametrical Mann-Whitney *U* test was conducted.

The safety analyses were performed using the Safety population. Inferential tests were performed for the comparison between treatments of the number (%) of patients reporting one or more treatment-emergent adverse events (TEAEs) by means of the Fisher's exact test.

Analyses were adjusted by baseline. All statistical tests were applied with a 0.05 two-sided significance level.

### Results

Forty consecutive patients were included in the study, twenty of which were randomly assigned to ETNS group, whereas the other twenty were assigned to control group. All subjects (40) were included in ITT population, whereas 32 subjects (82.5%) were included in PP population: 17 patients in the ETNS group and 15 patients in the control group were analysed for the primary outcome (Fig. 1).

Eligible participants were recruited from July 2015 to July 2017. They attended clinic visits at 3, 6 and 12 months. The rate at which participants were recruited was 1.7 per month. The follow-up period finished in July 2018, when patient number 40 reached the 12-month follow-up and the trial ended.

**BASELINE CHARACTERISTICS:** Baseline characteristics are represented in Table 1.

#### Stimulation parameters

In the ETNS group, patients received instructions to increase the stimulation intensity across the different visits until they reached the maximum tolerated intensity. The goals were 3–5 mA at 3 months, 5–7 mA at 6 months, and 7–10 mA at 12 months, unless it was not tolerated.

Median [IQR] stimulation intensity was 5.00 mA [4.00; 5.20] at 3 months, 5.10 mA [5.00; 6.40] at 6 months, and 6.20 mA [5.00; 7.00] at 12 months. Median daily time of use of ETNS was 9 h [8–11]. All patients used ETNS during night sleep hours, except one who used it during the day.

All patients reported good adherence to ETNS, and none reported more than one day of missed stimulation.

#### Primary outcome

Percentage of responders at 6 and 12 months was higher in ETNS group, either in ITT population (50% vs. 0%,  $p = 0.0004$ ) or PP population (58.82% vs. 0%,  $p = 0.0003$ ). Results are summarized in Table 2.

#### Analysis of responders by epileptogenic zone

Given that Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test gave statistically significant  $p$ -value (0.0004), there was an association between treatment, number of responders and type of epilepsy.

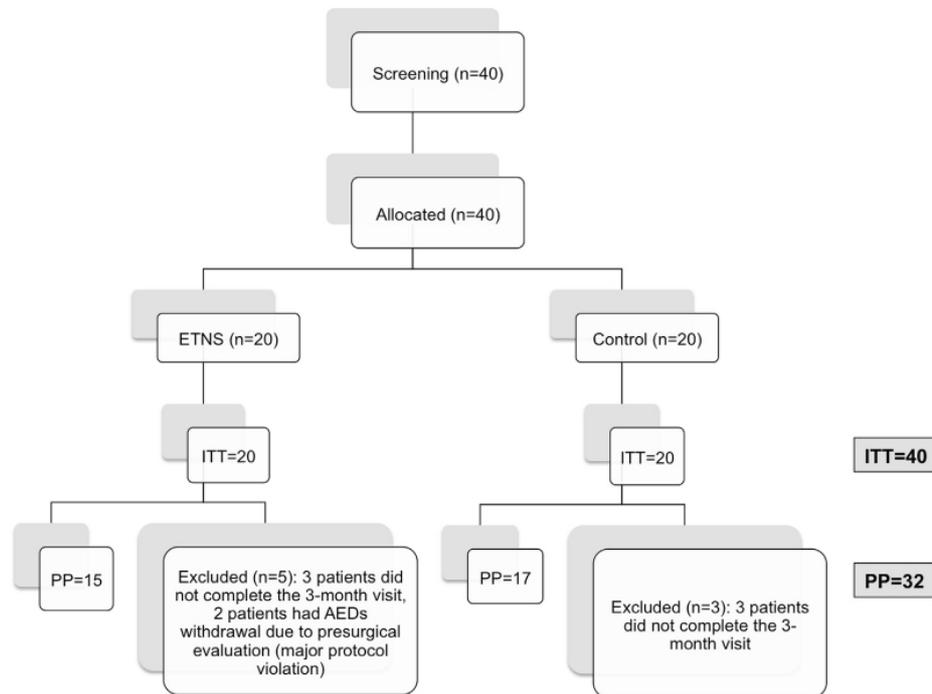


Fig. 1. Flow diagram.

Therefore, the same analyses were done at 12 months separately by epileptogenic zone (secondary outcome). These analyses showed statistically significant differences between treatment groups (ETNS and control) only in the temporal epilepsy subgroup. In the frontal epilepsy subgroup, these differences were not statistically significant (Table 3).

#### Secondary outcomes

##### Number of seizures and percentage of seizure reduction

For each subject, we calculated the relative difference of the number of seizures per month  $[(\text{final}-\text{baseline})/\text{baseline} \times 100]$  and the median. The median of the relative difference of the number of

seizures per month for the ETNS group decreased by  $-41.79\%$  at 6 months and  $-43.50\%$  at 12 months respectively, from the initial baseline ( $p < 0.05$ ). Median relative differences compared to control group were  $27.27\%$  at 6 months ( $p = 0.0203$ ) and  $32\%$  at 12 months ( $p = 0.0013$ ) (Table 4).

Number of seizures by epileptogenic zone. Again, CMH test gave a statistically significant p-value (0.0008), so the same analyses were done at 12 months separately by epileptogenic zone, showing statistically significant differences between treatment groups (ETNS and control) only in the temporal epilepsy subgroup (Table 5).

**Table 1**  
Demographic and baseline characteristics. ITT population.

Demographics	Total (n = 40)	ETNS (n = 20)	Control (n = 20)
Mean age (SD), years	40.65 (12.24)	44.20 (10.95)	37.10 (12.68)
Female, n (%)	24 (60%)	13 (65%)	11 (55%)
Male, n (%)	16 (40%)	7 (35%)	9 (45%)
Epilepsy-specific medical history			
Age of seizure onset	16.02 (13.03)	15.90 (15.31)	16.15 (10.67)
Median duration of epilepsy, years (IQR)	24.62 (13.45)	28.30 (14.16)	20.95 (11.94)
Seizure type, n (%)			
Focal aware and focal impaired awareness seizures	6 (15%)	4 (20%)	2 (10%)
Focal impaired awareness seizures only	16 (40%)	7 (35%)	9 (45%)
Focal impaired awareness to bilateral tonic-clonic seizures	18 (45%)	9 (45%)	9 (45%)
Type of epilepsy			
Frontal epilepsy, n (%)	17 (42.5%)	11 (55%)	6 (30%)
Temporal epilepsy, n (%)	23 (57.5%)	9 (45%)	14 (70%)
Baseline monthly seizure frequency, median (IQR)	15 (9–25)	20 (8.5–25)	13 (9–24.5)
Previous AEDs, median (IQR)	12.5 (9–16)	13.5 (11–16.5)	12 (7.5–15)
Concomitant AEDs, median (IQR)	3 (2.5–4)	3 (2–4)	3 (3–4)
Pathological brain MRI, n (%)	32 (80%)	13 (65%)	19 (95%)

**Table 2**  
Number of responders. Proportion difference.

Variable	Category	Control (N = 20) n (%)95%CI	ETNS (N = 20) n (%)95%CI	Control vs. ETNS Proportion difference [95%CI] p-value <sup>a</sup>
<b>ITT population</b>				
Responders at 3 months	Yes	2 (10.0%) [1.23; 31.70]	8 (40.0%) [19.12; 63.95]	−30.0 [−58.74; 3.37]
Control n = 20; ETNS n = 20				0.0648
Responders at 6 months	Yes	0 (0.0%) [NE; NE]	10 (50.0%) [27.20; 72.80]	−50.0 [−74.62; −17.61]
Control n = 20; ETNS n = 20				<b>0.0004</b>
Responders at 12 months	Yes	0 (0.0%) [NE; NE]	10 (50.0%) [27.20; 72.80]	−50.0 [−74.62; −17.61]
Control n = 20; ETNS n = 20				<b>0.0004</b>
<b>PP population</b>				
Responders at 3 months	Yes	2 (13.33%) [1.66; 40.46]	8 (47.06%) [22.98; 72.19]	−33.73 [−63.16; 0.57]
Control n = 15; ETNS n = 17				0.0605
Responders at 6 months	Yes	0 (0.0%) [NE; NE]	10 (58.82%) [32.92; 81.56]	−58.82 [−81.77; −26.59]
Control n = 15; ETNS n = 17				<b>0.0003</b>
Responders at 12 months	Yes	0 (0.0%) [NE; NE]	10 (58.82%) [32.92; 81.56]	−58.82 [−81.77; −26.59]
Control n = 15; ETNS n = 17				<b>0.0003</b>

<sup>a</sup> Fisher exact test.

#### Survival analysis for time to response

Survival analysis for time to response between control and ETNS groups is shown in Fig. 2. The median of response in ETNS group is at 6 months, whereas in the control group the median cannot be estimated, since less than half of the patients responded; there were only 2 patients in the control group who were responders at 3 months, but not at 6 and 12 months.

In the ETNS group, the probability of being a responder is 6.816 times higher: OR (95% CI) 6.816 (1.52; 30.55), log rank test  $p = 0.0012$ .

#### Mood scales

There were no statistically significant differences between groups (ETNS and control) at any visit in BDI scores ( $p = 0.089$ , Table e-1).

There were no statistically significant differences between groups at any visit in HADS scores ( $p = 0.353$ , Table e-2), neither in its anxiety and depression subscales.

#### Quality of life (QOLIE-31) scale

There were statistically significant differences between groups ( $p = 0.024$ ). Patients who received ETNS had better quality of life at 6 and 12 months (Table e-3). Comparing ETNS vs. control, QOLIE-31 scores were 8.37 points higher at 6 months ( $p = 0.045$ ) and 14.02 points higher at 12 months ( $p = 0.008$ ).

#### Neuropsychological test

There were no statistically significant differences between ETNS and control groups in any neuropsychological subtests at 12 months (Table e-4).

#### Trigeminal nerve excitability: blink reflex

Blink reflex was studied in 9 patients in the ETNS group in order to observe changes in trigeminal nerve excitability. The objective of 10 patients could not be reached because one of them did not complete the 12-month follow-up. No statistically significant changes were observed in neurophysiological parameters ( $p$ -

**Table 3**  
Number of responders. Proportion difference by epileptogenic zone.

Variable	Type of epilepsy	Category	Control (N = 20) n (%) 95%CI	ETNS (N = 20) n (%) 95%CI	Control vs. ETNS Proportion difference [95%CI] p-value <sup>a</sup>
<b>ITT population (CMH p-value 0.0004)</b>					
Responders at 12 months	Frontal	Yes	0 (0.0%) [NE; NE]	5 (45.45%) [16.75; 76.62]	−45.45 [−80.37; 6.75]
Control n = 20; ETNS n = 20					0.1023
	Temporal	Yes	0 (0.0%) [NE; NE]	5 (55.56%) [21.20; 86.30]	−55.56 [−86.30; −13.72]
					<b>0.0037</b>
<b>PP population (CMH p-value 0.0006)</b>					
Responders at 12 months	Frontal	Yes	0 (0.0%) [NE; NE]	5 (62.50%) [24.49; 91.48]	−62.50 [−94.73; −4.74]
Control n = 15; ETNS n = 17					0.0754
	Temporal	Yes	0 (0.0%) [NE; NE]	5 (55.56%) [21.20; 86.30]	−55.56 [−86.30; −8.58]
					<b>0.0108</b>

<sup>a</sup> Fisher exact test.**Table 4**  
Number of seizures and percentage of seizure reduction. Median and median differences.

Number of seizures per month	Control (N = 20) [Median 95% CI]	ETNS (N = 20) [Median 95% CI]	Median difference (N = 40) [Median 95% CI]	p-value <sup>a</sup>
<b>ITT population</b>				
Median reduction, 3 months	0.00 [−26.67; 0.00]	−16.23 [−66.67; 0.00]	14.29% [0.00; 39.29]	<b>0.0272</b>
Control n = 20; ETNS n = 20				
Median reduction, 6 months	0.00 [0.00, 0.00]	−41.79% [−57.14, 0.00]	27.27% [0.00, 57.14]	<b>0.0203</b>
Control n = 20; ETNS n = 20				
Median reduction, 12 months	0.00 [−20.00, 0.00]	−43.50% [−66.67, −10.00]	32.00% [11.11; 60.26]	<b>0.0013</b>
Control n = 20; ETNS n = 20				

<sup>a</sup> Mann-Whitney test.

**Table 5**  
Number of seizures and percentage of seizure reduction. Median and median differences by epileptogenic zone. ITT population.

Type of epilepsy	Subjects (n)		Observed values Median (95%IC)		Treatment differences Median (95%CI)	p-value <sup>a</sup>
	Control	ETNS	Control	ETNS		
Number of seizures per month at 12 months						
Frontal	6	11	18.50 (10.00; 22.00)	18.00 (4.00; 25.00)	0.00 (-64.00; 16.00)	1.0000
Temporal	14	9	12.00 (8.00; 26.00)	4.00 (2.00; 17.00)	-7.00 (-16.00;-2.00)	<b>0.0380</b>

<sup>a</sup> Mann-Whitney test.

values > 0.05) in the blink reflex test suggesting an increase in trigeminal nerve excitability (Table e–5). We noticed that higher intensities were required to obtain adequate responses and appropriate R1, R2 and R2c curves. This was observed both in baseline and 12-month tests.

**Adverse events**

Sixteen of 40 patients (40%) had at least one treatment-emergent adverse event (TEAE). The rate of TEAEs was higher in the ETNS group (55% vs 25%). There was a total of 18 TEAEs reported. Regarding severity, 10/18 (55.6%) TEAEs were mild and 8/18 (44.4%), moderate. None was considered a serious adverse event.

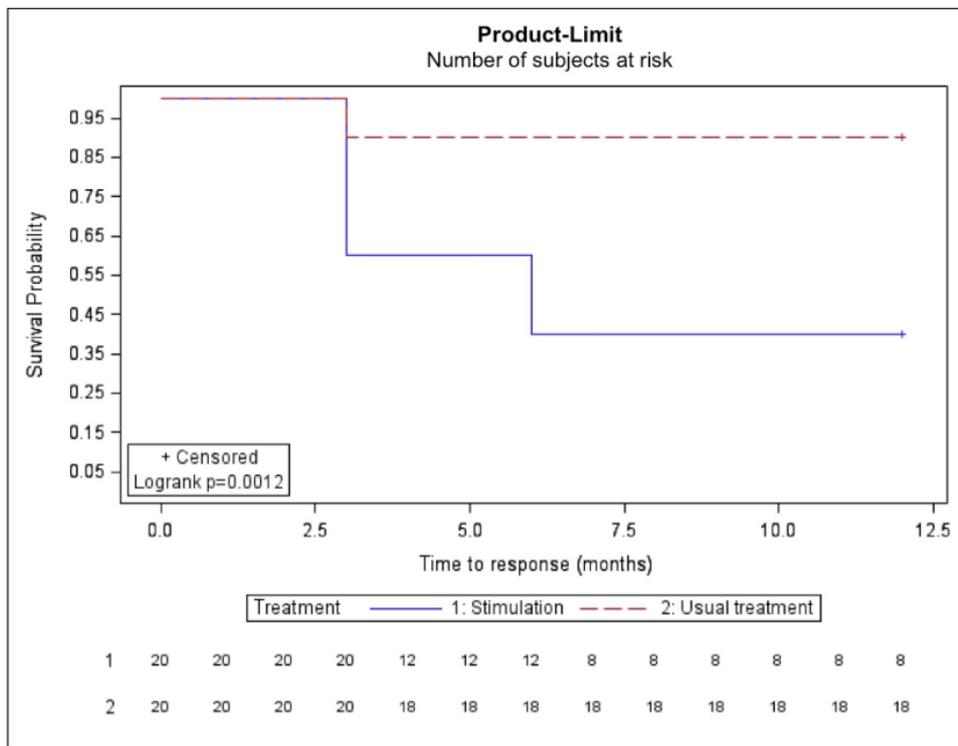
In the ETNS group, TEAEs occurred in 11 of 20 patients (55%). Forehead skin irritation was observed in 3 patients (15%), headache in 4 (20%) and anxiety in 2 (10%). These effects resolved spontaneously during follow-up or decreasing time or intensity of stimulation. Some patients managed skin irritation with moisturizing cream, and headache with acetaminophen or ibuprofen. One patient experienced a change in seizure pattern at 9 months, from

nocturnal to diurnal so she stopped using the stimulator. Nevertheless, the seizure pattern continued being diurnal despite having interrupted the stimulation. Another patient referred tiredness and also numbness of the upper extremities after one month that he attributed to stimulation, so he interrupted it.

In the control group, TEAEs occurred in 5 of 20 patients (25%). Two patients had an acute non-Q wave myocardial infarction during follow-up that required hospitalization. Other three patients experienced TEAEs related to their antiepileptic treatment: somnolence, blurred vision and dizziness. These events were not related to the study.

**Completion of the study**

In ITT population, 29 of 40 subjects (72.5%) completed the study according to the protocol. In PP population, 29 of 32 subjects (90.6%) completed the study according to the protocol. Causes for not completing the study were: major protocol violation (2 patients), lost to follow up (3), interruption of stimulation (4) and personal decision to abandon the study (2). A detailed description of patients lost to follow up per group is provided in Fig. 3.



**Fig. 2.** Time to response. Survival analysis using log-rank test.

**Discussion**

In the present study, ETNS was effective for the treatment of focal DRE. The percentage of responders was 50% at 6 and 12 months in ITT population (58.82% in PP population). The percentage of seizure reduction in ETNS group was 41.79% at 6 months and 43.50% at 12 months, with median relative differences compared to control group of 27.27% at 6 months and 32% at 12 months. These results were statistically significant. Considering the epileptogenic zone, both analyses (percentage of responders and percentage of seizure reduction) showed statistically significant differences between treatment groups (ETNS and control) at 12 months only in the temporal epilepsy subgroup, meaning that patients with temporal epilepsy are more likely to respond to ETNS than patients with frontal epilepsy.

The subjects used the device a minimum of 8 h per day. This was a shorter daily exposure than DeGiorgio's group in the first RCT of ETNS in DRE [8] (at least 12 h per day). Our study was longer in duration (12 months vs 18 weeks), so we needed a protocol that was patient friendly and improved long-term compliance. For this reason, we suggested the use of ETNS during night sleep hours, usually less than 12 h per day, and set the minimum stimulation time to 8 h. In fact, once the study began, most patients refused to wear the ETNS during the day, because they did not want the device to interfere with their routine. All patients except one used the device during night sleep hours. Median daily time of use of ETNS was 9 h (IQR 8–11). Yet, our study found differences with a much shorter daily exposure. This suggests that the exposure (dose) – response curve may reach a plateau, although the minimum effective number of hours per day of ETNS is still unknown and should be clarified in future studies. Moreover, the long-term use of

the device might be more relevant to the efficacy than the total daily exposure, as seen with other neurostimulation techniques like VNS.

ETNS improved quality of life, as measured by QOLIE-31 scale scores (Table e–3), but no effects on mood, as measured by HADS and BDI scores, were detected (Tables e–1 and e–2), although a sample size effect cannot be ruled out. Improvement in quality of life is possibly related to seizure reduction. The same applies to neuropsychological scores. Again, we were not able to detect relevant changes after 12 months of stimulation.

Finally, we could not demonstrate an increase of trigeminal nerve excitability related to long-term stimulation. The intake of multiple AEDs possibly interfered with trigeminal nerve excitability, because higher intensities were required to obtain adequate responses and appropriate R1, R2 and R2c curves in both baseline and 12-month blink reflex tests.

ETNS was well tolerated: 16 patients (40%) had at least one adverse event, whose intensity was considered mild in 55.6% and moderate in 44.4%. Most frequent TEAEs were skin irritation (15%), headache (20%) and anxiety (10%). There was a theoretical concern about modifying the properties of the trigeminal nerve as a consequence of the chronic stimulation. In fact, one of our exclusion criteria was a history of facial pain or trigeminal neuralgia. Nevertheless, we did not observe any changes in neurophysiologic parameters of the trigeminal nerve after long-term stimulation.

*Generalisability*

Patients in our study had a high seizure frequency (median 15, IQR 9–25). They had tried a median of 12.5 AEDs and were taking a median of 3 concomitant AEDs. All of them had been referred to the

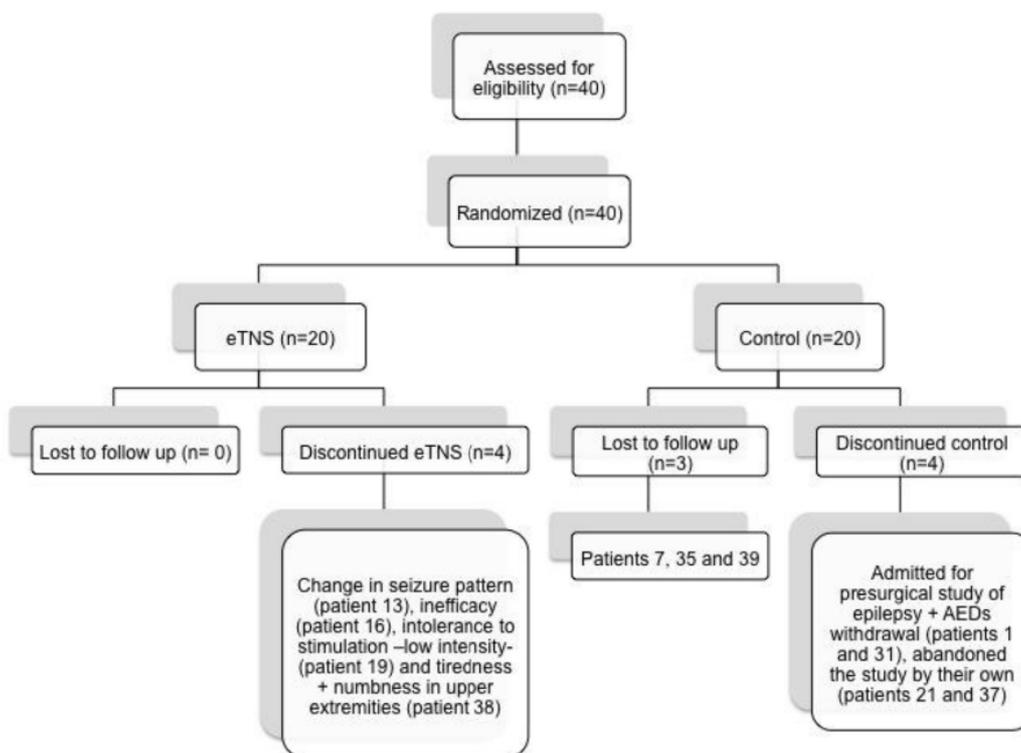


Fig. 3. Completion of the study.

epilepsy unit for presurgical evaluation and were not considered suitable for epilepsy surgery. Thus, our results can only be generalized to patients with focal DRE, but the fact that ETNS has proved being effective in such severe epilepsies suggests that it could be used also in less drug resistant patients. Future studies should explore the effect of ETNS in other less common types of focal epilepsy (parietal, occipital and insular) or even in generalized epilepsy.

Compared to previous studies [11], we found a higher percentage of responders at 12 months (50% vs. 36.8%). Our sample size, although small (40 patients), is similar to sample sizes used in previous studies [8,11], and in fact our population seems to be more drug resistant than the population in DeGiorgio's RCT [8]. For this reason, our 50% responder rate is clinically relevant in this very ill group of patients, especially given the fact that 0% of the control group responded.

We also analysed if the epileptogenic zone has an influence on the efficacy of ETNS, confirming that patients with temporal epilepsy seem to have a better response than patients with frontal epilepsy. Both types were equally represented in the ETNS group (11 frontal and 9 temporal), but not in the control group (6 frontal and 14 temporal), as shown in Table 1, because randomization was not stratified by type of epilepsy.

The mechanism of this better response to ETNS in temporal epilepsy remains unknown. In other modalities, such as DBS of the anterior nucleus of the thalamus, a better response is observed in bilateral temporal epilepsies (e. g. epilepsies of autoimmune origin), due to the participation of the anterior nucleus of the thalamus in the limbic circuit of Papez [12].

Nevertheless, the connections between trigeminal nuclei and the temporal lobes are not so evident. Trigeminal nuclei are connected with the thalamus, the nucleus of the solitary tract and the locus coeruleus.

In ETNS, we stimulate the supraorbital nerve bilaterally. The sensitive fibres of the ophthalmic branch of the trigeminal nerve have their end at the lower region of the spinal nucleus. The axons of these neurons cross the median plane and ascend as the trigeminal lemniscus to terminate in the ventral posteromedial nucleus of the thalamus. The axons of these cells now run through the internal capsule to the postcentral gyrus in the parietal lobe, and through the inferior thalamic radiation in the temporal lobe.

The most important nucleus connected with trigeminal nuclei is the locus coeruleus [13], located in front of the trigeminal accessory nucleus, in the pons triangle of the fourth ventricle floor. There are projections to both the dorsal and ventral hippocampus originated from the dorsal segment of the nucleus. This is probably the most evident connection with the temporal lobe.

In conclusion, the better response to ETNS in temporal lobe epilepsy has to be confirmed in future studies.

Our rate of adverse events is similar to previous studies [8], although we found a higher frequency of headache (20% vs. 4%) and anxiety (10% vs. 4%), without any other new concerns. Considering that one of our patients had a change in seizure pattern from nocturnal to diurnal, future research should clarify whether ETNS has the ability to modify seizure pattern, although clinical experience suggests that this effect may be seen either spontaneously or temporally related to the intake of a new antiepileptic drug.

Unlike previously published studies [8,14], we did not observe an improvement in mood associated to the use of ETNS. Nevertheless, there was a tendency to deterioration in the control group and improvement in the ETNS group (Table e–1), which is in line with the results observed in previous studies [8,14]. Contrarily, there was not a similar tendency in HADS scale scores.

In our study, BDI score at baseline (ETNS 14.5, control 11.6) was slightly inferior to that found in DeGiorgio's study [8] (ETNS 16.7,

control 12.0) in both groups, but in our ETNS group the reduction seen in BDI score after ETNS treatment is less than DeGiorgio's (–3.39 vs. –8.13). Possibly we did not reach statistical significance because our patients were less depressed at baseline and their improvement was smaller. On the contrary, the patients in our control group experienced a worsening in BDI score (+6.11), whereas in DeGiorgio's control group, they experienced an amelioration (–3.95). This difference could be explained by the fact that in the study of DeGiorgio, the control group was an active control group. Hence, a positive effect of low-intensity stimulation (2 Hz) cannot be ruled out.

In the pilot study of Cook [14], evaluating the effect of ETNS in eleven adults with major depressive disorder after 8 weeks of treatment, symptoms of depression improved significantly, whether assessed with clinician- or self-rated scales ( $p < 0.01$ ), including BDI, as did quality of life. Again, patients included in this study were more depressed at baseline (BDI 27.9) than ours.

No significant changes in neuropsychological function were observed after 12 months of stimulation. Again, the direction of change showed deterioration in the control group in the majority of measures, while the ETNS group showed improvement in the majority of measures, a pattern suggesting that sample size could have obscured the effects.

In studies performed in other conditions, ETNS has shown to improve attention. McGough et al. [15] randomized 62 children 8–12 years old with a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity syndrome (ADHD), to 4 weeks of nightly treatment with active or sham ETNS, followed by 1 week without intervention. Assessments included weekly clinician-administered ADHD Rating Scales (ADHD-RS) and Clinical Global Impression (CGI) scales. A slightly more than half of those receiving therapy had clinically meaningful improvement in ADHD symptoms. In our study, the parameters included in the neuropsychological test (Table e–4) evaluated changes in different areas of cognition. Although some patients and their families had the clinical impression of an improvement of attention with ETNS, no significant differences were found in the subtests evaluating attention (e.g. digit span). This could be explained by the fact that epilepsy and ADHD are different pathologies and deserves further investigation in future studies.

Finally, an improvement in quality of life was observed in patients treated with ETNS (57.77 vs. 43.76 at 12 months) compared to control. Probably the improvement of quality of life is mainly related to the remarkable reduction in seizure frequency. It was not possible to evaluate whether the quality of life was dependent of the response due to the absence of responders at 12 months in the control group.

#### Limitations

This is an open study. Double blind was not possible because the only ETNS device available on the market allows regulating the intensity but not the frequency of the stimulation. Therefore, we could not have a completely active control group. In the case of having an active control group, we would not know if a low-intensity stimulation is really ineffective. In a previous RCT [8], the authors could not rule out a positive effect of a presumably ineffective low-intensity stimulation (ETNS 2 Hz), which was used in the active control group. Thus, the lack of blinding could have inflated our results.

Despite having recruited 40 patients, which was considered to have enough statistical power, this is a small sample size if compared to other neurostimulation studies such as the ones performed with VNS or DBS of the anterior nucleus of the thalamus. Larger study populations are needed in future research.

Randomization was not stratified by type of epilepsy (frontal or temporal). Thus, both types were equally represented in the ETNS group, but not in the control group. The primary outcome was the percentage of responders, so in this analysis we explored the interaction between treatment and type of epilepsy, which is statistically significant, meaning that treatments (control vs. ETNS) have a different behaviour in the group of frontal epilepsy compared to temporal epilepsy. For this reason, the main variable was also analysed by type of epilepsy.

However, we believe our study provides interesting information due to the homogeneous patient population, the long-term follow-up and the concomitant neuropsychological and psychiatric tests performed. It may set the pathway for further studies in the future including larger patient populations.

## Conclusions

ETNS is an effective therapy for DRE, because it can considerably reduce seizure frequency and is not associated with serious side effects, in addition to being non-invasive and reversible. Future studies with larger populations may position ETNS in relation with other modalities of neurostimulation for epilepsy.

## Study funding

The Sanitary Research Fund of the Carlos III Institute of Health (Spain) supported this study (PI13/00509).

## Declaration of competing interest

We used the Monarch ETNS system by NeuroSigma because it is the only external trigeminal nerve stimulation device available on the market.

Preliminary data from this study were previously presented at the Annual Meeting of the European Academy of Neurology in Amsterdam (2017) and also in the Annual Meeting of the Spanish Society of Epilepsy (SEEP) in Madrid (2017).

All authors report no disclosures.

## CRediT authorship contribution statement

**Francisco Gil-López:** Conceptualization, Validation, Formal analysis, Investigation, Resources, Writing - original draft, Writing - review & editing, Visualization, Project administration. **Teresa Boget:** Methodology, Validation, Investigation, Writing - review & editing, Visualization, Supervision. **Isabel Manzanares:** Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Antonio Donaire:** Investigation, Resources, Writing - review & editing, Supervision. **Estefanía Conde-Blanco:** Investigation, Resources, Writing - review & editing. **Eva Baillés:** Validation, Investigation, Writing - review & editing, Visualization, Supervision. **Luis Pintor:** Investigation, Writing - review & editing, Supervision. **Xavier Setoain:** Writing - review & editing. **Núria Bargalló:** Writing - review & editing. **Judith Navarro:** Validation, Investigation, Writing - review & editing. **Jordi Casanova:** Validation, Investigation, Writing - review & editing, Supervision. **Josep Valls:** Methodology, Validation, Writing - review & editing, Visualization, Supervision. **Pedro Roldán:** Writing - review & editing. **Jordi Rumia:** Writing - review & editing. **Georgina Casanovas:** Software, Formal analysis, Writing

- review & editing, Visualization, Supervision. **Gema Domenech:** Software, Formal analysis, Writing - review & editing, Visualization, Supervision. **Ferrán Torres:** Methodology, Software, Formal analysis, Writing - review & editing, Visualization. **Mar Carreno:** Conceptualization, Methodology, Investigation, Resources, Writing - review & editing, Visualization, Supervision, Project administration, Funding acquisition.

## Acknowledgments

The authors would like to thank the patients and their caregivers for their contribution.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.06.005>.

## References

- [1] Kwan Patrick, Schachter Steven C, Brodie Martin J. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 8 September 2011;365(10). <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004418>. 919–26.
- [2] Englot Dario J, Chang Edward F, Auguste Kurtis I. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg* December 2011;115(6):1248–55. <https://doi.org/10.3171/2011.7.JNS11977>.
- [3] Tecoma Evelyn S, Iragui Vicente J. Vagus nerve stimulation use and effect in epilepsy: what have we learned?. *Epilepsy Behav: E&B* February 2006;8(1). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.09.006>. 127–36.
- [4] Caos CA, de Sousa Buck H, Lindsey CJ. Neuronal connections of the paratrigeminal nucleus: a topographic analysis of neurons projecting to bulbar, pontine and thalamic nuclei related to cardiovascular, respiratory and sensory functions. *Auton Neurosci: Basic Clin.* 10 December 2001;94(1–2):14–24.
- [5] Grzanna R, Chee WK, Akeyson EW. Noradrenergic projections to brainstem nuclei: evidence for differential projections from noradrenergic subgroups. *J Comp Neurol* 1 September 1987;263(1):76–91. <https://doi.org/10.1002/cne.902630107>.
- [6] Krout Karl E, Belzer Rebecca E, Loewy Arthur D. Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol* 17 June 2002;448(1):53–101. <https://doi.org/10.1002/cne.10236>.
- [7] Faselow EE, Reid AP, Nicoletis MA. Reduction of pentylenetetrazole-induced seizure activity in awake rats by seizure-triggered trigeminal nerve stimulation. *J Neurosci: Off J Soc Neurosci* 1 November 2000;20(21):8160–8.
- [8] DeGiorgio Christopher M, et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology* 26 February 2013;80(9). <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318285c11a>. 786–91.
- [9] Pop Juliana, et al. Acute and long-term safety of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav: E&B* November 2011;22(3). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.06.024>. 574–76.
- [10] DeGiorgio Christopher M, et al. Pilot study of trigeminal nerve stimulation (TNS) for epilepsy: a proof-of-concept trial. *Epilepsia* July 2006;47(7). <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00594.x>. 1213–15.
- [11] Soss Jason, et al. A prospective long-term study of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav: E&B* January 2015;42: 44–7. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.10.029>.
- [12] Fisher Robert, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy: deep brain stimulation of anterior thalamus for epilepsy. *Epilepsia* May 2010;51(5):899–908. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x>.
- [13] Loughlin SE, Foote SL, Bloom FE. Efferent projections of nucleus locus coeruleus: topographic organization of cells of origin demonstrated by three-dimensional reconstruction. *Neuroscience* June 1986;18(2):291–306.
- [14] Cook Ian A, et al. Trigeminal nerve stimulation in major depressive disorder: acute outcomes in an open pilot study. *Epilepsy Behav* August 2013;28(2). <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.05.008>. 221–26.
- [15] McGough James J, et al. Double-blind, sham-controlled, pilot study of trigeminal nerve stimulation for attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* April 2019;58(4):403–11. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.11.013>. e3.



## 9 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En torno al 70% de los pacientes con epilepsia se controlan con tratamiento farmacológico. No obstante, un 30% de los pacientes seguirán presentando crisis a pesar de los FAEs disponibles. Este subgrupo de pacientes con una epilepsia no controlada tiene más riesgo de exclusión social y laboral, comorbilidad psiquiátrica, accidentes y muerte prematura, así como una peor calidad de vida <sup>228</sup>. Por este motivo, es importante definir cuándo un paciente es refractario a los fármacos antiepilépticos, ya que se puede beneficiar de otros tratamientos que no son necesariamente farmacológicos.

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) define como epilepsia refractaria a fármacos antiepilépticos o farmacorresistente a aquella en la que ha fracasado el ensayo terapéutico con dos FAEs, en monoterapia o en combinación, que han sido bien tolerados y adecuadamente seleccionados y empleados, para conseguir una libertad de crisis mantenida en el tiempo. Cuando fallan dos FAEs, la posibilidad de una respuesta completa con nuevos intentos terapéuticos se reduce sustancialmente. Se define como libertad de crisis a la ausencia de cualquier tipo de crisis (también auras), durante un periodo de tiempo que debe ser superior a tres veces el intervalo de tiempo más largo entre crisis que el paciente tuvo en el año previo al inicio del nuevo tratamiento o superior a los 12 meses desde que se inició el nuevo tratamiento, eligiendo el intervalo de tiempo que sea mayor.

Son múltiples los factores que tienen un valor pronóstico en el desarrollo de una epilepsia refractaria a fármacos y que cuando son identificados nos deben hacer pensar que existe un mayor riesgo de que ese paciente desarrolle una epilepsia de difícil control. Los principales son la etiología de la epilepsia, el síndrome epiléptico, las características de las crisis (por ejemplo, una frecuencia elevada de crisis antes del inicio del tratamiento, la demora hasta el control inicial de las crisis, las crisis en acúmulos y el estado epiléptico, las crisis tónicas, atónicas y las ausencias atípicas), la discapacidad intelectual, una exploración neurológica anormal, la presencia de una lesión epileptogénica en la RM cerebral y la historia farmacológica (por ejemplo, el fallo de varios FAEs correctamente empleados).

La farmacorresistencia no es necesariamente evidente desde el principio, especialmente cuando se trata de una epilepsia focal. La respuesta al tratamiento

farmacológico es dinámica, y existen distintos patrones evolutivos. El paciente podría presentar una respuesta inicial mantenida en el tiempo o con una evolución posterior a farmacorresistencia. También podría darse una respuesta intermitente con períodos de tiempo de diferente duración en los que pueda existir una recurrencia de las crisis. En el peor de los escenarios, podría existir farmacorresistencia desde el principio.

Antes de diagnosticar a un paciente de epilepsia refractaria, se debe descartar que realmente presente una pseudorresistencia. Este concepto hace referencia a la persistencia de las crisis o episodios paroxísticos debido a un diagnóstico y/o un manejo terapéutico inadecuado. Entre las causas más frecuentes de pseudorresistencia a fármacos se hallan:

- Diagnóstico equivocado: el paciente presenta otro tipo de evento paroxístico, como síncope, crisis no epilépticas psicógenas, trastornos del movimiento o parasomnias.
- Clasificación errónea del tipo de epilepsia: pacientes con epilepsias generalizadas que son diagnosticados de focales o viceversa, lo que conlleva una selección inadecuada del fármaco.
- Clasificación errónea del tipo de crisis: también podría implicar una selección inadecuada de los fármacos.
- Utilización de dosis de fármacos inadecuadas: dosis guiadas por los niveles terapéuticos pueden ser inadecuadas e insuficientes. Dosis elevadas pueden favorecer efectos adversos.
- Estilo de vida inapropiado: privación de sueño, enfermedades intercurrentes, consumo de alcohol y tóxicos o falta de adherencia al tratamiento antiepiléptico.

La respuesta al tratamiento farmacológico en la última década, aun cuando se han incorporado más de 10 FAEs nuevos, no se ha visto modificada sustancialmente con respecto a años previos en los que no existían tantos fármacos. En pacientes con epilepsia de reciente comienzo que son seguidos durante décadas, en torno a un 64% estarán libres de crisis en el último año de seguimiento. Aproximadamente la mitad de los pacientes se controla con un primer FAE. No obstante, si el primer FAE falla, un segundo FAE tan sólo rescata a un 11,6% de los pacientes, cayendo la probabilidad de

libertad de crisis al 4,1% con un tercer FAE. A partir de ahí, la probabilidad de libertad de crisis con cada nuevo FAE es del 1%.

En pacientes con epilepsia refractaria establecida, los cambios secuenciales en el tratamiento con FAEs pueden lograr el control de las crisis en un subgrupo de pacientes. No obstante, el tiempo hasta alcanzar un período prolongado de remisión no necesariamente es inmediato y puede llevar varios años de cambios secuenciales de tratamiento. Además, la remisión no siempre se mantiene en el tiempo. En adultos con epilepsia refractaria de larga duración, alrededor de un 3-5% de pacientes al año conseguirán un período libre de crisis superior al año durante el período de seguimiento. Aunque muchos de ellos tendrán recaídas (70-80%), la frecuencia o intensidad de las crisis durante dicho período puede ser muy inferior al del previo.

Por ello, en los pacientes con epilepsia refractaria crónica donde no existen opciones de tratamiento quirúrgico debe intentarse tratamiento con diferentes FAEs, empleando una politerapia racional. Sin embargo, sigue sin conocerse qué fármacos son los mejores para ciertos tipos de crisis, como las crisis de ausencia o las crisis mioclónicas, o para ciertos tipos de epilepsias, ya que muy pocos ensayos clínicos aleatorizados han comparado directamente múltiples tratamientos activos en un único ensayo <sup>117</sup>. Además, algunos tipos de crisis, como las mioclónicas, disponen de menos opciones terapéuticas en comparación con las crisis focales, para las cuales hay una gran cantidad de fármacos. También, como tratamiento complementario a los fármacos, se deberían utilizar técnicas de neuroestimulación, preferiblemente no invasivas.

Los pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria deben ser evaluados por un epileptólogo en una unidad de epilepsia. Se deberá definir el síndrome epiléptico que tiene el paciente, evaluar los factores pronósticos, evaluar si se trata de un síndrome quirúrgico y también las consecuencias de la epilepsia en el paciente. Se valorará realizar una RM cerebral con un protocolo específico de epilepsia, una monitorización vídeo-electroencefalográfica y un estudio neuropsicológico. El tratamiento farmacológico se deberá ajustar en función del tipo de crisis y epilepsia que presente el paciente. La clasificación diagnóstica más útil para la selección de los fármacos antiepilépticos se base en el tipo de crisis <sup>117</sup>. También se deben tener en cuenta las características clínicas y la comorbilidad que pueda presentar el paciente. Se debe considerar la cirugía en

pacientes con síndromes quirúrgicos y una epilepsia grave. En el caso de que los pacientes no sean buenos candidatos a cirugía o presenten un riesgo quirúrgico elevado, se deben considerar tratamientos paliativos o ensayos clínicos.

El efecto de los fármacos antiepilépticos en la supresión de las crisis epilépticas está relacionado con la acción sobre diferentes dianas, con el objetivo de disminuir la excitabilidad neuronal y la hipersincronía de los circuitos cerebrales.

La politerapia racional hace referencia a la combinación de varios FAEs con el objetivo de potenciar su eficacia, siendo la eficacia de la combinación superior a la esperada por la suma individual de la eficacia de cada fármaco (supraaditiva). De esta manera se busca optimizar la potencia del tratamiento anticrisis <sup>38</sup>. No obstante, al igual que se puede sumar o multiplicar la eficacia, también ocurre lo mismo con los efectos adversos, por lo que se deben sopesar ambos aspectos. El mejor escenario clínico que se pueda dar al combinar dos FAEs es que resulte en una eficacia supraaditiva con menos efectos adversos que cada FAE por separado. De esta manera se potencia la eficacia y disminuyen los efectos adversos. El peor escenario clínico sería una eficacia sin cambios o incluso empeoramiento con más efectos adversos que cada FAE por separado.

El diseño de los ensayos clínicos actuales es válido para demostrar que el FAE añadido es superior al placebo, pero no demuestran necesariamente que exista un sinergismo real. No obstante, de forma indirecta, algunos estudios muestran que determinadas combinaciones pueden ser superiores a otras. Los pacientes tratados con combinaciones de FAEs con diferente mecanismo de acción tienen más probabilidades de mantener el tratamiento en el tiempo y de usar menos recursos sanitarios. De las combinaciones posibles, la asociación de ácido valproico con lamotrigina es la que más se acerca al concepto de politerapia racional.

Las combinaciones para realizar con los distintos FAEs se deberían guiar por las siguientes directrices:

- Emplear combinaciones de FAEs que sean apropiados para el síndrome epiléptico que se está tratando. Evitar FAEs que puedan empeorar algunos tipos de crisis epilépticas en aquellos síndromes que tengan varios tipos de crisis.

- Emplear FAEs que se complementen y que cubran todos los tipos de crisis que tenga el paciente, por ejemplo, un FAE que cubra las crisis generalizadas tónico-clónicas y otro las crisis mioclónicas.
- Emplear FAEs con diferente mecanismo de acción. El riesgo de toxicidad es mayor cuando se emplean FAEs con el mismo mecanismo de acción.
- Evitar combinar FAEs que tengan un perfil de efectos adversos similar, ya que aumentaría el riesgo de toxicidad. Por ejemplo, si los dos FAEs son sedantes, aumentaría la somnolencia del paciente.
- Buscar combinaciones de FAEs con un perfil de efectos adversos contrapuesto. Por ejemplo, si un paciente toma ácido valproico, buscar otro FAE que disminuya el peso.
- Emplear el número mínimo de FAEs posibles. Combinaciones de más de tres FAEs no suelen mejorar el control de la epilepsia y aumentan sustancialmente los efectos adversos.
- Ajustar la dosis total en función de los FAEs que asociemos: dosis altas no suelen ser superiores a dosis medias o bajas.
- Elegir los FAEs de acuerdo con las características del paciente y de otros fármacos que pudiera estar tomando para otras patologías.
- Tener en cuenta las posibles interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los diferentes FAEs. Las interacciones farmacocinéticas tienen una repercusión directa sobre la concentración plasmática de los FAEs en el individuo (son medibles mediante los niveles séricos en los FAEs más antiguos) y se deben al efecto/interacción que tiene un FAE sobre otro en su absorción, metabolismo y/o eliminación. Las interacciones farmacodinámicas se deben al efecto que tiene un FAE sobre otro a nivel celular, en la diana donde ejercen su mecanismo de acción. No son medibles y, por lo tanto, no dependen de los niveles séricos de los FAEs. En teoría justificarían la combinación de los FAEs basándose en el mecanismo de acción, dentro de una posible politerapia racional. Cuando se combinan dos FAEs con el mismo mecanismo de acción, es más probable tener efectos adversos incluso con niveles de los FAEs en rango o infraterapéuticos.

En los pacientes con epilepsia refractaria que no son candidatos a una cirugía resectiva, además de la politerapia racional y la selección de FAEs guiada por tipología de crisis, se puede recurrir a procedimientos de cirugía paliativa o a técnicas de neuroestimulación. Es importante ofrecer al paciente la combinación de estas estrategias terapéuticas de forma precoz, con el fin de optimizar el control de su epilepsia y de minimizar los efectos adversos farmacológicos, ya que la eficacia añadida que puede aportar un tratamiento de neuroestimulación puede evitar la utilización de dosis elevadas de FAEs y contribuir a aliviar la carga medicamentosa del paciente.

Las técnicas de neuroestimulación constituyen una opción muy prometedora para los pacientes con epilepsia refractaria. Algunas terapias, como la estimulación del nervio vago (VNS) y la estimulación cerebral profunda (DBS), son invasivas, caras y consideradas paliativas, con una tasa de respuesta alrededor del 50% <sup>250</sup>. La VNS también está aprobada para el tratamiento de la depresión y ha demostrado mejorar el estado de ánimo y el nivel de alerta en pacientes con epilepsia <sup>251</sup>. Como desventaja, estas técnicas son invasivas (especialmente la DBS) y no completamente reversibles, ya que en el caso de malfuncionamiento hay partes del sistema implantado que no se pueden retirar por completo (VNS).

Existe un espectro rápidamente creciente de abordajes neuromoduladores para el tratamiento de la epilepsia focal refractaria, usando diferentes regiones de estimulación, parámetros de estimulación y tiempos de intervención <sup>120</sup>. Existe evidencia de Clase I para la eficacia terapéutica del VNS, el RNS y el DBS-ANT. Las terapias transcutáneas no se han sometido todavía a ensayos clínicos con la potencia estadística suficiente o poblaciones de pacientes extensas para proporcionar evidencia sólida de su eficacia.

Las técnicas de neuromodulación actuales no se pueden comparar con la cirugía resectiva de la epilepsia en términos de control de crisis, y por ello deben ser consideradas como un tratamiento complementario y no alternativo a la cirugía resectiva en pacientes con epilepsia focal refractaria <sup>144</sup>. La falta de efectos adversos sistémicos, interacciones farmacocinéticas, problemas de cumplimiento (adherencia terapéutica), teratogenicidad, y el potencial para una intervención inmediata durante el transcurso de una crisis, representan ventajas significativas de las técnicas de neuroestimulación sobre la adición de otro fármaco antiepiléptico. La

neuroestimulación también puede ofrecer ventajas en términos de tolerabilidad cognitiva, tal y como se demostró para la VNS y la RNS.

No hay datos prospectivos que comparen la eficacia de las técnicas neuromoduladoras disponibles. La selección racional de pacientes es difícil. Las razones para elegir el VNS incluyen una zona de inicio ictal desconocida, depresión comórbida, o una susceptibilidad a los efectos adversos cognitivos de los fármacos antiepilépticos. Los pacientes con taquicardia ictal pueden ser candidatos al VNS de circuito cerrado. La DBS-ANT puede ser particularmente efectiva en pacientes cuya zona de inicio ictal sean las áreas diana límbicas y frontales mesiales de las neuronas del núcleo anterior del tálamo, y en pacientes en los cuales el ANT es un nodo relevante para la propagación de las crisis. El RNS puede ser de particular interés si la zona de inicio ictal es conocida pero la cirugía resectiva no es una opción, por ejemplo, porque las crisis se originan en córtex elocuente como áreas del lenguaje o hipocampos funcionales. Tanto la DBS-ANT como el RNS se han demostrado efectivas en pacientes que no habían respondido previamente a la VNS. La eficacia de la neuroestimulación necesita mejorarse, mediante la optimización de la selección de pacientes, del posicionamiento de electrodos, de la elección de los parámetros de estimulación y mediante nuevos abordajes de modulación del foco y la red epilépticos. Es esencial que existan registros independientes de las compañías que tienen intereses financieros en los dispositivos o tratamientos de estimulación.

Las técnicas no invasivas, transcutáneas y transcraneales, pueden bajar el umbral para un uso precoz de las terapias de neuromodulación, siempre y cuando demuestren una eficacia equiparable a la de las técnicas invasivas.

En la presente memoria de tesis doctoral, la línea de trabajo que se ha seguido es la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para la epilepsia refractaria. Esta idea surgió de la necesidad de mejorar el control de la epilepsia y otros aspectos de la vida de los pacientes con epilepsia refractaria, especialmente aquellos que no se pueden beneficiar de un tratamiento quirúrgico. Así, se incluyeron dos trabajos originales: un estudio retrospectivo en el que se eligió un fármaco antiepiléptico (el perampánol) guiado por el tipo de crisis que presentaban los pacientes (crisis mioclónicas), por su eficacia percibida sobre estas, y un ensayo clínico aleatorizado abierto utilizando una técnica de neuroestimulación no invasiva (la estimulación trigeminal externa).

En el primer trabajo de esta tesis se presenta un estudio retrospectivo que evaluó la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento adyuvante con perampanel en pacientes con crisis mioclónicas refractarias. Estos pacientes no eran candidatos a una cirugía resectiva de la epilepsia. Las crisis mioclónicas ocurren en una variedad de síndromes epilépticos, desde la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ), en la que las crisis suelen ser relativamente fáciles de manejar, hasta síndromes más graves como el síndrome de Dravet o las epilepsias mioclónicas progresivas como la enfermedad de Lafora. Las enfermedades con crisis mioclónicas graves son extremadamente debilitantes, ya que tanto las crisis mioclónicas como las crisis generalizadas tónico-clónicas suelen persistir a pesar del tratamiento con múltiples FAEs. Por ejemplo, en la enfermedad de Lafora, las crisis se convierten rápidamente en intratables, y es frecuente el estado epiléptico. Las alteraciones del estado de ánimo aparecen precozmente en la enfermedad, mientras que el deterioro cognitivo y la demencia ocurren en fases más avanzadas, acompañados de disartria y ataxia. Los pacientes terminan completamente discapacitados por mioclonías continuas.

En el síndrome de Lance-Adams, producido por un daño cerebral postanóxico típicamente tras una parada cardíaca, los pacientes sufren mioclonías postanóxicas. Estas pueden tener una naturaleza epiléptica, pero también pueden tener un origen no epiléptico, como las mioclonías de acción, que ocurren por un fenómeno cerebeloso. El tratamiento de ambos tipos de mioclonías son los fármacos antiepilépticos. En algunos casos, las mioclonías postanóxicas pueden llegar a ser farmacorresistentes, prácticamente continuas, politópicas e inducidas por estímulos sensitivos, con lo que imposibilitan la marcha de los pacientes, que se ven obligados a utilizar una silla de ruedas <sup>229</sup>.

Las opciones terapéuticas para las crisis mioclónicas son limitadas, y algunos FAEs pueden incluso empeorar la frecuencia de estas, por ejemplo, los bloqueantes de canales de sodio como la carbamazepina o la fenitoína.

El perampanel es un antagonista no competitivo selectivo del receptor ionotrópico AMPA del glutamato, el cual media la mayoría de la transmisión excitatoria glutamatérgica rápida en el cerebro <sup>230</sup>. Su uso está aprobado para el tratamiento adyuvante de las crisis focales con o sin generalización secundaria, en base a tres ensayos clínicos fase III <sup>231-234</sup>, y para las crisis primariamente generalizadas tónico-

clónicas en pacientes con epilepsia generalizada idiopática, en base a un ensayo clínico fase III que aleatorizó 164 pacientes a perampanel o placebo <sup>235</sup>. En este último estudio, la población incluyó 65 pacientes que tenían crisis mioclónicas en el contexto de una epilepsia generalizada idiopática. Aunque el perampanel no se asoció con un empeoramiento de las crisis mioclónicas, no hubo evidencia de mejoría en la frecuencia de crisis o la tasa de respondedores comparado con el placebo <sup>235,236</sup>.

Recientemente, dos reportes de casos <sup>237,238</sup> y una serie de casos <sup>239</sup> han descrito resultados positivos con perampanel adyuvante en la enfermedad de Lafora. También hubo dos reportes de casos positivos en estado epiléptico mioclónico postanóxico <sup>229,240</sup> y una serie de casos de 12 pacientes con enfermedad de Univerricht-Lundborg <sup>241</sup>.

Basándose en esta experiencia preliminar, y debido a las opciones limitadas de tratamiento, algunos epileptólogos españoles empezaron a prescribir perampanel a los pacientes con crisis mioclónicas farmacorresistentes. Este trabajo recogió de manera retrospectiva sus experiencias. De hecho, es el primer estudio que evaluó el uso del perampanel en múltiples centros de epilepsia como tratamiento adyuvante en pacientes con crisis mioclónicas refractarias. En el estudio se incluyeron de manera retrospectiva 31 pacientes, de los cuales 23 completaron seguimiento a 6 meses. Se realizaron dos análisis: un análisis principal con toda la población de pacientes (n=31) y un análisis de sensibilidad con aquellos que habían completado 6 meses de seguimiento (n=23).

En el segundo trabajo de esta tesis doctoral se presentan los resultados de un ensayo clínico aleatorizado abierto que evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo de la estimulación trigeminal externa en pacientes con epilepsia focal refractaria. Estos pacientes tampoco eran candidatos a una cirugía resectiva de la epilepsia.

La estimulación del nervio trigémino es una terapia de neuroestimulación no invasiva novedosa que se puede llevar a cabo externamente con electrodos cutáneos adhesivos, de forma bilateral y con bajo coste.

En estudios previos <sup>224-227</sup> se observó un efecto positivo de la estimulación trigeminal externa (ETNS) en el tratamiento de la epilepsia focal refractaria. Sin embargo, estos resultados no han sido replicados por otros grupos de investigación, por lo que la ETNS no está todavía integrada en la práctica clínica habitual y, en consecuencia, no es un

tratamiento financiado en nuestro país como sí ocurre con la VNS o la DBS. Tampoco se conoce si algunos tipos específicos de epilepsia pueden responder mejor a este tratamiento de neuroestimulación y, por lo tanto, podrían obtener un mayor beneficio terapéutico.

En nuestra población de adolescentes y adultos con crisis mioclónicas altamente refractarias, el perampanel adyuvante redujo significativamente la frecuencia de crisis mioclónicas y crisis generalizadas tónico-clónicas. La tasa de respondedores superó el 50% a los 3 meses para las crisis mioclónicas, lo cual es un hallazgo clínicamente relevante para este tipo de crisis. Se vieron mejorías significativas en todo el espectro desde las crisis más benignas asociadas con la EMJ hasta las crisis más graves asociadas con las enfermedades mitocondriales y las epilepsias mioclónicas progresivas. También resultó alentador observar libertad de crisis mioclónicas en 32,3% de los pacientes (43,5% en el análisis de sensibilidad) a los 6 meses. La respuesta de las crisis generalizadas tónico-clónicas al perampanel adyuvante también fue significativa: 76,5% y 52,9% de los pacientes fueron respondedores a los 3 y los 6 meses, y un 47,1% estaban libres de CGTC a los 6 meses.

Estos hallazgos son particularmente notables dado que estos pacientes experimentaban crisis mioclónicas y CGTC a pesar de recibir hasta 3 FAEs de tratamiento, que comúnmente ya incluían aquellos recomendados para el tratamiento de este tipo de crisis (levetiracetam, valproato, benzodiazepinas como el clobazam, y zonisamida). Esto era indicativo de una epilepsia más refractaria.

Las mejorías en la frecuencia de crisis conllevaron mejorías significativas de la situación clínica y la capacidad para realizar tareas diarias en aproximadamente un tercio de los pacientes, que ganaron autonomía y fueron capaces de comer sin ayuda, caminar y encargarse de su higiene personal.

En el estudio de la neuroestimulación, la ETNS fue efectiva para el tratamiento de la epilepsia focal refractaria. Los pacientes tenían una alta frecuencia de crisis basal (mediana de 15 crisis al mes, IQR 9-25). Habían probado una mediana de 12,5 FAEs y estaban tomando una mediana de 3 FAEs concomitantes. El porcentaje de respondedores fue del 50% a los 6 y 12 meses en la población por intención de tratar –

ITT - (58,8% en la población por protocolo – PP -). El porcentaje de reducción de crisis en el grupo de ETNS fue del 41,8% a los 6 meses y 43,5% a los 12 meses, con diferencias medianas relativas comparadas con el grupo control de 27,3% a los 6 meses y 32% a los 12 meses. Estos resultados fueron estadísticamente significativos. Considerando la zona epileptógena, ambos análisis (porcentaje de respondedores y porcentaje de reducción de crisis) mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (ETNS y control) a los 12 meses sólo en el subgrupo de epilepsia temporal, lo que significa que los pacientes con epilepsia temporal responden probablemente mejor a la ETNS que los pacientes con epilepsia frontal.

Los sujetos utilizaron el dispositivo un mínimo de 8 horas por día. Esto fue una exposición diaria más corta que la utilizada en el primer ensayo clínico de ETNS en epilepsia focal refractaria <sup>224</sup>, de al menos 12 horas por día. Nuestro estudio tuvo una duración más larga (12 meses vs 18 semanas), por lo que necesitábamos un protocolo fácil de aplicar para los pacientes y que mejorase el cumplimiento a largo plazo. Por esta razón, sugerimos el uso de la ETNS durante las horas de sueño nocturno y fijamos el tiempo mínimo de estimulación en 8 horas. De hecho, una vez iniciado el estudio, muchos pacientes rechazaron utilizar el dispositivo durante el día, ya que no querían que interfiriese con su rutina. Todos los pacientes, excepto uno, utilizaron el dispositivo durante las horas de sueño nocturno.

La mediana de tiempo diario de uso de la ETNS fue de 9 horas (IQR 8-11). Aun así, nuestro estudio encontró diferencias con una exposición diaria más corta que la utilizada en el primer ensayo clínico. Esto sugiere que la curva exposición (“dosis”) – respuesta puede alcanzar una meseta, aunque el mínimo número efectivo de horas por día de la ETNS todavía se desconoce y debería ser clarificado en estudios futuros. Además, el uso a largo plazo del dispositivo puede ser más relevante para su eficacia que la exposición diaria total, tal y como se ha visto con otras técnicas de neuroestimulación como la VNS.

La ETNS mejoró la calidad de vida, medida por las puntuaciones de la escala QOLIE-31, pero no tuvo efectos sobre el estado de ánimo, medido por las puntuaciones en las escalas HADS y BDI, aunque no se puede descartar un papel del tamaño muestral. Lo mismo aplica a la función neuropsicológica: no se detectaron cambios relevantes en las puntuaciones en los estudios neuropsicológicos después de 12 meses de estimulación.

Finalmente, no se pudo demostrar un aumento de la excitabilidad del nervio trigémino relacionada con la estimulación a largo plazo. Posiblemente la toma de diversos fármacos antiepilépticos interfirió con la excitabilidad del nervio trigémino, porque al realizar la prueba del reflejo del parpadeo, tanto en situación basal como a los 12 meses, fueron necesarias intensidades mayores para obtener respuestas adecuadas y curvas R1, R2 y R2c apropiadas.

Respecto a la tolerancia, en el trabajo de las crisis mioclónicas, el perampanel fue en general bien tolerado, sin efectos adversos nuevos o inesperados. La tasa global de efectos adversos (41,9%) fue menor que la observada en los ensayos clínicos en crisis de inicio focal (77%) y crisis primariamente generalizadas tónico-clónicas en epilepsia generalizada idiopática (EGI) (83%)<sup>234,235(p)</sup>, y similar a la observada en los estudios naturalistas observacionales (por ejemplo, 52% en pacientes con crisis focales refractarias)<sup>242</sup>. El perfil de efectos adversos relacionados con el tratamiento fue similar al de los estudios naturalistas, con predominio de los efectos adversos psiquiátricos, la inestabilidad y el mareo. Un estudio retrospectivo reciente en pacientes con discapacidad intelectual documentó cambios de comportamiento en 15 de 27 pacientes (56%)<sup>243</sup>.

Los neurólogos tratantes fueron muy partidarios de resolver los efectos adversos, incluso los graves como la psicosis o la ideación suicida, sin interrumpir completamente el tratamiento con perampanel, debido al enorme beneficio percibido sobre las crisis. Por ello, además del tratamiento neuroléptico, se intentó una reducción de dosis, normalmente con éxito, lo que indica que los efectos adversos eran dependientes de la dosis. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento sólo requirieron el abandono del tratamiento en 5 pacientes (16%).

La estimulación trigeminal externa también fue bien tolerada: 16 pacientes (40%) tuvieron al menos un efecto adverso, cuya intensidad fue considerada leve en 55,6% y moderada en 44,4%. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron la irritación cutánea (15%), la cefalea (20%) y la ansiedad (10%). Había una preocupación teórica en relación con una potencial modificación de las propiedades del nervio trigémino como consecuencia de la estimulación crónica. De hecho, uno de

los criterios de exclusión era haber tenido antecedentes de dolor facial o neuralgia del trigémino. Sin embargo, no se objetivaron cambios en los parámetros neurofisiológicos del nervio trigémino tras la estimulación a largo plazo. Este hecho apoya la seguridad de la terapia.

Los FAEs tradicionales en el tratamiento de las crisis mioclónicas son el valproato, el clonazepam y el fenobarbital. Sin embargo, otros fármacos han mostrado ser efectivos. En un ensayo clínico doble ciego controlado con placebo, el tratamiento adyuvante con levetiracetam fue altamente efectivo en pacientes de 12-65 años con crisis mioclónicas no controladas: 58,3% de los pacientes alcanzaron más del 50% de reducción en los días con crisis mioclónicas por semana, comparado con el 23,3% en el grupo placebo ( $p < 0,001$ )<sup>244</sup>. Otro ensayo clínico doble ciego controlado con placebo mostró que el levetiracetam adyuvante fue efectivo controlando las crisis generalizadas tónico-clónicas, las crisis mioclónicas y todos los tipos de crisis en pacientes con EGI comparado con placebo. El porcentaje promedio de reducción de días de crisis por semana (todas las crisis) en relación con el basal fue de 62,8% para el levetiracetam frente al 24,7% para el placebo ( $p < 0,001$ )<sup>245</sup>. Un estudio piloto reciente en 28 personas con EMJ sugirió que el topiramato fue mejor tolerado que el valproato, con una eficacia similar<sup>246</sup>. El tratamiento adyuvante con zonisamida también demostró eficacia en un estudio abierto en pacientes mayores de 5 años con epilepsia mioclónica progresiva refractaria que estaban tomando hasta 3 FAEs. Tras 16 semanas, el 36% de los pacientes experimentaron  $\geq 50\%$  de reducción de la frecuencia de crisis mioclónicas<sup>247</sup>. En un estudio español, 3 de 5 pacientes (60%) tratados con zonisamida fueron respondedores para crisis mioclónicas<sup>248</sup>.

En el estudio de la ETNS, los pacientes eran altamente refractarios. Todos ellos habían sido referidos a la unidad de epilepsia para una evaluación prequirúrgica y no fueron considerados subsidiarios de cirugía de la epilepsia. Por ello, nuestros resultados pueden ser generalizables a pacientes con epilepsia focal refractaria, pero el hecho de que la ETNS haya demostrado ser efectiva en estas epilepsias tan graves sugiere que también podría utilizarse en pacientes con epilepsia farmacorresistente menos avanzada o grave, o en estadios más precoces de la enfermedad. Así mismo, estudios futuros deberían

explorar el efecto de la ETNS en otros tipos menos frecuentes de epilepsia (parietal, occipital e insular) o incluso en epilepsia generalizada.

En comparación con estudios previos <sup>227</sup>, encontramos un mayor porcentaje de respondedores a los 12 meses (50% vs. 36,8%). Nuestro tamaño muestral, aunque pequeño (40 pacientes), es similar a los tamaños muestrales empleados en los estudios previos <sup>224,227</sup>, y de hecho nuestra población de pacientes parece ser más farmacorresistente que la población del ensayo clínico de DeGiorgio <sup>224</sup>. Por esta razón, nuestra tasa de respondedores del 50% es clínicamente relevante en este grupo de pacientes con elevada carga de enfermedad, especialmente viendo que en el grupo control no hubo ningún (0%) paciente respondedor.

También analizamos si la zona epileptógena tenía una influencia en la eficacia de la ETNS, confirmando que los pacientes con epilepsia temporal parecen tener una mejor respuesta que los pacientes con epilepsia frontal. Ambos tipos de epilepsia estaban representados equitativamente en el grupo de ETNS (11 frontal y 9 temporal), pero no así en el grupo control (6 frontal y 14 temporal), ya que la aleatorización no se estratificó por el tipo de epilepsia. Los mecanismos que justifican esta mejor respuesta a la ETNS en la epilepsia temporal permanecen desconocidos. En otras modalidades de neuroestimulación, como la DBS del núcleo anterior del tálamo bilateral, se observó una mejor respuesta en las epilepsias temporales bilaterales (por ejemplo, epilepsias de origen autoinmune), debido a la participación del núcleo anterior del tálamo en el circuito límbico de Papez <sup>29</sup>. Sin embargo, las conexiones entre los núcleos trigeminales y el lóbulo temporal no son tan evidentes. Los núcleos trigeminales están conectados con el tálamo, el núcleo del tracto solitario y el locus coeruleus. En la ETNS, se estimula de manera bilateral el nervio supraorbitario. Las fibras sensitivas de la rama oftálmica del nervio trigémino terminan en la región inferior del núcleo espinal. Los axones de estas neuronas cruzan la línea media y ascienden como el lemnisco trigeminal para terminar en el núcleo ventral posteromedial del tálamo. A continuación, los axones de estas células viajan por la cápsula interna hasta el giro postcentral en el lóbulo parietal, y a través de la radiación talámica inferior hasta el lóbulo temporal. El núcleo más importante conectado con los núcleos trigeminales es el locus coeruleus <sup>252</sup>, localizado frente al núcleo trigeminal accesorio, en el triángulo pontino del suelo del cuarto ventrículo. Existen proyecciones a la región dorsal y ventral del hipocampo originadas

en el segmento dorsal de este núcleo. Esta es probablemente la conexión más evidente con el lóbulo temporal. En cualquier caso, la mejor respuesta a la ETNS en la epilepsia del lóbulo temporal debería ser confirmada en futuros estudios.

Nuestra tasa de efectos adversos fue similar a la de los estudios previos <sup>224</sup>, aunque encontramos una mayor frecuencia de cefalea (20% vs 4%) y ansiedad (10% vs 4%), sin otros efectos adversos nuevos. Teniendo en cuenta que uno de los pacientes tuvo un cambio en el patrón de crisis de nocturnas a diurnas, investigaciones futuras deberían aclarar si la ETNS tiene la capacidad de modificar el patrón de crisis, aunque la experiencia clínica sugiere que este efecto puede verse bien de manera espontánea, bien relacionado temporalmente con la introducción de un nuevo fármaco antiepiléptico.

A diferencia de los estudios publicados previamente <sup>224,253</sup>, no observamos una mejoría en el estado de ánimo asociada al uso de la ETNS. Sin embargo, hubo una tendencia al deterioro del estado de ánimo en el grupo control y a una mejoría en el grupo de ETNS, lo que va en la línea de lo observado en los estudios previos. Por el contrario, no se objetivó una tendencia similar en las puntuaciones en la escala HADS. En nuestro estudio, la puntuación en la escala BDI en situación basal (ETNS 14,5, control 11,6) fue ligeramente inferior a la hallada en el estudio de DeGiorgio <sup>224</sup> (ETNS 16,7, control 12) en ambos grupos, pero en nuestro grupo de ETNS la reducción observada en las puntuaciones en la escala BDI después del tratamiento con ETNS fue inferior (-3,39 vs. -8,13). Posiblemente no se alcanzó significación estadística porque nuestros pacientes estaban menos deprimidos basalmente y su mejoría fue menor. Por el contrario, los pacientes en nuestro grupo control experimentaron un empeoramiento en la puntuación en la escala BDI (+6,11), mientras que los del grupo control del estudio de DeGiorgio experimentaron una mejoría (-3,95). Esta diferencia podría ser explicada por el hecho de que en el estudio de DeGiorgio el grupo control fue un grupo de control activo, por lo que no se puede descartar un efecto positivo de la estimulación a baja intensidad (2 Hz).

En el estudio piloto de Cook <sup>253</sup>, en el que se evaluó el efecto de la ETNS en once adultos con trastorno depresivo mayor después de 8 semanas de tratamiento, los síntomas de depresión mejoraron significativamente, tanto evaluados por escalas clínicas como autoadministradas ( $p < 0,01$ ) incluyendo la BDI, así como la calidad de vida. De nuevo, los

pacientes incluidos en este estudio estaban más deprimidos en situación basal (BDI 27,9) que los del presente ensayo.

No se objetivaron cambios significativos en la función neuropsicológica tras 12 meses de estimulación. Aun así, la tendencia del cambio mostró un deterioro en el grupo control en la mayoría de las pruebas neuropsicológicas, mientras que el grupo de ETNS mostró una mejoría en la mayoría de las pruebas, un patrón sugestivo de que el tamaño muestral puede haber oscurecido los efectos.

En estudios llevados a cabo en otras patologías, la ETNS mostró que podía mejorar la atención. McGough et al.<sup>254</sup> aleatorizaron 62 niños de 8-12 años con diagnóstico de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), a 4 semanas de tratamiento nocturno con ETNS activa o falsa (*sham*), seguido por una semana sin intervención. Se evaluaron de manera semanal escalas clínicas autoadministradas y escalas de impresión clínica global. En torno a más de la mitad de aquellos que recibieron tratamiento tuvieron una mejoría clínicamente significativa en los síntomas del TDAH. En nuestro estudio, los parámetros incluidos en la prueba neuropsicológica evaluaron cambios en diferentes áreas de cognición. Aunque algunos pacientes y sus familias tenían la impresión clínica de una mejoría de la atención con la ETNS, no se hallaron diferencias significativas en los subtests que evaluaban la atención (por ejemplo, la prueba de dígitos). Esto podría explicarse por el hecho de que la epilepsia y el TDAH son diferentes patologías, y merece una mayor investigación en estudios futuros.

Finalmente, se observó una mejoría en la calidad de vida (puntuaciones en escala QOLIE-31) en los pacientes tratados con ETNS (57,77 vs. 43,76 a los 12 meses) comparados con los del grupo control. Probablemente la mejoría en la calidad de vida está principalmente relacionada con la reducción importante de la frecuencia de las crisis. No fue posible evaluar si la calidad de vida fue dependiente de la respuesta debido a la ausencia de respondedores a los 12 meses en el grupo control.

Nuestras conclusiones en el trabajo del perampanel en las crisis mioclónicas están limitadas por la naturaleza retrospectiva y no controlada del análisis, y también por la propia naturaleza de las crisis mioclónicas. El tamaño muestral fue pequeño (n=31), el nivel de evidencia proporcionado es más bajo (clase IV) que el de un ensayo clínico, y la

falta de aleatorización en la selección de los pacientes puede causar un sesgo de selección.

Debido a la alta frecuencia de las crisis mioclónicas, es probable que nuestro análisis de respondedores haya infraestimado la mejoría real, particularmente en el subgrupo de pacientes con mioclonías postanóxicas. Las crisis son muy frecuentes en estos pacientes, pero a pesar de informar subjetivamente mejorías clínicas significativas (reducciones estimadas en la frecuencia de crisis del 50-75% en algunos pacientes), ningún paciente en esta categoría diagnóstica alcanzó el estatus de “respondedor”, definido como una reducción  $\geq 50\%$  en el número de días con crisis mioclónicas por mes. Los pacientes en este subgrupo seguían teniendo al menos 1 o 2 crisis mioclónicas diarias (aunque al inicio pudieran ser incontables), por lo que no podían alcanzar el 50% de reducción en el número de días con crisis por mes. Las mejorías en estos pacientes se observaron analizando la situación clínica, siendo capaces de llevar a cabo actividades que eran inviables previamente, incluso aunque fuesen categorizados como “no respondedores”. La categoría que mejor respuesta obtuvo fue la de epilepsia generalizada idiopática (EGI), fundamentalmente constituida por pacientes con EMJ.

El estudio de la estimulación trigeminal externa también presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, es un estudio abierto. El doble ciego no fue posible porque en el mercado sólo están disponibles dispositivos de ETNS que permiten regular la intensidad, pero no la frecuencia de la estimulación. Por ello, no pudimos disponer de un grupo de control activo. En el caso de haber dispuesto de un grupo de control activo, se desconoce si la estimulación a baja frecuencia es realmente ineficaz. En un ensayo clínico previo <sup>224</sup>, los autores no pudieron descartar un efecto positivo de la presumiblemente ineficaz ETNS a 2 Hz utilizada en el grupo de control activo. Por ello, la falta de ciego pudo haber sobreestimado nuestros resultados.

A pesar de haber reclutado 40 pacientes, cifra calculada para tener suficiente potencia estadística, esta es una muestra de pequeño tamaño si se compara con otros estudios de neuroestimulación como los que se llevaron a cabo con la VNS o la DBS del núcleo anterior del tálamo. Se necesitan poblaciones más grandes en futuros estudios.

Globalmente, el tratamiento adyuvante con perampanel fue muy efectivo para reducir la frecuencia de crisis mioclónicas y CGTC. Se toleró bien en general, pero se asoció con efectos adversos psiquiátricos y de otra índole que requirieron seguimiento y en ocasiones ajuste de dosis. Es importante destacar la mejoría funcional objetivada en un tercio de los pacientes, ya que les permitió a ellos y sus cuidadores un mayor grado de control sobre sus vidas. Considerando estos datos juntamente con los datos previos, el perampanel podría considerarse un fármaco antiepiléptico de amplio espectro, con potencial clínico más allá de sus indicaciones aprobadas en la actualidad.

Nuestro estudio aporta datos sobre efectividad en un tipo específico de crisis, las crisis mioclónicas, en pacientes con epilepsias graves. Aunque son pacientes poco habituales, y a pesar de la naturaleza del estudio, esta información resulta útil a los neurólogos para el manejo clínico de estos pacientes. Además, ha contribuido a enriquecer una línea de investigación, como avala un estudio similar publicado más recientemente en el que se incluyeron once pacientes con epilepsias mioclónicas progresivas. En este estudio, el perampanel demostró su efectividad en 9 de 11 pacientes. Además, los autores realizaron una revisión sistemática de la literatura, que incluyó 104 pacientes con epilepsias mioclónicas progresivas, en la que se objetivó que más de la mitad de los pacientes tratados con perampanel tuvieron una mejoría de sus crisis mioclónicas y, como consecuencia, de su independencia para las actividades de la vida diaria <sup>249</sup>.

En lo que respecta al estudio de estimulación trigeminal externa, a pesar de las limitaciones, consideramos que proporciona información interesante debido a la población homogénea de pacientes, el seguimiento a largo plazo y las pruebas neuropsicológicas y de estado de ánimo realizadas. Puede sentar el camino para futuros estudios que incluyan poblaciones más grandes de pacientes, con el objetivo de que la ETNS pueda estar integrada en la práctica clínica habitual y utilizarse en estadios más precoces del manejo de la epilepsia refractaria, así como estar subvencionada por el sistema sanitario público. También, de manera más ambiciosa, se debería estudiar si la respuesta a una técnica no invasiva como la ETNS podría tener un potencial predictor de la respuesta a otras terapias neuromoduladoras invasivas y no totalmente reversibles como la VNS, de cara a conocer previamente a una cirugía de implantación las

probabilidades de éxito y así poder seleccionar pacientes que a priori obtendrían un beneficio mayor con estas otras técnicas invasivas.

A modo de síntesis, en los pacientes con epilepsia refractaria que no son candidatos a una cirugía resectiva de la epilepsia, es especialmente importante discutir con el paciente de manera precoz los beneficios y los riesgos de una combinación de estrategias terapéuticas: selección de fármacos antiepilépticos guiada por tipología de crisis buscando una politerapia racional, técnicas de neuroestimulación (preferiblemente no invasivas) o incluso procedimientos de cirugía paliativa. Esta combinación de estrategias terapéuticas puede contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente, así como a optimizar el control de las crisis con diferentes abordajes y mejorar o minimizar los efectos adversos indeseables de los fármacos antiepilépticos.



## 10 CONCLUSIONES

1. El perampanel causó mejorías clínicamente significativas en pacientes con crisis mioclónicas farmacorresistentes.
2. De los 31 pacientes con crisis mioclónicas, 15 (48,4%) fueron respondedores a los 6 meses, y 10 (32,3%) quedaron libres de crisis mioclónicas, y un 39% tuvo mejorías de su capacidad funcional.
3. De los 17 pacientes con crisis generalizadas tónico-clónicas en situación basal, 9 (53%) fueron respondedores a los 6 meses, y 8 (47,1%) quedaron libres de CGTC.
4. El perampanel fue en general bien tolerado, con una tasa de retención global del 84%, pero en ocasiones aparecieron efectos adversos psiquiátricos (por ejemplo, irritabilidad) y neurológicos (mareo, inestabilidad) que requirieron seguimiento y reducción de la dosis de perampanel. El fármaco tuvo que ser suspendido en cinco pacientes debido a efectos adversos.
5. La estimulación trigeminal externa es un tratamiento efectivo y bien tolerado para la epilepsia focal refractaria.
6. El porcentaje de respondedores a los 12 meses fue del 50% en el grupo de estimulación trigeminal externa y del 0% en el grupo control.
7. La frecuencia de crisis en el grupo de estimulación trigeminal externa a los 12 meses se redujo un -43,5% respecto a la frecuencia basal.
8. Los pacientes con epilepsia temporal mostraron una mejor respuesta a la estimulación trigeminal externa que los pacientes con epilepsia frontal (55,6% vs 45,5%, respectivamente).
9. La estimulación trigeminal externa a largo plazo no produjo efectos adversos relevantes.
10. La estimulación trigeminal externa mejoró la calidad de vida, pero no la ansiedad ni la depresión.
11. La estimulación trigeminal externa a largo plazo no afectó al funcionamiento neuropsicológico ni tampoco a la excitabilidad del nervio trigémino.
12. Futuros estudios con poblaciones más grandes ayudarán a definir el papel de la estimulación trigeminal externa en comparación con otras técnicas de neuroestimulación.



## 11 BIBLIOGRAFÍA

1. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365(10):919-926. doi:10.1056/NEJMra1004418
2. Arts WFM, Brouwer OF, Peters ACB, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain J Neurol*. 2004;127(Pt 8):1774-1784. doi:10.1093/brain/awh200
3. Choi H, Heiman G, Pandis D, et al. Seizure remission and relapse in adults with intractable epilepsy: A cohort study. *Epilepsia*. 2008;49(8):1440-1445. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01601.x
4. Schiller Y. Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission. *Arch Neurol*. 2009;66(10):1233-1239. doi:10.1001/archneurol.2009.211
5. Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R. Remission of epilepsy after 2 drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol*. 2009;65(5):510-519. doi:10.1002/ana.21642
6. Sillanpää M, Schmidt D. Early seizure frequency and aetiology predict long-term medical outcome in childhood-onset epilepsy. *Brain J Neurol*. 2009;132(Pt 4):989-998. doi:10.1093/brain/awn357
7. Aronica E, Gorter JA, Jansen GH, et al. Expression and cellular distribution of multidrug transporter proteins in two major causes of medically intractable epilepsy: focal cortical dysplasia and glioneuronal tumors. *Neuroscience*. 2003;118(2):417-429. doi:10.1016/s0306-4522(02)00992-2
8. Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, Barbaro N, Annett GM, Raffel C. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*. 1995;36(1):1-6. doi:10.1111/j.1528-1157.1995.tb01657.x

9. Sisodiya SM, Lin W-R, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain J Neurol.* 2002;125(Pt 1):22-31. doi:10.1093/brain/awf002
10. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med.* 2003;348(15):1442-1448. doi:10.1056/NEJMoa021986
11. Bournissen FG, Moretti ME, Juurlink DN, Koren G, Walker M, Finkelstein Y. Polymorphism of the MDR1/ABCB1 C3435T drug-transporter and resistance to anticonvulsant drugs: a meta-analysis. *Epilepsia.* 2009;50(4):898-903. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01858.x
12. Garg N, Joshi R, Medhi B. A novel approach of targeting refractory epilepsy: Need of an hour. *Brain Res Bull.* 2020;163:14-20. doi:10.1016/j.brainresbull.2020.07.012
13. Remy S, Beck H. Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy. *Brain J Neurol.* 2006;129(Pt 1):18-35. doi:10.1093/brain/awh682
14. Kwan P, Poon WS, Ng H-K, et al. Multidrug resistance in epilepsy and polymorphisms in the voltage-gated sodium channel genes SCN1A, SCN2A, and SCN3A: correlation among phenotype, genotype, and mRNA expression. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(11):989-998. doi:10.1097/FPC.0b013e3283117d67
15. Loup F, Picard F, Yonekawa Y, Wieser H-G, Fritschy J-M. Selective changes in GABAA receptor subtypes in white matter neurons of patients with focal epilepsy. *Brain J Neurol.* 2009;132(Pt 9):2449-2463. doi:10.1093/brain/awp178
16. Vincent A, Irani SR, Lang B. The growing recognition of immunotherapy-responsive seizure disorders with autoantibodies to specific neuronal proteins. *Curr Opin Neurol.* 2010;23(2):144-150. doi:10.1097/WCO.0b013e32833735fe

17. Waldbaum S, Patel M. Mitochondrial Oxidative Stress in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010;88(1):23-45. doi:10.1016/j.eplesyres.2009.09.020
18. Voss LJ, Jacobson G, Sleigh JW, Steyn-Ross A, Steyn-Ross M. Excitatory effects of gap junction blockers on cerebral cortex seizure-like activity in rats and mice. *Epilepsia.* 2009;50(8):1971-1978. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02087.x
19. Luszczki JJ, Czuczwar SJ. Preclinical profile of combinations of some second-generation antiepileptic drugs: an isobolographic analysis. *Epilepsia.* 2004;45(8):895-907. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.05104.x
20. Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia.* 2000;41(11):1364-1374. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb00111.x
21. Birbeck GL, Hays RD, Cui X, Vickrey BG. Seizure reduction and quality of life improvements in people with epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43(5):535-538. doi:10.1046/j.1528-1157.2002.32201.x
22. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):279-286. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3949
23. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M, Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med.* 2001;345(5):311-318. doi:10.1056/NEJM200108023450501
24. Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain J Neurol.* 2005;128(Pt 5):1188-1198. doi:10.1093/brain/awh449
25. Bien CG, Szinay M, Wagner J, Clusmann H, Becker AJ, Urbach H. Characteristics and surgical outcomes of patients with refractory magnetic resonance imaging-

- negative epilepsies. *Arch Neurol.* 2009;66(12):1491-1499. doi:10.1001/archneurol.2009.283
26. Maehara T, Shimizu H. Surgical outcome of corpus callosotomy in patients with drop attacks. *Epilepsia.* 2001;42(1):67-71. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.081422.x
  27. Benifla M, Otsubo H, Ochi A, Snead OC, Rutka JT. Multiple subpial transections in pediatric epilepsy: indications and outcomes. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2006;22(8):992-998. doi:10.1007/s00381-006-0122-7
  28. Ben-Menachem E. Vagus-nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol.* 2002;1(8):477-482. doi:10.1016/s1474-4422(02)00220-x
  29. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51(5):899-908. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x
  30. Salanova V, Witt T, Worth R, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology.* 2015;84(10):1017-1025. doi:10.1212/WNL.0000000000001334
  31. Geller EB, Skarpaas TL, Gross RE, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(6):994-1004. doi:10.1111/epi.13740
  32. Matias CM, Sharan A, Wu C. Responsive Neurostimulation for the Treatment of Epilepsy. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(2):231-242. doi:10.1016/j.nec.2018.12.006
  33. Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(6):500-506. doi:10.1016/S1474-4422(08)70092-9
  34. Guía Epilepsia SEN 2019.pdf.

35. Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs*. 2011;25(2):89-107. doi:10.2165/11584860-000000000-00000
36. Armijo JA, Herranz JL. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. In: *Farmacología Humana*. 5.<sup>a</sup> ed. Elsevier; 2008;p.579-605.
37. Miziak B, Konarzewska A, Ułamek-Kozioł M, Dudra-Jastrzębska M, Pluta R, Czuczwar SJ. Anti-Epileptogenic Effects of Antiepileptic Drugs. *Int J Mol Sci*. Published online 2020:16.
38. Odi R, Bibi D, Wager T, Bialer M. A perspective on the physicochemical and biopharmaceutic properties of marketed antiseizure drugs—From phenobarbital to cenobamate and beyond. *Epilepsia*. 2020;61(8):1543-1552. doi:10.1111/epi.16597
39. Raut D. Evolving targets for anti-epileptic drug discovery. *Eur J Pharmacol*. Published online 2020:15.
40. Koepp MJ, Årstad E, Bankstahl JP, et al. Neuroinflammation imaging markers for epileptogenesis. *Epilepsia*. 2017;58 Suppl 3:11-19. doi:10.1111/epi.13778
41. Löscher W. The holy grail of epilepsy prevention: Preclinical approaches to antiepileptogenic treatments. *Neuropharmacology*. 2020;167:107605. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.04.011
42. Pitkänen A, Engel J. Past and present definitions of epileptogenesis and its biomarkers. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2014;11(2):231-241. doi:10.1007/s13311-014-0257-2
43. Williams PA, Hellier JL, White AM, Staley KJ, Dudek FE. Development of spontaneous seizures after experimental status epilepticus: implications for understanding epileptogenesis. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 5:157-163. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01304.x

44. Löscher W, Hirsch LJ, Schmidt D. The enigma of the latent period in the development of symptomatic acquired epilepsy - Traditional view versus new concepts. *Epilepsy Behav EB.* 2015;52(Pt A):78-92. doi:10.1016/j.yebeh.2015.08.037
45. Łukawski K, Andres-Mach M, Czuczwar M, Łuszczki JJ, Kruszyński K, Czuczwar SJ. Mechanisms of epileptogenesis and preclinical approach to antiepileptogenic therapies. *Pharmacol Rep PR.* 2018;70(2):284-293. doi:10.1016/j.pharep.2017.07.012
46. Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, et al. Epilepsy. *Nat Rev Dis Primer.* 2018;4:18024. doi:10.1038/nrdp.2018.24
47. Klein P, Dingledine R, Aronica E, et al. Commonalities in epileptogenic processes from different acute brain insults: Do they translate? *Epilepsia.* 2018;59(1):37-66. doi:10.1111/epi.13965
48. Loeb JA. Identifying targets for preventing epilepsy using systems biology. *Neurosci Lett.* 2011;497(3):205-212. doi:10.1016/j.neulet.2011.02.041
49. Löscher W, Klitgaard H, Twyman RE, Schmidt D. New avenues for anti-epileptic drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2013;12(10):757-776. doi:10.1038/nrd4126
50. Szaflarski JP, Nazzal Y, Dreer LE. Post-traumatic epilepsy: current and emerging treatment options. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1469-1477. doi:10.2147/NDT.S50421
51. Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology.* 2002;59(9 Suppl 5):S21-26. doi:10.1212/wnl.59.9\_suppl\_5.s21
52. Klein P, Herr D, Pearl PL, et al. Results of phase 2 safety and feasibility study of treatment with levetiracetam for prevention of posttraumatic epilepsy. *Arch Neurol.* 2012;69(10):1290-1295. doi:10.1001/archneurol.2012.445

53. Engel J, Pitkänen A. Biomarkers for epileptogenesis and its treatment. *Neuropharmacology*. 2020;167:107735. doi:10.1016/j.neuropharm.2019.107735
54. Engel J, Pitkänen A, Loeb JA, et al. Epilepsy biomarkers. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 4:61-69. doi:10.1111/epi.12299
55. Engel J, Thompson PM, Stern JM, Staba RJ, Bragin A, Mody I. Connectomics and epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2013;26(2):186-194. doi:10.1097/WCO.0b013e32835ee5b8
56. Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol*. 2017;16(8):661-676. doi:10.1016/S1474-4422(17)30159-X
57. Cuello-Oderiz C, von Ellenrieder N, Dubeau F, Gotman J. Influence of the location and type of epileptogenic lesion on scalp interictal epileptiform discharges and high-frequency oscillations. *Epilepsia*. 2017;58(12):2153-2163. doi:10.1111/epi.13922
58. Velmurugan J, Nagarajan SS, Mariyappa N, et al. Magnetoencephalographic imaging of ictal high-frequency oscillations (80-200 Hz) in pharmacologically resistant focal epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(1):190-202. doi:10.1111/epi.13940
59. Friedman A, Bar-Klein G, Serlin Y, Parmet Y, Heinemann U, Kaufer D. Should losartan be administered following brain injury? *Expert Rev Neurother*. 2014;14(12):1365-1375. doi:10.1586/14737175.2014.972945
60. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):143-152. doi:10.1016/S1474-4422(17)30404-0
61. Punia V, Bena J, Krishnan B, Newey C, Hantus S. New onset epilepsy among patients with periodic discharges on continuous electroencephalographic monitoring. *Epilepsia*. 2018;59(8):1612-1620. doi:10.1111/epi.14509

62. Hameed MQ, Dhamne SC, Gersner R, et al. Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation in Children. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017;17(2):11. doi:10.1007/s11910-017-0719-0
63. Pitkänen A, Ekolle Ndode-Ekane X, Lapinlampi N, Puhakka N. Epilepsy biomarkers - Toward etiology and pathology specificity. *Neurobiol Dis.* 2019;123:42-58. doi:10.1016/j.nbd.2018.05.007
64. Löscher W, Brandt C. Prevention or Modification of Epileptogenesis after Brain Insults: Experimental Approaches and Translational Research. *Pharmacol Rev.* 2010;62(4):668-700. doi:10.1124/pr.110.003046
65. Temkin NR. Preventing and treating posttraumatic seizures: the human experience. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 2:10-13. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.02005.x
66. Trinká E, Brigo F. Antiepileptogenesis in humans: disappointing clinical evidence and ways to move forward. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(2):227-235. doi:10.1097/WCO.0000000000000067
67. Thompson K, Pohlmann-Eden B, Campbell LA, Abel H. Pharmacological treatments for preventing epilepsy following traumatic head injury. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(8):CD009900. doi:10.1002/14651858.CD009900.pub2
68. Löscher W. Fit for purpose application of currently existing animal models in the discovery of novel epilepsy therapies. *Epilepsy Res.* 2016;126:157-184. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.05.016
69. Löscher W. The pharmacokinetics of antiepileptic drugs in rats: consequences for maintaining effective drug levels during prolonged drug administration in rat models of epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48(7):1245-1258. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01093.x
70. Iwano S SC. Species Differences in the Pharmacokinetic Parameters of Cytochrome P450 Probe Substrates between Experimental Animals, such as Mice,

Rats, Dogs, Monkeys, and Microminipigs, and Humans. *J Drug Metab Toxicol.* 2015;05(06). doi:10.4172/2157-7609.1000173

71. Pitkänen A, Narkilahti S, Bezvenyuk Z, Haapalinna A, Nissinen J. Atipamezole, an alpha(2)-adrenoceptor antagonist, has disease modifying effects on epileptogenesis in rats. *Epilepsy Res.* 2004;61(1-3):119-140. doi:10.1016/j.eplepsyres.2004.07.005
72. Williams-Karnesky RL, Sandau US, Lusardi TA, et al. Epigenetic changes induced by adenosine augmentation therapy prevent epileptogenesis. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3552-3563. doi:10.1172/JCI65636
73. Iori V, Iyer AM, Ravizza T, et al. Blockade of the IL-1R1/TLR4 pathway mediates disease-modification therapeutic effects in a model of acquired epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2017;99:12-23. doi:10.1016/j.nbd.2016.12.007
74. Stables JP, Bertram E, Dudek FE, et al. Therapy Discovery for Pharmacoresistant Epilepsy and for Disease-modifying Therapeutics: Summary of the NIH/NINDS/AES Models II Workshop. *Epilepsia.* 2003;44(12):1472-1478. doi:10.1111/j.0013-9580.2003.32803.x
75. Pitkänen A, Löscher W, Vezzani A, et al. Advances in the development of biomarkers for epilepsy. *Lancet Neurol.* 2016;15(8):843-856. doi:10.1016/S1474-4422(16)00112-5
76. Ebert U, Brandt C, Löscher W. Delayed sclerosis, neuroprotection, and limbic epileptogenesis after status epilepticus in the rat. *Epilepsia.* 2002;43 Suppl 5:86-95. doi:10.1046/j.1528-1157.43.s.5.39.x
77. Brandt C, Potschka H, Löscher W, Ebert U. N-methyl-D-aspartate receptor blockade after status epilepticus protects against limbic brain damage but not against epilepsy in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience.* 2003;118(3):727-740. doi:10.1016/s0306-4522(03)00027-7

78. Brandt C, Gastens AM, Sun M zhen, Hausknecht M, Löscher W. Treatment with valproate after status epilepticus: effect on neuronal damage, epileptogenesis, and behavioral alterations in rats. *Neuropharmacology*. 2006;51(4):789-804. doi:10.1016/j.neuropharm.2006.05.021
79. Kaminski RM, Rogawski MA, Klitgaard H. The potential of antiseizure drugs and agents that act on novel molecular targets as antiepileptogenic treatments. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2014;11(2):385-400. doi:10.1007/s13311-014-0266-1
80. Clossen BL, Reddy DS. Novel therapeutic approaches for disease-modification of epileptogenesis for curing epilepsy. *Biochim Biophys Acta*. 2017;1863(6):1519-1538. doi:10.1016/j.bbadis.2017.02.003
81. Patel DC, Wilcox KS, Metcalf CS. Novel Targets for Developing Antiseizure and, Potentially, Antiepileptogenic Drugs. *Epilepsy Curr*. 2017;17(5):293-298. doi:10.5698/1535-7597.17.5.293
82. Becker AJ. Review: Animal models of acquired epilepsy: insights into mechanisms of human epileptogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(1):112-129. doi:10.1111/nan.12451
83. Schmidt D, Sillanpää M. Prevention of Epilepsy: Issues and Innovations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(11):95. doi:10.1007/s11910-016-0695-9
84. Pitkänen A, Immonen RJ, Gröhn OHJ, Kharatishvili I. From traumatic brain injury to posttraumatic epilepsy: what animal models tell us about the process and treatment options. *Epilepsia*. 2009;50 Suppl 2:21-29. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.02007.x
85. Pitkänen A, Bolkvadze T, Immonen R. Anti-epileptogenesis in rodent post-traumatic epilepsy models. *Neurosci Lett*. 2011;497(3):163-171. doi:10.1016/j.neulet.2011.02.033

86. Glushakov AV, Glushakova OY, Doré S, Carney PR, Hayes RL. Animal Models of Posttraumatic Seizures and Epilepsy. *Methods Mol Biol Clifton NJ*. 2016;1462:481-519. doi:10.1007/978-1-4939-3816-2\_27
87. Pitkänen A, Roivainen R, Lukasiuk K. Development of epilepsy after ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2016;15(2):185-197. doi:10.1016/S1474-4422(15)00248-3
88. DePaula-Silva AB, Hanak TJ, Libbey JE, Fujinami RS. Theiler's murine encephalomyelitis virus infection of SJL/J and C57BL/6J mice: Models for multiple sclerosis and epilepsy. *J Neuroimmunol*. 2017;308:30-42. doi:10.1016/j.jneuroim.2017.02.012
89. Pitkänen A, Buckmaster PS, Galanopoulou AS, Moshé SL. *Models of Seizures and Epilepsy: Second Edition*. Elsevier Inc.; 2017. Accessed September 3, 2021. <http://www.scopus.com/inward/record.url?scp=85032167538&partnerID=8YFLogxK>
90. Reddy DS, Bhimani A, Kuruba R, Park MJ, Sohrabji F. Prospects of modeling poststroke epileptogenesis. *J Neurosci Res*. 2017;95(4):1000-1016. doi:10.1002/jnr.23836
91. Gerhauser I, Hansmann F, Ciurkiewicz M, Löscher W, Beineke A. Facets of Theiler's Murine Encephalomyelitis Virus-Induced Diseases: An Update. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):E448. doi:10.3390/ijms20020448
92. Saletti PG, Ali I, Casillas-Espinosa PM, et al. In search of antiepileptogenic treatments for post-traumatic epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2019;123:86-99. doi:10.1016/j.nbd.2018.06.017
93. Steinmetz S, Tipold A, Löscher W. Epilepsy after head injury in dogs: a natural model of posttraumatic epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(4):580-588. doi:10.1111/epi.12071

94. Baraban SC, Löscher W. What new modeling approaches will help us identify promising drug treatments? *Adv Exp Med Biol.* 2014;813:283-294. doi:10.1007/978-94-017-8914-1\_23
95. Grone BP, Baraban SC. Animal models in epilepsy research: legacies and new directions. *Nat Neurosci.* 2015;18(3):339-343. doi:10.1038/nn.3934
96. Sakai C, Ijaz S, Hoffman EJ. Zebrafish Models of Neurodevelopmental Disorders: Past, Present, and Future. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:294. doi:10.3389/fnmol.2018.00294
97. Klein P, Tyrlikova I. Prevention of epilepsy: Should we be avoiding clinical trials? *Epilepsy Behav EB.* 2017;72:188-194. doi:10.1016/j.yebeh.2017.05.024
98. Trojnar MK, Małek R, Chrościńska M, Nowak S, Błaszczuk B, Czuczwar SJ. Neuroprotective effects of antiepileptic drugs. *Pol J Pharmacol.* 2002;54(6):557-566.
99. Pitkänen A, Lukasiuk K. Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol.* 2011;10(2):173-186. doi:10.1016/S1474-4422(10)70310-0
100. Pitkänen A, Kharatishvili I, Narkilahti S, Lukasiuk K, Nissinen J. Administration of diazepam during status epilepticus reduces development and severity of epilepsy in rat. *Epilepsy Res.* 2005;63(1):27-42. doi:10.1016/j.eplesyres.2004.10.003
101. Cilio MR, Bolanos AR, Liu Z, et al. Anticonvulsant action and long-term effects of gabapentin in the immature brain. *Neuropharmacology.* 2001;40(1):139-147. doi:10.1016/s0028-3908(00)00103-9
102. André V, Rigoulot M-A, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A. Long-term pregabalin treatment protects basal cortices and delays the occurrence of spontaneous seizures in the lithium-pilocarpine model in the rat. *Epilepsia.* 2003;44(7):893-903. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.61802.x

103. Doeser A, Dickhof G, Reitze M, et al. Targeting pharmacoresistant epilepsy and epileptogenesis with a dual-purpose antiepileptic drug. *Brain J Neurol.* 2015;138(Pt 2):371-387. doi:10.1093/brain/awu339
104. Wang X, Yu Y, Ma R, Shao N, Meng H. Lacosamide modulates collapsin response mediator protein 2 and inhibits mossy fiber sprouting after kainic acid-induced status epilepticus. *Neuroreport.* 2018;29(16):1384-1390. doi:10.1097/WNR.0000000000001123
105. Bolanos AR, Sarkisian M, Yang Y, et al. Comparison of valproate and phenobarbital treatment after status epilepticus in rats. *Neurology.* 1998;51(1):41-48. doi:10.1212/wnl.51.1.41
106. Mikati MA, Holmes GL, Chronopoulos A, et al. Phenobarbital modifies seizure-related brain injury in the developing brain. *Ann Neurol.* 1994;36(3):425-433. doi:10.1002/ana.410360314
107. Browning M, Shear DA, Bramlett HM, et al. Levetiracetam Treatment in Traumatic Brain Injury: Operation Brain Trauma Therapy. *J Neurotrauma.* 2016;33(6):581-594. doi:10.1089/neu.2015.4131
108. Kochanek PM, Bramlett HM, Dixon CE, et al. Operation Brain Trauma Therapy: 2016 Update. *Mil Med.* 2018;183(suppl\_1):303-312. doi:10.1093/milmed/usx184
109. Klein P, Friedman A, Hameed MQ, et al. Repurposed molecules for antiepileptogenesis: Missing an opportunity to prevent epilepsy? *Epilepsia.* 2020;61(3):359-386. doi:10.1111/epi.16450
110. White HS, Löscher W. Searching for the ideal antiepileptogenic agent in experimental models: single treatment versus combinatorial treatment strategies. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* 2014;11(2):373-384. doi:10.1007/s13311-013-0250-1
111. Hopkins AL. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery. *Nat Chem Biol.* 2008;4(11):682-690. doi:10.1038/nchembio.118

112. Ainsworth C. Networking for new drugs. *Nat Med*. 2011;17(10):1166-1168. doi:10.1038/nm1011-1166
113. Lipton JO, Sahin M. The Neurology of mTOR. *Neuron*. 2014;84(2):275-291. doi:10.1016/j.neuron.2014.09.034
114. Mazzuferi M, Kumar G, Eyll J van, Danis B, Foerch P, Kaminski RM. Nrf2 defense pathway: Experimental evidence for its protective role in epilepsy. *Ann Neurol*. 2013;74(4):560-568. doi:10.1002/ana.23940
115. Dupuis N, Matagne A, Staelens L, et al. Anti-ictogenic and antiepileptogenic properties of brivaracetam in mature and immature rats. *Epilepsia*. 2015;56(5):800-805. doi:10.1111/epi.12973
116. Mohammad H, Sekar S, Wei Z, Moien-Afshari F, Taghibiglou C. Perampanel but Not Amantadine Prevents Behavioral Alterations and Epileptogenesis in Pilocarpine Rat Model of Status Epilepticus. *Mol Neurobiol*. 2019;56(4):2508-2523. doi:10.1007/s12035-018-1230-6
117. Kim H, Kim DW, Lee S-T, et al. Antiepileptic Drug Selection According to Seizure Type in Adult Patients with Epilepsy. *J Clin Neurol*. 2020;16(4):547. doi:10.3988/jcn.2020.16.4.547
118. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530. doi:10.1111/epi.13670
119. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE Classification of the epilepsies. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521. doi:10.1111/epi.13709
120. Schulze-Bonhage A. Brain stimulation as a neuromodulatory epilepsy therapy. Published online 2017:7.

121. Schulze-Bonhage A. Deep Brain Stimulation: A New Approach to the Treatment of Epilepsy. *Dtsch Arztebl Int.* 2009;106(24):407-412. doi:10.3238/arztebl.2009.0407
122. Schulze-Bonhage A, Hamer HM, Hirsch M, Hagge M. [Invasive stimulation procedures and EEG diagnostics in epilepsy]. *Nervenarzt.* 2016;87(8):829-837. doi:10.1007/s00115-016-0159-0
123. Fisher RS. Therapeutic devices for epilepsy. *Ann Neurol.* 2012;71(2):157-168. doi:10.1002/ana.22621
124. Schulze-Bonhage A, Coenen V. [Treatment of epilepsy: peripheral and central stimulation techniques]. *Nervenarzt.* 2013;84(4):517-528; quiz 529. doi:10.1007/s00115-013-3749-0
125. Gluckman BJ, Neel EJ, Netoff TI, Ditto WL, Spano ML, Schiff SJ. Electric field suppression of epileptiform activity in hippocampal slices. *J Neurophysiol.* 1996;76(6):4202-4205. doi:10.1152/jn.1996.76.6.4202
126. Lian J, Bikson M, Sciortino C, Stacey WC, Durand DM. Local Suppression of Epileptiform Activity by Electrical Stimulation in Rat Hippocampus In Vitro. *J Physiol.* 2003;547(Pt 2):427-434. doi:10.1113/jphysiol.2002.033209
127. Schiller Y, Bankirer Y. Cellular mechanisms underlying antiepileptic effects of low- and high-frequency electrical stimulation in acute epilepsy in neocortical brain slices in vitro. *J Neurophysiol.* 2007;97(3):1887-1902. doi:10.1152/jn.00514.2006
128. Rutecki P. Anatomical, physiological, and theoretical basis for the antiepileptic effect of vagus nerve stimulation. *Epilepsia.* 1990;31 Suppl 2:S1-6. doi:10.1111/j.1528-1157.1990.tb05843.x
129. Fanselow EE, Reid AP, Nicoletis MAL. Reduction of pentylentetrazole-induced seizure activity in awake rats by seizure-triggered trigeminal nerve stimulation. *J Neurosci.* 2000;20(21):8160-8168. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-21-08160.2000

130. Bauer S, Baier H, Baumgartner C, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tvNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02). *Brain Stimulat.* 2016;9(3):356-363. doi:10.1016/j.brs.2015.11.003
131. Krahl SE, Clark KB, Smith DC, Browning RA. Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation. *Epilepsia.* 1998;39(7):709-714. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01155.x
132. Martlé V, Raedt R, Waelbers T, et al. The effect of vagus nerve stimulation on CSF monoamines and the PTZ seizure threshold in dogs. *Brain Stimulat.* 2015;8(1):1-6. doi:10.1016/j.brs.2014.07.032
133. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. *Neurology.* 1995;45(2):224-230. doi:10.1212/wnl.45.2.224
134. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology.* 1998;51(1):48-55. doi:10.1212/wnl.51.1.48
135. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(4):CD002896. doi:10.1002/14651858.CD002896.pub2
136. Révész D, Rydenhag B, Ben-Menachem E. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18(1):97-104. doi:10.3171/2016.1.PEDS15534
137. Klinkenberg S, van den Bosch CNCJ, Majoie HJM, et al. Behavioural and cognitive effects during vagus nerve stimulation in children with intractable epilepsy - a randomized controlled trial. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2013;17(1):82-90. doi:10.1016/j.ejpn.2012.07.003

138. Ryvlin P, Gilliam FG, Nguyen DK, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmaco-resistant focal epilepsy: the PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia*. 2014;55(6):893-900. doi:10.1111/epi.12611
139. Elger G, Hoppe C, Falkai P, Rush AJ, Elger CE. Vagus nerve stimulation is associated with mood improvements in epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2000;42(2-3):203-210. doi:10.1016/s0920-1211(00)00181-9
140. Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2013;81(16):1453-1459. doi:10.1212/WNL.0b013e3182a393d1
141. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(4):443-448, v. doi:10.1016/j.nec.2011.07.002
142. Orosz I, McCormick D, Zamponi N, et al. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: a European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*. 2014;55(10):1576-1584. doi:10.1111/epi.12762
143. Pakdaman H, Amini Harandi A, Abbasi M, et al. Vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy: the efficacy and adverse effects in a 5-year follow-up study in Iran. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2016;37(11):1773-1778. doi:10.1007/s10072-016-2661-3
144. Englot DJ, Rolston JD, Wright CW, Hassnain KH, Chang EF. Rates and predictors of seizure freedom with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Neurosurgery*. 2016;79(3):345-353. doi:10.1227/NEU.0000000000001165
145. Mertens A, Raedt R, Gadeyne S, Carrette E, Boon P, Vonck K. Recent advances in devices for vagus nerve stimulation. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(8):527-539. doi:10.1080/17434440.2018.1507732

146. Boon P, Vonck K, van Rijckevorsel K, et al. A prospective, multicenter study of cardiac-based seizure detection to activate vagus nerve stimulation. *Seizure*. 2015;32:52-61. doi:10.1016/j.seizure.2015.08.011
147. Fisher RS, Afra P, Macken M, et al. Automatic vagus nerve stimulation triggered by ictal tachycardia: clinical outcomes and device performance--The U.S. E-37 trial. *Neuromodulation J Int Neuromodulation Soc*. 2016;19(2):188-195. doi:10.1111/ner.12376
148. Majkowska-Zwolińska B, Zwoliński P, Roszkowski M, Drabik K. Long-term results of vagus nerve stimulation in children and adolescents with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2012;28(4):621-628. doi:10.1007/s00381-011-1670-z
149. Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure*. 2014;23(7):496-505. doi:10.1016/j.seizure.2014.02.012
150. Schneider UC, Bohlmann K, Vajkoczy P, Straub H-B. Implantation of a new Vagus Nerve Stimulation (VNS) Therapy® generator, AspireSR®: considerations and recommendations during implantation and replacement surgery--comparison to a traditional system. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(4):721-728. doi:10.1007/s00701-015-2362-3
151. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, et al. Seizure detection and neuromodulation: A summary of data presented at the XIII conference on new antiepileptic drug and devices (EILAT XIII). *Epilepsy Res*. 2017;130:27-36. doi:10.1016/j.epilepsyres.2017.01.004
152. Hampel KG, Vatter H, Elger CE, Surges R. Cardiac-based vagus nerve stimulation reduced seizure duration in a patient with refractory epilepsy. *Seizure*. 2015;26:81-85. doi:10.1016/j.seizure.2015.02.004
153. Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, et al. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR® (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre. *Seizure*. 2018;58:120-126. doi:10.1016/j.seizure.2018.03.022

154. Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. *Neurology*. 2002;59(6 Suppl 4):S31-37. doi:10.1212/wnl.59.6\_suppl\_4.s31
155. LivaNova Receives FDA Approvals for SenTiva Device and Next-Generation VNS Therapy Programming System for Treatment of Epilepsy. Published October 9, 2017. Accessed September 3, 2021. <https://www.businesswire.com/news/home/20171009005303/en/LivaNova-Receives-FDA-Approvals-for-SenTiva-Device-and-Next-Generation-VNS-Therapy-Programming-System-for-Treatment-of-Epilepsy>
156. Martlé V, Peremans K, Raedt R, et al. Regional brain perfusion changes during standard and microburst vagus nerve stimulation in dogs. *Epilepsy Res*. 2014;108(4):616-622. doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.02.004
157. El Tahry R, Hirsch M, Van Rijckevorsel K, et al. Early experiences with tachycardia-triggered vagus nerve stimulation using the AspireSR stimulator. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2016;18(2):155-162. doi:10.1684/epd.2016.0831
158. He W, Jing X, Wang X, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation as a complementary therapy for pediatric epilepsy: a pilot trial. *Epilepsy Behav EB*. 2013;28(3):343-346. doi:10.1016/j.yebeh.2013.02.001
159. Skarpaas TL, Jarosiewicz B, Morrell MJ. Brain-responsive neurostimulation for epilepsy (RNS® System). *Epilepsy Res*. 2019;153:68-70. doi:10.1016/j.eplepsyres.2019.02.003
160. Morrell MJ, RNS System in Epilepsy Study Group. Responsive cortical stimulation for the treatment of medically intractable partial epilepsy. *Neurology*. 2011;77(13):1295-1304. doi:10.1212/WNL.0b013e3182302056
161. Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: Final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia*. 2014;55(3):432-441. doi:10.1111/epi.12534

162. Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures. *Neurology*. 2015;84(8):810-817. doi:10.1212/WNL.0000000000001280
163. Nair D, Morrell M. Nine-year Prospective Safety and Effectiveness Outcomes from the Long-Term Treatment Trial of the RNS® System (S36.005). *Neurology*. 2019;92(15 Supplement). Accessed September 3, 2021. [https://n.neurology.org/content/92/15\\_Supplement/S36.005](https://n.neurology.org/content/92/15_Supplement/S36.005)
164. Geller EB, Skarpaas TL, Gross RE, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(6):994-1004. doi:10.1111/epi.13740
165. Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas. *Epilepsia*. 2017;58(6):1005-1014. doi:10.1111/epi.13739
166. Weber PB, Kapur R, Gwinn RP, Zimmerman RS, Courtney TA, Morrell MJ. Infection and erosion rates in trials of a cranially implanted neurostimulator do not increase with subsequent neurostimulator placements. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2017;95(5):325-329. doi:10.1159/000479288
167. Meador KJ, Kapur R, Loring DW, Kanner AM, Morrell MJ, RNS® System Pivotal Trial Investigators. Quality of life and mood in patients with medically intractable epilepsy treated with targeted responsive neurostimulation. *Epilepsy Behav EB*. 2015;45:242-247. doi:10.1016/j.yebeh.2015.01.012
168. Loring DW, Kapur R, Meador KJ, Morrell MJ. Differential neuropsychological outcomes following targeted responsive neurostimulation for partial-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2015;56(11):1836-1844. doi:10.1111/epi.13191
169. DiLorenzo DJ, Mangubat EZ, Rossi MA, Byrne RW. Chronic unlimited recording electrocorticography-guided resective epilepsy surgery: technology-enabled enhanced fidelity in seizure focus localization with improved surgical efficacy. *J Neurosurg*. 2014;120(6):1402-1414. doi:10.3171/2014.1.JNS131592

170. Enatsu R, Alexopoulos A, Bingaman W, Nair D. Complementary effect of surgical resection and responsive brain stimulation in the treatment of bitemporal lobe epilepsy: a case report. *Epilepsy Behav EB*. 2012;24(4):513-516. doi:10.1016/j.yebeh.2012.06.009
171. King-Stephens D, Mirro E, Weber PB, et al. Lateralization of mesial temporal lobe epilepsy with chronic ambulatory electrocorticography. *Epilepsia*. 2015;56(6):959-967. doi:10.1111/epi.13010
172. Mercier M, Hirsch L, Duckrow R, Quraishi I. T08. Early changes in responsive neurostimulator detection rates after introduction: Of anti-seizure drugs predict efficacy. *Clin Neurophysiol*. 2018;129:e4. doi:10.1016/j.clinph.2018.04.009
173. Skarpaas TL, Tcheng TK, Morrell MJ. Clinical and electrocorticographic response to antiepileptic drugs in patients treated with responsive stimulation. *Epilepsy Behav EB*. 2018;83:192-200. doi:10.1016/j.yebeh.2018.04.003
174. Quigg M, Sun F, Fountain NB, et al. Interrater reliability in interpretation of electrocorticographic seizure detections of the responsive neurostimulator. *Epilepsia*. 2015;56(6):968-971. doi:10.1111/epi.12998
175. Spencer DC, Sun FT, Brown SN, et al. Circadian and ultradian patterns of epileptiform discharges differ by seizure-onset location during long-term ambulatory intracranial monitoring. *Epilepsia*. 2016;57(9):1495-1502. doi:10.1111/epi.13455
176. Baud MO, Kleen JK, Mirro EA, et al. Multi-day rhythms modulate seizure risk in epilepsy. *Nat Commun*. 2018;9(1):88. doi:10.1038/s41467-017-02577-y
177. Tsuboyama M, Kaye HL, Rotenberg A. Review of Transcranial Magnetic Stimulation in Epilepsy. *Clin Ther*. 2020;42(7):1155-1168. doi:10.1016/j.clinthera.2020.05.016
178. Santiago-Rodríguez E, Cárdenas-Morales L, Harmony T, Fernández-Bouzas A, Porrás-Kattz E, Hernández A. Repetitive transcranial magnetic stimulation

- decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure*. 2008;17(8):677-683. doi:10.1016/j.seizure.2008.04.005
179. Sun W, Mao W, Meng X, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia*. 2012;53(10):1782-1789. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03626.x
180. Fregni F, Otachi PTM, Do Valle A, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2006;60(4):447-455. doi:10.1002/ana.20950
181. Gersner R, Oberman L, Sanchez MJ, et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of temporal lobe epilepsy: A case report. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016;5:52-56. doi:10.1016/j.ebcr.2016.03.001
182. Kinoshita M, Ikeda A, Begum T, Yamamoto J, Hitomi T, Shibasaki H. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy-a pilot study. *Seizure*. 2005;14(6):387-392. doi:10.1016/j.seizure.2005.05.002
183. Theodore WH, Hunter K, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology*. 2002;59(4):560-562. doi:10.1212/wnl.59.4.560
184. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia*. 2007;48(2):366-374. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00938.x
185. Joo EY, Han SJ, Chung S-H, Cho J-W, Seo DW, Hong SB. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2007;118(3):702-708. doi:10.1016/j.clinph.2006.11.008

186. VanHaerents S, Chang BS, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Shafi MM. Noninvasive Brain Stimulation in Epilepsy. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* 2020;37(2):118-130. doi:10.1097/WNP.0000000000000573
187. Muller PA, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with pathologic positive sensory phenomena: a review of literature. *Brain Stimulat.* 2012;5(3):320-329.e27. doi:10.1016/j.brs.2011.05.003
188. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-2039. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016
189. Bae EH, Schrader LM, Machii K, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav EB.* 2007;10(4):521-528. doi:10.1016/j.yebeh.2007.03.004
190. Pereira LS, Müller VT, da Mota Gomes M, Rotenberg A, Fregni F. Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Behav EB.* 2016;57(Pt A):167-176. doi:10.1016/j.yebeh.2016.01.015
191. Graff-Guerrero A, Gonzáles-Olvera J, Ruiz-García M, Avila-Ordoñez U, Vaugier V, García-Reyna JC. rTMS reduces focal brain hyperperfusion in two patients with EPC. *Acta Neurol Scand.* 2004;109(4):290-296. doi:10.1046/j.1600-0404.2003.00222.x
192. Seynaeve L, Devroye A, Dupont P, Van Paesschen W. Randomized crossover sham-controlled clinical trial of targeted low-frequency transcranial magnetic stimulation comparing a figure-8 and a round coil to treat refractory neocortical epilepsy. *Epilepsia.* 2016;57(1):141-150. doi:10.1111/epi.13247

193. Nitsche MA, Paulus W. Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2009;6(2):244-250. doi:10.1016/j.nurt.2009.01.003
194. Gangitano M, Valero-Cabré A, Tormos JM, Mottaghy FM, Romero JR, Pascual-Leone A. Modulation of input-output curves by low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2002;113(8):1249-1257. doi:10.1016/s1388-2457(02)00109-8
195. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2000;111(5):800-805. doi:10.1016/s1388-2457(99)00323-5
196. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000;527(Pt 3):633-639. doi:10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x
197. San-juan D, Morales-Quezada L, Orozco Garduño AJ, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Epilepsy. *Brain Stimulat*. 2015;8(3):455-464. doi:10.1016/j.brs.2015.01.001
198. Liebetanz D, Klinker F, Hering D, et al. Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(7):1216-1224. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00539.x
199. Kamida T, Kong S, Eshima N, Abe T, Fujiki M, Kobayashi H. Transcranial direct current stimulation decreases convulsions and spatial memory deficits following pilocarpine-induced status epilepticus in immature rats. *Behav Brain Res*. 2011;217(1):99-103. doi:10.1016/j.bbr.2010.08.050
200. Zobeiri M, van Luijtelaar G. Noninvasive transcranial direct current stimulation in a genetic absence model. *Epilepsy Behav*. 2013;26(1):42-50. doi:10.1016/j.yebeh.2012.10.018

201. Ghai RS, Bikson M, Durand DM. Effects of applied electric fields on low-calcium epileptiform activity in the CA1 region of rat hippocampal slices. *J Neurophysiol.* 2000;84(1):274-280. doi:10.1152/jn.2000.84.1.274
202. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2006;117(7):1623-1629. doi:10.1016/j.clinph.2006.04.009
203. Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol.* 2004;3(2):111-118. doi:10.1016/s1474-4422(03)00664-1
204. Auvichayapat N, Rotenberg A, Gersner R, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy. *Brain Stimulat.* 2013;6(4):696-700. doi:10.1016/j.brs.2013.01.009
205. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology.* 2001;57(10):1899-1901. doi:10.1212/wnl.57.10.1899
206. Paulus W. Outlasting excitability shifts induced by direct current stimulation of the human brain. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2004;57:708-714. doi:10.1016/s1567-424x(09)70411-8
207. Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol.* 2005;568(Pt 2):653-663. doi:10.1113/jphysiol.2005.088310
208. Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Physiol.* 2005;568(Pt 1):291-303. doi:10.1113/jphysiol.2005.092429
209. Fricke K, Seeber AA, Thirugnanasambandam N, Paulus W, Nitsche MA, Rothwell JC. Time course of the induction of homeostatic plasticity generated by repeated transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 2011;105(3):1141-1149. doi:10.1152/jn.00608.2009

210. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*. 2003;553(Pt 1):293-301. doi:10.1113/jphysiol.2003.049916
211. Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol*. 1964;172(3):369-382.
212. Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2009;29(16):5202-5206. doi:10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009
213. Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(2):335-342. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00426.x
214. San-Juan D, Del Castillo Calcáneo J de D, González-Aragón MF, et al. Transcranial direct current stimulation in adolescent and adult Rasmussen's encephalitis. *Epilepsy Behav*. 2011;20(1):126-131. doi:10.1016/j.yebeh.2010.10.031
215. Varga ET, Terney D, Atkins MD, et al. Transcranial direct current stimulation in refractory continuous spikes and waves during slow sleep: A controlled study. *Epilepsy Res*. 2011;97(1):142-145. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.07.016
216. Yook S-W, Park S-H, Seo J-H, Kim S-J, Ko M-H. Suppression of seizure by cathodal transcranial direct current stimulation in an epileptic patient - a case report -. *Ann Rehabil Med*. 2011;35(4):579-582. doi:10.5535/arm.2011.35.4.579
217. Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2004;115(10):2419-2423. doi:10.1016/j.clinph.2004.05.001

218. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*. 2006;122(1-2):197-209. doi:10.1016/j.pain.2006.02.023
219. Caous CA, Buck H de S, Lindsey CJ. Neuronal connections of the paratrigeminal nucleus: a topographic analysis of neurons projecting to bulbar, pontine and thalamic nuclei related to cardiovascular, respiratory and sensory functions. *Auton Neurosci*. 2001;94(1-2):14-24. doi:10.1016/S1566-0702(01)00338-1
220. Grzanna R, Chee WK, Akeyson EW. Noradrenergic projections to brainstem nuclei: Evidence for differential projections from noradrenergic subgroups. *J Comp Neurol*. 1987;263(1):76-91. doi:10.1002/cne.902630107
221. Krout KE, Belzer RE, Loewy AD. Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol*. 2002;448(1):53-101. doi:10.1002/cne.10236
222. DeGiorgio CM, Fanselow EE, Schrader LM, Cook IA. Trigeminal nerve stimulation: seminal animal and human studies for epilepsy and depression. *Neurosurg Clin N Am*. 2011;22(4):449-456, v. doi:10.1016/j.nec.2011.07.001
223. DeGiorgio CM, Murray D, Markovic D, Whitehurst T. Trigeminal nerve stimulation for epilepsy: long-term feasibility and efficacy. *Neurology*. 2009;72(10):936-938. doi:10.1212/01.wnl.0000344181.97126.b4
224. DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology*. 2013;80(9):786-791. doi:10.1212/WNL.0b013e318285c11a
225. Pop J, Murray D, Markovic D, DeGiorgio CM. Acute and long-term safety of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;22(3):574-576. doi:10.1016/j.yebeh.2011.06.024

226. DeGiorgio CM, Shewmon A, Murray D, Whitehurst T. Pilot Study of Trigeminal Nerve Stimulation (TNS) for Epilepsy: A Proof-of-Concept Trial. *Epilepsia*. 2006;47(7):1213-1215. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00594.x
227. Soss J, Heck C, Murray D, et al. A prospective long-term study of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2015;42:44-47. doi:10.1016/j.yebeh.2014.10.029
228. Kwan P. Drug-Resistant Epilepsy. *N Engl J Med*. Published online 2011:8.
229. Steinhoff BJ, Bacher M, Kurth C, Staack AM, Kornmeier R. Add-on perampanel in Lance–Adams syndrome. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2016;6:28-29. doi:10.1016/j.ebcr.2016.05.001
230. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, et al. Perampanel: A novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy: Perampanel: A Novel AMPA-R Antagonist. *Epilepsia*. 2011;52(7):1331-1340. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03109.x
231. French JA, Krauss GL, Biton V, et al. Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures: Randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012;79(6):589-596. doi:10.1212/WNL.0b013e3182635735
232. Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, et al. Perampanel, a selective, noncompetitive  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: Interim results from phase III, extension study 307: *Perampanel Phase III Extension Study 307*. *Epilepsia*. 2013;54(1):126-134. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03648.x
233. Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, et al. Randomized phase III study 306: Adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012;78(18):1408-1415. doi:10.1212/WNL.0b013e318254473a

234. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: A pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013;54(8):1481-1489. doi:10.1111/epi.12212
235. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: A randomized trial. *Neurology*. 2015;85(11):950-957. doi:10.1212/WNL.0000000000001930
236. Brandt C, Wechsler RT, O'Brien TJ, et al. Adjunctive perampanel and myoclonic and absence seizures: Post hoc analysis of data from study 332 in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*. 2020;80:115-123. doi:10.1016/j.seizure.2020.06.011
237. Schorlemmer K, Bauer S, Belke M, et al. Sustained seizure remission on perampanel in progressive myoclonic epilepsy (Lafora disease). *Epilepsy Behav Case Rep*. 2013;1:118-121. doi:10.1016/j.ebcr.2013.07.003
238. Dirani M, Nasreddine W, Abdulla F, Beydoun A. Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2014;2:164-166. doi:10.1016/j.ebcr.2014.09.003
239. Goldsmith D, Minassian BA. Efficacy and tolerability of perampanel in ten patients with Lafora disease. *Epilepsy Behav*. 2016;62:132-135. doi:10.1016/j.yebeh.2016.06.041
240. Santamarina E, Sueiras M, Lidón RM, et al. Use of perampanel in one case of super-refractory hypoxic myoclonic status: Case report. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2015;4:56-59. doi:10.1016/j.ebcr.2015.06.007
241. Crespel A, Gelisse P, Tang NPL, Genton P. Perampanel in 12 patients with Unverricht-Lundborg disease. *Epilepsia*. 2017;58(4):543-547. doi:10.1111/epi.13662

242. Steinhoff BJ, Hamer H, Trinka E, et al. A multicenter survey of clinical experiences with perampanel in real life in Germany and Austria. *Epilepsy Res.* 2014;108(5):986-988. doi:10.1016/j.eplesyres.2014.03.015
243. Andres E, Kerling F, Hamer H, Kasper B, Winterholler M. Behavioural changes in patients with intellectual disability treated with perampanel. *Acta Neurol Scand.* 2017;136(6):645-653. doi:10.1111/ane.12781
244. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, et al. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology.* 2008;70(8):607-616. doi:10.1212/01.wnl.0000297512.18364.40
245. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U, On behalf of the Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2007;69(18):1751-1760. doi:10.1212/01.wnl.0000268699.34614.d3
246. Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: A randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav.* 2007;10(4):547-552. doi:10.1016/j.yebeh.2007.03.003
247. Vossler DG, Conry JA, Murphy JV. Zonisamide for the treatment of myoclonic seizures in progressive myoclonic epilepsy: an open-label study. 2008;10(1):4.
248. Marinas A, Villanueva V, Giráldez BG, Molins A, Salas-Puig J, Serratosa JM. Efficacy and tolerability of zonisamide in idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord.* 2009;11(1):061-066. doi:10.1684/epd.2009.0239
249. Assenza G, Nocerino C, Tombini M, et al. Perampanel Improves Cortical Myoclonus and Disability in Progressive Myoclonic Epilepsies: A Case Series and a Systematic Review of the Literature. *Front Neurol.* 2021;12:630366. doi:10.3389/fneur.2021.630366

250. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg.* 2011;115(6):1248-1255. doi:10.3171/2011.7.JNS11977
251. Tecoma ES, Iragui VJ. Vagus nerve stimulation use and effect in epilepsy: What have we learned? *Epilepsy Behav.* 2006;8(1):127-136. doi:10.1016/j.yebeh.2005.09.006
252. Loughlin SE, Foote SL, Bloom FE. Efferent projections of nucleus locus coeruleus: Topographic organization of cells of origin demonstrated by three-dimensional reconstruction. *Neuroscience.* 1986;18(2):291-306. doi:10.1016/0306-4522(86)90155-7
253. Cook IA, Schrader LM, DeGiorgio CM, Miller PR, Maremont ER, Leuchter AF. Trigeminal nerve stimulation in major depressive disorder: Acute outcomes in an open pilot study. *Epilepsy Behav.* 2013;28(2):221-226. doi:10.1016/j.yebeh.2013.05.008
254. McGough JJ. Double-blind, sham-controlled, pilot study of trigeminal nerve stimulation for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Adolesc Psychiatry.* 2019;58(4):12.