

Aura epiléptica continua: a propósito de un caso con respuesta a brivaracetam



Epileptic aura continua: A case report with response to brivaracetam

Sr. Editor:

La epilepsia *partialis* continua (EPC), en su definición más amplia, es una forma de estatus epiléptico (EE) focal con sintomatología continua motora, somatosensitiva, visual, olfativa, auditiva o cognitiva con nivel de conciencia preservado, con una duración ≥ 1 h y causadas por actividad epileptiforme restringida localmente¹. Algunos autores denominan aura continua a la forma no motora de EPC¹⁻³. Según la última clasificación de EE de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE), se diferencia EPC como la forma motora y aura continua como parte del grupo de los estatus no convulsivos focales sin alteración de la consciencia⁴. No existen datos demográficos del aura continua, pero es reconocido que la EPC es una entidad infrecuente con una prevalencia estimada inferior a 1/1.000.000 habitantes⁵. Según el curso evolutivo podemos clasificar la EPC en 4 categorías: episodio único, crónica repetitiva no progresiva, crónica persistente no progresiva y crónica progresiva. A nivel causal, encontramos entidades muy diversas, incluyendo la etiología inflamatoria, infecciosa, neurovascular, tumoral, traumática, mitocondrial o metabólica^{1,2}. El tratamiento es un verdadero desafío y debido a su baja frecuencia de presentación existe escasa evidencia para utilizar uno u otro fármaco¹. Presentamos el caso de un paciente con aura continua somatosensitiva en el contexto de epilepsia farmacorresistente estructural postraumática.

Varón de 35 años, diestro, sin otros antecedentes de interés, presentó un traumatismo craneoencefálico a los 22 años y contusión hemorrágica parietal derecha secundaria a fractura con hundimiento, que requirió exéresis de los fragmentos óseos intraparenquimatosos. La exploración neurológica tras el traumatismo evidenció hemiparesia derecha 4/5 según la escala Medical Research Council, hemihipoestesia derecha y una afectación leve de las funciones ejecutivas, visuo-motoras y visuo-constructivas, que se recuperaron *ad integrum* durante los 6 meses siguientes. También presentó crisis epilépticas focales motoras sin alteración de consciencia sintomáticas agudas que se trataron con fenitoína. Dos meses después, añadió semiología somatosensitiva en forma de parestesias de inicio hemifacial izquierdo y progresión braquio-crural, seguidas de clonías en la extremidad superior izquierda. Se inició tratamiento con ácido valproico (AVP), permaneció 3 años sin crisis y se intentó retirada progresiva, durante la misma aparecieron episodios paroxísticos y estereotipados en forma de parestesias en aumento y disminución sin desaparecer de inicio dorsal izquierdo, luego crural distal ipsolateral y progresión hasta la rodilla, con una duración media de 1 h y máximo de 5 h, y una frecuencia de 10 episodios mensuales, habi-

tualmente de forma agrupada. Las características clínicas sugieren aura continua crónica repetitiva no progresiva 2a² de etiología estructural del lóbulo parietal derecho y también la posibilidad de dolor neuropático de origen central. Debido a lo anterior, se inició gabapentina sin obtener beneficio. Se realizaron 2 electroencefalogramas (EEG) seriados interictales, sin detectar actividad epileptiforme en ninguno de ellos. También se realizó ensayo terapéutico con levetiracetam (LEV), AVP y oxcarbazepina, todos a dosis óptimas, sin obtener beneficio terapéutico. No toleró por efectos adversos el topiramato (TPM). Durante todo el proceso y durante 10 años de seguimiento, la frecuencia de crisis no se modificó. Se plantea iniciar brivaracetam (BRV), con respuesta clínica satisfactoria, manteniendo por primera vez en 10 años, libre de crisis epilépticas en los últimos 3 meses.

Nuestro caso ilustra una entidad infrecuente, como es el aura continua de la que existe poca literatura y más aún del tipo sensitivo, siendo un verdadero reto diagnóstico y terapéutico¹. Es frecuente la presencia de alteraciones interictales en el EEG, aunque pueden ser normales, lo que no excluye el diagnóstico². La semiología de las crisis por su carácter estereotipado y paroxístico fue la que permitió realizar el diagnóstico, junto a la correlación con la lesión cerebral postraumática del paciente. La combinación de hiperexcitabilidad en un área focal circunscrita y la preservación de los mecanismos de inhibición lateral permiten que aparezca este fenómeno epiléptico con propagación limitada^{2,3}. El tratamiento se basa en el abordaje de la etiología subyacente⁶. Existe escasa evidencia en cuanto a la eficacia de los diferentes fármacos antiepilépticos, siendo TPM y LEV los que han mostrado unos mejores resultados¹⁻³. El BRV es un ligando selectivo de alta afinidad de la proteína de vesícula sináptica 2A (SV2A), aproximadamente 15 a 30 veces mayor que el LEV⁷, otro ligando SV2A. BRV también difiere de LEV en que no muestra actividad moduladora en los receptores de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA)⁸, mientras que LEV sí, lo que sugiere que BRV tiene un perfil farmacológico distinto en comparación con LEV. BRV fue aprobado en los Estados Unidos⁹ y la Unión Europea¹⁰ para el tratamiento complementario de las crisis de inicio focal con o sin crisis generalizadas secundarias en pacientes ≥ 16 años de edad con epilepsia. Es el primer caso reportado en la literatura de aura continua con rápida respuesta a BRV, lo que nos sugiere que puede ser una opción terapéutica en este tipo de pacientes. Es importante mencionar que este trabajo corresponde solamente a un caso, se necesitará más evidencia para realizar recomendaciones.

Ética, consentimiento y permiso: la publicación de este manuscrito cumplió con las normas del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital del Mar, Barcelona, España.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Conflicto de intereses

Declaramos ausencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Mameniškienė R, Bast T, Bentes C, Canevini MP, Dimova P, Granata T, et al. Clinical course and variability of non-Rasmussen, non-stroke motor and sensory epilepsy partialis continua: A European survey and analysis of 65 cases. *Epilepsia*. 2011;52:1168–76.
2. Mameniškienė R, Wolf P. *Epilepsia partialis continua: A review. Seizure*. 2017;44:74–80.
3. Seshia SS, McLachlan RS. Aura continua. *Epilepsia*. 2005;46:454–5.
4. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus—report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2005;56:1515–23.
5. Cockerell OC, Rothwell J, Thompson PD, Marsden CD, Shorvon SD. Clinical and physiological features of epilepsy partialis continua. Cases ascertained in the UK. *Brain*. 1996;119:393–407.
6. Gutiérrez-Viedma A, Romeral-Jiménez M, Serrano-García I, Parejo-Carbonell B, Cuadrado-Pérez ML, Sanz-Graciani I, et al. The importance of timing in epilepsy partialis continua. *Neurologia*. 2019;piiS0213/4853:30048–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.004>.
7. Nicolas JM, Hannestad J, Holden D, Kervyn S, Nabulsi N, Tytgat D, et al. Brivaracetam, a selective high-affinity synaptic vesicle protein 2A (SV2A) ligand with preclinical evidence of

high brain permeability and fast onset of action. *Epilepsia*. 2016;57:201–9, <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13267>.

8. Matagne A, Margineanu DG, Kenda B, Michel P, Klitgaard H. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *Br J Pharmacol*. 2008;154:1662–71, <http://dx.doi.org/10.1038/bjp.2008.198>.
9. UCB Inc. BRIVIACT (brivaracetam): US prescribing information. 2016 [consultado 4 Jul 2019]. Disponible en: <http://www.fda.gov/>.
10. UCB Pharma S.A. Briviact (brivaracetam): EU summary of product characteristics. 2016 [consultado 4 Jul 2019]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/>.

A.A. Sanabria-Sanchinel^a, E.S. Pérez-Almengor^a,
M. Guasch-Jiménez^a, A. Principe^{a,b}, M. Ley^{a,b,*}
y R.A. Rocamora-Zúñiga^{a,b}

^a *Unidad Multidisciplinar de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital del Mar, Barcelona, España*

^b *IMIM (Instituto de Investigaciones Médicas del Hospital del Mar), Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mley@parcdesalutmar.cat (M. Ley).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.10.001>
0213-4853/

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tratamiento de pacientes con atrofia muscular espinal 5q: hacia un nuevo protocolo



Treatment of patients with spinal muscular atrophy 5q: Towards a new protocol

Sr. Editor:

En los últimos años el tratamiento de la atrofia muscular espinal ha avanzado significativamente gracias a la aparición de tratamientos modificadores de la enfermedad¹. El primer tratamiento disponible para la práctica clínica es nusinersen, un oligonucleótido antisentido que aumenta la producción de proteína SMN por el gen SMN2, y que debe administrarse por vía intratecal. La aprobación del fármaco se basó en 2 ensayos pivotaes: ENDEAR para atrofia muscular espinal (AME) tipo I² y CHERISH para AME tipo II-III³. En 2018 el Ministerio de Sanidad publicó un protocolo farmacológico para el tratamiento de pacientes con atrofia muscular con nusinersen basándose en un informe de posicionamiento terapéutico que recogía la evidencia existente hasta 2017⁴. Este protocolo ha servido de guía para conseguir un abordaje eficiente y equitativo dentro de nuestro Sistema Nacional de Salud, tanto a nivel de acceso al tratamiento como de monitorización adecuada.

Sin embargo, en estos 3 años se ha ido acumulando mejor información sobre los efectos a largo plazo de este tratamiento^{5,6}, y en poblaciones no inicialmente cubiertas

por los ensayos clínicos pivotaes como pacientes presintomáticos y pacientes adultos^{7,8}. También disponemos actualmente de más información sobre la historia natural de esta enfermedad, en particular sobre la evolución de las escalas de evaluación motora en AME tipo II-III^{9–12}. Además, en pocos meses estarán disponibles nuevos tratamientos como risdiplam¹³ y onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)¹⁴.

Todo esto hace particularmente importante la revisión del posicionamiento terapéutico actual que tenemos como clínicos y como sistema sanitario. Por un lado, esta revisión debería abordar los criterios clínicos de inicio para, entre otras cosas, favorecer un inicio más precoz del tratamiento (cuando este es más eficaz), incluyendo la fase presintomática de la enfermedad; individualizar los objetivos terapéuticos a la situación funcional de cada paciente; perfilar mejor las indicaciones en el paciente adolescente y adulto; y regular el uso conjunto de otros tratamientos. Por otro lado, el protocolo de seguimiento debería poner de relevancia las mejoras funcionales y de calidad de vida experimentadas por los pacientes, más allá de los cambios objetivables en las escalas motoras evaluadas en cada visita. Además, dicho seguimiento debería ajustarse a la creciente información sobre la baja frecuencia de algunos efectos adversos, evitando pruebas innecesarias y particularmente invasivas en algunas poblaciones como los lactantes con AME tipo I, y la el posible surgimiento de eventos asociados a los neo-fenotipos frutos del tratamiento (por ejemplo, la escoliosis). Finalmente, los criterios de retirada deberían ajustarse a la nueva información disponible