



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Grado en Medicina



**EPILEPSIA DE INICIO TARDÍO
Y
RIESGO DE DETERIORO COGNITIVO**

***Alumna:* Marta García Martínez**

***Tutora:* Dra. Dulce María Campos Blanco**

***Co-tutora:* Dra. Sofía Lallana Serrano**

**Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario de Valladolid**

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN	2
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	4
Selección de pacientes: criterios de inclusión y exclusión.....	4
Elaboración de la base de datos	5
Análisis estadístico	7
4. RESULTADOS.....	8
Características demográficas y clínicas basales de pacientes de nuestra muestra ...	8
Estado cognitivo y funcional de los pacientes de nuestra muestra	8
Características de la epilepsia de los pacientes de nuestra muestra	8
5. DISCUSIÓN.....	10
Características de la epilepsia.....	11
EIT y factores de riesgo cardiovascular	11
Neuroimagen.....	12
Hipótesis de relación entre deterioro cognitivo y epilepsia	12
6. CONCLUSIONES	14
7. BIBLIOGRAFÍA.....	15

1. RESUMEN

Objetivo: Describir las características clínico-demográficas de pacientes que debutan con epilepsia de inicio tardío (EIT), y si existe en ellos un riesgo aumentado de desarrollar deterioro cognitivo.

Introducción: Tanto la epilepsia como el deterioro cognitivo tienen un aumento en su incidencia a partir de los 65 años de edad; ambas patologías se relacionan con la presencia de factores de riesgo cardiovascular. Asimismo, se ha descrito que la epilepsia del lóbulo temporal puede ser una de las primeras manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Alzheimer (EA).

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con diagnóstico de epilepsia de etiología indeterminada que debutó a partir de los 60 años de edad, que no presentaban deterioro cognitivo clínico en el momento del inicio de las crisis y con un tiempo de seguimiento de al menos 5 años. Se excluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de deterioro cognitivo previo ya conocido u otras patologías neurológicas.

Resultados: Se incluyeron a 45 pacientes en total (66,7% hombres; $69,2 \pm 7,1$ años). En la última visita de seguimiento, el 46,7% ($n = 21$) presentaba un estado cognitivo normal; el 35,6% ($n = 16$), deterioro cognitivo leve (DCL); y el 13,3% restante ($n = 6$), demencia; 2 pacientes (4,4%) no fueron evaluados. El factor de riesgo cardiovascular más prevalente fue la hipertensión arterial (46,7%; $n = 21$). La crisis focal con alteración del nivel de conciencia fue la más frecuentemente descrita (42,2%; $n = 19$). Los estudios de neuroimagen fueron normales en el 44% de los pacientes ($n = 20$); de los 25 restantes, el 26,7% presentó leucoaraiosis ($n = 12$) frente a atrofia cortical en el 13,3% ($n = 6$), y en el 15,6% ($n = 7$) coexistían ambas alteraciones. Además, el 84,4% de los pacientes ($n = 38$) estaba siendo tratado para su epilepsia en monoterapia, siendo la lacosamida el fármaco anticrisis (FAC) más frecuentemente prescrito (31,1%; $n = 14$).

Conclusiones: En nuestro grupo de pacientes, existe un riesgo aumentado de desarrollar deterioro cognitivo en comparación con la población general. La presencia de factores de riesgo cardiovascular y diferentes mecanismos de neurodegeneración podrían explicar la relación bidireccional entre la epilepsia y el deterioro cognitivo. Es recomendable realizar un cribado cognitivo en pacientes que debuten con epilepsia a partir de los 60 años.

Palabras clave: late-onset epilepsy; non-lesional epilepsy; cognitive impairment; vascular risk factor; association.

2. INTRODUCCIÓN

La epilepsia se define como la predisposición crónica del cerebro a desarrollar crisis epilépticas, incluyéndose necesariamente en dicha definición varias circunstancias descritas por la *International League Against Epilepsy* (ILAE) como [1]:

- a) Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con más de 24 horas de separación.
- b) Una sola crisis no provocada (o refleja), teniendo el paciente un 60% de probabilidades de recurrencia de la misma según los hallazgos en el electroencefalograma (EEG) y neuroimagen.
- c) Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Las crisis epilépticas son episodios transitorios de signos y síntomas que se originan como consecuencia de una descarga neuronal cortical anómala en su intensidad y sincronía; generalmente breves, de comienzo y fin bruscos, que pueden estar o no precedidas por pródromos experimentados por el paciente, lo que se conoce como aura.

Asimismo, podemos clasificar los diferentes tipos de crisis en función de si son [2]:

- Focales: cuando la descarga epileptógena se inicia en un área limitada de la corteza cerebral de un hemisferio cerebral.
- Generalizadas: cuando desde el inicio de la crisis la descarga epileptógena afecta a redes neuronales de ambos hemisferios cerebrales.
- Con presencia o ausencia de signos motores (automatismos, movimientos tónico-clónicos, mioclonías... entre otros); y con afectación o no del estado de conciencia.

En cuanto a la epidemiología de la epilepsia, existen dos picos de incidencia en la primera y a partir de la séptima décadas de la vida, siendo el tercer trastorno neurológico más frecuente después del ictus y la demencia a partir de los 65 años de edad [3].

La epilepsia de inicio tardío (EIT) se define como aquella que empieza a manifestarse clínicamente a partir de los 60-70 años de edad [4]; aunque dicho rango sea útil para ofrecer una definición dicotómica al compararse con grupos de menor edad, el espectro de manifestaciones clínicas de las crisis es tan amplio que no debe malinterpretarse como una categorización estricta [4,5].

Respecto a la etiología de la epilepsia, distinguimos dos grandes grupos: aquellos

pacientes con una etiología identificada (ya sea estructural, por mutaciones genéticas, etc.) y otros pacientes en los que la epilepsia es de causa desconocida.

Dentro de las causas de tipo estructural que originan la aparición tardía de las crisis epilépticas, se encuentran (por orden de frecuencia): enfermedades cerebrovasculares (38,3%), tumores cerebrales (12%) y traumatismos cerebrales (1,7%) [6].

Sin embargo, en aproximadamente el 20% de los casos no se encuentra una causa que justifique el origen de las crisis, clasificándose en consecuencia como EIT de causa desconocida o de origen no lesional [7,8]. A su vez, para este grupo específico de pacientes se ha propuesto la siguiente categorización en varios subtipos atendiendo a las hipotéticas causas de naturaleza no lesional que podrían subyacer a la fisiopatogenia de las crisis [9]:

- Microvascular: en relación con factores de riesgo cardiovascular, además de lesiones vasculares confirmadas en neuroimagen.
- Inflamatoria: si predominan los síntomas cognitivos y psiquiátricos de rápida progresión con alteraciones analíticas séricas y/o en líquido cefalorraquídeo.
- Neurodegenerativa: pacientes con deterioro cognitivo asociado a neurodegeneración.

En cuanto al origen de las crisis en aquellos pacientes para los que no se logra identificar una causa que las explique, las más frecuentes son las que se originan a nivel del lóbulo temporal, presentándose semiológicamente como crisis focales con alteración del estado de conciencia [5,10].

Por otro lado, como define la Organización Mundial de la Salud [11], la demencia engloba a un grupo de trastornos crónicos caracterizados por una disminución del nivel cognitivo anteriormente alcanzado, que afecta a las actividades de la vida cotidiana y al funcionamiento social. Este deterioro de las funciones cognitivas superiores (sensopercepción, atención, memoria, lenguaje, planificación motora y funciones ejecutivas) es más frecuente según aumenta la edad.

El deterioro cognitivo leve (DCL) alude al deterioro cognitivo que no cumple *per sé* con los criterios de demencia pero es superior al envejecimiento normal; se puede manifestar o no con fallos amnésicos, estando relacionados con la probable evolución a EA.

Cabe destacar que factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, la diabetes y la dislipemia están asociados con el desarrollo tanto de epilepsia como de deterioro cognitivo, y podrían intervenir en su patogenia [12,13].

En conclusión, dado el incremento de incidencia de epilepsia así como de deterioro cognitivo entre los pacientes de edad avanzada, nuestro objetivo será establecer si aquellos pacientes que debutan con epilepsia a partir de los 60 años, sin historia conocida de deterioro cognitivo ni lesiones estructurales en la neuroimagen, presentan un mayor riesgo asociado de desarrollar deterioro cognitivo.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

La realización de este proyecto de investigación fue autorizada por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) de las Áreas de Salud de Valladolid, el cual evaluó y aprobó tanto el diseño como las metodologías empleadas en el mismo (*Anexo I*).

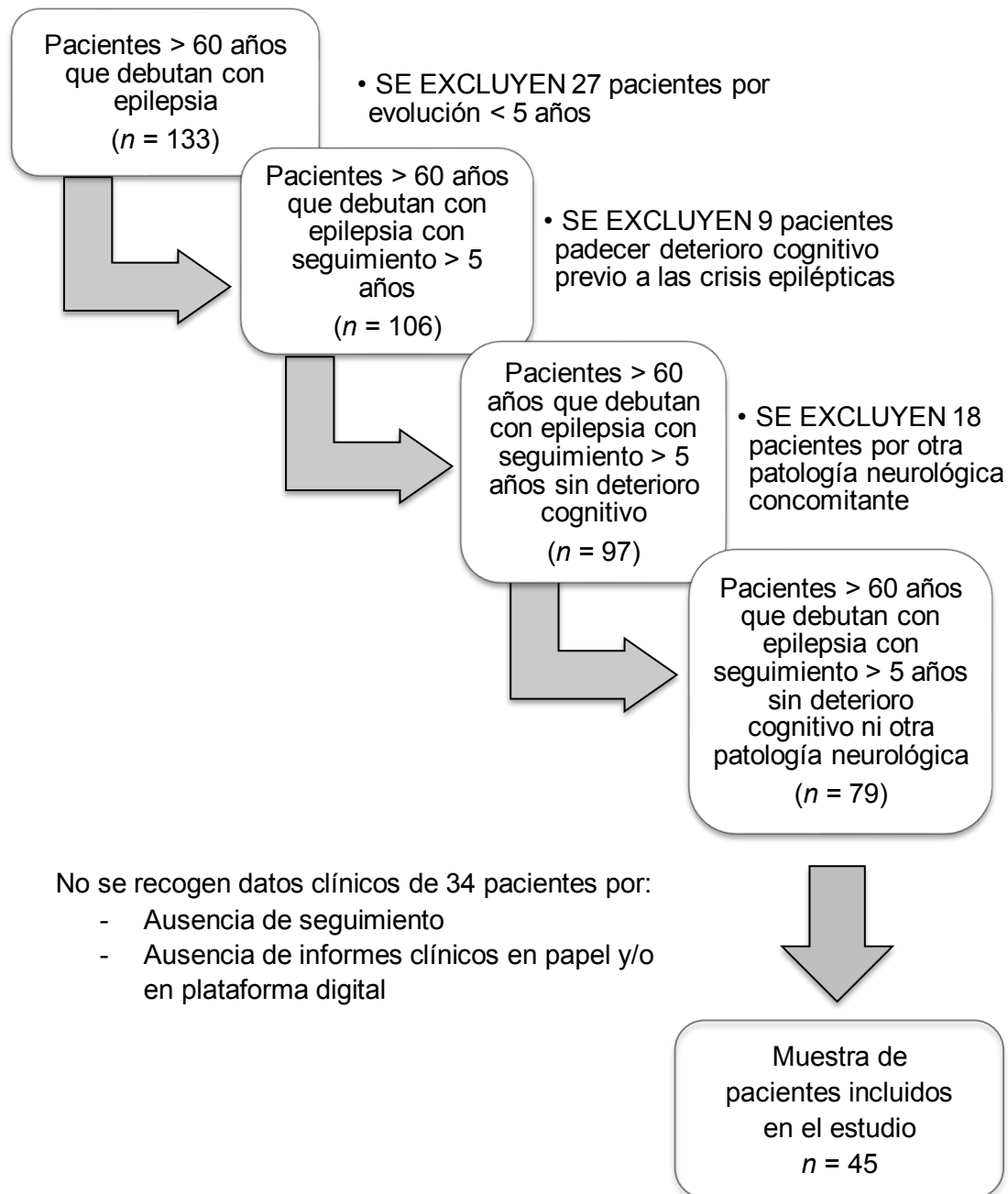
Selección de pacientes: criterios de inclusión y exclusión

Se seleccionaron pacientes de la consulta monográfica de Epilepsia del servicio de Neurología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, que cumplieran los siguientes requisitos:

- 1) Pacientes con debut de epilepsia por encima de los 60 años de edad.
- 2) Diagnóstico confirmado de epilepsia mediante tanto criterios clínicos como electroencefalográficos.
- 3) Seguimiento durante al menos 5 años.

Se excluyeron aquellos pacientes con historia previa de epilepsia, deterioro cognitivo ya conocido o existencia de otras patologías neurológicas que pudieran explicar el desarrollo de dicho deterioro cognitivo. Asimismo, se excluyeron aquellos pacientes con lesiones en el estudio de neuroimagen que justificaran la presencia de epilepsia a excepción de la atrofia cortical y la leucoencefalopatía vascular o leucoaraiosis.

La aplicación de ambos criterios de inclusión y exclusión se resume en la *Figura I*.



Elaboración de la base de datos

Para obtener la muestra de estudio y teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión mencionados, se elaboró una base de datos a través del programa informático *REDCap* del Instituto de Ciencias de la Salud de Castilla y León (ICSCyL) en el que incluimos las siguientes variables clínico-demográficas:

Variables demográficas: edad y fecha de nacimiento; sexo (mujer/hombre), fecha del debut de la epilepsia.

Antecedentes médicos al debut de la epilepsia:

- Hipertensión arterial.
- Dislipemia.

- Diabetes mellitus.
- Fibrilación auricular.
- Depresión/toma de fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS).
- Test cognitivo en la primera consulta con resultado: normal, DCL, demencia o no realizado.
- Situación funcional basal, en base al Modified Rankin Score (mRS).

Tipo de crisis:

- Focal sin alteración de la conciencia.
- Focal con alteración de la conciencia.
- Focal con evolución a bilateral tónico-clónica.

Hallazgos en la neuroimagen:

- Normal.
- Enfermedad de pequeño vaso y/o atrofia.
- No realizada.

Hallazgos en el EEG:

- Normal.
- Lentificación focal.
- Anomalías epileptiformes.
- No realizado.

Variables recogidas en la última visita de seguimiento: fecha de la última visita; número de fármacos anticrisis (FACs) que tome el paciente y su/s principio activo/s; si ha probado otros FACs anteriormente; en caso afirmativo, motivo de su retirada; resultado del último test cognitivo realizado: normal, DCL, demencia, no realizado; toma de fármacos para el deterioro cognitivo y sus principios activos.

Test de cribado cognitivo breves:

En la práctica clínica se utilizan test breves (con una duración de 5 a 10 minutos) que gracias a su simplicidad, permiten una evaluación más accesible del estado cognitivo del paciente y su consiguiente categorización, tanto en la consulta de Atención Primaria como en la consulta de Neurología. Cabe mencionar su papel primordial como método de cribado en una primera valoración de un deterioro cognitivo incipiente. Estos test deberían de ser practicados ante la sospecha de un deterioro cognitivo.

Para interpretar la valoración del estado cognitivo tanto al debut de la epilepsia como en la última visita, nos basamos en el resultado obtenido en los siguientes test de

evaluación cognitiva breves realizados desde la consulta de Neurología:

a) *Mini-Mental State Examination* (MMSE): con una puntuación máxima de 30 puntos, evalúa la orientación temporo-espacial, la memoria, la atención, el lenguaje verbal y escrito y capacidad visoespacial. Puntuaciones por debajo de 27 orientan hacia un DCL, considerándose demencia si la puntuación total obtenida es menor o igual a 24.

b) El test del reloj: evalúa funciones ejecutivas, habilidades visoespaciales, memoria, comprensión y coordinación motora al solicitar al individuo que dibuje un reloj analógico de forma esquemática, con las horas y las manecillas para que marquen la hora que le indique el evaluador.

c) El Fototest: aplicable en sujetos analfabetos o con bajo nivel educativo, valora la memoria visual episódica aplicando el recuerdo libre y facilitado de imágenes previamente ofrecidas al paciente. Puntuaciones de 28 o 29 puntos orientan hacia un DCL; y 26 o 27 puntos hacia demencia.

d) Prueba de alteración de la memoria (T@M): a diferencia del resto de test evaluativos, busca estudiar específicamente el nivel de atención y el estado de la memoria del individuo. Se estimará como DCL o demencia si las puntuaciones obtenidas son menores o iguales a 36 y 28, respectivamente.

En aquellos pacientes en los que no se disponía de un test cognitivo realizado en los últimos dos años en el momento de la elaboración de la base de datos, se volvió a reevaluar su estado cognitivo a través de una entrevista telefónica, o bien presencialmente en consulta mediante la realización del MMSE (*Anexo II*).

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando el *software* IBM SPSS *Statistics* versión 27.0.

En el análisis descriptivo, las variables tanto cualitativas -tanto nominales como dicotómicas- como cualitativas se expresaron como frecuencia (*n*) y porcentaje (%). Así mismo, para variables discretas se presentaron sus valores absolutos mínimos y máximos, la media y la desviación estándar (asumiendo la distribución normal de las variables). Para el análisis inferencial, se aplicó el test de Chi-Cuadrado para variables categóricas, y la prueba T-Student para variables discretas.

4. RESULTADOS

Características demográficas y clínicas basales de los pacientes de nuestra muestra

Se incluyeron un total de 45 pacientes, con una edad media al debut de 69,2 años (desviación estándar [DE] 7,1) y un tiempo medio de seguimiento de 8,9 años (DE 3,9). El 66,7% de ellos fueron hombres, frente a un 33,3% de mujeres.

En la *tabla I* aparecen resumidas las características clínico-demográficas de la muestra.

La hipertensión arterial fue el factor de riesgo cardiovascular más prevalente entre los pacientes de la muestra, con una frecuencia del 46,7% (21 pacientes); seguido de la dislipemia (28,9%; 13 pacientes) y la diabetes mellitus (11,1%; 5 pacientes).

A pesar de no demostrarse una correlación estadísticamente significativa entre estos factores de riesgo cardiovascular y una alteración cognitiva al seguimiento, se observó que la correlación fue más fuerte en la hipertensión ($p = 0,172$) que en la diabetes mellitus ($p = 0,345$) y que en la dislipemia ($p = 0,817$).

Estado cognitivo y funcional de los pacientes de nuestra muestra

En la última visita de seguimiento se realizó test cognitivo a 43 de los 45 pacientes totales de la muestra. Los resultados del test fueron: normal en el 46,7% ($n = 21$), DCL en 35,6% ($n = 16$) y demencia en el 13,3% restante ($n = 6$). 3 pacientes (6,6%) estaban en tratamiento con IACES (inhibidores de la acetilcolinesterasa).

El 77,8% de los individuos no presentaba dependencia (puntuando con 0 en la escala mRS), el 22,2% presentaban un mRS entre 1 y 3.

Al realizarse el estudio analítico, no se obtuvo una correlación directa entre la alteración cognitiva al seguimiento y las variables clínico-demográficas estudiadas, con resultados no estadísticamente significativos ($p > 0,05$).

Características de la epilepsia de los pacientes de nuestra muestra

El 42,2% (19 pacientes) cursó con crisis focales con alteración del nivel de conciencia, el 20% (9 pacientes) crisis focales sin alteración del nivel de conciencia y el 37,8% (17 pacientes) crisis focales con evolución a bilateral tónico-clónica.

En relación a los hallazgos descritos en neuroimagen, resultó ser normal en el 44% de los pacientes ($n = 20$). La enfermedad de pequeño vaso (26,7%; 12 pacientes) prevaleció ligeramente frente a la atrofia cortical (13,3%; 6 pacientes); ambas alteraciones radiológicas coexistían en el mismo individuo en el 15,6% de los casos ($n = 7$ pacientes).

El estudio electroencefalográfico al debut resultó ser normal en el 55,6% de los pacientes ($n = 25$); presentando alteraciones tipo lentificación focal en el 13,3% ($n = 6$) pacientes) o anomalías epileptiformes en el 28,9% ($n = 13$); no se realizó en 1 de los 45 pacientes (2,2%).

En cuanto al origen de dichas anomalías epileptiformes, sólo se describió en 13 de los 45 pacientes de la muestra (28,8%); de ellos, en 11 pacientes (24,4%) se localizaron en el lóbulo temporal y en 2 pacientes (4,4%) en el lóbulo frontal.

En la última visita, el 84,4% de los pacientes ($n = 38$) estaban en tratamiento con FACs en monoterapia, siendo la lacosamida el principio activo más frecuentemente prescrito (31,1%; 14 pacientes), seguido del levetiracetam (17,8%; 8 pacientes), la eslicarbazepina (11,1%; 5 pacientes) y el perampanel (11,1%; 5 pacientes).

El 8,9% de individuos (4 pacientes) requirieron politerapia para el control de sus crisis. El 46,7% (21 pacientes) había tomado otros FACs previos; los motivos del cambio de principio activo fueron efectos adversos, falta de eficacia, o ambos.

Tabla I. Características clínico-demográficas

	Pacientes ($n = 45$)
Características demográficas	
Sexo: Hombre, n (%)	30 (66,7)
Mujer, n (%)	15 (33,3)
Edad al debut de las crisis (años) (media $\pm$ DE)	69,2 $\pm$ 7,1
Antecedentes médicos	
Hipertensión arterial, n (%)	21 (46,7)
Dislipemia, n (%)	13 (28,9)

Diabetes mellitus, <i>n</i> (%)	5 (11,1)
Fibrilación auricular, <i>n</i> (%)	3 (6,7)
Toma de ISRS, <i>n</i> (%)	10 (22,2)

Características de la epilepsia

<i>Tipos de crisis</i>	
Focal sin alteración del nivel de conciencia, <i>n</i> (%)	9 (20)
Focal con alteración del nivel de conciencia, <i>n</i> (%)	19 (42,2)
Focal con evolución a bilateral tónico-clónica, <i>n</i> (%)	17 (37,8)
<i>Hallazgos en neuroimagen</i>	
Normal, <i>n</i> (%)	20 (44,4)
Leucoaraiosis, <i>n</i> (%)	12 (26,7)
Atrofia, <i>n</i> (%)	6 (13,3)
Ambos (leucoaraiosis y atrofia), <i>n</i> (%)	7 (15,6)
<i>Hallazgos en EEG</i>	
Normal, <i>n</i> (%)	25 (55,6)
Lentificación focal, <i>n</i> (%)	6 (13,3)
Anomalías epileptiformes, <i>n</i> (%)	13 (28,9)
No realizado, <i>n</i> (%)	1 (2,2)
<i>Número de FACs</i>	
Sin tratamiento, <i>n</i> (%)	3 (6,7)
Monoterapia, <i>n</i> (%)	38 (84,4)
Politerapia, <i>n</i> (%)	4 (8,9)

5. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio es determinar si la incidencia de deterioro cognitivo en pacientes que debutan con crisis epilépticas por encima de los 60 años está aumentada respecto a la población general tras un periodo de seguimiento de al menos 5 años.

El 48,9% (22 de los 43 pacientes evaluados) presentaban en la última evaluación cognitiva datos de DCL o demencia.

Según estudios de metaanálisis realizados [14], la prevalencia de DCL en la población general de individuos mayores de 60 años se estima en torno al 15,56%; comparándolo con nuestra muestra de estudio, la incidencia de DCL (35,6%) fue 2,28 veces mayor. En la misma línea, la incidencia de demencia en la población general se estima en torno a

un 4,86% [15], frente al 13,3% que se ha observado en nuestra muestra.

En otros estudios epidemiológicos realizados en una población de pacientes similar a la nuestra con periodos de seguimiento más extensos [16], esta incidencia de DCL en pacientes con EIT de etiología indeterminada también se ve aumentada, hasta en un 22,2%; pudiéndose plantear una posible influencia de la carga epileptógena sobre las capacidades cognitivas de los pacientes a medio y largo plazo.

Características de la epilepsia

En la gran mayoría de casos, las crisis epilépticas de inicio tardío tienen un origen focal temporal [3]. El tipo de crisis más frecuente en nuestra serie es el de crisis focales con alteración de conciencia (42,2%; 19 pacientes) seguidas de crisis focales sin alteración del nivel de conciencia (20%; 9 pacientes), en consonancia con otras series publicadas [6].

La evolución a bilateral tónico-clónica resulta ser más frecuentemente descrita [7,8] que en nuestras observaciones, manifestándose en nuestra muestra en el 37,8% de los casos (17 pacientes), un 4,4% menos que la semiología de tipo focal. Esta diferencia con lo publicado en otras series, podría fundamentarse en la dificultad para llegar a un diagnóstico preciso del tipo de crisis en pacientes de avanzada edad por: la ausencia de testigos que puedan narrar de forma veraz sus características semiológicas, la coexistencia de comorbilidades que hagan fluctuar el nivel de atención, los déficits neurológicos que asemejan a un ictus o a un síncope, etc.

En cuanto al control de crisis, el 84,4% (38 pacientes) de la muestra estaban bajo monoterapia de un FAC, frente al 6,7% (3 pacientes) y 2,2% (1 paciente) que requerían permanecer con 2 y 3 fármacos respectivamente para mantenerse libres de crisis. El 46,7% (21 pacientes) probaron otros FACs con anterioridad, siendo el principal motivo de la sustitución la mala tolerancia.

EIT y factores de riesgo cardiovascular

El 55,6% de los pacientes presentaba al menos un factor de riesgo cardiovascular, siendo la hipertensión arterial la comorbilidad cardiovascular más prevalente, presente en el 44,6% de los casos (21 pacientes), con una correlación más fuerte ($p = 0,172$) que en los otros factores de riesgo cardiovascular estudiados. Johnson et al, que teniendo como objetivo estudiar la incidencia de dichas comorbilidades en sujetos de mediana

edad inicialmente sanos a lo largo de casi tres décadas, reconocieron la asociación entre factores de riesgo modificables con la aparición de EIT con el paso del tiempo [12].

Al comparar cohortes de pacientes análogas a la nuestra con grupos control, se evidencia un incremento de la prevalencia de dichos factores de riesgo entre los casos frente a los controles [6,17]; siendo la neuroinflamación, el estrés oxidativo o una alteración en la permeabilidad y funcionamiento de la barrera hematoencefálica derivados de la exposición mantenida a estos factores de riesgo cardiovascular, los posibles mecanismos fisiopatológicos que puedan explicar este riesgo aumentado de crisis, según hipotetizan Baysal et al [6].

Neuroimagen

Los estudios de neuroimagen al debut de las crisis resultaron ser normales en el 44,4% de los pacientes ($n = 20$); en el resto se encontró: leucoaraiosis (26,7%; 12 pacientes), atrofia cortical (13,3%; 6 pacientes) o ambos (15,6%; 7 pacientes). En estudios de comparación con sujetos con diagnóstico de epilepsia de inicio temprano [6], este tipo de hallazgos se describen en el 35% de los pacientes con EIT, y se catalogan como “alteraciones inespecíficas”. Por otra parte, según Cao et al, la puntuación obtenida en la clasificación de *Fazekas* (que cuantifica el grado de leucoaraiosis estimado en neuroimagen), podría estar proporcionalmente relacionada con un mayor grado de deterioro del nivel cognitivo [8].

Existe controversia de si estos hallazgos podrían ser una potencial causa de crisis especialmente si están topográficamente cercanos a la corteza cerebral; o si por el contrario, no se categorizan como lesiones epileptógenas *per sé* [6]. Además, cuando esta variedad de cambios neurodegenerativos se asientan en la región medial del lóbulo temporal, podrían contribuir a la aparición de crisis en este grupo de edad, con una expresión semiológica y de EEG acorde a la región cortical comprometida [18].

Hipótesis de relación entre deterioro cognitivo y epilepsia

En aproximadamente el 20% de los pacientes que son diagnosticados de EIT, no se identifica al debut una causa concreta que pueda explicar el origen de la enfermedad. El hecho de que la incidencia de DCL y demencia sea superior a lo esperado en este grupo de pacientes con epilepsia de inicio por encima de los 60 años respecto a la población general, plantea la posibilidad de que la EIT sea una manifestación inicial del

deterioro cognitivo.

Fisiopatológicamente, podría explicarse por la irritación que los depósitos de β -amiloide y de proteína Tau, característicos de la EA, producen sobre la corteza cerebral [19]. Estos depósitos inducen una inflamación crónica a la vez que favorecen una acelerada reintegración del circuito neuronal, provocando en consecuencia un estado de hipersincronización cortical que induce finalmente la aparición de las crisis epilépticas. Se ha demostrado que la proteína β -amiloide causa daño en el mecanismo sináptico interneuronal, alteración en el sistema de neurotransmisores como el GABA y/o el glutamato [20], así como degeneración de la plasticidad neuronal.

Es por ello que, si asumimos esta hipótesis de neurodegeneración subyacente como potencial causa de epilepsia a partir de los 60-65 años, podremos considerar al debut de la EIT como una variante prodrómica de la EA, permitiendo predecir precozmente el aumento del riesgo de deterioro cognitivo causado por el depósito incipiente de proteínas intra y extracelulares [8]; o por el contrario, en pacientes ya diagnosticados de EA, el aumento de las crisis epilépticas puede considerarse como un marcador de progresión de la enfermedad [19], recalcando así en la posible relación bidireccional entre ambas entidades.

Adicionalmente, cuando se demuestran anomalías epileptiformes en el EEG y atrofia cortical en neuroimagen, lo más frecuente es que ambas alteraciones se localicen en el lóbulo temporal [5,10], en cuya porción medial se encuentra el hipocampo, estructura marginal de sustancia gris cortical que juega un papel fundamental en el procesamiento de la memoria y de la orientación espacial.

Existen líneas de trabajo [6,18] en las que se demuestra en neuroimagen, una acentuada atrofia cortical en estas regiones temporal e hipocampal en pacientes al debut de la EIT. El volumen de sustancia gris en esas regiones se reporta como inferior en comparación con controles sanos. Asimismo, Tan et al [19] plantean que las propias crisis epilépticas *per sé* podrían inducir el proceso de formación de depósitos de β -amiloide y de hiperfosforilación de proteína Tau sobre el hipocampo.

En consecuencia, estos cambios neurodegenerativos atróficos que se objetivan en áreas corticales relacionadas desde el punto de vista funcional con la memoria, podrían justificar el deterioro cognitivo y los fallos mnésicos que se objetivan en una parte de pacientes con EIT al seguimiento.

Sin embargo, Bjørke et al [21] sugieren que, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal no lesional que ya muestran déficits cognitivos al debut y que para los que no se objetivan alteraciones macroscópicas en neuroimagen, otras regiones cerebrales podrían intervenir en el detrimento cognitivo ya al debut de las crisis.

En cuanto a factores de riesgo cardiovascular y su papel en el desarrollo a largo plazo de deterioro cognitivo y epilepsia, estudios de cohortes prospectivos multicéntricos desarrollados en comunidades en riesgo de aterosclerosis [12,13] han demostrado que la hipertensión, la diabetes, así como el hábito tabáquico, se asocian positivamente con el desarrollo de ambas enfermedades; otros factores como la dislipemia no se han relacionado. Cabe mencionar que en este estudio de Johnson et al [12] encontraron resultados similares en pacientes con EIT incluso al excluir a aquellos que fueran diagnosticados de demencia o de ictus durante el desarrollo del estudio.

Asimismo, otras líneas de trabajo más recientes sobre la EIT de origen indeterminado [8], describen una mayor puntuación en la escala *Fazekas* de severidad de leucoaraiosis en pacientes con deterioro cognitivo y EIT, relacionando indirectamente la leucoencefalopatía vascular con ambas enfermedades, especialmente en aquellos pacientes que al debut de la EIT no se objetiva una causa que la explique.

6. CONCLUSIONES

Nuestro estudio apoya la hipótesis de que existe un riesgo aumentado de desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes que debutan con EIT a partir de los 60 años, en comparación con la población general sana.

Podría existir una relación bidireccional entre la EIT y el deterioro cognitivo: la mayor incidencia de factores de riesgo cardiovascular aparece en ambos grupos, y por otra parte, el depósito aumentado de proteína β -amiloide y de proteína Tau característicos de la EA, podrían aumentar el riesgo de EIT.

En pacientes que debutan con EIT, sería recomendable el cribado cognitivo ya que podrían tener mayor riesgo de desarrollar un deterioro cognitivo posteriormente.

Debilidades y limitaciones del estudio

Como nuestra cohorte tenía un tamaño pequeño ($n = 45$), no podemos concluir si los

FACs han tenido un efecto directo sobre el estado cognitivo de los pacientes a partir de su administración. Aunque nuestros resultados respecto al desarrollo de deterioro cognitivo al seguimiento mantienen una tendencia concordante con lo publicado en otras series, no se han conseguido datos estadísticamente significativos ($p > 0,05$). Además, al no disponer de test cognitivos realizados en el momento del debut, se asumió el estado cognitivo normal al comienzo de las crisis epilépticas; salvo que en la historia clínica se especificara lo contrario

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475-82.
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, 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;58:522-30.
3. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *The Lancet* 2020;395:735-48.
4. Josephson CB, Engbers JDT, Sajobi TT, Jette N, Agha-Khani Y, Federico P, et al. Towards a clinically informed, data-driven definition of elderly onset epilepsy. *Epilepsia* 2016;57:298-305.
5. Lezaic N, Roussy J, Masson H, Jetté N, Keezer MR. Epilepsy in the elderly: Unique challenges in an increasingly prevalent population. *Epilepsy & Behavior* 2020;102:106724.
6. Baysal L, Ludolph AC, Wagner J. Clinical and paraclinical features of first unprovoked seizures in the elderly. *Epilepsy & Behavior* 2024;158:109926.
7. Süße M, Hamann L, Flöel A, Von Podewils F. Nonlesional late-onset epilepsy: Semiology, EEG, cerebrospinal fluid, and seizure outcome characteristics. *Epilepsy & Behavior* 2019;91:75-80.
8. Cao D, Lin Q, Huang X, Li Y, Liu P, Huang K, et al. Clinical features and outcomes of late-onset epilepsy of unknown etiology: A retrospective study in West China. *Epilepsy & Behavior* 2025;164:110249.

9. Puisieux S, Forthoffer N, Maillard L, Hopes L, Jonveaux T, Tyvaert L. Presumed aetiologies and clinical outcomes of non-lesional late-onset epilepsy. *European Journal of Neurology* 2024;31:e16432.
10. López-Maza S, Abaira L, Bellido-Castillo E, Lallana S, Campos-Fernández D, Fonseca E, et al. Riesgo de epilepsia tras una primera crisis epiléptica de etiología desconocida en pacientes de edad avanzada. *Rev Neurol* 2024;78:277-83.
11. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [citado 2025 abr 26]. Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/312180>
12. Johnson EL, Krauss GL, Lee AK, Schneider ALC, Dearborn JL, Kucharska-Newton AM, et al. Association Between Midlife Risk Factors and Late-Onset Epilepsy: Results From the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *JAMA Neurology* 2018;75:1375-82.
13. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurology* 2017;74:1246-54.
14. Bai W, Chen P, Cai H, Zhang Q, Su Z, Cheung T, et al. Worldwide prevalence of mild cognitive impairment among community dwellers aged 50 years and older: a meta-analysis and systematic review of epidemiology studies. *Age and Ageing* 2022;51:afac173.
15. Fiest KM, Jetté N, Roberts JI, Maxwell CJ, Smith EE, Black SE, et al. The Prevalence and Incidence of Dementia: a Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2016;43:S3-50.
16. Ophir K, Ran B, Felix B, Amir G. Ten year cumulative incidence of dementia after late onset epilepsy of unknown etiology. *Journal of Clinical Neuroscience* 2021;86:247-51.
17. Sarkis RA, Beers L, Farah E, Al-Akaidi M, Zhang Y, Locascio JJ, et al. The neurophysiology and seizure outcomes of late onset unexplained epilepsy. *Clinical Neurophysiology* 2020;131:2667-72.
18. Abaira L, Gramegna LL, Quintana M, Santamarina E, Salas-Puig J, Sarria S, et al. Cerebrovascular disease burden in late-onset non-lesional focal epilepsy. *Seizure*

2019;66:31-5.

19. Tan Z, Wang FY, Wu WP, Yu LZX, Wu JC, Wang L. Bidirectional relationship between late-onset epilepsy (LOE) and dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Epilepsy & Behavior* 2024;153:109723.

20. Giorgi FS, Saccaro LF, Busceti CL, Biagioni F, Fornai F. Epilepsy and Alzheimer's Disease: Potential mechanisms for an association. *Brain Research Bulletin* 2020;160:107-20.

21. Bjørke AB, Østby Y, Grahl SG, Larsson PG, Olsen KB, Johansen Nævra MC, et al. Cognition in adult patients with newly diagnosed non-lesional temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2021;116:107771.

Anexo II.

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

NOMBRE:

FECHA:

ESTUDIOS/PROFESIÓN:

OBSERVACIONES:

F. NACIMIENTO:

N.º:

VARÓN / MUJER

EDAD:

¿En qué año estamos?	0 - 1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué estación?	0 - 1		
¿En qué día(fecha)?	0 - 1		
¿En qué mes?	0 - 1		
¿En qué día de la semana?	0 - 1		
¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0 - 1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0 - 1		
¿En qué pueblo (ciudad)?	0 - 1		
¿En qué provincia estamos?	0 - 1		
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0 - 1		
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Arbol 0-1)		Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 0 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1		ATENCIÓN-CÁLCULO (Máx.5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Arbol 0-1)		RECUERDO diferido(Máx.3)	
• DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 . • REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni si, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1 • ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano 0-1 Dobla por mitad 0-1 Pone en suelo 0-1 • LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1 • ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 • COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1		LENGUAJE (Máx.9)	
Puntuaciones de referencia 27 ó más= normal 24 ó menos = sospecha patológica 12-24= deterioro 9-12 = demencia		Puntuación TOTAL: (Máx.30puntos)	



EPILEPSIA DE INICIO TARDÍO Y RIESGO DE DETERIORO COGNITIVO



Autora: **Marta García Martínez**

Tutoras: *Dras. Dulce María Campos Blanco y Sofía Lallana Serrano*

Servicio de Neurología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Facultad de Medicina.

Universidad de Valladolid

Objetivos

- Describir las características clínico-demográficas de pacientes que debutan con EIT.
- Estudiar si existe en ellos un riesgo aumentado de desarrollar deterioro cognitivo.

Introducción

La incidencia de epilepsia y deterioro cognitivo aumenta con la edad, en relación con factores de riesgo cardiovascular.

El 20% de la EIT es de causa desconocida.

La EIT del lóbulo temporal es descrita como síntoma prodrómico de la EA.

Metodología

Estudio observacional retrospectivo.

Tamaño muestral: $n = 45$

Criterios de inclusión

- ≥ 60 años de edad al debut de la epilepsia.
- Diagnóstico confirmado de epilepsia.
- ≥ 5 años de evolución desde el debut.

Criterios de exclusión: Hª previa de epilepsia, deterioro cognitivo ya conocido, lesión en neuroimagen (excepto leucoaraiosis y/o atrofia cortical).

Resultados

Tiempo medio de seguimiento = $8,9 \pm 3,9$ años

Sexo: Hombres, n (%) 30 (66,7)

Edad al debut de las crisis (media $\pm$ DE) = $69,2 \pm 7,1$ años

Mujeres, n (%) 15 (33,3)

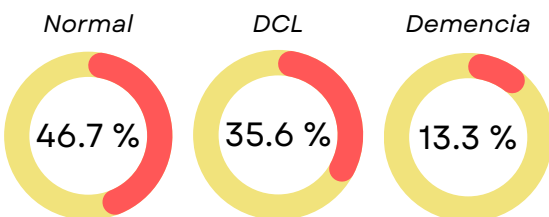
Antecedentes médicos

Hipertensión arterial, n (%)	21 (46,7)
Dislipemia, n (%)	13 (28,9)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (11,1)
Fibrilación auricular, n (%)	3 (6,7)
Toma de ISRS, n (%)	10 (22,2)

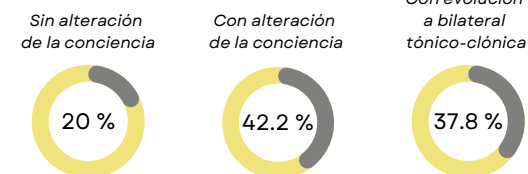
Características de la epilepsia

Neuroimagen	Normal, n (%)	20 (44,4)
	Leucoaraiosis, n (%)	12 (26,7)
	Atrofia, n (%)	6 (13,3)
	Ambos (leucoaraiosis y atrofia), n (%)	7 (15,6)
Electroencefalograma	Normal, n (%)	25 (55,6)
	Lentificación focal, n (%)	6 (13,3)
	Anomalías epileptiformes, n (%)	13 (28,9)
	No realizado, n (%)	1 (2,2)
Número de FACs	Sin tratamiento, n (%)	3 (6,7)
	Monoterapia, n (%)	38 (84,4)
	Politerapia, n (%)	4 (8,9)

ESTADO COGNITIVO AL SEGUIMIENTO



TIPO DE CRISIS FOCALES



Conclusiones

En nuestro grupo de pacientes, existe un riesgo aumentado de desarrollar deterioro cognitivo en comparación con la población general.

La presencia de factores de riesgo cardiovascular y diferentes mecanismos de neurodegeneración podrían explicar la relación bidireccional entre la epilepsia y el deterioro cognitivo.

Es recomendable realizar un cribado cognitivo en pacientes que debuten con epilepsia a partir de los 60 años.

Bibliografía

