

Deterioro cognitivo en adultos mayores con epilepsia, revisión de la literatura acerca de alteraciones neurológicas en una aparente relación bidireccional

Dres Jorge Hernández,¹ Luis Dulcey,² Diana Villamizar,³ Jaime Gómez,⁴ Juan Therán,⁵ Laura Esteban,⁶ Jerson Quitian,⁷ Valentina Ochoa,⁸ Daniel Castillo,⁹ Diego Torres¹⁰

¹ Médico Interno, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

² Médico Internista, Universidad de Merida, Venezuela.

³ Médica especialista en rehabilitación física, Universidad Industrial de Santander, Colombia.

⁴ Médico internista, Universidad Industrial de Santander, Colombia.

⁵ Residente de Medicina Familiar, Universidad de Santander, Colombia.

⁶ Médica especialista en medicina familiar, Universidad de Santander, Colombia.

⁷ Médico especialista en cardiología, Universidad del Bosque, Bogotá, Colombia.

⁸ Estudiante de pregrado de fonaudiología, Universidad de Santander, Colombia.

⁹ Estudiante de pregrado de Medicina, Universidad autónoma de Bucaramanga, Colombia.

¹⁰ Médico General, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Resumen

Objetivos. Con los avances en el cuidado de la salud y el envejecimiento de la población, la cantidad de adultos mayores con epilepsia aumentará sustancialmente en todo el mundo. En los países desarrollados, la mayor incidencia de epilepsia ya se encuentra en personas mayores de 65 años y, a medida que aumenta la esperanza de vida, las personas que desarrollaron epilepsia a una

edad temprana también viven más. El objetivo principal de esta revisión consiste en evaluar. **Métodos.** Revisión de la literatura en los motores de búsqueda en el lapso de 1990-2023 con los términos demencia, epilepsia, deterioro cognitivo, anticomitial, seguimiento. Se seleccionaron un total de 30 artículos considerados los más relevantes para dicho fin. **Resultados.** Los hallazgos encontrados muestran que las personas mayores con epilepsia tienen más probabilidades de sufrir disfunción cognitiva y que podría haber una importante relación bidireccional entre la epilepsia y la demencia. **Conclusiones.** Algunas personas con epilepsia pueden tener un mayor riesgo de desarrollar demencia, mientras que las personas con algunas formas de demencia, en particular la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular, tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar epilepsia, lo cual muestra una relación bidireccional para ambas condiciones.

Correspondencia: Dr Jorge Hernández
Correo electrónico: Jorgeandreshernandez2017@gmail.com

Palabras claves. Neuropsicología, función cognitiva, imagen cerebral, electrofisiología.

Cognitive Impairment in Older Adults with Epilepsy, a Review of the Literature on Neurological Alterations in an Apparent Bidirectional Relationship

Summary

Objectives. With advances in health care and the aging of the population, the number of older adults with epilepsy will increase significantly worldwide. In developed countries, the highest incidence of epilepsy is already found in people older than 65 years, and as life expectancy increases, people who developed epilepsy at a younger age are also living longer. The main objective of this review is to evaluate. **Methods.** Review of literature in search engines in the period of 1990-2023 with the terms dementia, epilepsy, cognitive impairment, anticonvulsant, follow-up. A total of 30 articles were selected as the most relevant for that purpose. **Results.** The results show that older people with epilepsy are more likely to suffer from cognitive dysfunction and that there may be an important bidirectional relationship between epilepsy and dementia. **Conclusions.** Some people with epilepsy may have an increased risk of developing dementia, whereas people with some forms of dementia, particularly Alzheimer's disease and vascular dementia, have a significantly increased risk of developing epilepsy, showing a bidirectional relationship for both conditions.

Keywords. Neuropsychology, cognitive function, brain imaging, electrophysiology.

Introducción

Alrededor de 65 millones de personas en todo el mundo tienen epilepsia, con ~ 80% viviendo en regiones en desarrollo.^{1,2} En el Reino Unido > 600.000 personas, es decir, casi 1 de cada 100³ tienen el trastorno descrito, mientras que en los EE.UU. > 3 millones de personas lo presentan (0,84 de cada 100).⁴ Varios estudios han demostrado sistemáticamente que la incidencia máxima es mayor en la población de mayor edad, a partir de los 65 años.⁵ De hecho, el 25 % de las epilepsias de inicio reciente se diagnostican después de esta edad.⁶ Dado que la población mundial mayor de 65 años aumentará en ~ 400 millones para llegar a casi mil millones en 2030, se espera que la cantidad de adultos mayores con epilepsia aumente sustancialmente.

La población de adultos mayores con epilepsia (definida aquí como > 65 años) consta de dos grupos principales: aquellos que han tenido epilepsia durante muchos años y, debido a las mejoras en la atención médica, ahora viven hasta una edad avanzada, y aquellos que desarrollan epilepsia de novo en etapas posteriores de la vida. Si bien varias

causas subyacentes pueden contribuir a la epilepsia de nueva aparición en los ancianos,⁷ la enfermedad cerebrovascular representa del 50 al 70% de los casos y es la causa más común.⁸ Un trabajo reciente de los EE.UU. ha informado que el riesgo incidente de epilepsia es más alto en personas con enfermedad cerebrovascular de 75 a 79 años, y los afroamericanos tienen un riesgo particularmente alto.⁹ La incidencia de epilepsia fue más alta en pacientes mayores que habían sufrido un accidente cerebrovascular, otros han demostrado que en el primer año después de un accidente cerebrovascular el riesgo de desarrollar epilepsia puede aumentar 20 veces.¹⁰ La fisiopatología exacta de la epilepsia relacionada con el ictus no está establecida, pero la hemorragia intracerebral, la transformación hemorrágica del ictus isquémico, la mayor gravedad del ictus, la afectación cortical y la trombosis del seno venoso aumentan el riesgo de convulsiones.¹¹

Las personas mayores que experimentan un traumatismo craneoencefálico también tienen alrededor de 2,5 veces más probabilidades de desarrollar epilepsia postraumática que sus contrapartes más jóvenes y hasta el 20% de la epilepsia en los ancianos puede atribuirse a una lesión traumática craneal.¹² La demencia y los trastornos neurodegenerativos representan entre un 10% y un 20% adicional de los casos de epilepsia de inicio tardío,¹³ y gran parte de la investigación hasta la fecha se centra en la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes con enfermedad de Alzheimer de ≥ 65 años tienen hasta 10 veces más riesgo de epilepsia.¹⁴ Otras causas de demencia han recibido mucha menos atención, pero un gran estudio en el Reino Unido informó que, en personas mayores de 65 años, las personas cuyo diagnóstico fue clasificado como demencia vascular tenían una probabilidad similar de desarrollar convulsiones o epilepsia que las personas con enfermedad de Alzheimer.¹⁵

Es importante destacar que algunos hallazgos también sugieren que los pacientes mayores con epilepsia tienen un mayor riesgo de desarrollar deterioro cognitivo y, en última instancia, demencia. En esta revisión consideramos si las convulsiones promueven la demencia, si la demencia provoca convulsiones o si los mecanismos fisiopatológicos subyacentes comunes son responsables de ambas. Primero, consideramos la evidencia con respecto a la función cognitiva y el mayor riesgo potencial de demencia en pacientes mayores (mayores de 65 años) con epilepsia. Luego pasamos a los hallazgos que sugieren que podría haber un vínculo bidireccional entre la epilepsia y la demencia, de modo que los pacientes con demencia también parecen tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.¹⁶

Métodos

Revisión de la literatura en los motores de búsqueda en el lapso de 1990-2023 con los términos de-

mencia, epilepsia, deterioro cognitivo, anticomitial, seguimiento; se seleccionaron un total de 30 artículos considerados los más relevantes para dicho fin.

Resultados

Función cognitiva en pacientes mayores con epilepsia

Estudios de deterioro cognitivo en pacientes mayores con epilepsia

Sorprendentemente, existen pocos estudios sistemáticos que hayan abordado el tema de la función cognitiva específicamente en la población anciana con epilepsia.¹⁹⁻²⁰ La mayor parte son investigacio-

nes transversales que evaluaron pequeñas muestras de pacientes con epilepsia de inicio en jóvenes, y tan solo un estudio ha informado sobre la epilepsia de inicio tardío.²¹ No obstante, el trabajo que se ha publicado indica que, en general, los adultos mayores con epilepsia tienen mayores déficits en comparación con las personas mayores sanas en los dominios cognitivos, especialmente en la memoria visual y verbal a corto y largo plazo, las funciones ejecutivas, la atención y la psicomotricidad o la velocidad de pensamiento. En la Tabla 1,²¹⁻²⁶ se muestran los resultados de estudios de deterioro cognitivo en pacientes mayores con epilepsia.

Tabla 1. Estudios de deterioro cognitivo en pacientes mayores con epilepsia. Resultados.

| Estudio y muestra | Dominios cognitivos | Pruebas neuropsicológicas | Recomendaciones |
|--|---|---|---|
| Referencia ²¹ <i>n</i> = 25 casos (edad media 64,6, DE 3,9) frente a 27 controles sanos | Funcionamiento cognitivo global | Mattis DRS | Pacientes con epilepsia alterada en todas las pruebas |
| | Memoria inmediata y a largo plazo | Memoria lógica: subpruebas de recuperación inmediata y diferida del WMS-III | Pacientes en politerapia con FAE más deteriorados que aquellos en monoterapia |
| | Fluidez verbal | VACA | |
| Referencia ²² <i>n</i> = 26 casos (edad media 64,7, DE 3,8) frente a 26 controles sanos y 26 pacientes con DCL | Funcionamiento cognitivo global | Mattis DRS | Pacientes con deterioro de la epilepsia con respecto a controles mayores sanos. |
| | Memoria inmediata y a largo plazo | Memoria lógica: subpruebas de recuperación inmediata y diferida del WMS-III | Deterioro de la memoria corta similar en epilepsia |
| | Habilidad léxica | Prueba de fluidez de palabras CFL | Pacientes con epilepsia en politerapia con FAE más deteriorados que pacientes con DCL |
| Referencia ²³ <i>n</i> = 17 (edad media 67,7, DE 4,2) frente a 17 controles sanos | Funcionamiento cognitivo global | Mattis DRS | Estabilidad general en el rendimiento neurocognitivo de los pacientes con epilepsia después de 3 años, aunque su rendimiento siguió estando por debajo del de los adultos sanos emparejados |
| | Memoria inmediata y a largo plazo | Memoria lógica: subpruebas de recuperación inmediata y diferida del WMS-III | |
| | Habilidad léxica | VACA | |
| | Control ejecutivo | Prueba de entrevista ejecutiva (EXIT-25) | |
| Referencia ²⁴ <i>n</i> = 40 (edad media 67,0, DE 5,9) frente a 40 controles sanos | Inteligencia | Matrices progresivas coloreadas de Raven | Pacientes con epilepsia alterada en todas las pruebas |
| | Atención selectiva y dividida | Prueba de creación de senderos | Pacientes en politerapia con FAE más deteriorados que aquellos en monoterapia |
| | Abstracción | Matrices atencionales | |
| | Memoria verbal y visual a corto y largo plazo | Prueba de historia Figura del complejo Rey-Osterrieth | |
| | Aprendizaje | Retención de dígitos | |
| | Idioma | Prueba de fluidez verbal | |
| | Afasia | Prueba de fichas | |

Mattis DRS: Escala de clasificación de demencia. **VACA:** Angiopatia amiloide vascular cerebral. **CFL:** Prueba de fluidez de palabras. **FAE:** Fármacos anti-epilepticos en el manejo de crisis epilépticas. **DCL:** Demencia por cuerpos de lewy. **WMS-III:** Escala de memoria de wechsler.

Tabla 1. (Continuación)

| Estudio y muestra | Dominios cognitivos | Pruebas neuropsicológicas | Recomendaciones |
|---|---|--|---|
| Referencia ²⁵ <i>n</i> = 257 (edad media 71,5, DE 7,2) | Función ejecutiva | EpiTrack | Deterioro objetivo de las funciones ejecutivas antes del inicio del tratamiento con FAE |
| | Calidad de vida | Calidad de Vida en Epilepsia (QOLIE)-31 | |
| | Calificaciones subjetivas de la cognición | Escala de Neurotoxicidad de Portland (PNS) | |
| Referencia ²⁶ <i>n</i> = 38 (edad media 65,2, DE 7,9) frente a 29 controles sanos | Cognición global | Mattis DRS MMSE | Pacientes con epilepsia alterada en la mayoría de los dominios (habilidades visuoespaciales relativamente intactas) La ansiedad o la politerapia con FAE se asoció con un mayor deterioro en algunos dominios cognitivos |
| | Memoria verbal | Prueba de aprendizaje verbal de Hopkins - Revisada Asociados emparejados verbales | |
| | Memoria visual | Test breve de memoria visuoespacial - Revisado Prueba de creación de senderos - A | |
| | Atención / velocidad psicomotora | Codificación de símbolos de dígitos | |
| | Función ejecutiva | Prueba de creación de senderos - B Asociación controlada de palabras Figura compleja de Rey (puntuación de organización) | |
| | Idioma | Prueba de nombres de Boston Fluidez animal | |
| | Visuoespacial | Figura compleja de Rey Juicio de la orientación de la línea | |
| | | | |
| | | | |

Mattis DRS: Escala de clasificación de demencia. MMSE: Miniexamen del estado mental.

Epilepsia y demencia en pacientes mayores: buscando las bases que explicarían una relación bidireccional

Gowers introdujo por primera vez el concepto de demencia epiléptica, lo que implica que la demencia y la epilepsia podrían, en algunos sujetos, ser la consecuencia del mismo trastorno subyacente.²⁷ La mayor incidencia de deterioro cognitivo en personas mayores con epilepsia sin duda plantea dudas sobre si estas personas podrían tener mayores tasas de progresión a la demencia, en particular aquellas con epilepsia del lóbulo temporal (ELT).²⁸ Como parte del proyecto EURODEM, se volvieron a analizar ocho estudios de casos y controles que evaluaron los riesgos de desarrollar la enfermedad de Alzheimer en varias condiciones médicas.²⁹ En comparación con los controles basados en la población, las personas con epilepsia tenían un riesgo relativo mayor de ser diagnosticadas con la enfermedad de Alzheimer al menos 1 año después del diagnóstico de epilepsia.

El mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer ocurrió en pacientes que tuvieron epilepsia durante < 10 años (riesgo relativo 2,5) frente a > 10 años (riesgo relativo 1,4). Sin embargo, es importante señalar que este aumento del riesgo no parece estar relacionado con el efecto acumulativo de las convulsiones prolongadas. Un estudio de seguimiento basado en tres registros de morbilidad holandeses a nivel nacional durante el período 1980-89 investigó el riesgo de demencia para pacientes de 50 a 75 años. Se encontró que los pacientes con epilepsia tenían un riesgo relativo de 1,5 de ser diagnosticados con demencia durante un período de 8 años.³⁰

Factores de riesgo comunes para la epilepsia y la demencia

Un tema importante en la investigación de la demencia es la detección de la enfermedad en una etapa temprana. El uso de LCR (p. ej., niveles de tau y amiloide-β) y biomarcadores de neuroimagen

(p. ej., atrofia del hipocampo en la resonancia magnética estructural, hipometabolismo temporoparietal en la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa f18 (PET con FDG), imágenes anormales de amiloide y tau en PET) para hacer el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en el estado 'preclínico' es una estrategia que ha ganado aceptación generalizada.²⁸ De manera similar, el diagnóstico de demencia vascular a menudo se basa en la presencia de evidencia de cambios cerebrovasculares de vasos pequeños en la resonancia magnética, mientras que el diagnóstico clínico de enfermedad de Alzheimer/demencia vascular mixta generalmente ocurre cuando hay biomarcadores que sugieren la presencia de ambos tipos de patología.³⁰ Queda por establecer exactamente cómo los individuos con epilepsia y demencia preclínica pueden presentarse o detectarse.²⁹ De hecho, es muy posible que los biomarcadores para la demencia en la epilepsia no sean exclusivos de las personas con epilepsia, sino que reflejen patologías mixtas, por ejemplo, asociadas con la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular, así como quizás evidencia electrofisiológica de actividad eléctrica anormal abierta o encubierta. ej., disfunción eléctrica intracerebral (DEI).

Conclusiones

En esta revisión buscamos comprender mejor si las convulsiones promueven el deterioro cognitivo o la demencia, si la demencia provoca convulsiones, o si los mecanismos fisiopatológicos subyacentes comunes son responsables de ambas. Los hallazgos hasta la fecha muestran que los adultos mayores con epilepsia, ya sea que hayan desarrollado la afección a una edad más temprana o de novo más adelante en la vida, exhiben un rendimiento más bajo en una variedad de medidas cognitivas en comparación con los controles sanos y tienen un mayor riesgo de desarrollar demencia. Sin embargo, observamos con cautela que sorprendentemente ha habido poca investigación específica de la función cognitiva en los casos de inicio tardío. Los datos disponibles muestran que existe una clara heterogeneidad en el rendimiento cognitivo en este grupo, al igual que en las personas más jóvenes con un subtipo de epilepsia, ELT.³⁰ Los factores clave que determinan esta variación aún no se han establecido y es necesario que sean abordados por estudios futuros. La estratificación del riesgo de demencia en personas con epilepsia en una etapa temprana podría tener un impacto importante en este campo.

Financiamiento. La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

Conflicto de interés. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ahmed RM, Paterson RW, Warren JD, Zetterberg H, O'Brien JT, Fox NC, *et al.* Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1426-34.
2. Amati JC, Hauser WA, DelCastillo-Castaneda C, Jacobs DM, Marder K, Bell K, *et al.* Incidence and predictors of seizures in patients with Alzheimer's disease. *Epilepsia* 2006;47: 867-72.
3. Annegers J, Hauser W, Coan SP, Rocca W. A population-based study of seizures after traumatic brain injuries. *N Engl J Med* 1998;338:20-4.
4. Annegers JF, Dubinsky S, Coan SP, Newmark ME, Roht L. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in multiethnic, urban health maintenance organizations. *Epilepsia* 1999;40:502-6.
5. Bakker A, Krauss GL, Albert MS, Speck CL, Jones LR, Stark CE, *et al.* Reduction of hippocampal hyperactivity improves cognition in amnesic mild cognitive impairment. *Neuron* 2012;74: 467-74.
6. Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, Hermann BP. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011;7:154-64.
7. Birbeck GL. Epilepsy care in developing countries: part I of II. *Epilepsy Curr* 2010;10:75-9.
8. Breteler MM, De Groot R, Van Romunde LK, Hofman A. Risk of dementia in patients with Parkinson's disease, epilepsy, and severe head trauma: a register-based follow-up study. *Am J Epidemiol* 1995;142:1300-5.
9. Breuer LE, Boon P, Bergmans JW, Mess WH, Besseling RM, de Louw A, *et al.* Cognitive deterioration in adult epilepsy: does accelerated cognitive ageing exist? *Neurosci Biobehav Rev* 2016;64:1-11.
10. Breuer LE, Grevers E, Boon P, Bernas A, Bergmans JW, Besseling RM, *et al.* Cognitive deterioration in adult epilepsy: clinical characteristics of 'Accelerated Cognitive Ageing'. *Acta Neurol Scand* 2017;136:47-53.
11. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009;8:1019-30.
12. Bruns J, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a review. *Epilepsia* 2003;44(Suppl 1):2-10.
13. Busche MA, Eichhoff G, Adelsberger H, Abramowski D, WDElterhold KH, Haass C, *et al.* Clusters of hyperactive neurons near amyloid plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 2008;321:1686-9.
14. Busche MA, Konnerth A. Impairments of neural circuit function in Alzheimer's disease. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2016;371:20150429.
15. Butler CR, Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw JM, Zeman AZ. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 2007;61:587-98.
16. Butler CR, Zeman AZ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain* 2008;131:2243-63.
17. Caciagli L, Bernasconi A, Wiebe S, Koepp MJ, Bernasconi N, Bernhardt BC. A meta-analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: time is brain? *Neurology* 2017;89:506-16.

18. Canter RG, Penney J, Tsai LH. The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease. *Nature* 2016;539:187-96.
19. Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, *et al.* Alterations in memory networks in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an independent component analysis. *J Neurosci* 2006;26:10222-31.
20. Chaudhary UJ, Centeno M, Carmichael DW, Vollmar C, Rodionov R, Bonelli S, *et al.* Imaging the interaction: epileptic discharges, working memory, and behavior. *Hum Brain Mapp* 2013;34:2910-17.
21. Martin RC, Griffith HR, Faught E, Gilliam F, Mackey M, Vogtle L. Cognitive functioning in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy. *Epilepsia* 2005;46:298-303.
22. Griffith HR, Martin RC, Bambara JK, Marson DC, Faught E. Older adults with epilepsy demonstrate cognitive impairments compared with patients with amnesic mild cognitive impairment. *Epilepsy Behav* 2006;8:161-8.
23. Griffith HR, Martin RC, Bambara JK, Faught E, Vogtle LK, Marson DC. Cognitive functioning over 3 years in community dwelling older adults with chronic partial epilepsy. *Epilepsy Res* 2007;74:91-6.
24. Piazzini A, Canevini MP, Turner K, Chifari R, Canger R. Elderly people and epilepsy: cognitive function. *Epilepsia* 2006;47:82-4.
25. Witt JA, Werhahn KJ, Krämer G, Ruckes C, Trinka E, Helmstaedter C. Cognitive-behavioral screening in elderly patients with new-onset epilepsy before treatment. *Acta Neurol Scand* 2014;130:172-7.
26. Miller LA, Galioto R, Tremont G, Davis J, Bryant K, Roth J, *et al.* Cognitive impairment in older adults with epilepsy: characterization and risk factor analysis. *Epilepsy Behav* 2016;56:113-17.
27. Dodrill CB. Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy Behav* 2004;5(Suppl 1):S21-4.
28. Elliott G, Isaac CL, Muhlert N. Measuring forgetting: a critical review of accelerated long-term forgetting studies. *Cortex* 2014;54:16-32.
29. Englot DJ, Konrad PE, Morgan VL. Regional and global connectivity disturbances in focal epilepsy, related neurocognitive sequelae, and potential mechanistic underpinnings. *Epilepsia* 2016;57:1546-57.
30. Joutsa J, Rinne JO, Hermann B, Karrasch M, Anttinen A, Shinnar S, *et al.* Association between childhood-onset epilepsy and amyloid burden 5 decades later. *JAMA Neurol* 2017;74:583-90.