

# Riesgo de epilepsia tras una primera crisis epiléptica de etiología desconocida en pacientes de edad avanzada

Samuel López-Maza, Laura Abraira, Enric Bellido-Castillo, Sofía Lallana, Daniel Campos-Fernández, Elena Fonseca, Manuel Quintana, Estevo Santamarina, Àlex Rovira, Silvana Sarria-Estrada, Manuel Toledo

**Objetivo.** Los pacientes que comienzan con crisis de origen desconocido en la edad avanzada no están bien estudiados. El objetivo es caracterizar clínicamente a estos pacientes y predecir el riesgo de desarrollar epilepsia a largo plazo.

**Materiales y métodos.** Es un estudio observacional retrospectivo en pacientes mayores de 55 años con una primera crisis epiléptica de causa desconocida. Se recogieron los datos desde la historia clínica, incluyendo electroencefalograma (EEG) y resonancia magnética (RM) cerebral.

**Resultados.** Se incluyó a 87 pacientes (58,6% varones;  $71,5 \pm 8,1$  años). El seguimiento medio fue de  $7,3 \pm 4,9$  años. El factor de riesgo vascular más frecuente fue la hipertensión arterial (77%;  $n = 67$ ). Las crisis focales con alteración de la conciencia fueron el tipo de crisis más frecuente (44,8%;  $n = 39$ ), seguidas de las crisis focales con evolución a bilaterales tonicoclónicas (39,1%;  $n = 34$ ). La RM cerebral mostró atrofia cortical (50%;  $n = 42$ ) y signos de enfermedad vascular de pequeño vaso (EVPV) (67,8%;  $n = 57$ ). Se observaron anomalías epileptiformes intercríticas en el EEG en un 43,7% ( $n = 38$ ) de los pacientes, mayoritariamente con localización temporal (94,7%;  $n = 36$ ). Hasta un 44,8% ( $n = 39$ ) presentaba deterioro cognitivo leve basalmente. La recurrencia de crisis, observada en 49 pacientes (56,1%), sucedió con una mediana de 12 meses (rango intercuartílico: 4,4-25,9). Finalmente, 71 pacientes (81,6%) desarrollaron epilepsia.

**Conclusión.** El riesgo de epilepsia a largo plazo tras una crisis única de etiología desconocida en pacientes de edad avanzada es superior al 80%. La hipertensión arterial y el deterioro cognitivo leve en el inicio son las características clínicas más frecuentes. En la RM, la atrofia cortical y la presencia de EVPV son frecuentes, y los EEG de rutina no suelen mostrar alteraciones epileptiformes.

**Palabras clave.** Atrofia cortical. Deterioro cognitivo. Enfermedad vascular de pequeño vaso. Epilepsia de inicio tardío. Etiología desconocida. Pronóstico.

## Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes en la edad adulta avanzada, y la incidencia se incrementa conforme aumenta la edad [1]. El manejo clínico de estos pacientes requiere una atención especial, debido a una mayor fragilidad y un mayor número de comorbilidades. La aparición de crisis implica un mayor riesgo de complicaciones, con una peor calidad de vida y un mayor riesgo de mortalidad [2].

La epilepsia de la edad adulta de inicio tardío se conoce como la que comienza a partir de los 55 o 60 años. Las causas sintomáticas, como ictus o tumores, son las más frecuentes [3]. Sin embargo, hasta en un 25-50% de los casos, la etiología de la epilepsia se ignora, por lo que se conoce como epilepsia de inicio tardío y etiología desconocida (LOUE) [4,5].

La LOUE es una entidad de creciente prevalencia asociada a una población cada vez más envejecida, poco conocida desde un punto de vista clínico y fisiopatológico. Normalmente, son epilepsias foca-

les del lóbulo temporal en cuya fisiopatología parecen estar implicadas la enfermedad vascular de pequeño vaso (EVPV) [6,7] o un proceso neurodegenerativo subyacente, como la enfermedad de Alzheimer [8-10].

Por tanto, dado que los pacientes de edad avanzada que experimentan una primera crisis epiléptica de origen desconocido tienen un perfil clínico poco definido, nuestro objetivo es describir las características clínicas, demográficas, radiológicas y electrofisiológicas de este grupo, así como evaluar el riesgo de desarrollo posterior de epilepsia.

## Materiales y métodos

### Diseño del estudio y selección de pacientes

Realizamos un estudio retrospectivo en la unidad de epilepsia de un hospital terciario (Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España). Se incluyó a pacientes ( $\geq 55$  años) con seguimiento entre

Unidad de Epilepsia. Servicio de Neurología (S. López-Maza, L. Abraira, E. Bellido-Castillo, S. Lallana, D. Campos-Fernández, E. Fonseca, M. Quintana, E. Santamarina, M. Toledo). Sección de Neurorradiología. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Vall d'Hebron (À. Rovira, S. Sarria-Estrada). Grupo de investigación Estado epiléptico y crisis sintomáticas agudas (S. López-Maza, L. Abraira, E. Bellido-Castillo, S. Lallana, D. Campos-Fernández, E. Fonseca, M. Quintana, E. Santamarina, M. Toledo). Grupo de investigación en Neurorradiología. Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR). Vall d'Hebron Hospital Campus. Barcelona (À. Rovira, S. Sarria-Estrada). Departamento de medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Cerdanyola del Vallès, Barcelona, España (S. López-Maza, L. Abraira, S. Lallana, D. Campos-Fernández, E. Fonseca, E. Santamarina, M. Toledo).

### Correspondencia:

Dra. Laura Abraira. Unidad de Epilepsia. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Pg. de la Vall d'Hebron, 119. E-08035 Barcelona.

### E-mail:

laura.abraira@vallhebron.cat

### Nota:

Los autores han contribuido por igual en este trabajo.

### Aceptado tras revisión externa:

04.05.24.

### Conflicto de intereses:

S.L.M. declara honorarios personales de Eisai Inc, Angelini Pharma, Neuraxpharm y UCB Pharma. L.A. ha recibido financiación para investigación y honorarios por conferencias de UCB Pharma, Bial Pharmaceutical, Jazz Pharmaceuticals, Eisai Inc,



Neuraxpharm, Exeltis, Angelini Pharma y Esteve Laboratorios. D.C.F. informa de honorarios personales de Angelini Pharma y UCB Pharma. E.F. ha recibido financiación para investigación, honorarios por conferencias y asistencia de viaje de UCB Pharma, Esteve Laboratorios, Eisai Inc, Bial Pharmaceutical, Jazz Pharmaceuticals, Angelini Pharma, Nutricia, Neuraxpharm y Sanofi Genzyme. E.S. ha recibido financiación para investigación y honorarios por conferencias de UCB Pharma, Bial Pharmaceutical, Eisai Inc, Neuroraxpharm y Esteve Laboratorios. M.T. ha recibido honorarios de colaboración y becas de Angelini Pharma, UCB Pharma, BIAL Pharmaceutical, Jazz Pharmaceutical, Esteve Laboratorios y Neuraxpharm. El resto de autores declaran no tener conflictos de interés.

#### Cómo citar este artículo:

López-Maza S, Abraira 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. doi: 10.33588/rn.7811.2024055.

© 2024 Revista de Neurología

enero de 2010 y febrero de 2022 que habían presentado una primera crisis no provocada de origen desconocido. El diagnóstico y el seguimiento lo realizó un neurólogo experto en epilepsia siguiendo los criterios diagnósticos de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) [11].

Se excluyó a los pacientes que cumplieran alguno de los siguientes criterios: presencia de alteraciones estructurales potencialmente responsables de las crisis en los estudios neurorradiológicos –tomografía computarizada o resonancia magnética (RM) cerebral–; crisis sintomáticas agudas (definidas como crisis que se producen dentro de la fase aguda tras una lesión cerebral o alteraciones metabólicas agudas [12]); resultados de electroencefalograma (EEG) compatibles con epilepsia generalizada genética; y, por último, pacientes que cumplieran criterios diagnósticos de demencia establecida (escala de deterioro global > 3) [13].

### Características clínicas y demográficas

A través de la historia clínica se recogieron las siguientes variables y comorbilidades: edad, sexo, antecedentes de factores de riesgo cardiovascular, trastornos del ritmo cardíaco o cardiopatías, apnea obstructiva del sueño, síndrome ansioso-depresivo y toma de fármacos antidepresivos.

Tanto el tipo de epilepsia como las crisis se clasificaron según el consenso de la ILAE de 2014 [11]. También se recogió la recurrencia de una segunda crisis no provocada y el tiempo transcurrido hasta ésta. Se agrupó a los pacientes en función del número de fármacos anticrisis que tomaban al final del seguimiento.

El deterioro cognitivo leve basal se definió como la presencia de quejas y/o déficits cognitivos leves sin repercusión funcional antes o hasta un año después del inicio de las crisis, y se extrajo a través de la historia clínica. Se analizaron los estudios neuropsicológicos en los pacientes en los que se habían realizado según la indicación clínica (indicada por el neurólogo tratante), evaluados por un neuropsicólogo especializado en epilepsia. Para evaluar las funciones cognitivas, se emplearon los siguientes test neuropsicológicos: para la memoria episódica audioverbal, se utilizó el *Rey Auditory Verbal Learning Test*; para las funciones ejecutivas (flexibilidad cognitiva, control inhibitorio y fluencia verbal fonética), se emplearon el *Stroop Color and Word Test* y el *Controlled Oral Word Association Test*; la atención alternante se evaluó mediante la parte B del *Trail Making Test*; la atención selectiva y la velocidad de procesamiento visual se exploraron con la

parte A del *Trail Making Test*; las habilidades visoespaciales y visuoespaciales se estudiaron mediante el subtest cubos de la *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*; y, finalmente, el lenguaje se evaluó mediante una tarea de fluencia verbal por categoría semántica (animales). Los pacientes se clasificaron en tres categorías: deterioro cognitivo unidominio-tipo amnésico, deterioro cognitivo multidominio o normal (ausencia de deterioro).

### Análisis del electroencefalograma

Todos los pacientes disponían de un EEG de superficie con un protocolo estándar de registro de una hora aproximada de vigilia. Se utilizó un sistema XLTEK digital de 64 canales (Natus Medical Inc., Pleasanton, CA) con electrodos de superficie siguiendo el sistema internacional 10-20. El registro se interpretó en función de la presencia o ausencia de descargas epileptiformes intercríticas de acuerdo con los criterios de la American Clinical Neurophysiology Society [14] y su localización. En los pacientes en los que se consideró clínicamente indicado (pacientes con EEG basal sin anomalías epileptiformes, presencia de crisis nocturnas y/o síntomas sugestivos de síndrome de apnea obstructiva del sueño), se realizó un estudio mediante monitorización video-EEG nocturna de 12 horas, incluyendo poligrafía respiratoria (polisomnografía), y se recogió también la presencia de descargas epileptiformes intercríticas en dichos registros.

### Análisis de la resonancia magnética cerebral

Las imágenes de RM cerebral se obtuvieron mediante un equipo de 1,5/3,0 T. El protocolo de RM incluyó las siguientes secuencias: *transverse 2D T2-fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) (tiempo de repetición = 9.000 ms; tiempo de eco = 87 ms; tiempo de inversión = 2.500 ms; y tamaño del vóxel = 0,49 × 0,49 × 3 mm) y *sagittal 3D T1-weighted magnetization prepared-rapid gradient echo* (MP-RAGE) (tiempo de repetición = 2.300 ms, tiempo de eco = 3.000 ms; y tamaño del vóxel = 1 × 1 × 1,2 mm). Las características de la RM se agruparon en las siguientes categorías: normal (sin lesiones), presencia de EVPV (incluye leucoaraiosis, infartos lacunares, microsangrados profundos y/o siderosis cortical), presencia de atrofia cerebral corticosubcortical y, por último, presencia de EVPV junto con atrofia corticosubcortical. En detalle, la leucoaraiosis se clasificó en cuatro grados según la escala de Fazekas [15]: el grado 0 corresponde a ausencia de lesión; el grado 1, a lesiones focales no confluentes; el

grado 2, a lesiones confluentes iniciales; y el grado 3, a lesiones confluentes y extensas. Se excluyó a los pacientes con microsangrados que cumplían los criterios de Boston para el diagnóstico de angiopatía amiloide cerebral [16].

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático IBM SPSS Statistics versión 25.0 para Windows. Las variables categóricas se presentaron como valores absolutos (porcentajes) y las variables cuantitativas como mediana (rango intercuartílico) o media (desviación estándar), según se indicara. Se realizaron análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier para estimar las tasas de recurrencia de crisis y mortalidad a lo largo del seguimiento.

## Resultados

### Características demográficas y clínicas de la cohorte

Se incluyó a 87 pacientes con una edad media de 71,5 años (desviación estándar: 8,13) y con un seguimiento medio de 7,3 (desviación estándar: 4,9) años.

La hipertensión arterial fue la comorbilidad más prevalente (77,0%). Veinte pacientes (22,9%) tenían apnea obstructiva del sueño, 11 (12,6%) de los cuales se consideraban en estado grave. Treinta y nueve pacientes (44,8%) presentaban deterioro cognitivo leve en el momento del inicio. Por último, 18 pacientes (20,7%) presentaban un trastorno ansioso-depresivo asociado; 15 de ellos tomaban fármacos antidepresivos. Los datos clínicos y demográficos se muestran en detalle en la tabla I.

### Características de las crisis, recurrencia y diagnóstico de epilepsia

Las crisis focales con alteración de la conciencia fueron el tipo de crisis más frecuente ( $n = 39$ ; 44,8%). En el último seguimiento, 59 pacientes (67,8%) tomaban un solo fármaco anticrisis y no había pacientes con  $>2$  fármacos anticrisis.

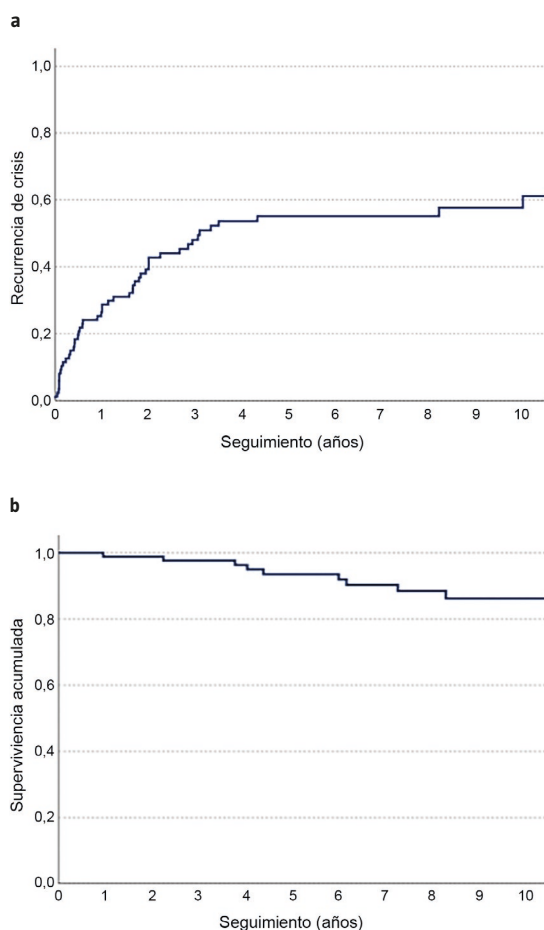
La recurrencia de crisis se observó en 49 pacientes (56,3%). En la mayoría de los casos, la recurrencia ocurrió en los tres primeros años, con una mediana de tiempo hasta la aparición de recurrencia de 12 meses (rango intercuartílico: 4,4-25,9 meses) (Figura a). De los pacientes que experimentaron una recurrencia durante el seguimiento ( $n = 49$ ), el 67,3% ( $n = 33$ ) estaba tomando fármacos anticrisis

**Tabla I.** Características demográficas y clínicas de los pacientes con epilepsia de edad avanzada con crisis de origen desconocido.

	Pacientes ( $n = 87$ )
<b>Características clínicas y demográficas</b>	
Sexo (hombre), $n$ (%)	51 (58,6%)
Edad de inicio de las crisis (años) (media $\pm$ DE)	71,5 $\pm$ 8,1
<b>Antecedentes médicos</b>	
Hipertensión arterial, $n$ (%)	67 (77%)
Dislipidemia, $n$ (%)	49 (56,3%)
Diabetes, $n$ (%)	29 (33,3%)
Cardiopatía, $n$ (%)	12 (13,8%)
Fibrilación auricular, $n$ (%)	10 (11,5%)
AOS, $n$ (%)	20 (22,9%)
CPAP, $n$ (%)	10 (11,5%)
Depresión	18 (20,7%)
Toma de antidepresivos	15 (17,2%)
Deterioro cognitivo leve basal	39 (44,8%)
<b>Tipos de crisis</b>	
Crisis focal con alteración del nivel de conciencia	39 (44,8%)
Focal con evolución a bilateral tonicoclónica	34 (39,1%)
Crisis focal sin alteración del nivel de conciencia	14 (16,1%)
Recurrencia de crisis a lo largo del seguimiento, $n$ (%)	49 (56,1%)
Diagnóstico de epilepsia	71 (81,6%)
<b>Número de FAC al final del seguimiento</b>	
0 FAC, $n$ (%)	6 (6,9%)
1 FAC, $n$ (%)	59 (67,8%)
2 FAC, $n$ (%)	22 (25,3%)
$>2$ FAC, $n$ (%)	—

AD: antidepresivos; AOS: apnea obstructiva del sueño; CPAP: presión positiva continua de las vías respiratorias; DE: desviación estándar; FAC: fármacos anticrisis.

**Figura.** Curvas Kaplan-Meier que muestran: a) la recurrencia de crisis; y b) la supervivencia acumulada en pacientes con epilepsia de inicio tardío y etiología desconocida.



en el momento de la recurrencia –frente al 32,7% ( $n = 16$ ) que no tomaba medicación–.

Diez (11,5%) pacientes fallecieron a lo largo del seguimiento (Figura b).

Tras completar el seguimiento, el 81,6% ( $n = 71$ ) de los pacientes cumplía los criterios de epilepsia. De ellos, 45 (63,4%) presentaban actividad epileptiforme en las pruebas electroencefalográficas (EEG y/o polisomnografía) y 26 (36,6%) cumplían los criterios exclusivamente por la presencia de una segunda crisis.

### Electroencefalograma

En el EEG basal, 38 (43,7%) pacientes presentaban descargas epileptiformes, que con mayor frecuen-

**Tabla II.** Características de los pacientes de edad avanzada con crisis de origen desconocido relacionadas con el electroencefalograma, la polisomnografía, la evaluación neuropsicológica y la resonancia magnética cerebral.

	Pacientes ( $n = 87$ )
EEG, $n$ (%)	87 (100%)
Presencia de DEI, $n$ (%)	38 (43,7%)
Localización de las DEI, $n$ (%)	
Temporal	36 (94,7%; dos de ellos, bilateral)
Frontal	2 (5,3%)
Parietal	—
Occipital	—
PSNG, $n$ (%)	31 (35,6%)
Presencia de DEI, $n$ (%)	17 (19,5%)
Evaluación neuropsicológica, $n$ (%)	43 (49,4%)
DC de tipo amnésico-unidominio, $n$ (%)	7 (8%)
DC multidominio, $n$ (%)	36 (41,4%)
Normal, $n$ (%)	1 (1,1%)
RM cerebral, $n$ (%)	84 (96,6%)
Normal, $n$ (%)	16 (19%)
EVPV, $n$ (%)	26 (31%)
Atrofia cortical-subcortical, $n$ (%)	11 (13,1%)
Atrofia y leucoaraiosis	31 (37%)

DC: deterioro cognitivo; DEI: descargas epileptiformes intercríticas; EEG: electroencefalograma; EVPV: enfermedad vascular de pequeño vaso; PSNG: polisomnografía; RM: resonancia magnética.

cia se observaban en la región temporal ( $n = 36$ , 41,4%).

De 31 pacientes (35,6%) en los que se realizó una polisomnografía, el 54,8% ( $n = 17$ ) tenía descargas epileptiformes en el sueño.

Véanse más detalles de las pruebas complementarias en la tabla II.

### Evaluación neuropsicológica

Durante el curso de la enfermedad, 43 (49,4%) pacientes fueron sometidos a una evaluación neuropsicológica, de los cuales 35 (81,4%) presentaban deterioro cognitivo multidominio, siete (16,3%) presentaban deterioro cognitivo unidominio de tipo amnésico y uno (2,3%) tenía un estudio normal. La

mediana del tiempo transcurrido desde el inicio de las crisis hasta la evaluación neuropsicológica fue de 2,3 años (rango intercuartílico: 0,8-4,9).

### Características de la resonancia magnética cerebral

Se realizó una RM cerebral a 84 pacientes (96,6%). En 16 (19%), el estudio fue normal. Del resto de los pacientes, 26 (30,1%) presentaban EVPV; 11 (13,1%), atrofia corticosubcortical; y 31 (36,9%), ambos tipos de lesiones. En concreto, respecto a la EVPV, 55 pacientes (65,5%) tenían leucoaraiosis –Fazekas I ( $n = 26$ ; 29,9%), Fazekas II ( $n = 20$ ; 23%) o Fazekas III ( $n = 9$ ; 10,3%)–, cuatro pacientes (4,8%) tenían microhemorragias subcorticales y 13 (15,5%) tenían infartos lacunares.

### Discusión

La epilepsia de inicio tardío en la edad adulta es una entidad cada vez más prevalente, y aproximadamente la mitad de los pacientes no tiene una causa identificada. Nuestros hallazgos indican una significativa tasa de recurrencia en el seguimiento a largo plazo de las crisis aisladas en estos individuos, además de una alta incidencia de factores de riesgo vascular y deterioro cognitivo leve basal.

La EVPV se ha posicionado como uno de los posibles mecanismos fisiopatológicos de la LOUE [17]. A pesar de la alta frecuencia de la hipertensión arterial en población de edad avanzada, en la misma línea que nuestro trabajo, algunos estudios han detectado mayor carga de hipertensión arterial en pacientes con LOUE que en los que no tienen epilepsia [18,19].

Un resultado destacable de nuestro estudio es que a cerca de un cuarto de la muestra se le diagnosticó apnea obstructiva del sueño, puesto que en algunos estudios se ha señalado como posible factor de riesgo de LOUE [20,21]. Se ha asociado sobre todo en los casos que presentan refractariedad al tratamiento anticrisis o a la presencia de crisis nocturnas. Fisiopatológicamente, en la apnea obstructiva del sueño, los ciclos de hipoxia-reperusión producirían un estrés oxidativo que llevaría al desarrollo de vías neuroinflamatorias y disfunción endotelial que podrían contribuir a la epileptogenia. En estos casos, el tratamiento adecuado con presión positiva continua de las vías respiratorias parece reducir la actividad epileptiforme interictal [22]. Teniendo en cuenta este hecho, junto con la mejora de la calidad del sueño tras el tratamiento de las apneas, el tratamiento con presión positiva continua

de las vías respiratorias puede contribuir a disminuir la recurrencia de las crisis epilépticas en este contexto.

En línea con otras series, el lóbulo temporal parece la región más implicada en el origen de las crisis, tanto por la semiología de crisis más frecuente (focal con alteración del nivel de conciencia) [19,20] como por los hallazgos del EEG. En nuestra serie, el segundo tipo más frecuente de crisis fue el focal con evolución a bilateral tonicoclónico. La presencia de este tipo de crisis pone de manifiesto la gravedad de este tipo de epilepsia, sobre todo si tenemos en cuenta que la población adulta de edad avanzada tiene mayor vulnerabilidad y fragilidad a sufrir complicaciones derivadas de las crisis, como, por ejemplo, la presencia de caídas y traumatismos craneoencefálicos.

Por otro lado, en el EEG de rutina, menos de la mitad de los pacientes mostró descargas epileptiformes, lo que demuestra la baja sensibilidad de esta prueba para la detección de actividad epileptiforme en pacientes de esta edad, de forma similar a los datos notificados en estudios previos [23,24]. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, esta actividad se localizó en el lóbulo temporal y resultó útil en la determinación del área epileptógena. Estos hallazgos dan consistencia a anteriores estudios en los que se aboga por el origen temporal en la LOUE [8,23].

Durante la evolución, la mayoría de los pacientes desarrolló epilepsia, bien por recurrencia de crisis, bien por la presencia de actividad epileptiforme en los estudios EEG o incluyendo el sueño. La indicación de inicio de tratamiento tras una primera crisis se realizó, a juicio del neurólogo tratante, en los pacientes que presentaban alto riesgo de recurrencia a corto plazo según la definición de epilepsia de la ILAE de 2014 [11] (concretamente, en este caso, bajo la presencia de actividad epileptiforme en el EEG basal y tras una segunda crisis no provocada). La mayoría estaba bien controlada tomando sólo un fármaco anticrisis, y una minoría precisaba el uso de dos fármacos anticrisis concomitantes a lo largo del seguimiento. El buen pronóstico de la LOUE desde el punto de vista de la recurrencia de crisis se ha descrito en estudios previos [25,26]. Sin embargo, cabe destacar que más de la mitad de los pacientes presentó una recurrencia aun tomando la medicación. Este hecho, junto con el alto porcentaje de desarrollo de epilepsia, subraya la importancia de realizar un estudio diagnóstico dirigido y diseñar un plan terapéutico específico desde el momento del inicio en este tipo de pacientes frágiles en los que un mal control de las crisis se asocia a complicaciones graves [2].

Casi la mitad de los pacientes presentó un diagnóstico clínico de deterioro cognitivo leve en la primera evaluación. No obstante, este dato podría apoyar la hipótesis de que el deterioro cognitivo también puede estar implicado en la epilepsia de estos pacientes, tal y como apuntan algunos estudios [9,10]. A lo largo del seguimiento, más de la mitad de los pacientes se sometió a una evaluación neuropsicológica, que mostraba que la mayoría de los pacientes presentaba deterioro cognitivo multidominio [27]. Cada vez hay más evidencia acerca de la presencia de deterioro cognitivo en pacientes mayores con epilepsia [28] e incluso se han observado niveles reducidos de A $\beta$ 42 en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con LOUE sin afectación cognitiva [27]. Sobre la base de estos datos, existe una creciente evidencia de que los procesos neurodegenerativos contribuyen a la LOUE y pueden condicionar la aparición de una demencia a mediano-largo plazo.

De forma similar a nuestros resultados, la leucoaraiosis se describe frecuentemente en pacientes con LOUE [29]. Se cree que la presencia de EVPV podría activar vías neuroinflamatorias que contribuirían a la epileptogenia en la LOUE, aunque aún existe un grupo de pacientes sin EVPV que presentaba una RM cerebral normal o mostraba atrofia cerebral corticosubcortical, con alto riesgo de recurrencia de crisis, lo que lleva a pensar que existen otros mecanismos fisiopatológicos subyacentes, no conocidos aún, implicados en la etiopatogenia de la LOUE más allá de la EVPV.

El carácter retrospectivo del estudio implica varias limitaciones, sobre todo, por la ausencia de estandarización y análisis cuantitativo de las pruebas complementarias, como la RM cerebral o la evaluación neuropsicológica. Por otro lado, la muestra es reducida para poder demostrar comparaciones que detecten factores de riesgo para la recurrencia de crisis o la progresión a deterioro cognitivo.

## Conclusión

Los pacientes que comienzan con crisis de origen desconocido en la edad adulta tardía tienen un alto riesgo de desarrollar epilepsia, por lo que se debe realizar un estudio diagnóstico dirigido y plantear el inicio de fármacos anticrisis. Por otro lado, estos pacientes presentan frecuentemente factores de riesgo cardiovascular y deterioro cognitivo leve bien en el inicio o a lo largo de los años, por lo que requieren controles clínicos estrechos con el fin de evitar complicaciones y detectar la posible progresión del deterioro.

## Bibliografía

1. Beghi E, Giussani G. Aging and the epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2018; 51: 216-23.
2. Sen A, Jette N, Husain M, Sander JW. Epilepsy in older people. *Lancet* 2020; 395: 735-48.
3. Cloyd J, Hauser W, Towne A, Ramsay R, Mattson R, Gilliam F, et al. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly. *Epilepsy Res* 2006; 68: 39-48.
4. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-8.
5. Lühdorf K, Jensen LK, Plesner AM. Etiology of seizures in the elderly. *Epilepsia* 1986; 27: 458-63.
6. Gibson LM, Hanby ME, Al-Bachari SM, Parkes LM, Allan SM, Emsley HC. Late-onset epilepsy and occult cerebrovascular disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 564-70.
7. Gibson LM, Allan SM, Parkes LM, Emsley HCA. Occult cerebrovascular disease and late-onset epilepsy: could loss of neurovascular unit integrity be a viable model? *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2011; 2011: 1-7.
8. Abreira 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.
9. Cretin B, Sellal F, Philippi N, Bousiges O, Di Bitonto L, Martin-Hunyadi C, et al. Epileptic prodromal Alzheimer's disease, a retrospective study of 13 new cases: expanding the spectrum of Alzheimer's disease to an epileptic variant? *J Alzheimers Dis* 2016 May 23; 52: 1125-33.
10. DiFrancesco JC, Tremolizzo L, Polonia V, Giussani G, Bianchi E, Franchi C, et al. Adult-onset epilepsy in presymptomatic Alzheimer's disease: a retrospective study. *J Alzheimers Dis* 2017; 60: 1267-74.
11. 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.
12. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010; 51: 671-5.
13. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 1136-9.
14. Hirsch LJ, Fong MWK, Leitingner M, Laroche SM, Beniczky S, Abend NS, et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. *J Clin Neurophysiol* 2021; 38: 1-29.
15. Fazekas F, Chawluk J, Alavi A, Hurtig H, Zimmerman R. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *Am J Roentgenol* 1987; 149: 351-6.
16. Charidimou A, Boulouis G, Frosch MP, Baron JC, Pasi M, Albuquer JE, et al. The Boston criteria version 2.0 for cerebral amyloid angiopathy: a multicentre, retrospective, MRI-neuropathology diagnostic accuracy study. *Lancet Neurol* 2022; 21: 714-25.
17. Ng SKC, Hauser WA, Brust JCM, Susser M. Hypertension and the risk of new-onset unprovoked seizures. *Neurology* 1993; 43: 425-8.
18. Johnson EL, Krauss GL, Lee AK, Schneider ALC, Dearborn JL, Kucharska-Newton AM, et al. Association between midlife risk factors and late-onset epilepsy. *JAMA Neurol* 2018; 75: 1375.
19. Li X, Breteler MMB, Bruyne MC, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Vascular determinants of epilepsy: the Rotterdam Study. *Epilepsia* 1997; 38: 1216-20.
20. Harnod T, Wang YC, Lin CL, Tseng CH. High risk of developing subsequent epilepsy in patients with sleep-disordered breathing. *PLoS One* 2017; 12: e0173491.
21. Maurousset A, De Toffol B, Praline J, Biberon J, Limousin N. High incidence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with late-onset epilepsy. *Neurophysiol Clin* 2017; 47: 55-61.

22. Pornsriniyom D, Shinlapawittayatorn K, Fong J, Andrews ND, Foldvary-Schaefer N. Continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea reduces interictal epileptiform discharges in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 37: 171-4.
23. DiFrancesco JC, Isella V, Licciardo D, Crivellaro C, Musarra M, Guerra L, et al. Temporal lobe dysfunction in late-onset epilepsy of unknown origin. *Epilepsy Behav* 2021; 117: 107839.
24. Drury I, Beydoun A. Interictal epileptiform activity in elderly patients with epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 369-73.
25. Süße M, Hamann L, Flöel A, von Podewils F. Nonlesional late-onset epilepsy: semiology, EEG, cerebrospinal fluid, and seizure outcome characteristics. *Epilepsy Behav* 2019; 91: 75-80.
26. Bruun E, Kälviäinen R, Keränen T. Outcome of initial antiepileptic drug treatment in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 2016; 127: 60-5.
27. Nardi-Cesarini E, Babiloni C, Salvadori N, Farotti L, Del Percio C, Pascarelli MT, et al. Late-onset epilepsy with unknown etiology: a pilot study on neuropsychological profile, cerebrospinal fluid biomarkers, and quantitative EEG Characteristics. *Front Neurol* 2020; 11: 199.
28. Sen A, Capelli V, Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain* 2018; 141: 1592-608.
29. Hanby MF, Al-Bachari S, Makin F, Vidyasagar R, Parkes LM, Emsley HCA. Structural and physiological MRI correlates of occult cerebrovascular disease in late-onset epilepsy. *Neuroimage Clin* 2015; 9: 128-33.

### Risk of epilepsy after a first epileptic seizure with unknown etiology in elderly patients

**Aim.** Patients whose epilepsy begins with seizures with unknown etiology in old age have been studied to a limited extent. The aim is to clinically characterise these patients, and predict their risk of developing epilepsy in the long term.

**Materials and methods.** This is a retrospective observational study of patients over 55 years old experiencing a first epileptic seizure with unknown etiology. The data were collected from their clinical history, including electroencephalogram (EEG) and brain magnetic resonance imaging (MRI) results.

**Results.** Eighty-seven patients (58.6% male;  $71.5 \pm 8.1$  years) were included. The mean follow-up was  $7.3 \pm 4.9$  years. The most common vascular risk factor was arterial hypertension (77%;  $n = 67$ ). Focal seizures with altered consciousness were the most frequent type of seizure (44.8%;  $n = 39$ ), followed by focal seizures evolving to bilateral tonic-clonic seizures (39.1%;  $n = 34$ ). Brain MRI showed cortical atrophy (50%;  $n = 42$ ) and signs of small-vessel vascular disease (SVVD) (67.8%;  $n = 57$ ). Interictal epileptiform EEG abnormalities were observed in 43.7% ( $n = 38$ ) of the patients, mostly with temporal localisations (94.7%;  $n = 36$ ). 44.8% ( $n = 39$ ) had mild cognitive impairment at baseline. Recurrence of seizures, which was observed in 49 patients (56.1%), occurred after a median of 12 months (interquartile range: 4.4-25.9). Finally, 71 patients (81.6%) developed epilepsy.

**Conclusion.** The risk of epilepsy in the long term following a single seizure of unknown etiology in elderly patients is greater than 80%. Arterial hypertension and mild cognitive impairment at baseline are the most common clinical features. Cortical atrophy and the presence of SVVD are frequent in MRI, and routine EEGs do not usually show epileptiform alterations.

**Key words.** Cognitive impairment. Cortical atrophy. Late-onset epilepsy. Prognosis. Small vessel vascular disease. Unknown etiology.