

Epilepsia como manifestación temprana en el espectro de la enfermedad de Alzheimer: explorando la variante epiléptica

Paulina Elizabeth Bombón Albán¹ , Johanna Vanessa Suárez Salazar² 

Señor editor:

Con el envejecimiento de la población general, el número de pacientes con epilepsia de inicio tardío crece constantemente. Este hecho tiene especial relevancia porque la evidencia actual sugiere que una proporción de estos casos puede estar asociada con enfermedades neurodegenerativas, en particular con la enfermedad de Alzheimer (EA) (1). Las proteínas beta amiloide (BA) y tau, distintivas de la EA y presentes años antes de la aparición de los síntomas clínicos de la enfermedad, podrían desempeñar un papel en el desarrollo de la hiperexcitabilidad neuronal (2).

El riesgo de crisis epilépticas es mayor en pacientes con EA autosómica dominante. Se ha reportado una frecuencia de crisis epilépticas del 47,7%, después de un seguimiento medio de 8,4 años en pacientes con EA que albergaban una mutación patógena en presenilina (PSEN)1, PSEN2 y en la proteína precursora de amiloide (PPA) o duplicaciones de esta. Un metaanálisis mostró que el alelo $\Sigma 4$ de la apolipoproteína E es un factor de riesgo para la epilepsia. Además, se ha demostrado que los pacientes con EA más jóvenes tienen más probabilidades de tener crisis epilépticas no provocadas, con un aumento de hasta 87 veces en el grupo de edad de 50 a 59 años, en comparación con la población general de la misma edad. Por lo tanto, la epilepsia es una comorbilidad frecuente en la EA de inicio temprano (2). Asimismo, los pacientes con EA presentan un mayor riesgo de desarrollar epilepsia durante el curso de la enfermedad y diversos estudios manifiestan que la epilepsia de inicio tardío puede representar la primera manifestación clínica de la EA (1, 3).

Dependiendo del grado de deterioro cognitivo, se describen distintas formas de epilepsia dentro del espectro de la EA (figura 1) (3). La llamada "variante epiléptica" de la EA ha despertado un creciente interés clínico y de investigación, y se refiere a aquellos casos en los que se producen crisis epilépticas, incluso cuando el deterioro cognitivo está ausente o es mínimo, es decir, no se evidencia deterioro en la evaluación neuropsicológica. En este sentido, a veces se considera una forma "no cognitiva" de presentación de la EA, en la que las crisis epilépticas constituyen el signo inaugural y aislado (3-4).

Esta variante puede considerarse una epilepsia de inicio tardío de etiología inicialmente desconocida, cuya causa permanece sin esclarecer a pesar de una evaluación etiológica exhaustiva, sin embargo, representa un estado transitorio que probablemente evolucione hacia un deterioro cognitivo leve y, posteriormente, a demencia. La definición de la variante epiléptica es relativamente reciente y solo fue posible gracias a la disponibilidad de biomarcadores *in vivo* de la neuropatología de la EA, en personas cognitivamente normales o con deterioro cognitivo leve. En este sentido, está estrechamente vinculada con la apari-

- ¹ Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Sede Ambato. Ambato, Ecuador
- ² Unidad de Salud Mental, Hospital de Atención Integral del Adulto Mayor, Quito, Ecuador

Correspondencia/Correspondence:

Paulina Elizabeth Bombón-Albán, Av. Manuelita Sáenz, Ambato EC180207, Ambato, Ecuador.
Correo-e: drapaulinabombon@gmail.com

Historia del artículo/Article info

Recibido/Received: 21 de septiembre, 2025
Revisado/Revised: 08 de octubre, 2025
Aceptado/Accepted: 16 de octubre, 2025
Publicado/Published online: 05 de diciembre, 2025

Citation/Citación: Bombón Albán PE, Suárez Salazar JV. Epilepsia como manifestación temprana en el espectro de la enfermedad de Alzheimer: explorando la variante epiléptica. Acta Neurol Colomb. 2025;41(4):e2037. <https://doi.org/10.22379/anc.v41i4.2037>



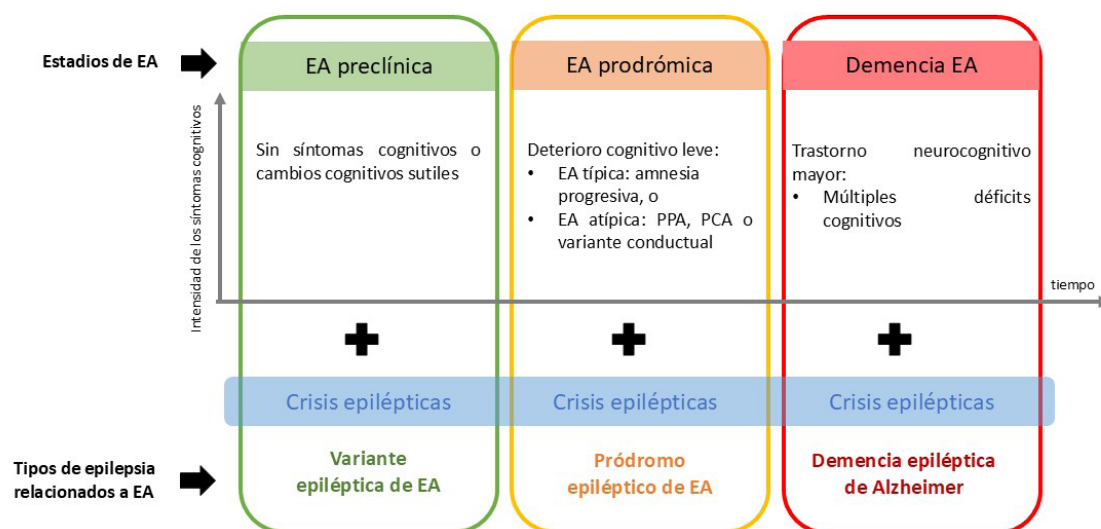


Figura 1. Los diferentes tipos de epilepsia descritos en el espectro de la enfermedad de Alzheimer

Nota. EA: Enfermedad de Alzheimer; PPA: afasia progresiva primaria; PCA: atrofia cortical posterior.

Fuente: (3).

ción de biomarcadores de amiloide y tau en el líquido cefalorraquídeo (3).

La variante epiléptica de la EA constituye una realidad clínica que permite establecer una descripción sindrómica de sus características clínicas y electrofisiológicas fundamentales. Las crisis en la variante epiléptica de la EA pueden manifestarse como auras aisladas con consciencia preservada (5), y las crisis generalizadas son menos frecuentes. Un deterioro cognitivo subjetivo puede estar ausente en el momento del inicio de las crisis epilépticas y desarrollarse más tarde; por el contrario, puede ser concomitante o preceder a las crisis epilépticas durante varios años.

En el electroencefalograma (EEG), las descargas epileptiformes interictales son inconstantes y, generalmente, focales, con predominio en regiones temporales, aunque esta localización no es específica de la EA. El enlentecimiento de fondo en bandas theta o delta, con predominio en los lóbulos temporales, es frecuente, lo cual es inusual en la EA preclínica, en la que típicamente se observa un EEG normal (3). La atrofia cerebral puede estar ausente en estudios de neuroimagen estructural y, cuando se presenta

suele ser leve o moderada. En la variante epiléptica, el análisis del líquido cefalorraquídeo suele mostrar una doble alteración en los biomarcadores de amiloide: disminución de los niveles de β A42 y aumento de tau total (tau-t) y fosforilada (tau-p), lo que indica una probable neuropatología subyacente compatible con EA; sin embargo, hasta un 46% de los pacientes pueden presentar resultados falsamente negativos en la medición de β A42 (3-4).

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra amiloides han demostrado capacidad para ralentizar la progresión cognitiva en etapas tempranas de la EA (6), aun así, se considera que esta eficacia podría mejorar al combinarlos con fármacos antiepilépticos en pacientes con hiperexcitabilidad demostrada. De manera similar, el tratamiento con fármacos antiepilépticos parece aportar un mayor beneficio cuando se inicia de forma temprana (7). De acuerdo con el objetivo de retrasar la aparición de la demencia el mayor tiempo posible, es esencial mantener un alto índice de sospecha de la variante epiléptica, ya sea en el caso de epilepsia de inicio tardío o EA preclínica. También, se conoce que la hiperactivación de la neurotransmisión glutamatérgica en el sistema ner-

vioso central es una causa de muerte neuronal y este podría ser otro mecanismo implicado en la comorbilidad entre epilepsia y EA. Por ello, los fármacos cuyo blanco terapéutico involucra a los receptores de glutamato, como es el caso de los fármacos antiepilépticos, pueden representar una potencial estrategia terapéutica en las demencias (8).

En este contexto, levetiracetam es un fármaco de amplio espectro, eficaz en crisis focales, crisis tónico-clónicas generalizadas y en las crisis mioclónicas generalizadas (9). Este ha demostrado modular la hiperexcitabilidad cortical, específicamente a nivel de los hipocampos (10). Se ha encontrado que su uso a dosis baja en pacientes con EA sin epilepsia podría mitigar el depósito de amiloide, la hiperfosforilación de tau y, por tanto, el deterioro cognitivo (11), y mejorar predominantemente las funciones ejecutivas y visuoespaciales; sin embargo, los estudios disponibles aún muestran gran heterogeneidad metodológica y tamaño de muestras limitados, por lo que se requieren investigaciones más robustas (10, 12). Existen otros fármacos antiepilépticos, como la lamotrigina, que también ha demostrado mejoría en funciones cognitivas a través de la modulación de la función mitocondrial en ensayos animales (13).

En conclusión, la variante epiléptica de la EA debe considerarse en la evaluación de pacientes con epilepsia de inicio tardío de causa desconocida, incluso en ausencia de quejas subjetivas de memoria. Estudios clínicos han documentado casos de EA en su forma epiléptica con deterioro cognitivo mínimo o ausente, destacando la importancia de su identificación temprana (4). Además, revisiones subrayan que la actividad epiléptica subclínica puede acelerar el deterioro cognitivo y que la detección precoz permite intervenciones más efectivas y mejora el pronóstico de los pacientes (14). El reconocimiento temprano de la hiperexcitabilidad neuronal podría permitir intervenciones combinadas con fármacos antiepilépti-

cos y terapias dirigidas a amiloide, contribuyendo a retrasar la progresión hacia la demencia. Futuros estudios deberán definir los biomarcadores de excitabilidad, estandarizar los criterios diagnósticos y validar estrategias terapéuticas que integren los avances neurofisiológicos y moleculares en la EA.

Contribuciones de las autoras. Paulina Bombón: conceptualización, análisis formal, escritura (borrador original); Johanna Suárez: conceptualización, escritura (borrador original).

Implicaciones éticas. Las autoras declaran que no hay implicaciones éticas en la escritura o publicación de esta carta.

Financiamiento. Las autoras declaran que no existió fuentes externas de recursos para la escritura o publicación de esta carta.

Conflicto de interés. Las autoras declaran no tener conflictos de interés relacionados con esta carta.

Uso de inteligencia artificial (IA). Las autoras declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de la presente carta al editor.

Declaración de datos. Las autoras declaran que no existen datos disponibles publicados en acceso abierto en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con esta carta al editor, se debe contactar a la autora de correspondencia.

Referencias

1. DiFrancesco JC, Labate A, Romoli M, Chipi E, Salvadori N, Galimberti CA, et al. Clinical and instrumental characterization of patients with late-onset epilepsy. *Front Neurol*. 2022;13:851897. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.851897>
2. Nous A, Seynaeve L, Feys O, Wens V, De Tiège X, Van Mierlo P, et al. Subclinical epileptiform activity in the Alzheimer continuum: association with disease, cognition and detection method. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16(1):19. <https://doi.org/10.1186/s13195-023-01373-9>
3. Cretin B. Epileptic variant in the spectrum of Alzheimer's disease; practical implications. *Seizure*. 2025;128:133-9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.09.015>

4. Cretin B, Sellal F, Philippi N, Bousiges O, 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;52(3):1125–33. <https://doi.org/10.3233/jad-150096>
5. Hickman LB, Stern JM, Silverman DHS, Salamon N, Vossel K. Clinical, imaging, and biomarker evidence of amyloid- and tau-related neurodegeneration in late-onset epilepsy of unknown etiology. *Front Neurol.* 2023;14:1241638. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1241638>
6. Bombón Albán PE, Suárez Salazar JV, Albán León LE. Lecanemab en la enfermedad de Alzheimer. *Acta Neurol Colomb.* 2025;41(2):e1938. <https://doi.org/10.22379/anc.v41i2.1938>
7. Hauteclouque-Raysz G, Sellal F, Bousiges O, Philippi N, Blanc F, Cretin B. Epileptic prodromal Alzheimer's disease treated with antiseizure medications: medium-term outcome of seizures and cognition. *J Alzheimers Dis.* 2023;94(3):1057–74. <https://doi.org/10.3233/jad-221197>
8. Altuna M, Olmedo-Saura G, Carmona-Iragui M, Fortea J. Mechanisms involved in epileptogenesis in Alzheimer's disease and their therapeutic implications. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4307. <https://doi.org/10.3390/ijms23084307>
9. Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum.* 2019;25(2):508–36. <https://doi.org/10.1212/con.0000000000000715>
10. Faini C, Sen A, Romoli M. Effect of levetiracetam on cognition in patients with cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia Open.* 2025;10(4):1253–9. <https://doi.org/10.1002/epi4.70091>
11. Stewart D, Johnson E. The bidirectional relationship between epilepsy and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2025;25(1):18. <https://doi.org/10.1007/s11910-025-01404-y>
12. Sen A, Toniolo S, Tai X, Akinola M, Symmonds M, Mura S, et al. Safety, tolerability, and efficacy outcomes of the investigation of levetiracetam in Alzheimer's disease (ILiAD) study: a pilot, double-blind placebo-controlled crossover trial. *Epilepsia Open.* 2024;9(6):2353–64. <https://doi.org/10.1002/epi4.13070>
13. Fu X, Wei B, Huang Z, Duan R, Deng Y, E Y, et al. Modulation of mitochondrial functions contributes to the protection of lamotrigine against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2025;104(1):209–20. <https://doi.org/10.1177/13872877251314847>
14. Punia V, Bhansali S, Tsai C. Late-onset epilepsy clinic: From clinical diagnostics to biomarkers. *Seizure Eur J Epilep.* 2025;128:68–73. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.06.026>