

Crisis epilépticas en la demencia de la enfermedad de Alzheimer

Seizures in the dementia of the Alzheimer disease.

Sheila Castro-Suarez ^{1,2,3}, Erik Guevara-Silva ⁴, David Lira ^{1,2,5}, Marcela Mar ^{5,6,7}, Eder Herrera-Pérez ^{1,8}, Liza Núñez del Prado ^{1,2,4}, Rosa Montesinos ^{1,9}, Nilton Custodio ^{1,2,5}.

RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer y la epilepsia no solo comparten la edad avanzada como un factor de riesgo, si no también compartirían mecanismos subyacentes en su etiología. Las crisis epilépticas generalmente fueron reportadas en estadios tardíos de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo los pacientes con enfermedad de Alzheimer familiar con mutaciones en la PSEN1, PSEN2 y proteína precursora del amiloide tienen mayor riesgo de desarrollar crisis epilépticas aún en estadios tempranos de la enfermedad. Por otro lado la epilepsia del lóbulo temporal podría generar per sé compromiso de memoria y la esclerosis hipocámpal generar reorganización de redes neuronales excitatorias e inhibitorias que daría como resultado una actividad epiléptica. Es importante reconocer e iniciar tratamiento temprano en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y epilepsia para evitar mayor deterioro cognitivo y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Convulsiones, demencia, epilepsia, enfermedad de Alzheimer.

SUMMARY

Alzheimer's disease and epilepsy not only share advanced age as a risk factor, also mechanisms underlying in their etiology. The seizures usually occur in late stages of Alzheimer's disease; however patients with familial Alzheimer's disease have even greater risk for seizures, which have been found in patients with mutations in PSEN1, PSEN2 or APP developing seizures even in early stages of the disease. Furthermore temporal lobe epilepsy per se could generate memory impairment and hippocampal sclerosis generate reorganization of excitatory and inhibitory neural networks that would result in seizure activity. Is important to recognize patients with Alzheimer's disease and epilepsy for initiate early treatment and prevent further cognitive impairment and improve the quality of life of these patients.

KEYWORDS: Alzheimer's disease, dementia, epilepsy, seizure.

¹ Unidad de Investigación, Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

² Servicio de Neurología, Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

³ Servicio de Neurología de la Conducta, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú

⁴ Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas. Lima, Perú.

⁵ Unidad de Diagnóstico de Deterioro Cognitivo y Prevención de Demencia, Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

⁶ Unidad de Geriatría. Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

⁷ Servicio de Geriatría, Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú. Lima, Perú.

⁸ Unidad de Proyectos de Investigación, Instituto de Salud del Niño. Lima, Perú.

⁹ Unidad de Medicina de Rehabilitación, Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

INTRODUCCION

La epilepsia y la enfermedad de Alzheimer (EA) son enfermedades neurológicas que se presentan en el adulto mayor, por otro lado la edad avanzada constituye un factor de riesgo para ambas enfermedades aunque aún no está claro si comparten también algún mecanismo fisiopatológico (1,2). Sin embargo la EA de forma aislada podría constituir un factor de riesgo de epilepsia en este grupo poblacional (3).

Se han postulado tres hipótesis que intentan explicar los mecanismos que generan crisis epilépticas y compromiso cognitivo; uno de ellos está en relación a los péptidos y proteasas involucradas en la síntesis del β amiloide que por diversos mecanismos influiría en la hiperexcitabilidad neuronal, además la pérdida de la inhibición por disminución de la expresión de los canales de sodio Nav1.1 en las interneuronas gabaérgicas y los cambios que producen los ovillos neurofibrilares en la corteza cerebral de pacientes con enfermedad de Alzheimer y epilepsia generarían también compromiso cognitivo y actividad epiléptica (4-6).

Reconocer la presentación clínica de las crisis epilépticas en un paciente con EA es una tarea difícil de realizar debido a que el comportamiento inusual de los pacientes con esta enfermedad podría confundirse con la presentación de crisis epilépticas parciales complejas constituyendo un reto el diferenciarse episodios epilépticos de los no epilépticos (síncope, episodios de amnesia global transitoria, ataques isquémicos transitorios, trastornos del sueño, ansiedad, trastornos metabólicos o tóxicos) (7); o simplemente presentar crisis epilépticas no convulsivas; es por ello que el electroencefalograma podría ser una herramienta útil, que apoye el diagnóstico. La importancia de reconocer e iniciar tratamiento temprano en pacientes con EA y epilepsia, radica en que estos pacientes tienen mayor deterioro cognitivo y peor calidad de vida si las crisis epilépticas no son tratadas de forma oportuna y adecuada (8,9). El objetivo de la presente revisión es conocer los mecanismos comunes entre epilepsia y la EA que expliquen la presencia de crisis epilépticas en el contexto de un paciente con EA, su diagnóstico y tratamiento oportuno.

Epidemiología

La prevalencia de las crisis epilépticas en la EA en el mundo fluctúa entre 1,5 a 64%; este amplio intervalo de la prevalencia podría explicarse porque estos

datos derivan de estudios realizados con diferente metodología, siendo algunos de ellos prospectivos y otros retrospectivos; además otro factor que dificulta obtener esta información, es que la mayoría de estudios no tienen la confirmación patológica de EA (10,11). Respecto a la incidencia, un estudio el cual incluyó 10 ensayos clínicos mostró una incidencia de crisis epilépticas en pacientes con EA de 484/100 000 personas-año, IC al 95% de 287-764/100 000 personas año (12). Una incidencia acumulada similar (418 /100 000 personas-año) encontró un estudio realizado en New York y Maryland que incluyó a 453 pacientes con EA en estadios tempranos de la EA, esto corresponde aproximadamente al 2% de pacientes que desarrollan crisis epilépticas a los 5 años de seguimiento (13).

Factores de riesgo de crisis epilépticas en la enfermedad de Alzheimer

Los pacientes con EA y otras demencias tienen entre 5-10 veces más riesgo de desarrollar crisis epilépticas en el curso de la enfermedad comparado con personas saludables de la misma edad y en ausencia de otros daños neurológicos (14,15); pero existen otros factores de riesgo específicos en la EA que predisponen la presencia de crisis epilépticas como los que mencionamos a continuación.

Deterioro cognitivo de inicio temprano

El diagnóstico de epilepsia precede o coincide con el diagnóstico de la EA en aproximadamente un 51 %; por lo que la presentación de epilepsia sería independiente del estadio de la enfermedad (3,8). Los pacientes menores de 65 años de edad que desarrollan epilepsia en el curso de la EA, tuvieron deterioro cognitivo 5 ó 7 años antes que los pacientes que no desarrollan epilepsia; además presentan mayor severidad de demencia (16); estos hallazgos son similares a los encontrados en pacientes con actividad epileptiforme sub-clínica demostrada por electroencefalograma.

Factor genético

La EA familiar autosómica dominante es causada por la mutación del gen de la presenilina1 en el cromosoma 14, la mutación más frecuente es la E280A; dentro de su fenotipo clínico se podría incluir a las crisis epilépticas y es por ello que es considerada un factor de riesgo en esta población; e incluso algunos autores sugieren añadirla a la lista de epilepsias genéticas (17). Otros factores de riesgo

o causas raras para EA de inicio temprano son las mutaciones de la presenilina 2 (mutación N141I) (18) y las duplicaciones de la proteína precursora del amiloide. Las formas genéticas de la EA tienen en común el procesamiento y acumulación anormal del beta amiloide; pero a pesar de esta relación encontrada aún no está claro si la incidencia de epilepsia es mayor en el grupo de EA familiar o la EA esporádica (11).

Sin embargo en el grupo de pacientes con síndrome de Down (trisomía 21) que tienen alteraciones del procesamiento de la proteína precursora del amiloide se ha encontrado mayor frecuencia de demencia tipo Alzheimer en mayores de 40 años y en esta población es conocida la alta incidencia de crisis epilépticas (19). Otro factor de riesgo genético es la presencia de por lo menos un alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E, el cual es considerado un factor de riesgo para la EA, a su vez está asociada con el incremento de la excitabilidad de las redes neuronales; sobre todo en la actividad epileptiforme subclínica en pacientes sin demencia, pero esta disfunción podría influir también en el establecimiento de la cascada patogénica de la EA considerándose un factor de riesgo para EA y epilepsia aún en estudio (20).

Sexo y raza

Estos factores de riesgo aún están en investigación y al momento se han obtenido ciertas contradicciones al respecto. Un estudio retrospectivo realizado en población italiana encontró que la frecuencia de crisis epiléptica fue tres veces mayor en varones que en mujeres; sin embargo este hallazgo no fue significativo, OR de 3.22 y un IC de (1-10.2), aunque otros estudios apoyan estos hallazgos (21). La etnia afroamericana ha sido también considerada un factor de riesgo para el desarrollo de crisis epilépticas en la enfermedad de Alzheimer (10,22).

Mecanismos de las crisis epilépticas en la enfermedad de Alzheimer

El deterioro cognitivo asociado a crisis epilépticas puede presentarse en diferentes escenarios; la epilepsia del lóbulo temporal podría generar per sé compromiso de memoria e incluso manifestarse como una demencia franca y así erróneamente ser diagnosticada como EA (23), la esclerosis hipocampal encontrada en pacientes con epilepsia genera reorganización de redes neuronales excitatorias e inhibitorias en el giro dentado lo cual es considerado relevante en la excitabilidad hipocampal, sin embargo hallazgos similares fueron encontrados

en pacientes con deterioro cognitivo o demencia que daría como resultado una actividad epiléptica no reconocido (24); además el tratamiento antiepiléptico podría también producir deterioro cognitivo. Ambas, epilepsia y deterioro cognitivo comparten mecanismo específicos subyacentes que generan alteraciones de la excitabilidad neuronal, esta teoría se basa en el hecho que las crisis epilépticas se pueden presentar al inicio o en estadios tardíos de la EA (4,25).

La pérdida neuronal y la reorganización de los circuitos neuronales en el lóbulo temporal, principalmente en las estructuras CA1, subículo y la corteza entorrinal conducirían a una hiperexcitabilidad patológica que generaría las crisis epilépticas, aunque hay algunos estudios que dentro de sus hallazgos encontraron hiperexcitabilidad en las neuronas piramidales de la superficie de la neocorteza; lo que sugiere que la epileptogénesis en la EA podría no estar limitada al lóbulo temporal medial (11). Pese a estos hallazgos los mecanismos de hiperexcitabilidad en el cerebro de los pacientes con EA no es ampliamente conocido, en ese sentido, se ha observado que estudios realizados en pacientes con EA de inicio temprano y patrón de herencia autosómica dominante presentan anomalías en el metabolismo de la proteína precursora del amiloide que generan péptidos que a su vez influyen en diferentes aspectos de la función neuronal como el incremento de la excitabilidad; además estas anomalías en la excitabilidad neuronal se ven potenciadas por mutaciones en la presenilina 1 o la presenilina 2; lo que muestra que las crisis epilépticas son parte de la historia natural de la enfermedad (26).

Los modelos más estudiados de epilepsia y EA son realizados en animales, en estas investigaciones se postulan tres hipótesis para intentar explicar los mecanismos por el cual se generan las crisis epilépticas. Uno de ellos expone que todos los péptidos y proteasas involucradas en la síntesis del β amiloide por diversos mecanismos influirán en la hiperexcitabilidad neuronal (5). La EA de inicio temprano es causada por mutaciones en la proteína precursora del amiloide, lo que desencadena un procesamiento proteolítico alterado y la producción de péptido amiloide aberrante; la acumulación progresiva de estos péptidos en diferentes regiones cerebrales como el hipocampo contribuiría al deterioro cognitivo en la EA; pero también en la hiperexcitabilidad neuronal y remodelamiento del circuito inhibitorio; estudios en ratones transgénicos mostraron que los niveles elevados de β amiloide en el cerebro pueden

causar actividad epileptiforme aun en estadios tempranos de la EA y en ausencia de pérdida neuronal (20, 27-29). No está claro como los depósitos del β amiloide contribuyen al daño neuronal; pero si es conocido que la exposición a niveles patológicamente relevantes inducen hiperexcitabilidad neuronal y deterioro cognitivo, cambios patológicos observados en la EA y actividad epileptiforme espontanea (30). Otro mecanismo está basado en la mutación del gen Nav1.1 que produce la disminución de la expresión de los canales de sodio Nav1.1 en las interneuronas gabaérgicas que resultan a su vez en una pérdida de la inhibición que conlleva a generar crisis epilépticas; es así que la administración de drogas antiépilépticas bloqueadoras de canales de sodio en estos ratones exacerban las crisis epilépticas y empeoran la cognición; además esta mutación del Nav1.1 es vista en dos síndromes epilépticos genéticos; la epilepsia generalizada con convulsiones febriles y la epilepsia mioclónica severa de la infancia y de allí su relación como mecanismo de epilepsia y EA (30,31). Dentro de este mecanismo que involucra a los canales de sodio las acciones de BACE1 una enzima limitante de la velocidad con la que se produce el β amiloide y que a su vez actúa en la sub unidad $\beta 2$ de los canales de sodio, se encuentra marcadamente incrementada en cerebros de pacientes con EA, es decir que su sobreexpresión hace que Nav1.1 sea retenido intracelularmente, lo que lleva a la reducción de los niveles superficiales de Nav1.1, disminución de las corrientes de sodio y deterioro en los potenciales de acción. El canal Nav1.1 es altamente expresado en el subtipo de interneurona gabaérgica que ejerce una inhibición potente sobre las células principales. Por lo tanto, una pérdida de funcionalidad del Nav1.1 puede contribuir a la desinhibición de las redes corticales y contribuir a la hiperexcitabilidad neuronal (4,32).

El último mecanismo está en relación al rol que juega la proteína tau, una proteína asociada al microtúbulo que está implicada en la patogénesis de la EA; los ovillos neurofibrilares son agregados intracelulares de proteína tau anormalmente hiperfosforilada, que a su vez genera proliferación de astrocitos reactivos y de microglía en la corteza cerebral, pero sobre todo en el hipocampo, estos hallazgos son encontrados en pacientes con EA y en pacientes con epilepsia lo cual generaría una actividad epiléptica (6). La reducción de la proteína tau observada en ratones no transgénicos no produjo en ellos cambios en las tareas de aprendizaje y memoria a la vez que interfiere en la severidad de la crisis epiléptica; basado en estos hallazgos, esta reducción de la proteína tau podría

ser una clave para la intervención terapéutica de la epilepsia (5,33,34).

Tipos de crisis epiléptica en pacientes con enfermedad de Alzheimer

La identificación de los tipos de crisis epilépticas en pacientes con EA resulta complicada debido a que los pacientes tendrán dificultades para reportar o recordar las crisis epilépticas. Pueden presentarse tanto crisis epilépticas generalizadas como parciales complejas (30); el tipo más frecuente de crisis epilépticas en los pacientes con EA son las crisis parciales complejas; las crisis no convulsivas como el *jamais vu*, *deja vu*, fenómenos sensitivos, fenómenos psíquicos, arresto del habla y amnesia (8), aunque otros estudios reportan que las crisis epilépticas más frecuentes son las crisis parciales con generalización secundaria (13/145 pacientes con EA) (21). También se han descrito otros tipos de crisis epilépticas como las crisis parciales simples y las mioclónicas; estas últimas observadas en pacientes con EA y síndrome de Down en el adulto (35,36).

Actividad electroencefalográfica y enfermedad de Alzheimer

El electroencefalograma, no es un examen auxiliar que se realice de rutina en los pacientes con EA, pero de los registros electroencefalográficos realizados en estos pacientes menos de la mitad de ellos mostraron un patrón típico de anormalidades como un enlentecimiento (ondas theta y delta) y descargas interictales corticales (puntas, punta onda). El registro de la actividad eléctrica cerebral y sobre todo del lóbulo temporal medial es difícil incluso en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal; por ello la baja frecuencia de estos registros en el contexto de la EA podría estar en relación a que los electroencefalogramas realizados en estos pacientes no son prolongados ni realizados con electrodos profundos o intracraneales (26,37); por ello se sugieren que los electroencefalogramas realizados en estos pacientes se realicen con registro prolongado, además esto ayudaría a un mejor registro ya que la mayoría de crisis epilépticas son no convulsivas (8).

Un estudio mostro dentro de los hallazgos de los electroencefalogramas un enlentecimiento no especificado (50%) y solo un 36% mostro puntas u ondas. Es importante señalar que los pacientes con EA sin crisis epilépticas también pueden presentar enlentecimientos no especificados (21). El foco epileptógeno reportado con mayor frecuencia

en los electroencefalogramas es de origen unilateral y a nivel temporal, seguido de la región frontotemporal (8); estos registros hallados en pacientes con EA sin evidencia clínica de crisis epilépticas predicen la presencia de estas en el cuadro clínico (22).

Tratamiento de las crisis epilépticas en la enfermedad de Alzheimer

La epilepsia definida como la ocurrencia de por lo menos dos crisis epilépticas no provocadas, separadas por un intervalo mayor de 24 horas debe ser tratada; y en el adulto mayor con una sola crisis epiléptica con alto riesgo de recurrencia también debe ser tratada (7); es por ello que en los pacientes con EA y crisis epilépticas uno de los factores que se debe tener en cuenta antes de iniciar el tratamiento antiepiléptico es valorar la posibilidad de recurrencia de las crisis epilépticas; y los factores de riesgo que predicen la recurrencia son la edad de inicio temprana, la severidad de la enfermedad y la actividad epileptiforme focal hallada en el electroencefalograma (22,38) es importante tener en cuenta que las crisis epilépticas en la EA, no diagnosticadas y por ende no tratadas generarían fluctuaciones cognitivas diarias; de allí se deduce que el tratamiento oportuno y adecuado con drogas antiepilépticas mejorará el perfil cognitivo de estos pacientes y su calidad de vida (9,31); sin embargo los pacientes con epilepsia y EA son un grupo vulnerable, por lo que la selección de la droga antiepiléptica requiere una elección cuidadosa; no solo teniendo en cuenta los efectos adversos que podrían generar; si no también las interacciones farmacológicas, complicaciones y costos; además se debe valorar la tolerabilidad y eficacia de estas drogas. Los antiepilépticos de primera generación así como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina y ácido valpróico podrían agravar los problemas cognitivos, del humor y el comportamiento en algunos pacientes (30), es así que el uso prolongado de ácido valpróico en pacientes con epilepsia podría aumentar el riesgo para desarrollar EA (39) a pesar de que en algunas investigaciones en modelos de animales (ratón transgénico con EA) han mostrado que el ácido valpróico disminuye la producción del β amiloide y como consecuencia reduce la formación de placas neuríticas (40). Por lo comentado previamente las drogas antiepilépticas de nueva generación, como el levetiracetam y la lamotrigina muestran tener mejor eficacia y tolerabilidad (8,41); al levetiracetam se le ha atribuido también efectos adicionales, como el mejorar el perfil cognitivo en los dominios de atención, fluencia verbal, menor incidencia de depresión y

menor interacción farmacológica (42,43).

Se están realizando estudios de nuevos fármacos para la EA que esperamos tengan resultados prometedores que contribuyan en el tratamiento futuro de esta enfermedad. Uno de los estudios ya realizados pero que requiere ampliar sus investigaciones es el de la EA y epilepsia en modelos de ratón en los que se administró Bexaroteno, un fármaco antineoplásico familia de los retinoides que contrarresta el incremento del beta amiloide, además de estabilizar la corteza hiperexcitable hipocampal. Sin embargo su uso prolongado podría interferir con la cognición (44).

CONCLUSIONES

La presencia de crisis epilépticas en la enfermedad de Alzheimer puede presentarse en cualquier estadio de la enfermedad; pero en las formas de enfermedad de Alzheimer de inicio temprano relacionado con alteraciones en el procesamiento de la proteína precursora del amiloidea se presentaría en pacientes que iniciaron el deterioro cognitivo en edades menores a 65 años. Hay estudios que muestran que tanto la epilepsia como la enfermedad de Alzheimer compartirían ciertos mecanismos fisiopatológicos; sin embargo estos requieren aún mayores investigaciones. De igual forma la identificación clínica de las crisis epilépticas en estos pacientes resulta difícil y el registro electroencefalográfico debería ser prolongado para apoyar el diagnóstico y posterior tratamiento, para ello los fármacos antiepilépticos de nueva generación serían los de elección por su mejor eficacia, tolerabilidad y menor interacción farmacológica.

Declaración de financiamiento y conflictos de interés: Autofinanciado. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Correspondencia:

Sheila Castro-Suarez.
Servicio de Neurología de la Conducta. Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas.
Jr. Ancash 1271 Lima 1 Perú.
Teléfono: 51-1-4117727.
Correo electrónico: sheics2@hotmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Alzheimer's Association. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2013;9(2):208–45.
2. 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 Jan;68 (S1):S39–48.
3. Romanelli MF, Morris JC, Ashkin K, Coben LA. Advanced Alzheimer's disease is a risk factor for late-onset seizures. *Arch Neurol.* 1990;47(8):847-50.
 4. Chin J, Scharfman HE. Shared cognitive and behavioral impairments in epilepsy and Alzheimer's disease and potential underlying mechanisms. *Epilepsy Behav EB.* 2013; 26(3): 343–51.
 5. Scharfman HE. "Untangling" Alzheimer's disease and epilepsy. *Epilepsy Curr Am Epilepsy Soc.* 2012;12(5):178–83.
 6. García-Cabrero AM, Guerrero-López R, Giráldez BG, Llorens-Martín M, Avila J, Serratosa JM, et al. Hyperexcitability and epileptic seizures in a model of frontotemporal dementia. *Neurobiol Dis.* 2013;58:200–8.
 7. Hommet C, Mondon K, Camus V, De Toffol B, Constans T. Epilepsy and dementia in the elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25(4):293–300.
 8. Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, Shu H, Lee SE, Naasan G, et al. Seizures and epileptiform activity in the early stages of Alzheimer disease. *JAMA Neurol.* 2013; 70(9): 1158–66.
 9. Born HA. Seizures in Alzheimer's disease. *Neuroscience.* 2015;286:251-63.
 10. Pandis D, Scarmeas N. Seizures in Alzheimer disease: clinical and epidemiological data. *Epilepsy Curr Am Epilepsy Soc.* 2012;12(5):184-7.
 11. Friedman D, Honig LS, Scarmeas N. Seizures and epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(4):285–94.
 12. Irizarry MC, Jin S, He F, Emond JA, Raman R, Thomas RG, et al. Incidence of new-onset seizures in mild to moderate Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2012; 69(3): 368–72.
 13. Scarmeas N, Honig LS, Choi H, Cantero J, Brandt J, Blacker D, et al. Seizures in Alzheimer disease: who, when, and how common? *Arch Neurol.* 2009;66(8):992–7.
 14. Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC. Recurrent seizures in patients with dementia: frequency, seizure types, and treatment outcome. *Epilepsy Behav EB.* 2009; 14(1):118–20.
 15. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Kokmen E, Rocca WA. Dementia and adult-onset unprovoked seizures. *Neurology.* 1996;46(3):727–30.
 16. Mendez MF, Catanzaro P, Doss RC, ARguello R, Frey WH 2nd. Seizures in Alzheimer's disease: clinicopathologic study. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1994; 7(4):230–3.
 17. Lerner AJ. Presenilin-1 mutation Alzheimer's disease: a genetic epilepsy syndrome? *Epilepsy Behav EB.* 2011;21(1):20–2.
 18. Jayadev S, Leverenz JB, Steinbart E, Stahl J, Klunk W, Yu C-E, et al. Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain J Neurol.* 2010;133(Pt 4):1143–54.
 19. Menéndez M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Dev.* 2005; 27(4):246–52.
 20. Palop JJ, Mucke L. Epilepsy and cognitive impairments in Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2009;66(4):435–40.
 21. Bernardi S, Scaldaferrri N, Vanacore N, Trebbastoni A, Francia A, D'Amico A, et al. Seizures in Alzheimer's disease: a retrospective study of a cohort of outpatients. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape.* 2010;12(1):16–21.
 22. Amatniek 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(5):867–72.
 23. Høgh P, Smith SJ, Scahill RI, Chan D, Harvey RJ, Fox NC, et al. Epilepsy presenting as AD: neuroimaging, electroclinical features, and response to treatment. *Neurology.* 2002; 58(2):298–301.
 24. Bandopadhyay R, Liu JYW, Sisodiya SM, Thom M. A comparative study of the dentate gyrus in hippocampal sclerosis in epilepsy and dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2014;40(2):177–90.
 25. Lozadi DA, Lerner AJ. Prevalence and causes of seizures at the time of diagnosis of probable Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;22(2):121–4.
 26. Noebels J. A perfect storm: Converging paths of epilepsy and Alzheimer's dementia intersect in the hippocampal formation. *Epilepsia.* 2011;52 (S1):39–46.
 27. Leonard AS, McNamara JO. Does epileptiform activity contribute to cognitive impairment in Alzheimer's disease? *Neuron.* 2007;55(5):677–8.
 28. Minkeviciene R, Rheims S, Dobszay MB, Zilberter M, Hartikainen J, Fülöp L, et al. Amyloid beta-induced neuronal hyperexcitability triggers progressive epilepsy. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2009;29(11):3453–62.
 29. Palop JJ, Chin J, Roberson ED, Wang J, Thwin MT, Bien-Ly N, et al. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron.* 2007;55(5):697–711.
 30. Costa D Dozzi SM. Epilepsy in patients with Alzheimer's disease. A systematic review. *Dement Neuropsychol.* 2014;8(1):66–71.
 31. Ziyatdinova S, Gurevicius K, Kutchiashvili N, Bolkvadze T, Nissinen J, Tanila H, et al. Spontaneous epileptiform discharges in a mouse model of Alzheimer's disease are suppressed by antiepileptic drugs that block sodium channels. *Epilepsy Res.* 2011;94(1-2):75–85.
 32. Kim DY, Carey BW, Wang H, Ingano LAM, Binshtok

- AM, Wertz MH, et al. BACE1 regulates voltage-gated sodium channels and neuronal activity. *Nat Cell Biol.* 2007;9(7):755–64.
33. Holth JK, Bomben VC, Reed JG, Inoue T, Younkin L, Younkin SG, et al. Tau loss attenuates neuronal network hyperexcitability in mouse and *Drosophila* genetic models of epilepsy. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2013;33(4):1651–9.
34. DeVos SL, Goncharoff DK, Chen G, Kebodeaux CS, Yamada K, Stewart FR, et al. Antisense reduction of tau in adult mice protects against seizures. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2013;33(31):12887–97.
35. D' Orsi G, Specchio LM, Apulian Study Group on Senile Myoclonic Epilepsy. Progressive myoclonus epilepsy in Down syndrome patients with dementia. *J Neurol.* 2014;261(8):1584–97.
36. De Simone R, Puig XS, Gélisse P, Crespel A, Genton P. Senile myoclonic epilepsy: delineation of a common condition associated with Alzheimer's disease in Down syndrome. *Seizure.* 2010;19(7):383–9.
37. Nilsson D, Fohlen M, Jalin C, Dorfmueller G, Bulteau C, Delalande O. Foramen ovale electrodes in the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy in children. *Epilepsia.* 2009;50(9):2085–96.
38. Larner AJ. Epileptic seizures in AD patients. *Neuromolecular Med.* 2010;12(1):71–7.
39. Borhani Haghghi A, Sabayan B. Can prolonged administration of valproic acid put patients with epilepsy at higher risk for development of Alzheimer's disease? *Epilepsy Behav EB.* 2008;12(1):206–7.
40. Qing H, He G, Ly PTT, Fox CJ, Staufenbiel M, Cai F, et al. Valproic acid inhibits Abeta production, neuritic plaque formation, and behavioral deficits in Alzheimer's disease mouse models. *J Exp Med.* 2008;205(12):2781–9.
41. Spencer D. Seizures and epileptiform activity in early Alzheimer disease: how hard should we be looking? *Epilepsy Curr Am Epilepsy Soc.* 2014;14(2):73–5.
42. Cumbo E, Ligorì LD. Levetiracetam, lamotrigine, and phenobarbital in patients with epileptic seizures and Alzheimer's disease. *Epilepsy Behav EB.* 2010;17(4):461–6.
43. Schmidt D, Schachter SC. Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ.* 2014; 348: g254.
44. Bomben V, Holth J, Reed J, Cramer P, Landreth G, Noebels J. Bexarotene reduces network excitability in models of Alzheimer's disease and epilepsy. *Neurobiol Aging.* 2014;35(9):2091–5.

Recibido: 03/02/2015 Aceptado: 04/05/2015
--