

BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA EPILEPSIA NEONATAL Y SUS COMORBILIDADES

MARTA MARTÍNEZ-MORGA, SALVADOR J. MARTINEZ-MORGA,
DANIEL GARRIGOS Y SALVADOR MARTINEZ

Instituto de Neurociencias UMH-CSIC, Alicante, España

Dirección postal: Salvador Martínez. Instituto de Neurociencias UMH-CSIC Avda. Ramón y Cajal s/n. 3550 San Juan de Alicante. España

E-mail: smartinez@umh.es

Resumen

La aparición de convulsiones es frecuente durante el periodo neonatal debido a las características de inmadurez funcional del cerebro en este periodo. La aparición de estas convulsiones puede llevar a un diagnóstico de epilepsia neonatal, que suele estar asociado a alteraciones estructurales del cerebro durante el neurodesarrollo. Aproximadamente el 50% de las personas con epilepsia activa padecen al menos un trastorno médico comórbido, y esto hace que cambie la evolución de la epilepsia. La presencia de trastornos neurológicos que preceden a la aparición de la epilepsia indica que alteraciones estructurales y/o funcionales del cerebro subyacentes pueden ser causa de la predisposición a padecer epilepsia y de los procesos comórbidos de manera independiente. En esta revisión describimos los procesos cerebrales estructurales y funcionales que subyacen a la aparición de epilepsia neonatal y sus comorbilidades.

Palabras clave: convulsiones neonatales, autismo, TDH, displasia cortical.

Abstract

Neurobiological basis of neonatal epilepsy and its comorbidities

The occurrence of seizures is frequent during the neonatal period due to the functional immaturity of the brain. The presence of these seizures may lead to a diagnosis of neonatal epilepsy, which is usually associated with structural alterations of the brain during neurodevelopment. Approximately 50% of people with

active epilepsy have at least one comorbid medical disorder, and the existence of a comorbid process changes the course of the epilepsy. The presence of neurologic disorders preceding the onset of epilepsy indicates that underlying neurobiological alterations may independently cause the predisposition to epilepsy and comorbid processes. In this review we describe the structural and functional brain processes underlying the onset of neonatal epilepsy and its comorbidities.

Key words: neonatal seizures, autism, TDH, cortical dysplasia.

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico no transmisible que abarca un espectro de disfunción cerebral que culmina en convulsiones no provocadas y recurrentes. Las convulsiones se manifiestan con movimiento de una parte o de todo el cuerpo y en ocasiones se acompañan de pérdida de consciencia. Las convulsiones se deben a descargas eléctricas excesivas en un grupo de células cerebrales, pudiendo ir desde episodios muy breves de ausencia a contracciones musculares prolongadas y graves. Hay que señalar, sin embargo, que sufrir una convulsión no significa que se padece epilepsia ya que hasta el 10% de las personas de todo el mundo tienen una convulsión a lo largo de la vida y solo tienen un diagnóstico de epilepsia un 0,5%. La epilepsia se define por dos o más convulsiones no provocadas repetidas, o la posibilidad de repetir

la primera, en un periodo de tiempo (datos de la Organización Mundial de la Salud; OMS: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>).

Se estima que casi 50 millones de personas en todo el mundo padecen epilepsia, con una prevalencia de 8.23 por 1000 personas, de las cuales 6 millones viven en Europa¹. Según la OMS, la epilepsia es una de las principales causas de discapacidad neurológica y mortalidad, con importantes costes económicos y sociales¹. El impacto de la epilepsia en Europa ha sido reconocido en la Declaración de la Unión Europea sobre la Epilepsia, en la que se pide a la Comisión y al Consejo Europeos que den prioridad a esta enfermedad. La epilepsia es generalmente diagnosticada en niños, aunque la incidencia de la epilepsia aumenta con la edad, produciéndose la mitad de las nuevas crisis en personas de 65 años o más.

A pesar de la disponibilidad de más de 20 medicamentos anticonvulsivos, aproximadamente el 36% de las personas con epilepsia vive con convulsiones no controladas². Estas últimas son la principal causa de deterioro de la calidad de vida y de su capacidad para funcionar de forma independiente en las personas con epilepsia, con los costes asociados. El otro factor importante que compromete la calidad de vida y el tratamiento eficaz de la epilepsia son las comorbilidades asociadas a la epilepsia (CAE). Definidas como distintas entradas clínicas durante la epilepsia, las probabilidades de CAE en las personas con epilepsia son significativamente mayores en comparación con la población general. La prevalencia de las comorbilidades varía en función de los distintos tipos de epilepsia, y van desde una variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos (ansiedad, depresión, trastornos por déficit de atención, síndrome del espectro autista y psicosis) y neurocognitivos (déficit de aprendizaje y memoria, bajo rendimiento académico y alteraciones de las funciones ejecutivas) hasta afecciones como migraña, trastornos del sueño y demencia. Las CAE pueden aparecer antes, concomitantemente o después del diagnóstico de epilepsia. Independientemente del momento de aparición, es probable que compartan factores contribuyentes comunes (genéticos, ambientales, moleculares o estructurales) y mecanismos neurobiológicos con efectos perjudiciales sobre

la causa clínica y el resultado terapéutico. Las CAE también imponen una carga significativa a las familias de las personas con epilepsia, ya que se relacionan con una respuesta deficiente a los fármacos antiepilépticos y una mayor mortalidad, lo que complica las intervenciones terapéuticas y la asistencia sanitaria.

Epilepsia congénita

Las crisis epilépticas neonatales se definen como un fenómeno electrofisiológico paroxístico, caracterizado por la aparición transitoria de signos y síntomas debidos a una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro³. Según la definición tradicional, las crisis neonatales se producen en los primeros 28 días tras el nacimiento de un neonato a término o antes de las 44 semanas de edad gestacional en un neonato prematuro. Las convulsiones neonatales afectan a 1-3 neonatos por cada 1000 nacidos vivos. La mayoría de las convulsiones neonatales (50-80%) son no sintomáticas, y solo son detectables mediante electroencefalograma (EEG, convulsiones EEG o subclínicas)³. Hay que tener en cuenta que las convulsiones sintomáticas agudas son la emergencia neurológica más común en los recién nacidos, siendo más frecuentes en el periodo neonatal.

La vulnerabilidad del cerebro neonatal a padecer crisis convulsivas es consecuencia de un estado de mayor excitabilidad en la corteza cerebral. Esto se debe al funcionamiento inmaduro del receptor del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico (GABA-A). En el cerebro maduro, el GABA induce la entrada de iones cloruro a la neurona y por consiguiente, la hiperpolarización de la membrana neuronal tras la unión a su receptor, activando el cotransportador 2 de potasio-cloruro (KCC2). Esto reduce la excitabilidad de la neurona, provocando que no pueda conducir el impulso. Los principales responsables son la alta expresión del cotransportador 2 de potasio-cloruro (KCC2) y la baja expresión del cotransportador 1 de sodio-potasio-cloruro (NKCC1) que caracterizan el cerebro maduro. En el cerebro inmaduro de los recién nacidos, sin embargo, la proporción de expresión del cotransportador es diferente debido a la mayor expresión del NKCC1, por lo que cuando el GABA se une a su receptor específico, provoca la salida

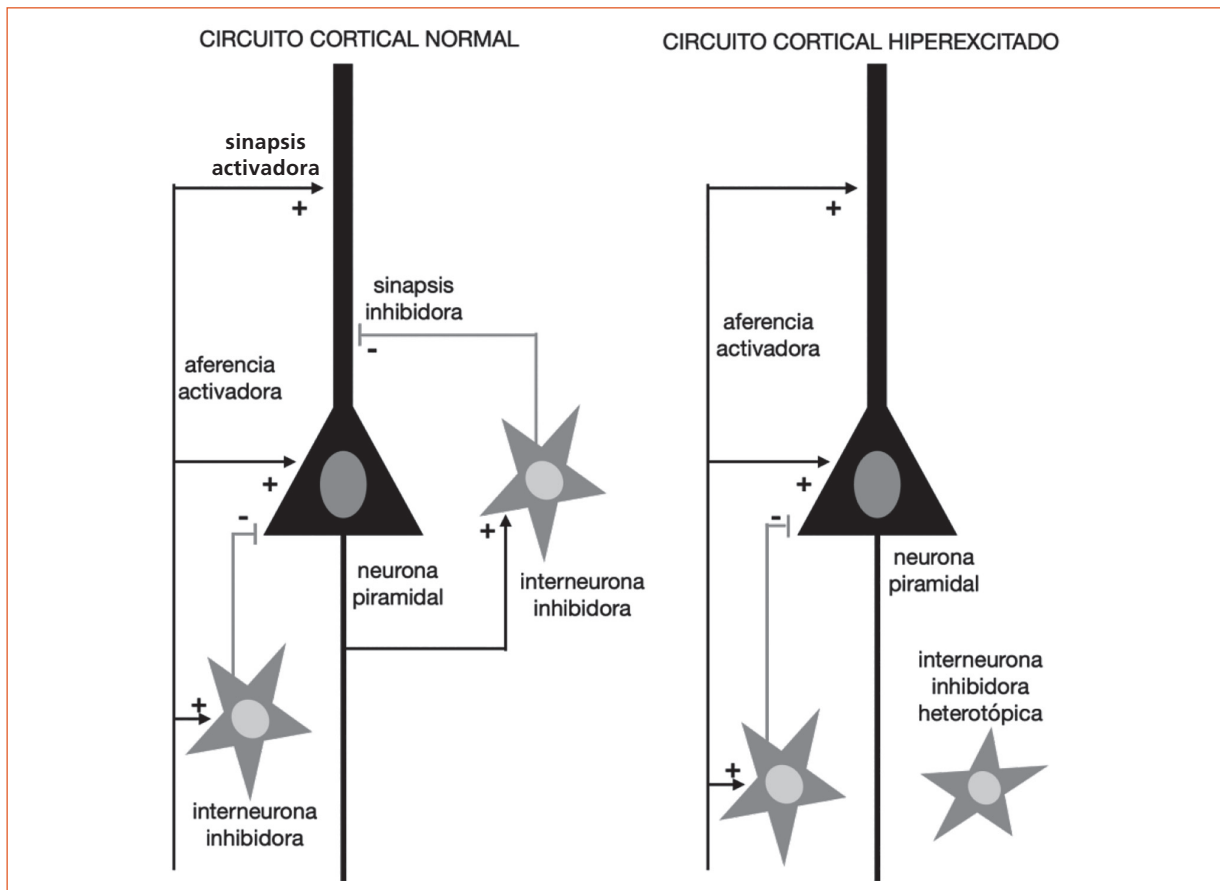
de iones cloruro de la neurona y, por lo tanto, aumenta la probabilidad de despolarización de la membrana celular neuronal. Es decir, el GABA actúa como un neurotransmisor excitador en el cerebro inmaduro neonatal. Esto implica una mayor excitabilidad de los circuitos de la corteza cerebral por la sensibilidad de las neuronas a la generación de potenciales de acción⁴. Hay que tener en cuenta que el cerebro de los niños está creciendo y desarrollándose y que, por lo tanto, la actividad convulsiva cambia a medida que crecen.

En nuestro laboratorio hemos investigado las consecuencias de la disminución de neuronas inhibitoras de la corteza cerebral (que usan GABA como neurotransmisor) en un modelo de

ratón con mutación en el gen *Lis1* y demostramos que existe un retardo en la maduración funcional del receptor del GABA-A, que incrementa su carácter excitador de las neuronas piramidales de la corteza cerebral⁵⁻⁷. Esto produce una hiperexcitabilidad local en el circuito y sugiere que una leve displasia cortical, con anomalía en la disposición de las neuronas, puede ser causa predisponente de epilepsia neonatal (Figura 1). Ya es conocido el carácter epileptogénico de displasias corticales focales, asociadas o no a síndromes genéticos.

Como hemos visto, a un neonato se le puede diagnosticar epilepsia si ha tenido dos o más crisis no provocadas, o después de una sola crisis si el niño muestra indicios de alta susceptibilidad

Figura 1 | CIRCUITO NORMAL: Esquema simplificado del circuito cortical representando las entradas excitadoras al circuito (aferencias activadoras) que establecen sinapsis excitadoras (+) con las neuronas piramidales y con las interneuronas. Las colaterales axónicas de las células piramidales excitan a las interneuronas que envían axones que establecen sinapsis inhibitoras (-) con las neuronas piramidales. CIRCUITO HIPEREXCITADO: En las displasias corticales las anomalías en la posición de las interneuronas inhibitoras (heterotopias neuronales) impide la formación de contactos de estas neuronas con las neuronas piramidales, lo que tiene como consecuencia la disminución de sinapsis inhibitoras y una mayor excitabilidad de las neuronas piramidales.



a sufrir más crisis. La etiología depende de si el paciente es un neonato a término o prematuro. En el primer grupo, la causa más frecuente es la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI), y en el segundo, la hemorragia intracraneal (HIC)^{3,8}. La causa de la epilepsia se conoce en el 54% de los niños, y en el 54% de estos se clasificó como el síndrome epiléptico; en el 31% de las epilepsias congénitas se identifica una causa genética. Por lo tanto, en los niños pequeños con epilepsia, las pruebas genéticas deben ser prioritarias, ya que tienen el mayor rendimiento de cualquier otra prueba y es más probable que informen también sobre la posibilidad de terapia de precisión y el pronóstico⁹. Tomando en conjunto las epilepsias neonatales, se detectan alteraciones estructurales del cerebro en el 36% de los casos y en el 19% de los casos con diagnóstico genético. En cuanto a la evolución, a los dos años después de su presentación, el 36% de los niños presentaban epilepsia resistente a fármacos (ERF) y el 49% retraso global del desarrollo (RGD). En epilepsia establecida, la causa se puede determinar en el 82% de los casos de ERF y en el 75% de los de RGD. Puesto que las epilepsias de etiología indeterminada son más frecuentes en las comunidades desfavorecidas, existe probablemente un mayor riesgo multifactorial en estas poblaciones, donde factores ambientales pueden jugar un papel relevante en el desarrollo de la epilepsia (menos asistencia sanitaria al embarazo y al parto, mayor toxicidad ambiental y posibilidad de maltrato físico). La importancia del periodo perinatal en la reconfiguración del patrón de metilación de la cromatina puede implicar una mayor sensibilidad del genoma a los procesos epigenéticos asociados a factores tóxicos ambientales¹⁰.

La neuroinflamación es uno de los mecanismos más comunes que subyacen a la epileptogénesis. Se han estudiado diversas vías neuroinflamatorias asociadas a una alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y la producción de factores humorales proinflamatorios que modifican la actividad sináptica y favorecen la hiperexcitabilidad neuronal que, como hemos visto, esta aumentada en el cerebro neonatal. Vezzani y colaboradores¹¹ describen que las principales causas neuropatológicas de las convulsiones neonatales son: anomalías

estructurales, lesiones traumáticas, infecciones, isquemias y tumores. Todas estas causas están asociadas a procesos inflamatorios cerebrales, que se verán potenciados por las crisis, si se repiten. El proceso consta de tres periodos: (1) la causa inicial produce una crisis; (2) que va seguida de un periodo latente; y (3) la fase de epilepsia establecida. Como hemos visto, la crisis inicial puede deberse a lesiones neurológicas subyacentes o a causas desconocidas asociadas a hiperexcitabilidad del circuito cortical. A la fase inicial le sigue un periodo latente que implica el desarrollo de una neuroinflamación progresiva sin actividad convulsiva aparente. El periodo latente puede durar días, semanas o meses y luego progresa a la fase crónica, que se caracteriza por convulsiones recurrentes espontáneas junto con una neuroinflamación sostenida.

Comorbilidades en la epilepsia neonatal

La Real Academia Española de la Lengua define como comorbilidad a la coexistencia de dos o más enfermedades en un mismo individuo, generalmente relacionadas. Aproximadamente el 50% de los adultos con epilepsia activa padecen al menos un trastorno médico comórbido (CAE). Varios estudios poblacionales a gran escala informan de diversas afecciones clínicas que son hasta ocho veces más prevalentes en personas con epilepsia que en la población general. La importancia de estas comorbilidades es cada vez mayor porque afectan al pronóstico de la epilepsia y a la calidad de vida. Por ejemplo, la migraña y las comorbilidades neurológicas y psiquiátricas se asocian a un mal pronóstico de las crisis, mientras que la depresión se ha relacionado con una menor calidad de vida¹².

Las comorbilidades neurológicas y psiquiátricas son casi 5 veces mayores en niños y jóvenes con epilepsia en comparación con la población general. La presencia de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos que preceden a la aparición de las crisis en niños y jóvenes con epilepsia sugiere que hay alteraciones neurobiológicas subyacentes, que pueden ser causa de la predisposición a padecer epilepsia y de los procesos comórbidos de manera independiente. No obstante, las comorbilidades psiquiátricas en epilepsia infantiles y juveniles son generalmente multifactoriales, incluyendo

anomalías estructurales, inmadurez cerebral y factores ambientales¹³.

Según Berg y colaboradores, la epilepsia se ha asociado a los siguientes procesos comórbidos¹⁴:

Alteraciones neurológicas: tumores cerebrales, trastornos del espectro autista, parálisis cerebral, migraña y trastornos del sueño.

Enfermedades mentales: depresión, ansiedad y déficit de atención e hiperactividad.

Alteraciones cognitivas: discapacidad intelectual, problemas de memoria y aprendizaje y disfunción ejecutiva.

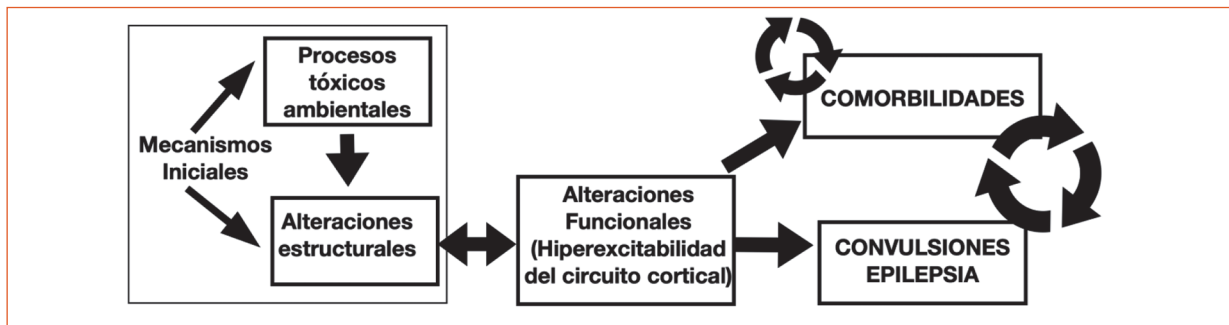
Holmes¹⁵ indica que “muchas de las comorbilidades de la infancia tienen una asociación bidireccional, ya que la afección comórbida aumenta el riesgo de epilepsia y la epilepsia aumenta el riesgo de la afección comórbida”. Esta característica bidireccional de la epilepsia y las CAE sugiere una base patológica subyacente común tanto para las crisis como para la condición comórbida (Figura 2). Aunque el reconocimiento de las CAE pediátricas es cada vez mayor, existe probablemente un retraso en el desarrollo de terapias eficaces, en parte por la preocupación de que los fármacos utilizados para tratar las condiciones comórbidas pudieran aumentar la susceptibilidad a las crisis. Por ello este autor apunta la necesidad de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo sobre la eficacia y seguridad de los fármacos en el tratamiento de las comorbilidades de la epilepsia infantil.

La relación bidireccional de comorbilidad entre epilepsia y autismo ha sido estudiada de forma muy intensa en una revisión sistemática de series de casos, donde se incluyeron 74 estudios con 283.549 pacientes¹⁶. Los autores observaron que la prevalencia media de la epilepsia en personas con autismo durante el periodo de estudio fue del 12,1% (en población general ya hemos visto que es del 0.8%), mientras que la prevalencia media del autismo en personas con epilepsia fue del 9.0% (en población general está entre 1.1 y 2%). Se probó que la prevalencia periódica de la epilepsia en personas con autismo, y viceversa, fue sistemáticamente superior a las estimaciones anteriores de la incidencia de estos trastornos en la población general.

Se ha demostrado que la corteza cerebral de pacientes con autismo presenta un incremento de microcolumnas corticales, con neuronas más pequeñas, hiperexcitabilidad intracolumnar y disminución de las conexiones largas de las neuronas corticales¹⁷. En una revisión sistemática que la displasia cortical y la hiperexcitabilidad microcolumnar de la corteza cerebral explican la relación entre autismo y epilepsia¹⁸.

La función normal de la corteza cerebral depende del adecuado desarrollo y de la complejidad estructural del tejido cerebral y, por lo tanto, son muchos los procesos que pueden alterar el equilibrio anatómico-funcional del cerebro y conllevar a la aparición de convulsiones que pue-

Figura 2 | Esquema que representa las relaciones causales entre las causas subyacentes a las alteraciones funcionales de la epilepsia (hiperexcitabilidad del circuito cortical) que a su vez está implicado en el desarrollo de la epilepsia y las comorbilidades asociadas; que a su vez tienen relaciones predisponentes recíprocas entre ellas.



den evolucionar a epilepsia y/o el desarrollo del CAE¹⁹.

El diagnóstico precoz y el tratamiento de las comorbilidades psiquiátricas conducen a una mejora en la calidad de vida. Para ello se requiere un cribado rutinario, con biomarcadores adecuados y un trabajo en equipo multidisciplinar.

Biomarcadores de epilepsia y comorbilidad

En los últimos años, los biomarcadores se han convertido en algo habitual en la investigación y la traslación clínica, y cada vez se reconoce más su valor como criterios de evolución en ensayos clínicos y estudios preclínicos. Los biomarcadores permiten una investigación más rigurosa de los mecanismos de la enfermedad, un mejor diagnóstico con estratificación de los pacientes, la comprensión de los procesos de la enfermedad y el seguimiento de la dinámica del tratamiento para un control más eficaz.

En el campo de la epilepsia, las crisis convulsivas se han definido históricamente como la única medida objetiva de la epileptogénesis de la enfermedad. Con el reconocimiento de biomarcadores ideales de la epilepsia, además de la patología primaria, se deberían abordar las comorbilidades, incluido su diagnóstico precoz, predecir su gravedad, progresión y perspectivas, reflejar el mecanismo subya-

cente y proporcionar una orientación basada en datos para el tratamiento combinado con la epilepsia y el seguimiento de la eficacia del tratamiento.

Aunque hasta ahora no se ha identificado ningún biomarcador específico para las CAE, los avances en detección molecular, imagen cerebral, herramientas neurofisiológicas y otros métodos prometen cambiar radicalmente la gestión de esta compleja enfermedad. En el caso de la epileptogénesis, se están investigando como biomarcadores los cambios en el EEG, los datos de resonancia magnética funcional y estructural (MRI/fMRI), el análisis multiómico, los perfiles de miARN y los perfiles de proteínas específicas en biofluidos. Dado que las CAE pueden compartir mecanismos comunes con la epileptogénesis, debería considerarse su uso en la predicción, el diagnóstico y el seguimiento de epilepsia y sus comorbilidades. Aunque se están llevando a cabo investigaciones para identificar marcadores de comorbilidades específicas, se justifica la necesidad de un enfoque más integrado que permita un tratamiento multimodal guiado por biomarcadores objetivos y fiables para su diagnóstico y estratificación, que conduzca a intervenciones más eficaces.

Conflicto de Intereses: Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. GBD 2016 Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol* 2019; 18: 357-75.
2. Sultana S, Hitomi T, Daifu Kobayashi M, et al. A Long Time Constant May Endorse Sharp Waves and Spikes Over Sharp Transients in Scalp Electroencephalography: A Comparison of After-Slow Among Different Time Constants Concordant With High-Frequency Activity Analysis. *Front Hum Neurosci* 2021; 15: 748893.
3. Kaminiów K, Kozak S, Paprocka J. Neonatal Seizures Revisited. *Children (Basel)* 2021; 8: 155.
4. Briggs SW, Galanopoulou AS. Altered GABA signaling in early life epilepsies. *Neural Plast* 2011; 2011: 527605.
5. Domínguez-Sala E, Andreu-Cervera A, Martín-Clement P, et al. Properties of the epileptiform activity in the cingulate cortex of a mouse model of LIS1 dysfunction. *Brain Struct Funct* 2022; 227: 1599-614.
6. Domínguez-Sala E, Valdés-Sánchez L, Canals S, et al. Abnormalities in Cortical GABAergic Interneurons of the Primary Motor Cortex Caused by Lis1 (Pafah1b1) Mutation Produce a Non-drastic Functional Phenotype. *Front Cell Dev Biol* 2022; 10: 769853.
7. Valdés-Sánchez L, Escámez T, Echevarria D, et al. Postnatal alterations of the inhibitory synaptic responses recorded from cortical pyramidal neurons in the Lis1/sLis1 mutant mouse. *Mol Cell Neurosci* 2007; 35: 220-9.
8. Almuqbil M, Alrumayyan Y, Alattas S, et al. Neonatal seizures: Etiologies, clinical characteristics, and ra-

- diological features: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2023; 102(37):e35185.
9. Symonds JD, Elliott KS, Shetty J, et al. Early childhood epilepsies: epidemiology, classification, aetiology, and socio-economic determinants. *Brain* 2021; 144: 2879-91.
 10. Lister R, Mukamel EA, Nery JR, et al. Global epigenomic reconfiguration during mammalian brain development. *Science* 2013; 341(6146): 1237905.
 11. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016; 131: 211-34.
 12. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol* 2016; 15: 106-15.
 13. Dagar A, Falcone T. Psychiatric Comorbidities in Pediatric Epilepsy. *Curr Psychiatry Rep* 2020; 22(12): 77. doi: 10.1007/s11920-020-01195-8.
 14. Berg AT, Caplan R, Hesdorffer DC. Psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav* 2011; 20): 550-5.
 15. Holmes GL. Drug Treatment of Epilepsy Neuropsychiatric Comorbidities in Children. *Paediatr Drugs* 2021; 23: 55-73.
 16. Lukmanji S, Manji SA, Kadhim S, et al. The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2019; 98(Pt A): 238-48.
 17. Frye RE, Casanova MF, Fatemi SH, et al. Neuropathological Mechanisms of Seizures in Autism Spectrum Disorder. *Front Neurosci* 2016; 10: 192.
 18. Strasser L, Downes M, Kung J, Cross JH, De Haan M. Prevalence and risk factors for autism spectrum disorder in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60: 19-29.
 19. Marín-Padilla M. El cerebro del niño: desarrollo normal (no alterado) y alterado por daño perinatal. *Rev Neurol* 2013; 6; Suppl 1: S3-15.