

Predicción de crisis epilépticas

Ángel Aledo Serrano

Resumen

Uno de los factores de mayor impacto en la calidad de vida de las personas con epilepsia es la impredecibilidad de las crisis epilépticas. El desarrollo de sistemas de detección –que podrían ayudar en la prevención de la muerte súbita por epilepsia o la detección precoz del *status epilepticus*– o predicción de crisis epilépticas promete avances en este ámbito. Sin embargo, la mayoría de los dispositivos utilizados hasta el momento son invasivos, caros, con un número excesivo de falsos positivos –falsas alarmas– y poco accesibles. El reto de los próximos años será la investigación de nuevos dispositivos que, además de abordar estos aspectos, demuestren que la posibilidad de detectar o predecir una crisis tiene una repercusión positiva en la calidad de vida de las personas con epilepsia, así como de sus familiares y cuidadores.

Palabras clave: Epilepsia. Dispositivos. Predicción de crisis. Detección de crisis.

Abstract

Unpredictability of seizures is a top issue for people living with epilepsy. The development of seizure detection devices –which could play a role in sudden expected death in epilepsy prevention, and early recognition of status epilepticus– or seizure prediction is showing promising results. However, most of the currently available devices are invasive, expensive, with a high rate of false positive –false alarms–, and inaccessible. The challenge for the next few years is going to focus in all these previous aspects, as well as in the impact of this information in the quality of life of people with epilepsy, and their families and caregivers. (Kranion. 2018;13:48-52)

Corresponding author: Ángel Aledo Serrano, as.aledo@gmail.com

Key words: Epilepsy. Devices. Seizure prediction. Seizure detection.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica de alta prevalencia e impacto sobre la calidad de vida que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), afecta a más de 50 millones de personas en el mundo. Su característica principal es la presencia de crisis epilépticas espontáneas recurrentes. A pesar del desarrollo de más de 15 nuevos fármacos para su tratamiento desde la década de 1990, la

proporción de pacientes en los cuales las crisis son refractarias se mantiene estable en torno al 30%.

En un estudio publicado en 2016 por el *Epilepsy Innovation Institute* (Ei²), un programa de investigación de la *Epilepsy Foundation*, se llevó a cabo una encuesta *online* a más de 1.000 personas¹. Los participantes debían señalar los aspectos de la enfermedad que más impactaban sobre la calidad de vida de la persona con epilepsia. Así, estos datos

Dirección para correspondencia:

Ángel Aledo Serrano
Servicio de Neurología
Hospital Ruber Internacional
C/ de la Masó, 38
28034 Madrid
E-mail: as.aledo@gmail.com

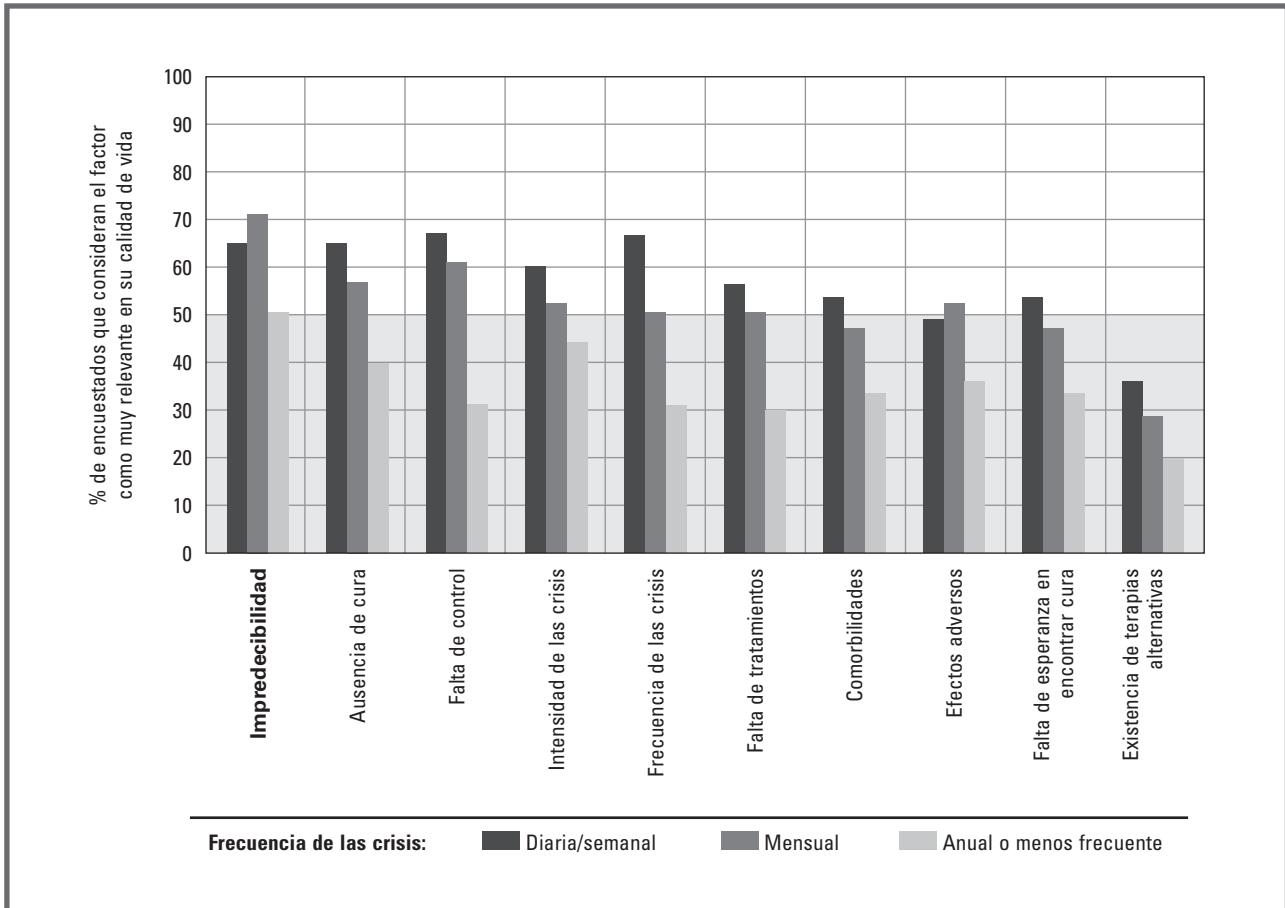


FIGURA 1. Factores asociados con un mayor impacto en la calidad de vida en la encuesta realizada por el Ei², según la frecuencia de las crisis (*adaptado de Landover*¹).

servirían para dirigir futuras investigaciones hacia las necesidades reales de los pacientes, familiares y cuidadores. Uno de los hallazgos más significativos del estudio fue que la mayoría de los encuestados apuntó a la impredecibilidad de las crisis como uno de los aspectos más destacados (Fig. 1).

Los resultados de este estudio nos llevan a una cuestión fundamental: ¿las crisis epilépticas son predecibles o aparecen de manera completamente aleatoria?

¿LA APARICIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS ES ALEATORIA?

Perspectiva histórica

Las civilizaciones antiguas conceptualizaban la epilepsia de diversas formas. Uno de los factores comunes a la mayoría era el reconocimiento de la influencia de los ciclos naturales y el medio ambiente en la aparición de las crisis. Por ejemplo, la traducción de algunos textos cuneiformes muestra que los babilonios ya clasificaban la epilepsia en dos tipos, diurna y nocturna. Además, Aristóteles

enfatizó la relación entre sueño y epilepsia, estableciendo que «el sueño es similar a la epilepsia y, en cierto sentido, el sueño es epilepsia». Otras civilizaciones reconocían también la relación entre los ciclos menstruales o las fases de la luna y la epilepsia y algunas enfermedades mentales. Este es el origen del término *lunático* en referencia a personas con enfermedades mentales. Numerosos estudios han establecido la relación entre los días de luna llena y el aumento de las crisis epilépticas, quizás debido a la disminución de las horas de sueño o al efecto de la luz nocturna sobre los pacientes².

Patrones no aleatorios de aparición de las crisis

Las crisis epilépticas presentan patrones circadianos, en ciclo nocturno o diurno, así como en las transiciones entre el sueño y la vigilia. Estos patrones se han relacionado tanto con la semiología como con la localización de las crisis. Por ejemplo, algunos estudios han mostrado que las crisis frontales y las parietales son más frecuentes durante el

sueño; las occipitales y temporales, en vigilia, y las generalizadas, de forma mayoritaria en las primeras horas de la mañana. Del mismo modo, la evolución de las crisis también parece seguir un ciclo circadiano. Se ha observado que las crisis focales, independientemente del lóbulo de origen, tienden a evolucionar más a tónico-clónicas durante todo el periodo de sueño nocturno, a tónicas durante las primeras horas de sueño y a automotoras durante la vigilia³.

Desde el punto de vista clínico, los patrones identificados por el propio paciente se han denominado «autopredicción» de las crisis epilépticas. En una revisión reciente de la literatura se observó que entre el 17 y el 41% de las personas con epilepsia mostraban una probabilidad superior al azar cuando intentaban predecir una crisis epiléptica en las siguientes 12 h⁴.

¿QUÉ SIGNIFICA EXACTAMENTE PREDECIR UNA CRISIS EPILEPTICA?

«Todo es predecible menos el futuro»

(Gideon Lichfield, MIT Technology).

La literatura científica que aborda el concepto de la predicción de las crisis epilépticas ha aumentado de manera exponencial en los últimos años. De los 254 artículos que la base de datos PubMed muestra cuando realizamos la búsqueda *seizure prediction*, más de la mitad se han publicado en los últimos cinco años. Sin embargo, pese al creciente interés en el tema, existe una amalgama de terminologías, y no todos los grupos de investigación se refieren al mismo concepto cuando hablan de predicción de crisis.

Los dispositivos que se comentarán más adelante se han utilizado en la distinción de los diferentes periodos o situaciones de la persona con epilepsia⁵:

- Periodo interictal: se trata del periodo en el que el paciente no está teniendo una crisis, ni está en el lapso inmediato previo a una crisis, ni presenta una alta probabilidad de tenerla.
- Periodo proictal: en la literatura se habla de este periodo como de una situación en la que el paciente tiene una alta probabilidad de presentar una crisis. Más que una predicción dicotómica determinista (habrá crisis o no), se realiza un pronóstico probabilístico, similar al que se utiliza en disciplinas como la meteorología o la economía.
- Periodo preictal o ictal precoz: se refiere a los segundos o minutos previos a la aparición de la crisis epiléptica con manifestaciones

clínicas. En esta situación la frontera entre los conceptos de predicción y detección precoz es difusa. En la mayoría de publicaciones se denomina predicción, aunque realmente se trata de una detección precoz de la crisis (la crisis ya está presente a nivel eléctrico, aunque aún no se ha manifestado clínicamente).

- Periodo ictal: en este caso estamos ante la detección de la crisis, una vez que ha producido manifestaciones clínicas.

DETECCIÓN DE CRISIS EPILEPTICAS

Dispositivos utilizados en la detección de las crisis

Pese a que se presupone que la detección de las crisis es más sencilla que la predicción, el desarrollo de dispositivos en este campo aún está en proceso de evolución. Los dispositivos más estudiados actualmente utilizan sistemas de electroencefalograma (EEG) portátil, acelerómetros, ropa con sensores de electrocardiograma, aparatos de detección de vídeo, sensores de colchón o monitores para bebés, entre otros. También se han realizado estudios con perros (para detección y/o predicción), pero los resultados son contradictorios⁶.

Resultados de los dispositivos utilizados

Debido a la dificultad para fabricar dispositivos con registro EEG fáciles de incorporar a prendas o *wearables*, la mayoría de los estudios se han centrado en el resto de los tipos de dispositivos comentados anteriormente. En una revisión reciente se ha observado que los resultados en la detección de crisis diferentes a las tónico-clónicas generalizadas son muy pobres (valor predictivo positivo de entre el 16 y el 35%), principalmente a expensas de una tasa de falsos positivos –falsas alarmas– muy alta⁷. En cambio, para las crisis tónico-clónicas generalizadas, la sensibilidad está entre el 11 y el 100%, y la tasa de falsas alarmas, entre el 0,2 y el 4% cada 24 h. Los dos dispositivos con mejores resultados (sensibilidad > 80% y tasas de falsa alarma aceptable) fueron uno con detector de colchón y otro de muñeca; la principal crítica que se les ha realizado a ambos es que únicamente han sido validados con estudios de seguimiento corto.

Utilidad de los dispositivos de detección de las crisis

La detección de las crisis podría tener beneficios desde diferentes puntos de vista:

- Seguridad del paciente: teniendo en cuenta que la muerte súbita relacionada con la

epilepsia (*Sudden, Unexpected Death in Epilepsy*) se ha relacionado con el número de crisis tónico-clónicas generalizadas, especialmente durante el sueño y sin testigos, la detección de las crisis podría ser de utilidad en su prevención. También se ha propuesto como ayuda en la detección precoz del *status epilepticus*, así como en la prevención de las complicaciones asociadas al vagabundeo y la confusión postictal.

- Cuidador y médico: la detección automatizada de las crisis podría facilitar la labor del cuidador. Por ejemplo, los padres de niños con epilepsia duermen habitualmente con sus hijos para detectar precozmente las crisis y actuar frente a ellas. Con estos dispositivos el control se podría hacer desde una habitación diferente, lo que facilitaría el sueño nocturno y la vida amorosa de los padres. Además, la elaboración de diarios de crisis con un contejo objetivo y más preciso supondría una utilidad de estos dispositivos desde el punto de vista del médico.

DISPOSITIVOS PARA LA PREDICCIÓN DE LAS CRISIS EPILEPTICAS

Hasta hace pocos años, los resultados sobre los que se basaban los algoritmos de predicción de las crisis provenían únicamente de estudios prequirúrgicos de monitorización EEG con ingresos cortos de 7 a 10 días. La principal desventaja de estos estudios estribaba en que registraban un número insuficiente de crisis. El primer éxito en la predicción real de crisis en la historia no llegó hasta 2013. El estudio se realizó con un dispositivo implantable extrahospitalario que utiliza EEG invasivo de varios meses de seguimiento denominado *Neurovista®* (Fig. 2). La muestra utilizada fue de 15 pacientes, y se obtuvo una sensibilidad aceptable en 11 de ellos (entre el 65 y el 100%). Con la información del dispositivo los pacientes podían conocer los períodos en los que tenían una alta probabilidad de sufrir una crisis. Sin embargo, la evaluación de los efectos de esta información sobre su calidad de vida es una asignatura pendiente, ya que únicamente aquellos pacientes que presentaban períodos cortos con alta probabilidad de crisis modificaban sus actividades (por ejemplo, dejaban de ir a la piscina) según el dispositivo.

Se han estudiado otros dos dispositivos de monitorización continua con EEG invasivo extrahospitalario. En comparación con el *Neurovista®*, la principal limitación de ambos es que almacenan una cantidad limitada de datos para la revisión diferida. El primero en utilizarse fue el *Neuropace Responsive NeuroStimulation*, aprobado por la *Food and*

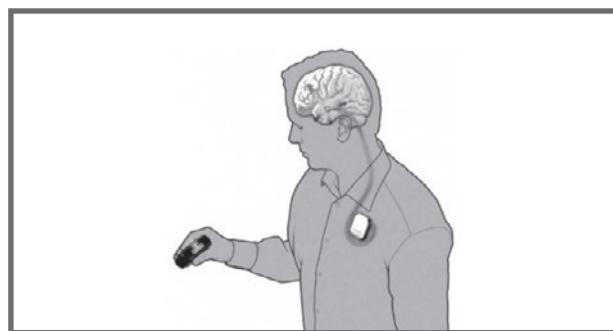


FIGURA 2. Dispositivo implantable de predicción de crisis (modificado de *Neurovista®*).

Drug Administration (FDA) para el tratamiento de adultos con epilepsia refractaria⁹. Este dispositivo es capaz de detectar crisis y tratarlas de manera precoz antes de su manifestación clínica, por lo que estaría a caballo entre la detección y la predicción de las crisis. El segundo fue el *Activa PC stimulator*, el cual se basa en la tecnología utilizada para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática. Este método tiene la peculiaridad de que mide la respuesta a estímulos eléctricos de baja intensidad para monitorizar la excitabilidad cortical¹⁰.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Nuevos métodos de análisis y colaboración 2.0

Uno de los grandes retos de este tipo de dispositivos es la generación de modelos de análisis complejo con un gasto eléctrico asumible, que no requieran recarga o cambio de batería a diario. Esto parece haberse conseguido mediante el aprendizaje profundo (*deep learning*), el cual se ha demostrado útil y más eficiente que los métodos clásicos de *machine learning* utilizados hasta el momento¹¹.

Otra de las buenas noticias de los últimos años son los medios colaborativos que ofrece la comunicación *online*. Recientemente se ha realizado una competición en la página *kaggle.com* –una comunidad de más de 500.000 usuarios que participan en la creación de modelos más eficientes de análisis en diversos ámbitos–, en la que se han propuesto varios modelos nuevos para una predicción optimizada de las crisis en el estudio del dispositivo *Neurovista®*.

Asignaturas pendientes

El hecho de que la predicción de las crisis únicamente se haya demostrado con métodos invasivos y caros supone una desventaja. En este sentido, los modelos de predicción que utilizan EEG de

superficie, incluso con electrodos subcutáneos y no invasivos, se muestran cada vez más fiables¹². Sin embargo, el futuro pasa por integrar la información de dispositivos de más fácil acceso en la vida cotidiana (gafas, *smart-watch*, ropa con sensores, etc.).

La mayor asignatura pendiente de estos dispositivos, tanto en detección como en predicción de crisis, es la tasa de falsas alarmas. Este problema ya se ha observado en dispositivos utilizados en otras enfermedades. Por ejemplo, el desfibrilador automático implantable, utilizado en cardiología, se ha asociado con una alta incidencia de trastornos de ansiedad y del ánimo por la incertidumbre y el miedo a las falsas alarmas que provoca.

¿Hacia una blackmirrorización de la medicina?

Desde 2017 está en el mercado un nuevo tipo de fármaco, el *Abilify MyCite®*. Este medicamento contiene un antipsicótico ya comercializado, el aripiprazol, pero con una novedad: un sensor digital que informa cuando el comprimido ha sido ingerido. Su desarrollo iba enfocado a la optimización de la adherencia terapéutica. Sin embargo, hizo saltar todas las alarmas: ¿hasta qué punto un beneficio clínico teórico puede justificar la pérdida de autonomía o privacidad del paciente?

En uno de los capítulos de la última temporada de *Black Mirror, Arkangel*, dirigido por Jodie Foster, se presenta un dispositivo implantable para el control parental de los hijos. Este aparato permite a los padres la geolocalización constante del niño, así como el acceso en tiempo real a lo que está mirando. Además, el dispositivo informa de los niveles de cortisol (indicativos de estrés/miedo) que la vivencia

produce en el niño, y los padres pueden inhibir a distancia ciertos estímulos que consideren nocivos. Las consecuencias de este dispositivo sobre la integridad psicológica del niño son parte del nudo argumental del capítulo, pero en cierta manera son predecibles.

La medida en la que los dispositivos de detección y predicción de crisis, y la invasión de la autonomía y privacidad que conllevan, pueden afectar psicológica y socialmente a pacientes, familiares y cuidadores de personas con epilepsia tendrá que ser puesta en tela de juicio en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

- Landover M. Epilepsy Foundation. Ei2 community survey. Epilepsy Foundation; 2016.
- Chaudhary UJ, Duncan JS, Lemieux L. A dialogue with historical concepts of epilepsy from the Babylonians to Hughlings Jackson: persistent beliefs. *Epilepsy Behav*. 2011;21(2):109-14.
- Sánchez Fernández I, Ramgopal S, Powell C, Gregas M, Zarowski M, Shah A, et al. Clinical evolution of seizures: distribution across time of day and sleep/wakefulness cycle. *J Neurol*. 2013;260(2):549-57.
- Mackay M, Mahlaba H, Gavillet E, Whittaker RG. Seizure self-prediction: Myth or missed opportunity? *Seizure*. 2017;51:180-5.
- Matsuo Y. Prediction, forecasting, and chance discovery. En: Ohsawa Y, McBurney P, eds. *Chance discovery*. Berlin: Springer; 2003. p. 30-43.
- Ramgopal S, Thome-Souza S, Jackson M, Kadish NE, Sánchez Fernández I, Klehm J, et al. Seizure detection, seizure prediction, and closed-loop warning systems in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014;37:291-307.
- van Andel J, Thijss RD, de Weerd A, Arends J, Leijten F. Non-EEG based ambulatory seizure detection designed for home use: What is available and how will it influence epilepsy care? *Epilepsy Behav*. 2016;57(Pt A):82-9.
- Cook MJ, O'Brien TJ, Berkovic SF, Murphy M, Morokoff A, Fabinyi G, et al. Prediction of seizure likelihood with a long-term, implanted seizure advisory system in patients with drug-resistant epilepsy: a first-in-man study. *Lancet Neurol*. 2013;12(6):563-71.
- Heck CN, King-Stephens D, Massey AD, Nair DR, Jobst BC, Barkley GL, et al. Two-year seizure reduction in adults with medically intractable partial onset epilepsy treated with responsive neurostimulation: final results of the RNS System Pivotal trial. *Epilepsia*. 2014;55(3):432-41.
- Stypulkowski PH, Stanslaski SR, Denison TJ, Giftakis JE. Chronic evaluation of a clinical system for deep brain stimulation and recording of neural network activity. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2012;91(4):220-32.
- Kiral-Kornek I, Roy S, Nurse E. Epileptic Seizure Prediction Using Big Data and Deep Learning: Toward a Mobile System. *EBioMedicine*. 2018;27:103-11.
- Zhang Y, Yang S, Liu Y, Zhang Y, Han B, Zhou F. Integration of 24 Feature Types to Accurately Detect and Predict Seizures Using Scalp EEG Signals. *Sensors (Basel)*. 2018;28:18(5).