



ELECTROENCEFALOGRAMA Y ALTERACIONES COGNITIVAS EN NIÑOS CON EPILEPSIA PARCIAL CRIPTOGÉNICA

Inna Lizeth García Velasco

Instituto de Neurobiología
Universidad Nacional Autónoma de México

Tesis que presenta la Licenciada en Psicología Inna Lizeth García Velasco para obtener
el grado de Maestro en Ciencias (Neurobiología)

Director de tesis:

Dra. Josefina Ricardo Garcell

Campus Juriquilla, Querétaro, 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutoral certificamos que la tesis elaborada por: Inna Lizeth García Velasco, cuyo título es “Electroencefalograma y alteraciones cognitivas en niños con epilepsia parcial criptogénica”, se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Presidente

Dr. Miguel Condés Y Lara

Secretario

Dra. Josefina Ricardo Garcell

Vocal

Dra. Judith Salvador Cruz

Suplente

Dra. Gina Lorena Quitarte

Suplente

Dra. María Esther Balderas Cruz

A mi padre Dr. Hugo García Martínez

Por que tu forma de ver la vida me hizo cuestionarme siempre más allá

He llegado hasta aquí gracias a ti

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer profundamente a la *Dra. Josefina Ricardo Garcell* por haberme brindado la oportunidad de conocer el mundo de la investigación desde distintas perspectivas. Por toda su dedicación, esmero y entusiasmo hacia el proyecto realizado, que se impregnó de su presencia y sabiduría en todo momento. Pero sobre todo, quisiera agradecerle su invaluable amistad que hoy en día desemboca en una gran admiración y respeto de mi parte. Por llenarme de conocimientos día con día y hacerme crecer como persona.

Me resulta esencial también extender un enorme agradecimiento a la *Dra. Thalía Harmony Baillet* por permitirme pertenecer a su grandioso equipo de trabajo en la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo, en donde tuve la fortuna de rodearme de personas muy valiosas y conocer grandes amigos. Ha sido un gran honor para mí apreciar de cerca la ardua labor que la Dra. Harmony ha realizado, tanto en la investigación como en la comunidad actual, y me ha permitido sembrar una actitud más humana frente a las diferentes problemáticas clínicas y sociales en el campo de la neurobiología.

Mi estancia en esta ciudad y este enorme crecimiento no hubiera sido posible sin el apoyo de mis dos familias a las cuales amo y respeto: *Fam. García Velasco* y *Fam. Bailleres Velasco* con todos sus integrantes. A *Melissa Calderón Carrillo* por ser mi compañera fiel en la maestría y formar parte de mi familia también. A mis amigos de maestría (Vania, Frank, Ana, Nela, Cristian y Berenice) por toda su comprensión, consejos y ayuda en este proceso.

Agradezco a la *Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM*, en particular, al Dr. Antonio Fernández Bouzas, no sólo por la evaluación imagenológica de los casos sino también por los conocimientos que amablemente me transmitió durante la investigación. Es de vital importancia agradecer al Dr. Alejandro

Ibarra Orozco que hizo posible la colaboración del *Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer* y a los doctores Eneida Porras Katz, Elizabeth Valencia Solís y Eduardo Arias Kanemoto por la evaluación, diagnóstico y seguimiento clínico de los pacientes que integraron la muestra de este estudio.

Doy gracias también por la participación de los doctores Carlos Valverde Rodríguez y Gina Lorena Quirarte, quienes como parte de mi comité tutorial, aportaron durante cuatro semestres valiosas críticas para acotar y corregir el desarrollo del proyecto. Asimismo, agradezco la revisión final de esta tesis a los doctores Miguel Condés Y Lara, Judith Salvador Cruz y María Esther Balderas Cruz.

La realización de este estudio no hubiera sido posible sin el gran apoyo que me brindó la *Dra. Thalía Fernández Harmony* para el financiamiento de algunas de las pruebas neuropsicológicas utilizadas en la presente investigación. Y también este proyecto finalizó satisfactoriamente, gracias a la colaboración en la evaluación de la lectura por parte de la Mtra. Gloria AVECILLA RAMÍREZ, el apoyo de los ingenieros Héctor Belmont Tamayo y Bruno Argueta Montes de Oca, así como de los técnicos David Ávila Acosta y Norma Serafín López.

Este proyecto se llevó a cabo gracias al financiamiento otorgado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (No. Becario 200205) y por CONCYTEC (Fondo Mixto QRO-04-C01-16), Salud 2002-C01-7074 y PAPIIT IN209407. A su vez, agradezco a los laboratorios Abbott S.A. de C.V. por brindar el medicamento para los pacientes de la muestra. También, reconozco el apoyo del Programa de Movilidad Estudiantil de la UNAM para la realización de estancias al extranjero y de la coordinación del Programa de Maestría del Instituto de Neurobiología para la participación en congresos y seminarios. Por último, doy gracias al Departamento de Enseñanza por el cuidado constante en los trámites e información proporcionados por la Quim. Leonor Casanova Rico y su equipo de trabajo (Magdalena Reyes y Yolanda Orduña), así como también al eficiente servicio de biblioteca prestado por la Bib. Pilar Galarza Barrios y el Bib. Rafael Silva Cruz.

INDICE

Resumen	1
Summary	2
I. Introducción	3
II. Antecedentes	6
A. Epilepsia: definición y clasificación.	6
B. Bases neurobiológicas y modelos experimentales de la epilepsia.	10
1. Epileptogénesis.	11
2. Modelos experimentales de la epilepsia.	14
C. Electroencefalograma y epilepsia.	17
D. Epilepsia y cognición.	22
E. Tratamiento farmacológico.	26
III. Justificación	30
IV. Pregunta de investigación	32
V. Hipótesis	32
VI. Objetivos	32
A. Objetivo general	32
B. Objetivos específicos	32
VII. Sujetos, material y métodos	32
A. Muestra	33
1. Criterios de inclusión	33
2. Criterios de exclusión	33
3. Criterios de eliminación	33
B. Material y métodos	34
1. Tipo de estudio	34
2. Procedimiento	34
3. Material	35
3.1 Electroencefalograma	35
3.2 WISC-R	36
3.3 BTL	38
3.4 TOVA	40
VIII. Análisis de los datos	42
A. Variables	42
B. Análisis estadístico	43
IX. Resultados	44
A. Actividad paroxística	45
B. WISC-R	46
C. BTL	49
D. TOVA	52
X. Discusión	54
XI. Conclusiones	62
XII. Bibliografía	63
XIII. Índice de figuras y tablas	73
XIV. Anexo	74

RESUMEN

El propósito de este estudio fue evaluar el efecto de las descargas epileptiformes sobre la cognición en un grupo de niños con epilepsia parcial criptogénica. Nueve niños (seis niñas y tres niños, de 6 a 13 años; promedio = 10.8 años) diagnosticados con epilepsia parcial criptogénica sin tratamiento antiepiléptico y con un estudio de imagen normal fueron remitidos a la Unidad de Investigación en Neurodesarrollo "Dr. Augusto Fernández Guardiola". Sesenta y siete por ciento de los niños fueron diagnosticados con crisis parciales simples y el resto con crisis parciales complejas. Se encontraron diferencias significativas entre las variables del EEG (número de paroxismos por segundo, índice de actividad paroxística y tiempo libre de paroxismos) antes y después de seis meses de tratamiento antiepiléptico. Se realizó un análisis similar con las variables cognitivas y se encontraron incrementos significativos en el Coeficiente Intelectual (CI) total, CI verbal, CI ejecutivo y en las diferentes subescalas Wechsler (información, semejanzas, comprensión, vocabulario, figuras incompletas, ordenación de dibujos, diseño con cubos y laberintos) después del tratamiento antiepiléptico. También se aplicó la Batería de Trastornos de Lectura y se encontró una mejoría en los puntajes relacionados con aspectos perceptuales. Finalmente, el Test de Variables de Atención mostró una disminución con el tratamiento en el porcentaje de falsas alarmas en ambas modalidades (visual y auditiva). Lo cual reflejó una mejoría en la impulsividad de estos niños. Aunque la muestra es pequeña, mediante esta investigación fue posible observar una disminución de la actividad paroxística epiléptica y de las alteraciones cognitivas después del tratamiento antiepiléptico. Los resultados enfatizan la importancia de una conciencia clínica para la detección temprana de las descargas epileptiformes.

SUMMARY

The purpose of this study was to evaluate the effect of epileptiform discharges on cognition in a group of children with partial cryptogenic epilepsy. Nine children (six females and three males, age 6 to 13 years; mean age = 10.8 years) diagnosed with partial cryptogenic epilepsy without antiepileptic treatment and normal magnetic resonance image were recruited to Unidad de Investigación en Neurodesarrollo "Dr. Augusto Fernández Guardiola". Sixty seven percent of the children were diagnosed with simple partial seizures and the rest with complex partial seizures. We found significant differences between the EEG variables (the number of paroxysms per second, the index of paroxysmal activity and the time without paroxysmal activity) before and after six months of antiepileptic treatment. Similar analysis was done with the cognitive variables and significant increases were found in the total Intellectual Quotient (IQ), verbal IQ, executive IQ and in different Wechsler subtests (information, similarities, comprehension, vocabulary, pictures completion, picture arrangement, block design and labyrinths) after antiepileptic treatment. We also applied a Battery of Reading Disorders and we found an improvement with the treatment in the scores related with perceptual aspects. Finally, the Test of Variables of Attention showed a decrease in the percentage of commissions in both modalities (visual and auditory) with the treatment. That is in agreement with an improvement in impulsivity in these children. Although the sample is small, in this investigation was possible observe that the paroxysmal activity and the cognitive impairments decrease after antiepileptic treatment. The results emphasize the importance of a clinical awareness for early detection of epileptiform discharges.

I. INTRODUCCIÓN

El *ser sobrecojido bruscamente* es el significado de la palabra epilepsia que deriva de una preposición y de un verbo irregular griego (*epilambanein*) (Galindo-Morales, 2005). La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes: 3.5 millones de personas desarrollan esta enfermedad anualmente (Guerrini, 2006). Es a menudo la manifestación única de un estado patológico que persiste toda la vida y requiere de atención médica regular (Victor y Ropper, 2003). Desde el punto de vista social (sobre todo si comienza en la infancia), condiciona la juventud, el acceso al trabajo y la integración social (Garamendi y Forcadas, 2005).

El término epilepsia denota convulsiones recurrentes que hace más de cien años fueron reconocidas por Hughlings Jackson por su carácter intermitente, repentino, con descarga excesiva de la corteza cerebral (Victor y Ropper, 2003). El fenómeno epiléptico puede conceptualizarse como un trastorno ontogénico, que es posible clasificar desde un punto de vista genético, molecular y neuroquímico. Puede iniciarse a nivel de la membrana, de los canales iónicos, a nivel de la sinapsis, con alteraciones de los receptores o quizá también por alteraciones en el flujo axonal o bien al nivel de las dendritas (Ramos–Peek, 2002).

La clasificación apropiada de las crisis epilépticas es esencial para el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la epilepsia. Las crisis epilépticas se dividen en dos grandes grupos: parciales y generalizadas. Las primeras se originan en un área localizada de la corteza mientras que las segundas involucran regiones difusas del cerebro con una simetría bilateral (Kasper et al., 2005).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) ha hecho un gran esfuerzo por categorizar tanto a las crisis epilépticas (ILAE, 1981) como a los síndromes epilépticos y a las epilepsias (ILAE, 1989). De acuerdo a su etiología, conocida o sospechada, las epilepsias se clasifican como idiopática, sintomática o criptogénica. Las epilepsias idiopáticas son probablemente genéticas y tienen un inicio relacionado con la edad. Las sintomáticas responden a una etiología específica y en las criptogénicas se sospecha una base estructural que no puede ser demostrada a través de estudios de neuroimagen (Caraballo y Fejerman, 2006).

La epilepsia parcial criptogénica se presenta con gran frecuencia en la población infantil, constituye una entidad poco estudiada y se ha enfatizado la necesidad de estudios prospectivos que ayuden a identificar factores relacionados con su pronóstico, con su evolución así como con el desempeño escolar y psicosocial de los que la padecen (Reijs et al., 2006).

Por otra parte, el daño cognitivo es un deterioro que ocurre frecuentemente en niños con epilepsia (Aldenkamp y Arends, 2004b; Aldenkamp, Beitler, Arends, Van der Linden y Diepman, 2005; Binnie, 2003a). Sin embargo, aunque se han realizado numerosas investigaciones sobre el tema, no se ha logrado un consenso sobre los procesos cognitivos que se afectan dado que la literatura consigna una gran variedad de alteraciones. Tampoco existe acuerdo sobre si el daño cognitivo difiere según el tipo de crisis epiléptica (generalizada o parcial) (Aldenkamp y Arends, 2004a).

Algunas investigaciones han demostrado que los niños con epilepsia parcial criptogénica pueden cursar con problemas en el área escolar, sobre todo en relación a la lectura y el cálculo (Siebelink, Bakker, Binnie y Kasteijn-Nolst Treinta, 1988; Reijs et al., 2006). Estos pacientes se caracterizan por tener más problemas cognitivos y conductuales que los sujetos sanos y aquellos que presentan epilepsia (Reijs et al., 2006).

Otro aspecto de interés relacionado con la epilepsia parcial criptogénica lo constituye la relación entre las alteraciones cognitivas presentes en la misma y las variables derivadas del electroencefalograma (EEG) ya que éste es considerado como una herramienta que evalúa el aspecto funcional cerebral y que, por sus características de resolución temporal, es de gran utilidad para detectar las manifestaciones epileptiformes (Ruíz y Ruano, 2006).

El EEG es fundamental en el área clínica como complemento para establecer el diagnóstico de epilepsia, la elección del tratamiento antiepiléptico, evaluar la evolución del paciente, determinar el sitio de focalización y, además, analizar el grado de anormalidad que presenta el sujeto en cuanto a la actividad paroxística tanto en intensidad como en calidad (Panayiotopoulos, 2006).

Por otro lado, no se sabe con certeza si el daño cognitivo es una consecuencia de la actividad paroxística epiléptica *per se*, o depende de las características de la enfermedad (Aldenkamp y Arends, 2004b). Esta distinción es importante porque existen otros trastornos pediátricos que cursan con actividad paroxística y también presentan alteraciones cognitivas. Tal es el caso, por ejemplo, de los Trastornos del Aprendizaje o del Trastorno por Déficit de Atención (Chabot, di Michele, Prichep y John, 2001).

El objetivo general del presente trabajo es estudiar el efecto de las descargas epilépticas sobre la cognición en un grupo de niños con epilepsia parcial criptogénica, vírgenes de tratamiento antiepiléptico, así como la modificación del mismo con el uso de un solo medicamento, ya que existen pocos trabajos sobre el particular (Elger, Helmstaedter y Kurthen, 2004; Aldenkamps y Arends, 2004a, Reijs et al., 2006). El hecho de utilizar un solo antiepiléptico difiere con un aspecto importante y poco controlado en otros estudios: la politerapia.

Esta investigación se suma a otras que se desarrollan en el laboratorio de Psicofisiología, del Instituto de Neurobiología de la UNAM, donde se aborda la relación actividad paroxística/cognición en diferentes entidades neurológicas. La información que proporcione la misma se podrá comparar, posteriormente, con la obtenida en niños con trastornos del aprendizaje con actividad epileptiforme focal que han recibido tratamiento con ácido valproico (Porrás et al., 2006; Porrás-Kattz et al., 2005).

II. ANTECEDENTES

A. EPILEPSIA: DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La epilepsia es una afección cerebral caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicológicas de esta condición. La definición de epilepsia requiere de la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica (Fisher et al., 2005).

Esta definición refleja la postura oficial de la ILAE pero ha recibido algunas críticas (Ahmed, 2005; Beghi et al., 2005; Gómez-Alonso, Andrade y Koukoulis, 2005; Gómez-Alonso y Giráldez, 2007). Entre ellas pueden señalarse las de Gómez-Alonso y Giráldez (2007) quienes han enfatizado que las consecuencias citadas de la epilepsia (neurobiológicas, cognitivas y psicológicas) no son universales para figurar en la definición y han cuestionado la demostración de que exista una “predisposición duradera a generar crisis epilépticas” ya que en la definición mencionada sólo se requiere de una sola crisis para diagnosticar epilepsia, a diferencia de la definición clásica que condicionaba el diagnóstico a la presencia de dos o más crisis. En este sentido, la definición actual se encuentra avalada por los resultados de Hart, Sander, Johnson y Shorvon (1990) quienes encontraron un 83 % de recurrencia, a los tres años, a partir de una primera crisis espontánea.

Por otra parte, la crisis epiléptica se define como la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal excesiva e hipsincrónica en el cerebro (Fisher et al., 2005). Friedman y Sharieff (2006) precisaron un poco más esta definición en cuanto a sus características clínicas: alteración transitoria e involuntaria de la conciencia, comportamiento, actividad motora, sensación o función autonómica, causada por descargas excesivas e hipsincrónicas de un grupo de neuronas cerebrales.

Como ya fue señalado, las crisis generalizadas se caracterizan por una pérdida completa de la conciencia al comienzo de la misma, ya que involucran a toda la corteza cerebral; mientras que en las parciales se conserva la conciencia debido a que la participación cerebral está limitada a una región. Sin embargo, en las llamadas crisis parciales complejas no existe una pérdida completa de la conciencia pero sí una alteración de la misma (Friedman y Sharieff, 2006; Guerrini, 2006; Shneker y Fountain, 2003).

La ILAE reconoce un conjunto de síndromes epilépticos, es decir, trastornos caracterizados por un grupo de signos y síntomas que pueden presentarse asociados de una manera común (ILAE, 1989). Dichos síndromes son definidos teniendo en cuenta muchos factores los cuales incluyen el tipo de crisis, la edad de inicio de las mismas, los antecedentes familiares así como hallazgos en el examen físico, en el EEG crítico o intercrítico y en los estudios de imágenes cerebrales (Guerrini, 2006; Shneker y Fountain, 2003).

De forma análoga a como ocurre con las epilepsias, los síndromes epilépticos se clasifican según su etiología en: idiopáticos, sintomáticos y criptogénicos. Los idiopáticos son probablemente genéticos y usualmente dependientes de la edad mientras que los sintomáticos resultan de una patología estructural cerebral demostrable (Caraballo y Fejerman, 2006).

El término criptogénico(a), en el idioma español, se define como aquello de origen incierto, ignorado o dudoso (Dornald, 1992; Ruíz, 1995; Weller, 1997). Los síndromes epilépticos criptogénicos supuestamente no son genéticos y no muestran evidencia suficiente para establecer una causa específica (Ottman, Lee, Hauser y Risch, 1998). No obstante este aspecto no es totalmente claro ya que mientras Engel (2006) los considera equivalentes a “probablemente sintomáticos”, otros autores (Ottman et al., 1998; Wakamoto, Hayashi, Nagao, Morimoto y Kida, 2004) señalan una susceptibilidad de origen genético tanto para las epilepsias idiopáticas como para las criptogénicas, fundamentalmente en las de tipo generalizada.

En cuanto a las epilepsias, al igual que los síndromes epilépticos, se distingue una clasificación (Tabla 1) relacionada, fundamentalmente, con la localización del trastorno (focales o generalizadas) y con su etiología (idiopáticas, sintomáticas o criptogénicas) (ILAE, 1989). Aunque esta es la clasificación vigente, la ILAE ha estado trabajando desde 1997, a través de diferentes grupos de expertos, para proponer mejoras a la misma (Engel, 2006). Se han realizado diferentes publicaciones sobre el particular (Engel, 1998; Engel, 2001; y Blume et al., 2001) y sus miembros se han expresado en torno al concepto de clasificación (Wolf, 2003; Engel, 2003; Luders, Najm y Wyllie, 2003; Berg and Blackstone, 2003 y Avanzini, 2003); sin embargo, aunque la clasificación de 1989 ha sido criticada y necesita ser actualizada, la misma tiene gran aceptación y se usa ampliamente, por lo que la ILAE ha propuesto su permanencia hasta que se cree una clasificación que demuestre claramente su superioridad (Engel, 2006).

Tabla 1. Clasificación Internacional de las epilepsias y de los síndromes epilépticos según la ILAE (1989).

<p>1. Epilepsias localizadas (focales o parciales)</p> <p><i>1.1. Idiopáticas</i></p> <p>1.1.1. Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales</p> <p>1.1.2. Epilepsia infantil con paroxismos occipitales</p> <p>1.1.3. Epilepsia primaria de la lectura</p> <p><i>1.2. Sintomáticas</i></p> <p>1.2.1. Epilepsia parcial continua progresiva de la infancia (síndrome de Kojewnikow)</p> <p>1.2.2. Síndromes caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación.</p> <p>1.2.3. Epilepsia del lóbulo temporal</p> <p>1.2.4. Epilepsia del lóbulo frontal</p> <p>1.2.5. Epilepsia del lóbulo parietal</p> <p>1.2.6. Epilepsia del lóbulo occipital</p> <p><i>1.3. Criptogénicas</i></p> <p>1.3.1. Epilepsia del lóbulo temporal</p> <p>1.3.2. Epilepsia del lóbulo frontal</p> <p>1.3.3. Epilepsia del lóbulo parietal</p> <p>1.3.4. Epilepsia del lóbulo occipital</p>

Continuación de la Tabla 1.

2. Epilepsias o síndromes generalizados

2.1 Idiopáticas

- 2.1.1 Convulsiones neonatales benignas familiares
- 2.1.2 Convulsiones neonatales benignas
- 2.1.3 Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
- 2.1.4 Ausencia infantil
- 2.1.5 Ausencia juvenil
- 2.1.6 Epilepsia con crisis del gran mal al despertar
- 2.1.7 Otras epilepsias generalizadas idiopáticas
- 2.1.8 Epilepsia con crisis precipitadas por modos de activación específicos.

2.2 Criptogénicos o sintomáticos

- 2.2.1 Síndrome de West o espasmos infantiles
- 2.2.2 Síndrome de Lennox- Gastaut
- 2.2.3 Epilepsia con crisis mioclónicas estáticas
- 2.2.4 Epilepsia con ausencias mioclónicas

2.3 Sintomáticos

- 2.3.1 Etiología no especificada
- 2.3.2 Encefalopatía mioclónica temprana
- 2.3.3 Encefalopatía infantil temprana con brotes de supresión
- 2.3.4 Otras
- 2.3.5 Síndromes específicos

3. Síndromes indeterminados focales o generalizados

3.1 Con crisis generalizadas y focales

- 3.1.1 Crisis neonatales
- 3.1.2 Epilepsia mioclónica severa de la infancia
- 3.1.3 Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento
- 3.1.4 Afasia epiléptica adquirida (Síndrome de Landau- Kleffner)
- 3.1.5 Otras

3.2 Sin crisis claras (generalizadas o focales)

4. Síndromes especiales

4.1 Convulsiones febriles

4.2 Crisis aisladas o estado de mal epiléptico aislado

4.3 Crisis en el seno de una alteración metabólica o tóxica.

B. BASES NEUROBIOLÓGICAS Y MODELOS EXPERIMENTALES DE LA EPILEPSIA

El análisis neurobiológico moderno de la epilepsia comenzó con John Hughlings Jackson en 1860, que confirmó que no todas las crisis involucran la pérdida de la conciencia sino que pueden estar asociados a síntomas focales, como el movimiento de un brazo. Esta observación fue el primer reconocimiento formal de lo que ahora llamamos crisis parciales o focales. El también observó que los pacientes con estas crisis podían progresar a convulsiones con una pérdida de conciencia (lo que se conoce como “marcha Jacksoniana”) (Kandel, Schwartz y Jessell 2001).

En 1873, Jackson ofreció una definición para las crisis epilépticas basada en la patofisiología y no en el fenómeno clínico: descargas excesivas, rápidas y localizadas de la sustancia gris ocasionales y repentinas. Medio siglo después el electroencefalograma confirmó esta definición y logró unificar el concepto central de epilepsia que implica una disfunción neuronal episódica con actividad incrementada, hipersincrónica y autónoma (Binnie y Stefan, 2003).

La característica que define a las crisis parciales es que la actividad eléctrica anormal se origina en un foco epileptógeno, que es un pequeño conjunto de neuronas que desencadenan una actividad epileptiforme. Si la actividad de este foco es lo suficientemente intensa, la actividad eléctrica se propaga a otras regiones del cerebro y esta propagación sigue, generalmente, las vías normales de la actividad cortical. Así, las vías tálamo-corticales, subcorticales y transcallosas pueden estar implicadas en la propagación de la crisis y, si ambos hemisferios se encuentran involucrados, la crisis se convierte en secundariamente generalizada. Entonces, el paciente generalmente pierde la conciencia. La propagación de la crisis ocurre en pocos segundos pero también puede durar varios minutos (Kandel et. al., 2001).

1. Epileptogénesis

En las últimas décadas la investigación acerca de los mecanismos celulares y de redes involucrados en la epilepsia se ha enfocado principalmente al papel que juegan tres estructuras: la neocorteza cerebral, el hipocampo y el tálamo (McCormick y Contreras, 2001). De acuerdo a estos autores, hay muchos factores que contribuyen a la epileptogénesis en las estructuras mencionadas:

- La presencia de conexiones excitatorias excesivamente recurrentes.
- La inhibición de la regulación de excitabilidad de estas redes.
- La capacidad de las conexiones sinápticas para fortalecer o debilitar esta activación repetitiva.
- Presencia de células que son intrínsecamente generadoras de salvas de actividad paroxística.
- Fuerte influencia de la actividad iónica.

En particular, en las regiones corticales, la mayoría de la actividad epiléptica se deriva de un desequilibrio entre influencias despolarizantes e hiperpolarizantes en grandes redes de neuronas interconectadas (McCormick y Contreras, 2001). En este sentido, se ha sugerido que la actividad gabaérgica (inhibitoria) evita las convulsiones y que la activación de las sinapsis glutamatérgicas (excitatorias) las genera (Cossart, Bernard y Ben-Ari, 2005).

En el seno de un foco epileptógeno, cada neurona posee una respuesta eléctrica estereotipada y sincronizada denominada “desplazamiento despolarizante paroxístico” (DDP). Este consiste en una gran despolarización, de larga duración, que desencadena una salva de potenciales de acción. La fase de despolarización depende de la activación de los canales excitadores mediados por glutamato como son los canales-receptores AMPA (α -amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propionato) y NMDA (N-metil-D-aspartato) activados por este neurotransmisor excitatorio y por canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje. Después de la despolarización aparece una hiperpolarización que

limita la duración del DDP (su desaparición gradual es el factor más importante en el inicio de una crisis epiléptica clínica). Esta hiperpolarización se genera por canales de K^+ sensibles al voltaje y al calcio, así como por conductancias mediadas por el GABA (ácido γ -aminobutírico): al cloruro ($GABA_A$) y al potasio ($GABA_B$) (Lothman, 1993).

No obstante, la neurotransmisión gabaérgica debe considerarse desde un punto de vista más dinámico ya que existen datos que indican que ésta puede ser excitatoria en condiciones basales (no sólo en el cerebro en desarrollo, sino también en el adulto epiléptico) (Cabo de la Vega, Villanueva- Hernández y Prieto-Martín, 2006). La capacidad para cambiar de un modo de actuación inhibitorio a otro excitador es una característica fundamental de las sinapsis gabaérgicas (no compartida por los receptores cationes glutamatérgicos, que no pasan a ser inhibitorios en condiciones patológicas) y está basada en la permeabilidad a los iones Cl^- de los receptores ionotrópicos $GABA_A$ (Cabo de la Vega et al., 2006; Gullledge y Stuart, 2003).

Otro aspecto de interés son las posibles disfunciones en los receptores metabotrópicos $GABA_B$ que están localizados pre y postsinápticamente. La estimulación de los mismos genera potenciales inhibitorios postsinápticos que son importantes en el refinamiento de la neurotransmisión inhibitoria al aumentar la conductancia para el K^+ mientras que, a nivel presináptico, estos receptores regulan la liberación de GABA o de glutamato al inhibir los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (Bowery, 1993; Furtinger, Bettler, Czech y Baumgartner, 2003).

Es importante enfatizar también que la inhibición no es un proceso sencillo ya que la descarga de una neurona cortical piramidal, por ejemplo, puede estar influida por dos tipos de procesos inhibitorios: inhibición por retroacción (*feedback inhibition*) e inhibición anticipadora (*feedforward inhibition*) (Kandel et.al., 2001). Sloviter (1991) demostró en las células principales del hipocampo, *in vivo*, como estos mecanismos de inhibición (mediados por GABA) influyen de forma aislada, o conjunta, en la regulación de la excitabilidad.

Aunque todas las capas de la corteza cerebral parecen ser capaces de generar actividad epileptiforme, las células que parecen descargar primero durante la generación de los DDP son las neuronas piramidales de la capa V. La actividad de una célula piramidal puede activar a otra y, cuando muchas de estas células se activan de forma sincrónica, es posible registrar oscilaciones fugaces en la superficie cerebral que se denominan puntas, las cuales surgen de una despolarización que genera el inicio de una salva de potenciales de acción de alta frecuencia (Kandel et. al., 2001; McCormick y Contreras, 2001).

Las neuronas piramidales a su vez están conectadas recíprocamente con neuronas de relevo del tálamo. Cuando la actividad de ambas se sincroniza es posible observar el patrón de punta-onda característico de una crisis de ausencia generalizada. La actividad sumada de salvas despolarizantes genera la punta, mientras que la inhibición sumada origina la onda. En este caso la despolarización depende de receptores de AMPA y de canales de Ca^{2+} de tipo T y la repolarización se debe a inhibición mediada por GABA, así como a las conductancias de K^+ sensibles al voltaje y al calcio (Lothman, 1993).

Por otra parte, los estudios anatomopatológicos que analizan las muestras de tejido procedentes de operaciones de pacientes con epilepsias refractarias al tratamiento farmacológico han mostrado que algunas de ellas están asociadas a una cierta pérdida de interneuronas y a displasias corticales que afectan la organización histológica de la zona reseca. En particular, se ha podido observar que estas malformaciones parecen afectar a las interneuronas y a la neurotransmisión gabaérgica (Calcagnotto, Paredes, Tihan, Barbaro y Baraban, 2005; Marco et al., 1996; Mischel, Nguyen y Vinters, 1995). No obstante, muchas veces, las muestras de pacientes operados no presentan deformaciones estructurales aparentes en un examen anatomopatológico convencional (Cabo de la Vega et al., 2006), lo cual es semejante a lo que ocurre en las epilepsias criptogénicas.

2. Modelos experimentales de la epilepsia

Los modelos experimentales de epilepsia, tanto de crisis generalizadas como focales, han sido la base para investigar sus correlatos neurobiológicos así como para la experimentación farmacológica de nuevos medicamentos antiepilépticos. La variedad clínica de las crisis epilépticas ha tratado de ser reproducida a través de los siguientes modelos (Fisher, 1989):

a) Crisis parciales simples agudas

- Convulsivantes locales (penicilina focal, otros convulsivantes químicos).
- Estimulación eléctrica aguda.
- Retiro de GABA.
- Cortes de tejido neocortical (*in vitro*).

b) Crisis parciales simples crónicas

- Metales implantados corticalmente (hidróxido de alúmina y otros metales).
- Lesión criogénica.
- Epileptogénesis sistémica focal.

c) Crisis parciales complejas

- Ácido caínico.
- Kindling.
- Cortes cerebrales (*in vitro*).

d) Crisis tónico-clónicas generalizadas

- Genéticos (fotosensitivos, audiogénicos, etc.)
- Electrochoques máximos.
- Convulsivantes sistémicos.
- Desajustes metabólicos.

e) Crisis de ausencia generalizada

- Estimulación talámica.
- Foco cortical bilateral.
- Penicilina sistémica.
- Genéticos en roedores.

En especial, el método de kindling experimental es un paradigma que produce crisis epilépticas, en el que se aplica una estimulación eléctrica a un área específica del cerebro (habitualmente a una región límbica) y a través de estimulaciones repetidas se observa una prolongación de la post-descarga eléctrica, que conduce a un comportamiento convulsivo progresivo (Scantlebury y Moshé, 2006).

Los primeros experimentos de kindling fueron realizados por Goddard, McIntyre y Leech (1969). Estos autores estimulaban el tejido cerebral (límbico) de sus animales de experimentación con salvas breves de estímulos eléctricos, de intensidad constante y una vez al día. Al principio la estimulación tenía poco efecto sobre la conducta y no causaba post-descarga electroencefalográfica pero, con las estimulaciones repetidas, la respuesta del animal cambió progresivamente e incluyó ataques localizados, automatismos y, eventualmente, convulsiones clónicas bilaterales. Posteriormente, los animales respondían con una convulsión completa ante cada estimulación diaria. Ellos concluyeron que los cambios en la función cerebral eran permanentes y de naturaleza trans-sináptica. Además, la estimulación de regiones separadas del sistema límbico les permitió comprobar que las convulsiones establecidas previamente podrían facilitar el desarrollo de un segundo foco convulsivo y que éste, a su vez, podía suprimir parcialmente las propiedades convulsivas del foco original (Goddard et al., 1969).

El método más popular para estudiar las crisis parciales simples ha sido mediante la aplicación tópica de un agente convulsivo. El modelo de la penicilina constituye uno de los más importantes para responder preguntas acerca de las bases neurales de este tipo de epilepsia. Las observaciones iniciales acerca del DDP se basaron en registros intracelulares desde un foco con penicilina en la neocorteza del gato (Matsumoto y Ajmone-Marsan, 1985; Prince, 1968; Yamamoto, 1972). Por otro lado, la bicuculina se considera como un agente bloqueador de la transmisión gabaérgica más específico que la penicilina y su aplicación produce convulsiones cuando se administra sistémicamente, o se usa tópicamente en la corteza cerebral. La bicuculina ha contribuido a evidenciar los efectos del GABA en la epileptogénesis (Campbell y Holmes, 1984).

En cuanto a la epilepsia crónica, el prototipo de modelo ha sido la aplicación de hidróxido de alúmina generalmente uno o dos meses después de la inyección de este metal, comienzan crisis espontáneas y recurrentes que generalmente que pueden persistir durante varios años (Fisher, 1989).

Por su parte, el metrazol es un método muy utilizado para probar la efectividad de los antiepilépticos, produce crisis mioclónicas iniciales en ratones, las cuales pueden sostenerse hasta llegar a la crisis tónico-clónicas y acompañarse electroencefalográficamente de grafoelementos del tipo punta-onda o polipuntas. Wilson y Escueta sugieren que el metrazol es un bloqueador de la regulación de la inhibición del GABA (Fisher, 1989). Por el contrario, el ácido caínico es un análogo del neurotransmisor glutamato y se considera un componente excitotóxico (McGeer, Olney y McGeer, 1978). En un estudio *in vitro* se estudiaron los efectos de su administración en una rebanada de hipocampo y, tras varias administraciones, se produjo un foco epiléptico, en el hipocampo contralateral, a través de un proceso de potenciación a largo plazo dependiente de NMDA (Khalilov, Holmes y Ben-Ari, 2003).

El modelo genético más popular, en roedores, para la epilepsia generalizada es el ratón con crisis audiogénicas inducidas (Fisher, 1989). Recientemente, en un modelo de epilepsia audiogénica genética en hámsteres se evidenció un incremento de inervación gabaérgica (marcada con parvoalbúmina) en varios núcleos de la vía auditiva (Fuentes-Santamaría, Cantos, García-Atares y López, 2005). Estas elevaciones de la actividad gabaérgica en situaciones de epilepsia se interpretan como intentos de ajustes compensatorios por el exceso de excitabilidad, aunque también podrían explicarse como secundarios a cambios en la función gabaérgica (de inhibitoria a excitatoria) (Cabo de la Vega et al., 2006).

C. ELECTROENCEFALOGRAMA Y EPILEPSIA

Hans Berger, en 1929, fue el primero en demostrar la presencia de actividad eléctrica en el cerebro del hombre y fue el que nombró a esta actividad espontánea “electroencefalograma” (Berger, 1929). Su primer reporte mostró el ritmo alfa y la respuesta de su bloqueo. Berger estudió, a través del EEG, las fluctuaciones de la conciencia, el sueño, el efecto de la hipoxia en el cerebro humano y una gran variedad de desórdenes cerebrales (Niedermeyer, 1998a).

Los primeros registros de Berger fueron realizados en pacientes con defectos craneales (por lesiones de guerra), lo cual le permitió colocar electrodos muy cercanos a la superficie de la corteza. Después, este psiquiatra utilizó electrodos sobre el cuero cabelludo colocados en las regiones fronto-occipitales en la cabeza de sujetos normales (Cooper y MacGillivray, 2003). En 1940, Hans Berger había lanzado el EEG como un test clínico neurológico, empelado actualmente en numerosas instituciones neurológicas en todo el mundo (Brazier, 1992).

En síntesis, el EEG es el registro de la actividad eléctrica cerebral, utilizando electrodos colocados sobre el cuero cabelludo, y se representa por una gráfica de voltaje en función del tiempo. Las oscilaciones de voltaje que se registran son producidas por los campos postsinápticos que se generan en el cerebro (Fernández-Harmony y González-Garrido, 2001).

El EEG constituye la única prueba para evaluar la hiperexcitabilidad que acompaña a la epilepsia. Permite identificar pacientes que muestran una tendencia a tener ataques epilépticos, sugerir el sitio de inicio del ataque, y contribuye a la clasificación de los síndromes epilépticos (Shneker y Fountain, 2003).

Para realizar un EEG se utiliza el Sistema Internacional 10-20 que surgió por acuerdo de la Federación Internacional de las Sociedades para Electroencefalografía y Neurofisiología Clínica (IFSECN) (Jasper, 1958). Éste parte de referencias anatómicas

para obtener mediciones que después, por medio de porcentajes (10% y 20%), permitirán ubicar los puntos donde se colocarán los electrodos (Figura 1). Tiene la ventaja de que se puede replicar en todos los laboratorios de EEG y también de prevenir las variaciones derivadas de la colocación de los electrodos a simple vista. Los electrodos se identifican con una letra de acuerdo a la región anatómica que les corresponde (F para frontal, O para occipital, P para parietal, T para temporal y C para central). Así mismo, se les asigna un número: los pares corresponden al hemisferio derecho y los nones al izquierdo (Fernández-Harmony y González-Garrido, 2001). En la Figura 1 se muestran las posiciones de los electrodos en ambos hemisferios, y la forma de obtener las mismas.

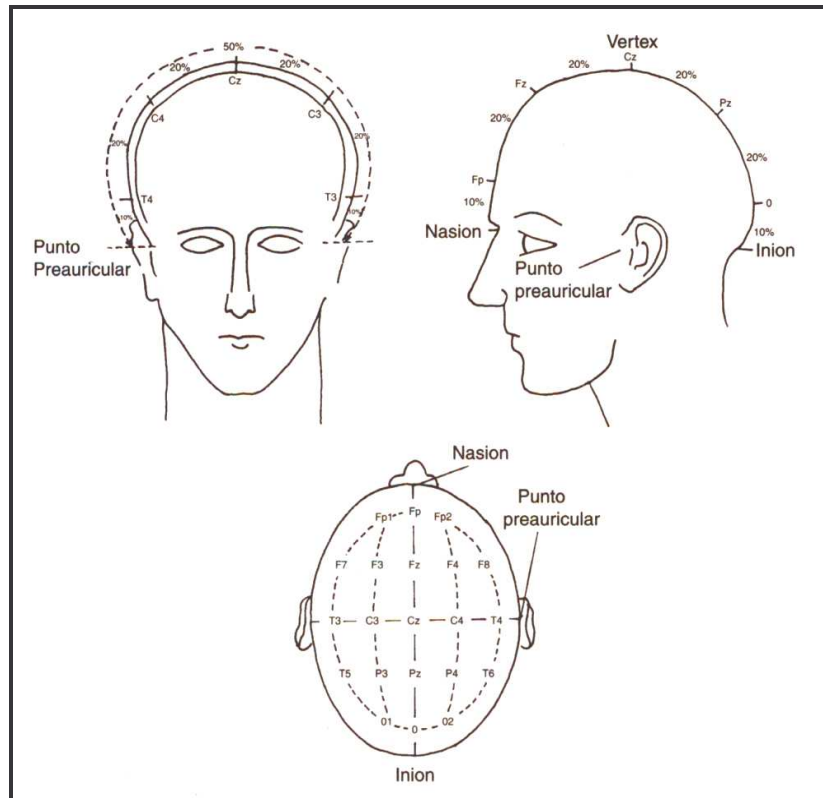


Figura 1. Sistema Internacional 10-20 (Modificado de Jasper, 1958).

También se realizan diferentes maniobras de activación, como son la apertura y cierre palpebral, la hiperventilación (HV) y la fotoestimulación, cuya finalidad es facilitar la aparición de actividad epileptiforme. La obtención del EEG usualmente se realiza en

circunstancias en las que el paciente se encuentre tranquilo, relajado y recostado con los ojos cerrados. Durante el registro, el paciente debe abrir los ojos alrededor de 20 segundos y cerrarlos nuevamente, para de esta forma evaluar la reactividad de la actividad de base (Aminoff, 1992).

La HV consiste en realizar una respiración regular y profunda a una frecuencia de por lo menos 20 respiraciones por minuto durante un periodo de al menos 3 minutos (Panayiotopoulos, 2006). Se ha mencionado que los cambios alcalóticos en la respiración pueden favorecer la hiperexcitabilidad de las neuronas de la corteza cerebral. La respuesta a la HV es más evidente en los niños y la aparición de la actividad epileptiforme es más frecuente entre los 8 y 12 años (Ramos-Peek, 2002).

La estimulación luminosa intermitente o fotoestimulación se realiza colocando frente a los ojos del paciente (20-30 cm) una lámpara estroboscópica cuya intensidad luminosa debe ser de 1 a 2 joules y contando con un controlador que permita variar la frecuencia de disparo de 1 hasta 50 Hz (Ramos-Peek, 2002). A través de esta maniobra pueden obtenerse varias respuestas anómalas, algunas pueden ocurrir en sujetos normales y otras en sujetos con epilepsia pero es particularmente útil en el caso de las llamadas epilepsias fotosensibles (Binnie, 2003).

El EEG, tanto en condiciones basales como bajo los efectos de las maniobras de activación antes mencionadas, puede evidenciar descargas paroxísticas epileptiformes. Las mismas son incrementos transitorios de voltaje que adoptan la forma de puntas, polipuntas, ondas agudas, y punta-onda, entre otras (Figura 2) (IFSECN, 1974). Pueden ser focales (cuando están presentes en un subconjunto de las derivaciones del registro) o generalizadas (cuando abarcan todas las derivaciones). Las descargas paroxísticas muestran una gran correlación con la epilepsia pero no son exclusivas de la misma ya que un 0.5 a 2.0% de los sujetos sin epilepsia puede tener estas descargas (Shneker y Fountain, 2003).

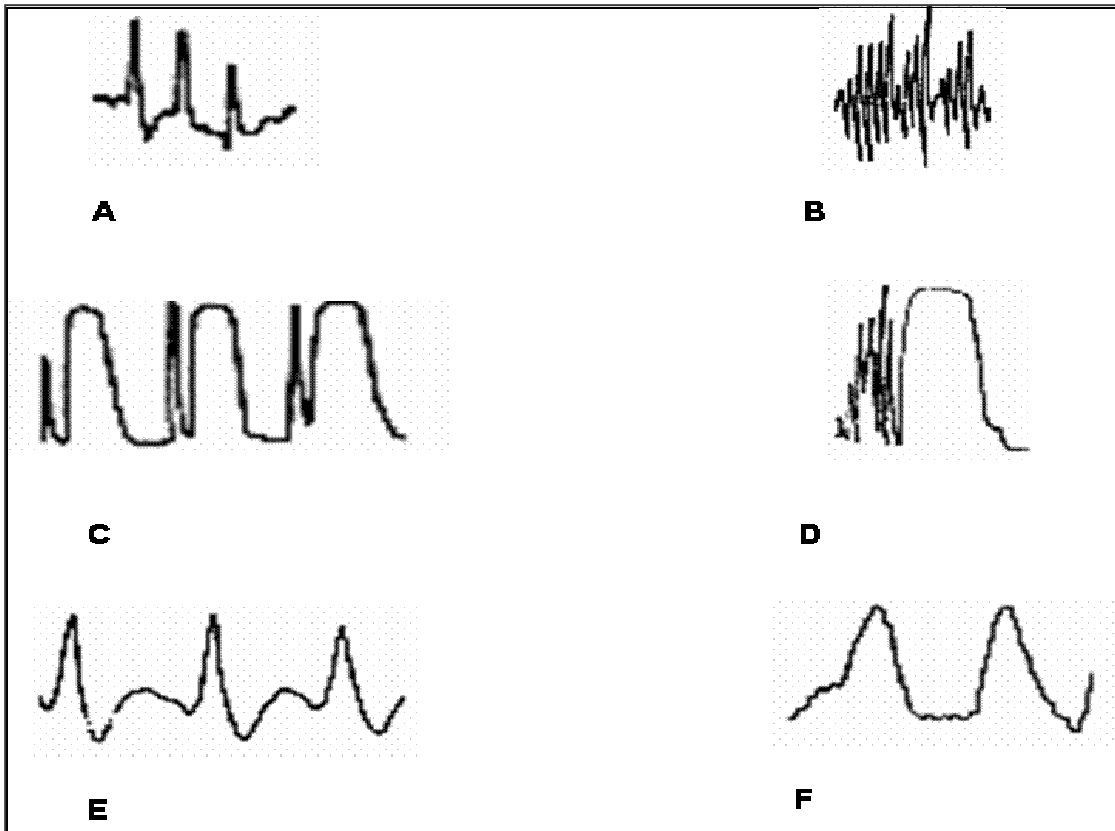


Figura 2. Grafoelementos que se presentan con frecuencia en el EEG durante las descargas paroxísticas epileptiformes. A: puntas; B: polipuntas; C: punta-onda; D: polipunta onda; E: ondas agudas; F: ondas lentas paroxísticas.

De acuerdo con IFSECN (1974) la punta es un elemento transitorio que se distingue claramente de la actividad de fondo por su apariencia puntiaguda cuando se registra a la velocidad convencional de 30 mm/seg y tiene una duración de 20 hasta 70 ms (Figura 2A). Su componente principal es generalmente de polaridad negativa y su amplitud puede ser variable. La distinción de la actividad de base se establece sobre la morfología de la onda y su amplitud (Niedermeyer, 1998b).

Las polipuntas son complejos de puntas múltiples, que cumplen con todos los requisitos arriba mencionados para las puntas, con la diferencia de que aquí no aparecen en forma aislada, sino agrupadas (Figura 2B). Se les define como un patrón electroencefalográfico paroxístico complejo asociado a dos o más puntas que aparecen en forma más o menos rítmica en brotes de duración variable, generalmente de gran amplitud (Ramos-Peek, 2002).

La IFSECN (1974) considera a la onda aguda como un elemento transitorio que se distingue claramente de la actividad de fondo por su apariencia puntiaguda cuando se registra a la velocidad convencional de 30 mm/seg pero tiene una duración de 70-200 ms (Figura 2C). Su componente principal también es de polaridad negativa y de ascenso brusco como en las puntas pero su fase descendente es más prolongada (Niedermeyer, 1998b).

Los complejos punta-onda lenta posiblemente sean los grafoelementos más estudiados dentro del contexto electroclínico (Figura 2D). En su variante “clásica”, la descarga de complejos punta-onda lenta tiene una frecuencia de 3 Hz, es el patrón característico de la epilepsia generalizada con crisis de ausencia típica (Figura 3) y contrasta con el que aparece en las epilepsias parciales (Figura 4) (Niedermeyer, 1998b).

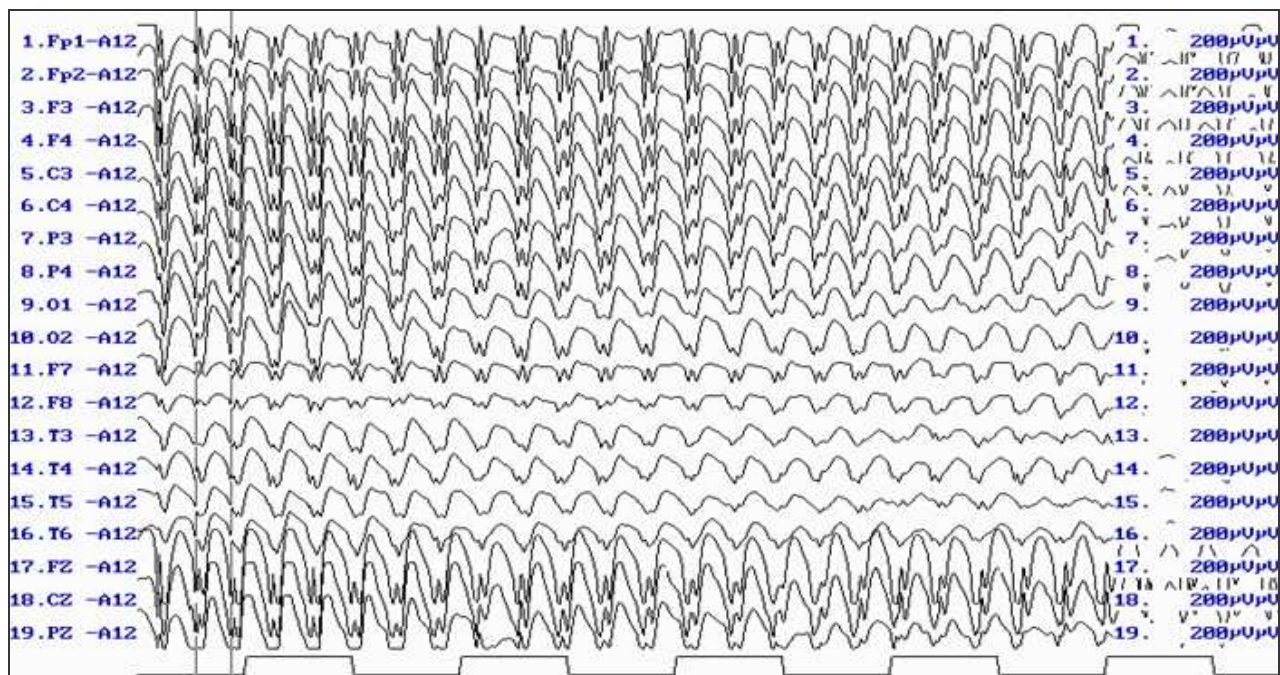


Figura 3. Segmento de un registro electroencefalográfico con actividad epileptiforme característica de las crisis de ausencia típica (complejos punta-onda de 3 Hz, generalizados).

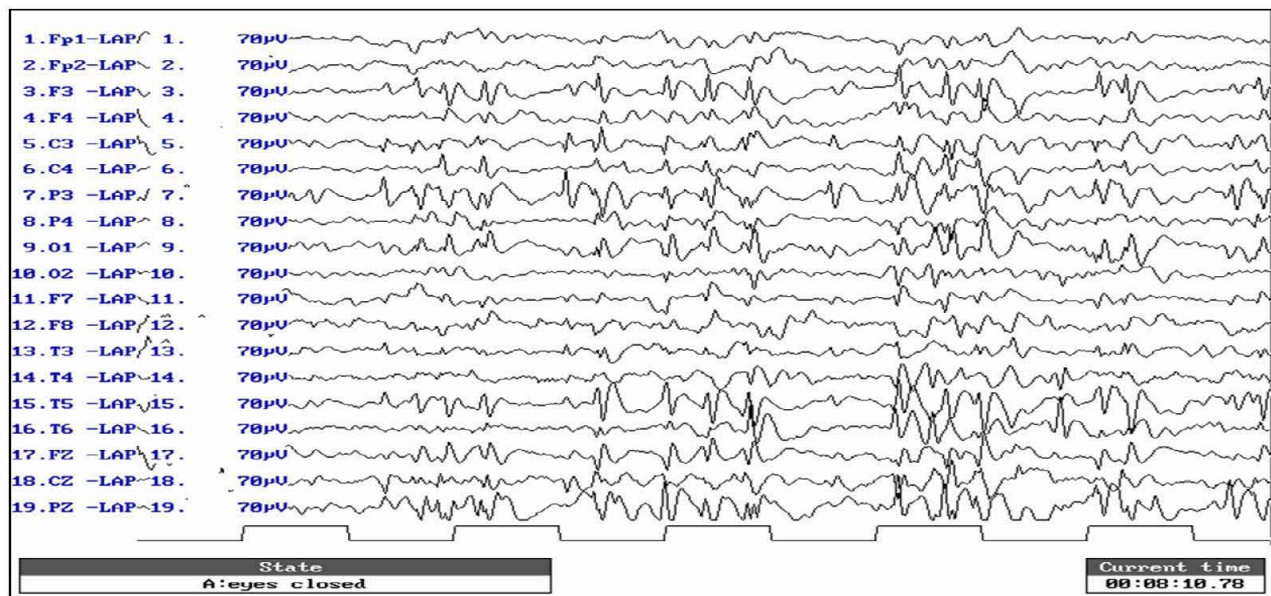


Figura 4. Segmento de un registro electroencefalográfico con actividad epileptiforme realizado a una niña con epilepsia parcial. En el mismo aparecen grafoelementos de tipo punta-onda lenta, onda aguda-onda lenta y ondas agudas.

D. EPILEPSIA Y COGNICIÓN

Aldenkamp y Arends (2004a) destacaron la importancia de la relación entre la epilepsia y la cognición mediante una revisión bibliográfica en torno a estos temas y otros relacionados dentro de un periodo que abarcó desde enero de 1980 a junio del 2003. Encontraron 1073 artículos sobre el tema, considerando 519 como potencialmente relevantes y seleccionaron 32 de éstos para analizar las evidencias experimentales y clínicas del impacto de las descargas epileptiformes sobre la cognición. En su trabajo, llamaron la atención sobre el hecho de que, desde la década del 30, ya se había sugerido la posibilidad de deterioro cognitivo durante las descargas paroxísticas sin ninguna manifestación clínica de ataque; sin embargo, esto fue objeto de debate intenso hasta que Aarts y Binnie lo demostraron en 1984 y lo denominaron Trastorno Cognitivo Transitorio (TCT). Estos autores señalaron que el TCT estuvo presente en la mitad de los pacientes que tuvieron descargas coincidentes con la ejecución de dos tareas de memoria (verbal y no verbal) y que existía una asociación entre la lateralización de las descargas y los errores en una u otra tarea: las descargas izquierdas se relacionaron con la tarea verbal y las derechas con la no verbal.

Recientemente, Binnie (2003a) reiteró la vigencia del TCT, su influencia sobre las actividades cotidianas y la necesidad de realizar estudios controlados donde se verifiquen los beneficios de los antiepilépticos para mejorar el desempeño psicosocial de los sujetos que lo presentan. También enfatizó la repercusión del TCT sobre la lectura y la conducta de los niños así como la presencia de este trastorno en muchos casos de epilepsia parcial benigna de la infancia, un tipo de epilepsia que se ha considerado exento de efectos psicológicos adversos.

Por otra parte, hay muchas formas de definir y clasificar las capacidades cognitivas. De acuerdo a Lezak (1995), además de las funciones relacionadas con la atención, existen cuatro grandes clases de funciones cognitivas:

1. Funciones receptoras, que incluyen las habilidades de selección, adquisición, clasificación e integración de la información.
2. Aprendizaje y memoria, que requieren almacenamiento de la información y evocación de la misma.
3. Pensamiento, que concierne a la organización mental y a la reorganización de información.
4. Funciones expresivas, que son los significados a través de los cuales dicha información se comunica o se actúa (Lezak, 1995).

Las alteraciones cognitivas de los pacientes epilépticos son variadas y complejas (Bortz, 2003) dichas disfunciones se han encontrado en diferentes dominios entre los cuales se encuentran:

- **Atención** (Aldenkamp y Arends, 2004a; Auclair, Isabelle, Olivier, David y Eric, 2005; Celebisoy, Kisabay, Gokcay y Gokcay, 2005; Oostrom et al., 2005; Pai y Tsai, 2005).

- **Funcionamiento intelectual** (Aldenkamp y Arends, 2004a; Caplan et al., 2005; Jokeit y Ebner, 1999; Mangano, Fontana y Cusumano, 2005;

Oostrom et al., 2005; Pressler, Robinson, Wilson y Binnie, 2005; Rodin, Schmaltz y Twitty, 1986; Wolff, Weiskopf, Serra, Preissl, Birbaumer y Kraegeloh-Mann, 2005).

- **Memoria** (Aldenkamp y Arends, 2004a; Lindgren et al., 2004; Oostrom et al., 2005; Pai y Tsai, 2005).

- **Lectura** (Aldenkamp y Arends, 2004a; Karachristianou, Bostantjopoulou, Katsarou y Kazis, 2004; Papavasiliou, Mattheou, Bazigou, Kotsalis y Paraskevoulakos, 2005).

Otro aspecto de interés está representado por la relación entre el tipo de epilepsia y el daño cognitivo. No es fácil resumir este aspecto ya que algunos autores analizan las alteraciones cognitivas presentes en diferentes tipos de pacientes epilépticos respecto a sujetos controles (Caplan et al., 2005; Celebisoy et al., 2005; Oostrom et al., 2003; Oostrom et al., 2005; Papavasiliou et al., 2005), otros comparan pacientes con diferentes tipos de epilepsia generalizada (Karachristianou et al., 2004; Mangano et al., 2005) o parcial (Lindgren et al., 2004; Papavasiliou et al., 2005; Wolff et al., 2005), y algunos evalúan el daño cognitivo entre grupos de pacientes con epilepsia parcial y epilepsia generalizada (Aldenkamp y Arends, 2004; Aldenkamp et al., 2005; Mandelbaum y Burack, 1997; Pressler et al., 2005).

Mandelbaum y Burack (1997) y Aldenkamp et al. (2005) encontraron mayor daño cognitivo en pacientes con epilepsia generalizada que en las parciales. Por el contrario, Pressler et al. (2005) y Aldenkamp y Arends (2004) observaron más daño cognitivo en las epilepsias parciales. Llama la atención que un mismo grupo reportó resultados opuestos, según el tipo de epilepsia, en publicaciones muy cercanas (Aldenkamp y Arends, 2004; Aldenkamp et al., 2005). Esto quizás se deba a que en el primer trabajo estudiaron diversos aspectos de la epilepsia y de las descargas epileptiformes sobre la cognición en 115 niños con epilepsia parcial o generalizada (96 y 19, respectivamente) mientras que en el segundo, evaluaron el efecto agudo de las descargas electroencefalográficas epileptiformes subclínicas en 9 pacientes (5 con epilepsia parcial y 4 con epilepsia generalizada).

Por otro lado, es importante destacar que recientemente Oostrom et al. (2005) realizaron un seguimiento controlado de niños con epilepsia idiopática o criptogénica, tanto parciales como generalizadas, de reciente diagnóstico y su objetivo fue evaluar la asociación entre variables dependientes de la epilepsia, variables psicosociales, y deterioro cognitivo. Observaron que el contexto psicosocial se relacionó más con ejecuciones cognitivas y conductuales deficientes que las características de la epilepsia. Aunque estos autores aplicaron una batería de pruebas neuropsicológicas muy completa, no mencionaron las características electroencefalográficas que presentaban estos niños.

Finalmente, resulta interesante analizar el modelo propuesto por Aldenkamp y Arends (2004) con el que tratan de predecir los efectos sobre la cognición de factores relacionados con la epilepsia. Su modelo plantea que las características de la enfermedad (tipo de epilepsia y de crisis) pueden afectar directamente las funciones cognitivas, independientemente de las características de la actividad paroxística. El modelo no asume que la actividad electroencefalográfica epileptiforme tenga un efecto directo y aislado sobre la función cognitiva sino que más bien representa un factor “modificador” que aumenta o disminuye el efecto del tipo de epilepsia y de las crisis sobre la cognición.

Por otra parte, Aldenkamp y Arends (2004) utilizan la terminología de las teorías cognitivas y distinguen dos tipos de aspectos en la cognición: factores estables y de estado (o transitorios). Los primeros son funciones que requieren de acumulación de conocimientos por periodos de tiempo prolongados (por ejemplo, el vocabulario) y los segundos son de naturaleza transitoria y, por tanto, más sensibles al cambio (por ejemplo, la atención). En particular, encontraron que el tipo de epilepsia (parcial) tuvo un efecto mayor sobre las funciones cognitivas estables: bajo desempeño escolar en las áreas de aritmética y lectura así como deterioro en la memoria verbal; mientras que la actividad paroxística epiléptica influyó en los procesos cognitivos transitorios (retardo en la velocidad para procesar la información). El número y duración de las crisis durante

la ejecución de tareas cognitivas afectaron también procesos cognitivos transitorios: a mayor número de crisis existieron mayor alteración en la atención y retardo en el procesamiento de la información; el incremento en la duración se asoció con el deterioro en la memoria a corto plazo.

No obstante, Aldenkamp y Arends (2004) no incluyeron en este modelo la relación entre la localización de la descarga epileptiforme y el tipo de alteración cognitiva (Aarts, Binnie, Smit y Wilkins, 1984; Giagante et al., 2005; Jokeit y Schacher, 2004) y otros que no observaron la relación mencionada (Kolk, Beilmann, Tomberg, Napa y Talvik, 2001).

E. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento médico de la epilepsia está orientado a reducir los factores que favorecen las crisis epilépticas. El fármaco se escoge con base en diferentes criterios, entre los que destaca el diagnóstico preciso del tipo de crisis epiléptica o síndrome epiléptico. Los medicamentos antiepilépticos (MAE) se clasifican por su mecanismo de acción en tres grupos principales: a) los que favorecen mecanismos inhibitorios, como los inhibidores de la GABA transaminasa, los que aumentan la recaptación de GABA en la sinapsis y los que incrementan la facilitación por GABA; b) los que bloquean mecanismos excitatorios, como los que actúan sobre los receptores n-metil-d-aspartato (NMDA) y disminuyen la liberación de transmisores excitatorios; c) los que estabilizan canales iónicos, como los bloqueadores del calcio y los bloqueadores de los canales de sodio (Aguayo et al., 2005).

Por otra parte, y en relación al tiempo en que se aplican en la clínica, se acostumbra clasificar a los MAE en dos grupos: los tradicionales y los de nueva generación. Los primeros, son los que llevan 40 años o más de uso sistemático. En este grupo se encuentran: fenobarbital (PHB), fenitoína (PHT), carbamazepina (CBZ), primidona (PRM), valproato (VPA), clonacepam, clobazam y etosuccimida (ESM). Han sido muy utilizados y su eficacia es conocida: con ellos se logra el control de las crisis

en el 70% de los casos de epilepsia de aparición reciente. Por otro lado, los medicamentos antiepilépticos de nueva generación son fármacos desarrollados en los últimos 10 a 15 años. A este grupo pertenecen: lamotrigina (LTG), gabapentina (GBP), topiramato (TPM), levetiracetam (LEV), oxcarbacepina (OXC) y otros (Aguayo et al., 2005).

Los medicamentos clásicos de elección para el tratamiento de las epilepsias parciales son la CBZ y el VPA mientras que este último, junto con la LTG, constituyen los medicamentos de primera línea para las epilepsias generalizadas. La LTG también ha sido recomendada para el tratamiento de las epilepsias parciales dado que presenta menos efectos adversos que el VPA. Sin embargo, la LTG produce exantemas en 2-5 % de los pacientes y se han referido varios casos del síndrome Stevens-Johnson, especialmente en niños (Galindo-Morales, 2005). Este síndrome es una de las reacciones cutáneas más severas, agudas y adversas causadas por medicación y se ha definido como una forma severa de eritema multiforme. Éste es un desorden que afecta la piel y las membranas mucosas y está asociado con un alto grado de morbilidad y mortalidad (Kasper, 2001). Se estima que el riesgo para presentar este síndrome es notablemente más bajo cuando se inicia el tratamiento con VPA que cuando se usan la CBZ y la LTG (Mockenhaupt, Messenheimer, Tennis y Schlingmann, 2005).

Por otro lado, es importante agregar a los efectos adversos ya mencionados de los MAE, que estudios en ratas han demostrado sus efectos potenciales sobre el desarrollo del cerebro, que incluyen a la neurodegeneración apoptótica (Bittigau, Sifringer e Iconomidou, 2003; Olney et. al., 2002). Pocos estudios han examinado estos efectos en niños y se ha ejercido poco control, en general, para establecer sus implicaciones cognitivas y conductuales. La mayoría de los estudios pediátricos han usado el Coeficiente Intelectual (CI) como medida primaria para evaluar los efectos cognitivos de los MAE pero, según Loring y Meador (2004), el CI tiende a no ser muy sensible para demostrar los cambios neuropsicológicos.

En general, entre los llamados antiepilépticos de primera línea se consideran como más dañinos el PHB y la PHT y con menos efectos secundarios la CBZ y el VPA. La diferencia de efectos entre la CBZ y el VPA sobre el desempeño académico es inconsistente. Sin embargo, se ha demostrado que la CBZ afecta más a la memoria que el VPA y que la magnitud de su efecto es comparable con el de la PHT (Campos-Castello y Campos-Soler, 2004; Loring y Meador, 2004).

Los niños con epilepsia tienen un mayor riesgo de daño cognitivo y dificultades en el aprendizaje que los que no padecen esta enfermedad y se ha señalado que un componente mínimo puede ser atribuido a los efectos a largo plazo de la terapia con MAE (Loring y Meador, 2004). Al analizar la bibliografía referida al VPA y sus efectos deletéreos sobre las funciones cognitivas, se observa que los mismos parecen ser dependientes de las dosis y son menos frecuentes e intensos que con otros antiepilépticos (Tabla 2). En algunos estudios no se describen efectos negativos e incluso se refieren efectos favorables. En adultos epilépticos se reduce el tiempo de reacción y en niños epilépticos mejora el rendimiento escolar, aunque esto suele coincidir con la anulación de otros antiepilépticos (Campos-Castello, 2006).

Particularmente, el ácido valproico es un ácido graso ramificado relacionado estructuralmente con el GABA y que se administra terapéuticamente en forma de varias sales: valproato de sodio, de magnesio y de calcio (Salas-Puig, 2005).

En los últimos años, se ha promovido el uso del Epival (valproato semisódico), medicamento al que se le confiere mayor estabilidad farmacocinética que a los restantes y que está formado por valproato de sodio y ácido valproico en la proporción molar de 1:1 (Vademécum farmacéutico, 2004; Beghi et al., 2005). La absorción de este medicamento se retrasa una hora después de su administración oral, debido a la capa entérica de sus presentaciones (tabletas y cápsulas), la cual es necesaria para reducir sus efectos irritativos ya que éste se disocia en iones de valproato en el tracto gastrointestinal (Galindo Morales, 2005).

Los niveles séricos se alcanzan en 3 a 4 horas y su vida media tiene un rango de 9 a 16 horas. El rango más bajo de la vida se presenta en pacientes que toman otros antiepilépticos (Vademécum farmacéutico, 2004).

Tabla 2. Efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos sobre la cognición y conducta (Fuente: modificada de Campos-Castello, 2006).

	PHT	PHB	CBZ	ESM	VPA	BZP	VGB	LTG	GBP	TPM	TGB	OXC	LEV
<i>Somnolencia</i>	+	++++	+	++	+	+++	+		+	+	+	+	+
<i>Sedación</i>	+	+++	+	++	+	+++	+	+		+	+	+	+
<i>Confusión</i>	++	++	+	++		+	+			+			
<i>Cognición</i>	++	++	+	++	+	+	+	+	+	+/-	+	+/-	+
<i>Depresión</i>	++	++		+						+			+
<i>Trastorno conducta</i>	++	+		++		++	+	+		+			+
<i>Irritabilidad</i>	++	+		++		++	+	+	+	+	+		+
<i>Delirios y alucinaciones</i>	++	+	+/-	++	+/-	++	+/-						
<i>Hiperactividad</i>	++	+		+	+		++	+	+	+			
<i>Efecto psicotrópico</i>				+		+	+		+	+		+	+

PHT fenitoína; PHB fenobarbital; CBZ carbamacepina; ESM etosuximida; VPA valproato; BZP benzodiazepinas; VGB vigabatrina; LTG lamotrigina; GBP gabapentina; TPM topiramato; TGB tiagabina; OXC oxacarbacepina; LEV levitaceram. La severidad de efectos adversos se representa con el símbolo (+). Muy poca= +/-, Poca= +, Alguna=++, Mucha= +++, Excesiva=++++.

El mecanismo de acción por el que Epival ejerce su efecto antiepiléptico no ha sido establecido. Tampoco se conoce su acción sobre la membrana neuronal; sin embargo, sus efectos han sido evaluados satisfactoriamente desde el punto de vista clínico. Se ha sugerido que su actividad está relacionada con un aumento de los niveles cerebrales de GABA (Galindo Morales, 2005).

III. JUSTIFICACIÓN

En el mundo se estima que 10.5 millones de niños menores a 15 años de edad tienen epilepsia activa, representando alrededor del 25% de la población global con epilepsia. De los 3.5 millones de personas que desarrollan epilepsia anualmente, 40% son menores a la edad de 15 años y más del 80% vive en países en vías de desarrollo. Estudios basados en la población sobre el inicio de la epilepsia en la infancia indican un rango de incidencia anual de 61-124 por 100000 en países en desarrollo y 41-50 por 100000 en países desarrollados. Los rangos de frecuencia en Europa y Norteamérica varían desde el 3.6 -6.5 por 1000, mientras que en África y América Latina se reportan rangos del 6.6-17 por 1000 (Guerrini, 2006).

La importancia mundial de la epilepsia radica en su prevalencia elevada y en sus repercusiones económicas y sociales. En México, cifras confiables señalan que entre 10.8 a 20 personas por cada 1,000 habitantes la padecen. Estas cifras nos permiten estimar que aproximadamente dos millones de mexicanos padecen epilepsia (Aguayo et al., 2005).

Recientemente, Jallon (2006) realizó un estudio epidemiológico sobre las epilepsias infantiles y encontró que los síndromes epilépticos focales predominaban sobre los generalizados (51 % y 37 %, respectivamente). Entre los síndromes focales prevalecieron los sintomáticos y los criptogénicos (21 % cada uno) (Figura 5).

Por otra parte, ya ha sido descrito el efecto que produce la actividad paroxística sobre la cognición en pacientes epilépticos lo cual, unido a la preocupación sobre las crisis y los trastornos emocionales, deteriora la calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo, en lo que a las repercusiones cognitivas se refiere, no existe aún consenso en cuanto al tipo particular de daño que se produce de acuerdo a los diferentes tipos de epilepsia ni sobre la relación que existe entre la topografía de las descargas epileptiformes y la alteración cognitiva. Tampoco hay muchos estudios que evalúen

estos aspectos, en pacientes de diagnóstico reciente, teniendo en cuenta la etiología de la enfermedad y los efectos del tratamiento.

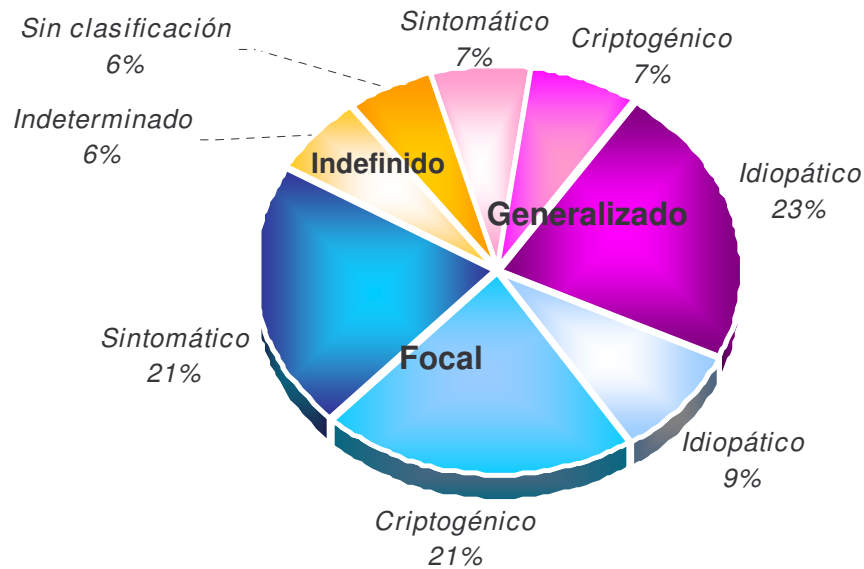


Figura 5. Porcentajes de síndromes epilépticos en algunas cohortes de niños. En color amarillo se muestran los síndromes indefinidos, con color azul los síndromes focales y con color púrpura los síndromes generalizados (Modificado de Jallon, 2006).

Por tanto, se considera importante evaluar la repercusión de las descargas epilépticas sobre la cognición en niños con epilepsia parcial criptogénica, que nunca han recibido medicación antiepiléptica, así como determinar los efectos de la monoterapia sobre las alteraciones cognitivas detectadas, teniendo en cuenta el porcentaje elevado de niños que padecen este tipo de epilepsia focal.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El tratamiento con valproato semisódico, durante 6 meses, disminuirá la actividad electroencefalográfica epileptiforme y las alteraciones cognitivas presentes en niños con epilepsia parcial criptogénica vírgenes de medicación antiepiléptica?

V. HIPÓTESIS

1. La actividad electroencefalográfica epileptiforme (número de paroxismos por minuto, índice de actividad paroxística y tiempo libre de paroxismos) observada en un grupo de niños con epilepsia parcial criptogénica, vírgenes de medicación antiepiléptica, mejorará después de 6 meses de tratamiento con valproato semisódico.

2. Las alteraciones cognitivas en la atención, la memoria, la lectura y el funcionamiento intelectual, detectadas en un grupo de niños con epilepsia parcial criptogénica, vírgenes de medicación antiepiléptica, disminuirán después de 6 meses de tratamiento con valproato semisódico.

VI. OBJETIVOS

A. OBJETIVO GENERAL

Contribuir al conocimiento de los efectos de las descargas paroxísticas epilépticas sobre la cognición, en niños con epilepsia parcial criptogénica.

B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el número de paroxismos por segundo, el índice de actividad paroxística y el tiempo libre de paroxismos, en un grupo de niños con epilepsia parcial criptogénica, antes y después de 6 meses de tratamiento con valproato semisódico.

2. Determinar la presencia de alteraciones cognitivas en la atención, la memoria, la lectura y el funcionamiento intelectual, a través de pruebas psicológicas, en un grupo de niños con epilepsia parcial criptogénica, antes y después de 6 meses de tratamiento con valproato semisódico.

VII. SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODOS

A. MUESTRA

Se estudiaron 9 niños procedentes de la consulta de Neuropediatría del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer (HENM) de la Secretaría de Salud del Estado de Querétaro: seis niñas y tres niños, con un rango de edad de 6-13 años y una edad promedio de 10.8.

1. Criterios de inclusión

- Niños con epilepsia criptogénica.
- Niños entre 6 y 13 años.
- Niños vírgenes de tratamiento antiepiléptico.
- Coeficiente de inteligencia (CI) total mayor de 80, según la escala de inteligencia de Wechsler (Wechsler, Gómez-Palacios y Padilla, 1984).
- EEG con actividad paroxística epiléptica.
- Consentimiento informado por escrito de los padres (ANEXO 1).

2. Criterios de exclusión

- Enfermedades neurológicas y/o metabólicas concomitantes.
- Tener lesiones cerebrales en la resonancia magnética.

3. Criterios de eliminación

- No concluir los estudios programados.

B. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Tipo de estudio

Estudio prospectivo, longitudinal y comparativo.

2. Procedimiento

Para la realización de este trabajo se seleccionó un grupo experimental (N=9) que recibió tratamiento con Epival durante seis meses. En el proceso de selección se evaluaron 20 electroencefalogramas de niños que eran candidatos a ingresar al proyecto de investigación, de ellos, 11 sujetos cumplieron los criterios de inclusión requeridos. Sin embargo, dos de ellos (un niño y una niña, ambos de 7 años) abandonaron el tratamiento al mes y a los tres meses, respectivamente.

- El registro electroencefalográfico tuvo una duración mínima de 20 minutos. En su primera mitad, aproximadamente, se obtuvo el EEG en la condición de vigilia, en reposo físico y mental, con los ojos cerrados. Se exploró la reactividad de la actividad de base mediante la apertura y cierre palpebral. En la segunda mitad, se realizaron las maniobras de hiperventilación y de fotoestimulación con el propósito de efectuar una mejor evaluación de la actividad paroxística.
- El análisis del EEG se llevó a cabo por inspección visual. A todos los padres se les entregó un informe clínico del resultado del EEG de su niña (o).
- Después se determinó el CI total mediante el WISC-R (por sus siglas en inglés: Wechsler Intelligence Scale for Children Revised) (Wechsler, Gómez-Palacios y Padilla, 1984).
- A los niños con un CI total mayor de 80, y cuyos padres firmaron el consentimiento informado, se les aplicaron las baterías de pruebas

psicológicas estandarizadas TOVA (por sus siglas en inglés: Test Of Variables of Attention) y BTL (Batería de Trastornos de la Lectura) las cuales, junto con una evaluación del WISC-R, sirvieron para determinar la presencia o no de alteraciones cognitivas.

- Una vez realizados el EEG y las pruebas psicológicas, los niños comenzaron el tratamiento con Epival, con las dosificaciones indicadas por las neuropediatras participantes del estudio. Para controlar si las dosis que recibían los pacientes se encontraban en niveles terapéuticos, se llevaron a cabo determinaciones de los niveles séricos del medicamento a los 3 y a los 6 meses de iniciado el tratamiento.
- Después de transcurridos 6 meses de tratamiento, se repitió el EEG y se volvieron a aplicar las pruebas psicológicas. Aunque la presente investigación sólo abarcó lo primeros seis meses de tratamiento, todos estos niños fueron seguidos clínicamente.

3. Material

3.1 Electroencefalograma (EEG)

Para el realizar el registro del EEG, antes y después del tratamiento, se utilizó lo siguiente:

- Equipo de registro de EEG digital MEDICID 4 (Neuronic, SA de CV).
- Gorra de registro de EEG Electro-Cap.
- Electrodo de disco.
- Gel conductor.
- Gasas, algodón, alcohol.

3.2 Escala de Inteligencia Wechsler Revisada para niños (WISC-R).

La escala WISC-R es una prueba de inteligencia para el nivel escolar que permite calcular el CI total. Consta de dos escalas: la verbal y la ejecutiva, ambas contienen seis subescalas. Dentro de la escala verbal se encuentran (Kaufman, 1997):

a) Información: evalúa determinados conocimientos académicos y de información cotidiana ya adquiridos. La memoria a largo plazo también puede ser evaluada ya que es necesario evocar la información que ha sido aprendida anteriormente. El desempeño en esta prueba puede estar influenciado por el aprendizaje escolar, las oportunidades culturales en casa, la lectura y los intereses propios del niño (a).

b) Semejanzas: evalúa el pensamiento lógico y el abstracto capacidad de categorización. Para la realización de esta subescala es necesario diferenciar entre detalles relevantes y no relevantes. También puede evaluarse la expresión verbal.

c) Aritmética: evalúa principalmente la habilidad numérica, la facilidad en el manejo de números y la atención. También evalúa los conocimientos adquiridos acerca de las operaciones aritméticas y la memoria a largo plazo. El desempeño en esta prueba puede estar influenciado por el aprendizaje escolar, la capacidad de atención, la concentración y trabajar bajo presión de tiempo.

d) Vocabulario: evalúa el desarrollo del lenguaje y el conocimiento de palabras. La comprensión verbal, el conocimiento adquirido, la memoria a largo plazo y la expresión verbal. El desempeño en la misma puede estar influenciado por el aprendizaje escolar, las oportunidades culturales en casa, el medio socioeconómico, los intereses propios del niño y la lectura.

e) *Comprensión*: evalúa la información que se tiene acerca de las normas morales así como el uso de experiencias pasadas para emitir la respuesta, la comprensión y conceptualización verbales, el sentido común, las relaciones causa-efecto y el juicio social. El desempeño en esta prueba puede estar influenciado por el contexto socioeconómico en el que el niño se ha desenvuelto y el desarrollo de la conciencia y las normas sociales que ha aprendido a lo largo de su vida.

f) *Retención de dígitos*: se evalúa la memoria auditiva a corto plazo, la atención, la capacidad de secuenciación y la facilidad en el manejo de números. Dentro de los factores que pueden influenciar el desempeño de este subtest se encuentran la ansiedad y la distractibilidad.

La escala de ejecución esta integrada por las siguientes subescalas (Kaufman, 1997):

g) *Figuras incompletas*: es una prueba de discriminación visual que evalúa la capacidad para diferenciar los detalles esenciales de los que no son. Requiere de la concentración, el razonamiento, la organización visual y la memoria visual a largo plazo. Mide la capacidad perceptual y conceptual que participan en el reconocimiento e identificación visual de objetos familiares.

h) *Ordenamiento de dibujos*: mide la capacidad de los niños para comprender y evaluar toda una situación, al final de la tarea los individuos deben entender la idea general de una historia. Es un reflejo de la capacidad de planeación, se encuentran implicadas la anticipación, organización visual y secuenciación temporal.

i) *Diseño con cubos*: Implica la capacidad para percibir y analizar formas mediante descomponer un todo en sus partes y después armarlas en un diseño idéntico (proceso de análisis y de síntesis). Es necesaria la aplicación de la lógica y del razonamiento a los problemas de relaciones espaciales así como de la organización

perceptual, visualización espacial y conceptualización abstracta, del manejo de relaciones espaciales y de la separación de figura-fondo.

j) Composición de objetos: es una prueba que evalúa el proceso de síntesis. Requiere de la coordinación visomotora, es decir, de la actividad motora guiada por la percepción visual y la retroalimentación sensorimotora.

k) Claves: evalúa la capacidad para aprender una tarea no familiar e implica velocidad y precisión de la coordinación visomotora, atención, memoria a corto plazo, flexibilidad cognoscitiva (al cambiar rápidamente de un estímulo a otro) y en cierto grado agudeza visual.

l) Laberintos: Mide la capacidad de planeación y la organización perceptual (seguir un patrón visual). Su éxito requiere control y velocidad visomotora combinados con precisión.

3.3 Batería de Trastornos de la Lectura (BTL)

Es una batería automatizada para niños de habla hispana que explora, a través de diferentes tareas, los procesos implicados en la adquisición de la lectura (Reigosa Crespo, Pérez Abalo, Mánzano Mier, Antelo Cordoves, 1994). Incluye videojuegos que refuerzan la ejecución del niño y hacen más amenas las tareas evitando la falta de motivación. De acuerdo al manual del usuario (Neuronic, 1994), las tareas de la BTL son las siguientes:

a) Nominación de figuras: se tiene que hacer uso de la memoria para realizar asociaciones ya sea entre patrones visuales de las palabras y su contraparte hablada (etapa logográfica), como entre las letras y sus sonidos (etapa alfabética). La tarea *nominación de figuras* consiste en la presentación breve y secuencial de 45 figuras de animales y objetos en la pantalla del ordenador que el niño tiene que denominar lo más rápidamente posible a través de un

micrófono conectado a una tarjeta de audio que funciona como una tecla de voz.

b) Categorización fonológica: se deben realizar operaciones de categorización de segmentos, es decir, formar categorías en función de un criterio que puede ser la similitud del sonido al principio, en el medio o al final de la palabra. Esta tarea se divide en dos subtareas:

- Categorización fonológica con figuras (*Rimas*)
- Categorización fonológica con palabras (*Aliteraciones*)

c) Percepción de rasgos: esta tarea se divide en *percepción simple* y en *percepción compleja*; se presenta en la pantalla de la computadora una figura patrón que se enmascara por una imagen al cabo de 1000 ms. A continuación se presentan 5 figuras alternativas para que el niño seleccione entre ellas, la figura patrón presentada previamente. Tres de las cinco alternativas son rotaciones de la figura patrón en 45, 90 y 180 grados. Las otras dos, son la figura patrón incompleta y la propia figura patrón. Se utilizan 28 figuras patrón construidas a partir de los trazos básicos de preescritura que contienen los rasgos críticos de las letras y, por lo tanto, son más adecuados para explorar un procesamiento relacionado con la lectura. Se incluyen, además, dos factores (*ruido visual (RV)* y *grosor del trazo*) cuya manipulación parece afectar la detección del estímulo.

d) Gramática: incluye las subtareas de *ordenamiento de oraciones* y *completamiento de oraciones*. En la primera, se presenta en la pantalla una oración desordenada y el niño debe ordenarla para que esté correcta gramaticalmente. Las 12 oraciones que forman la tarea tienen entre 5 y 6 palabras y diferente grado de complejidad sintáctica. En la tarea de completamiento de oraciones se presenta en la pantalla del ordenador una

oración a la que le falta una palabra. Debajo de la oración incompleta aparecen cuatro palabras para que el niño seleccione la correcta.

e) *Lectura de palabras*: en la tarea de lectura de palabras *regulares, irregulares* y *pseudopalabras* de la BTL se presenta, en forma secuencial y aleatorizada, una lista de 60 palabras (30 regulares y 30 irregulares) y 30 pseudopalabras que el niño debe leer a través de un micrófono conectado a una tarjeta de audio. Las palabras regulares e irregulares están balanceadas por la cantidad de letras (6-7 letras), el tipo sintáctico (sustantivo, adjetivo y verbo) y la frecuencia de uso. Las pseudopalabras se construyen a partir de 15 palabras regulares y 15 palabras irregulares de la lista.

f) *Lectura y comprensión de texto*: se presenta en la pantalla un texto que el niño debe leer en voz alta. Una vez terminada la lectura éste debe responder tres preguntas con niveles crecientes de complejidad. Los textos utilizados son fábulas adaptadas para las diferentes edades.

La BTL expresa su calificación en comparación por edad de lectura, comparación por edad cronológica, promedios de tiempo de reacción total, tiempo de reacción de respuestas correctas e incorrectas, edad de lectura del niño, velocidad de lectura (palabras por minuto) e índice de comprensión del texto (Neuronic, 1994).

3.4 Test de Variables de Atención (TOVA)

Es una prueba de ejecución continua, aplicada por computadora, con una duración aproximada de 21.6 minutos. Durante la misma se presentan dos tipos de estímulos: blanco y no-blanco, siendo en total 648 estímulos.

En la primera mitad de la prueba el estímulo blanco es infrecuente (22.5%) y en la segunda mitad es frecuente (77.5%). Las fallas en responder a un estímulo blanco nos da una medida de errores de omisión, lo cual denota inatención. Mientras que los

errores que consisten en responder a un estímulo no-blanco nos dan la medida de errores por falsas alarmas, lo cual está relacionado con un déficit en la inhibición, y por lo tanto, con hiperactividad/impulsividad. Otra variable es el tiempo de reacción, que es el tiempo que tarda el sujeto en responder correctamente al estímulo blanco.

Existen dos modalidades de la prueba: visual y auditiva. En la visual, el estímulo blanco es un cuadrado negro colocado en la parte superior de un cuadrado blanco de mayor tamaño, mientras que el estímulo no-blanco es un cuadrado negro colocado en la parte inferior del cuadrado blanco de mayor tamaño (Figura 6). En la modalidad auditiva el estímulo blanco es un tono puro de 400 Hz y el estímulo no blanco es un tono de 250 Hz. (Greenberg, Kindschi y Corman, 2000).

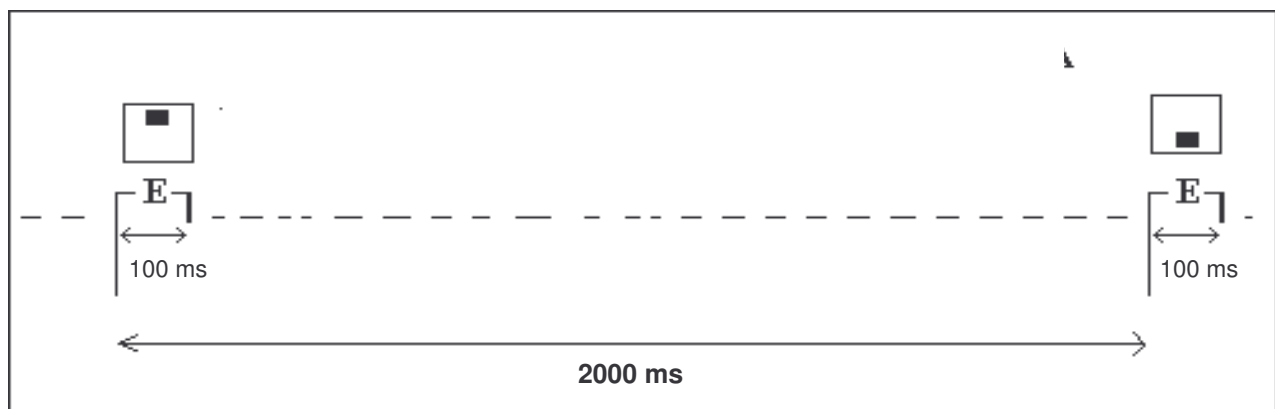


Figura 6. Esquema de los estímulos de la prueba TOVA visual. A la izquierda aparece el blanco y a la derecha el no blanco; cada uno con su duración correspondiente. El intervalo interestímulo fue de 2000 ms.

El software de esta prueba registra automáticamente las respuestas de los sujetos, las no respuestas y los tiempos de reacción además de calcular los puntajes crudos y los porcentajes. Todas las respuestas y no respuestas son registradas y categorizadas para todas las variables. La prueba TOVA expresa su calificación automática de los resultados en un reporte que informa la normalidad o anormalidad del porcentaje de falsas alarmas, el porcentaje de omisiones y el tiempo de reacción (Greenberg et al., 2000).

VIII. ANÁLISIS DE LOS DATOS

A. Variables

- *Electroencefalograma*: A través de la edición del electroencefalograma se llevó a cabo el conteo de cada uno de los paroxismos presentes en el registro, considerando sólo el tiempo útil del mismo, es decir, el tiempo libre de artefactos. Se definieron entonces las siguientes variables:
 - a) Número de paroxismos por segundo (número de los paroxismos divididos por el tiempo útil en segundos del registro total).
 - b) Índice de actividad paroxística (relación entre el tiempo útil con paroxismos y el tiempo libre de paroxismos).
 - c) Tiempo libre de paroxismos (tiempo útil sin paroxismos).

- *WISC-R*: para el análisis estadístico de las variables se tomaron en cuenta los siguientes valores:
 - a) Puntuaciones normalizadas del CI verbal, CI de ejecución y CI total.
 - b) Puntuaciones normalizadas de las subescalas verbales y de ejecución (12 en total).

- *BTL*: en esta batería las variables que se consideraron para el análisis fueron los tiempos de respuesta (puntaje Z) y los errores de ejecución (percentiles) en las siguientes tareas:
 - a) Palabras regulares
 - b) Palabras irregulares
 - c) Pseudopalabras
 - d) Completamiento de oraciones
 - e) Ordenamiento simple de oraciones
 - f) Ordenamiento complejo de oraciones
 - g) Rimas
 - h) Aliteraciones

- i) Nominación de figuras
 - j) Percepción de rasgos simple
 - k) Percepción de rasgos complejo
 - l) Percepción de rasgos simple (RV)
 - m) Percepción de rasgos complejo (RV)
- *TOVA*: en esta prueba las variables que se consideraron fueron las siguientes:
 - a) Porcentaje de omisiones
 - b) Porcentaje de falsas alarmas
 - c) Tiempo de reacción (ms)

B. Análisis estadístico

Las puntuaciones obtenidas por los pacientes, en las diferentes pruebas, se compararon con los valores normales de referencia que incluye cada una de las mismas. Debido a que la muestra era pequeña y que no se podía garantizar que los datos tuvieran una distribución normal, se decidió no usar una prueba estadística paramétrica para la comparación de los mismos. Se utilizó entonces la prueba multivariada no paramétrica de Permutaciones (Galán, 1997) para el análisis estadístico de los datos de esta investigación.

Esta prueba parte de la hipótesis (hipótesis nula) de que los datos en una y otra condición son iguales, por lo tanto se pueden permutar porque si son iguales no debe importar cambiar los valores de una condición a otra; las sucesivas permutaciones permiten construir una distribución empírica; entonces, se compara esta distribución empírica con los máximos originales; si un valor resulta significativo es porque la diferencia fue lo suficientemente grande como para rechazar la hipótesis nula y concluir que, en promedio, las observaciones de una y otra condición son diferentes.

IX. RESULTADOS

De los 9 sujetos que formaron parte de esta investigación, cinco de ellos presentaron descargas en el lóbulo temporal, dos en el frontal, uno en occipital y otro en el parietal (Figura 7). Seis de ellos tuvieron crisis parciales simples y tres crisis parciales complejas (Figura 8).

La determinación de los niveles séricos del Epival, a los tres y a los seis meses de tratamiento, mostró que los mismos estaban, en promedio, en los niveles terapéuticos esperados (50-100 $\mu\text{g/ml}$): 73.65 $\mu\text{g/ml}$ al tercer mes y 71.64 $\mu\text{g/ml}$ al sexto. No obstante, en tres de los pacientes se observaron crisis clínicas en el periodo de evaluación.

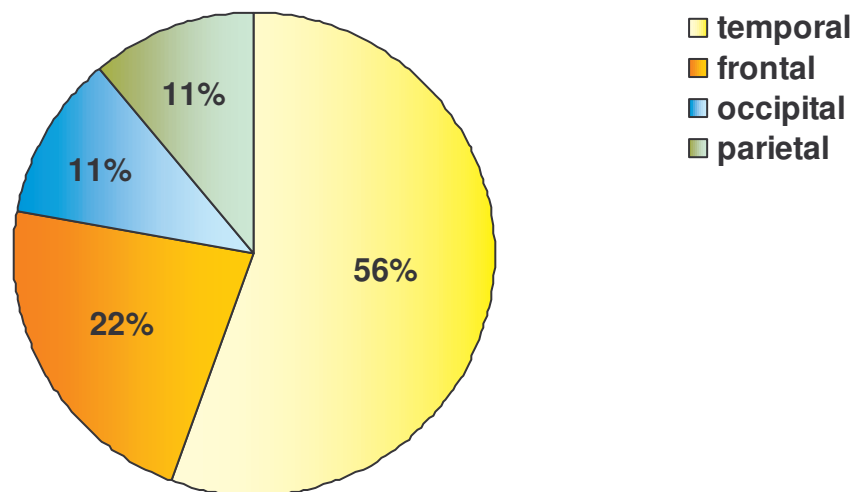


Figura 7. Porcentajes de pacientes con descargas en los diferentes lóbulos cerebrales.

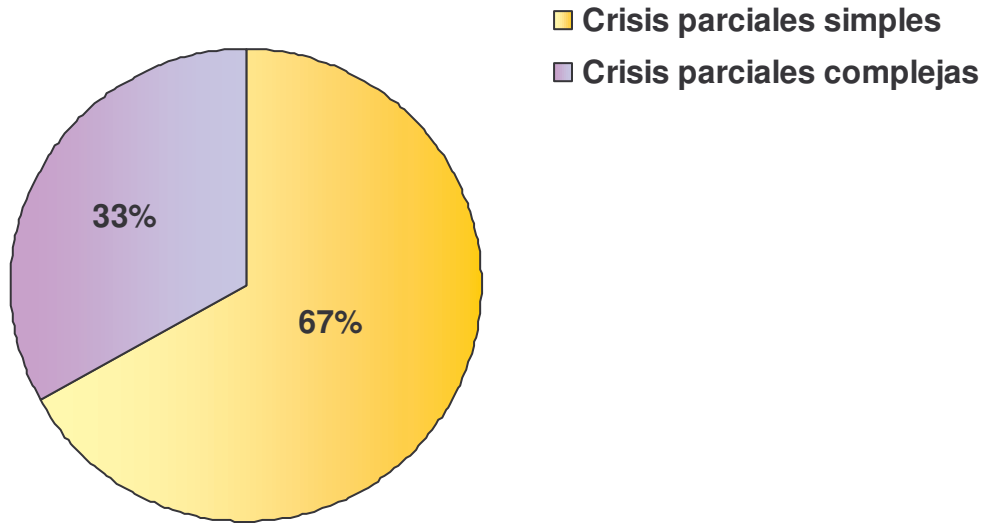


Figura 8. Porcentajes de pacientes con crisis parciales simples y complejas.

A. Actividad paroxística

En la Tabla 3 puede observarse que existieron diferencias significativas en todas las variables de la actividad paroxística epiléptica entre las dos fases de evaluación, notándose que disminuyeron el número de paroxismos por segundo y el índice de actividad paroxística y se incrementó el tiempo libre de paroxismos con el tratamiento antiepiléptico.

Tabla 3. Diferencias significativas encontradas, mediante la prueba de *Permutaciones*, entre las variables de la actividad paroxística epiléptica, antes y después del tratamiento con valproato semisódico.

	<i>Pre-tratamiento</i>		<i>Post-tratamiento</i>		P
	Media	DE	Media	DE	
<i>Número paroxismos segundo</i>	0.188	0.12	0.021	0.02	0.00
<i>Índice de actividad paroxística</i>	0.046	0.03	0.004	0.00	0.00
<i>Tiempo libre de paroxismos</i>	1044.79	84.89	1147.34	60.76	0.01

B. WISC-R

En la muestra estudiada se observó un aumento significativo en las puntuaciones de los CI total, verbal y ejecutivo bajo los efectos del Epival (Tabla 4). La Figura 9 ilustra claramente el aumento de los tres coeficientes después del tratamiento con medicamento.

Tabla 4. Diferencias significativas observadas, mediante la prueba de *Permutaciones*, entre los coeficientes intelectuales, antes y después del tratamiento antiepiléptico.

	<i>Pre-tratamiento</i>		<i>Post-tratamiento</i>		P
	Media	DE	Media	DE	
<i>CI verbal</i>	88.00	9.07	98.44	13.48	0.00
<i>CI ejecutivo</i>	93.11	10.68	98.89	12.62	0.05
<i>CI total</i>	89.56	7.37	98.67	12.16	0.03

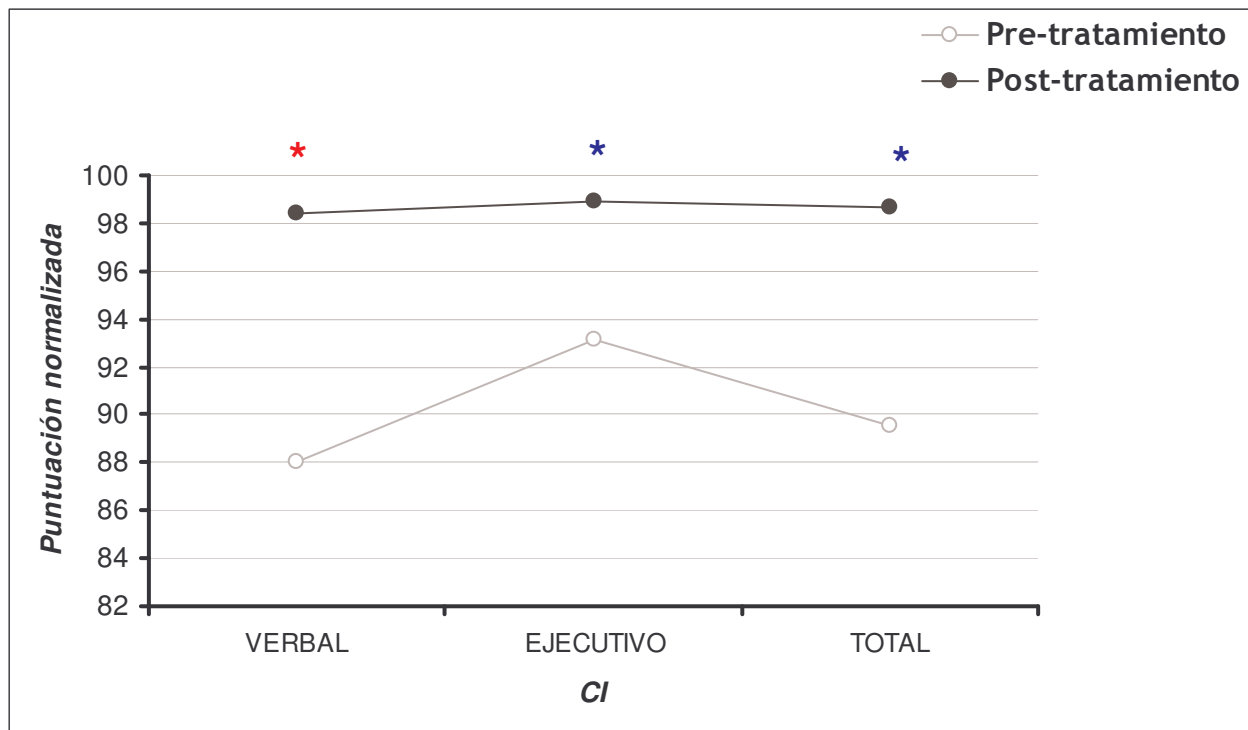


Figura 9. Cambios observados en los promedios de las puntuaciones normalizadas de los CI verbal, ejecutivo y total después del tratamiento con Epival. El asterisco indica los aumentos significativos de dichos coeficientes. (* $P \leq 0.001$, * $P \leq 0.05$)

En la Tabla 5, así como en las Figuras 10 y 11, aparecen las variaciones observadas en las puntuaciones normalizadas de las 12 subescalas del WISC-R. Se puede apreciar que cuatro subescalas verbales (información, semejanzas, vocabulario y comprensión) tuvieron aumentos significativos con el Epival. En el caso de las subescalas ejecutivas también mostraron incrementos significativos las puntuaciones normalizadas de cuatro de ellas (figuras incompletas, ordenación de dibujos, diseño con cubos y laberintos).

Tabla 5. Diferencias significativas encontradas, mediante la prueba de *Permutaciones*, entre las puntuaciones de las subescalas del WISC-R, antes y después del tratamiento con Epival.

	<i>Pre-tratamiento</i>		<i>Post-tratamiento</i>		P
	Media	DE	Media	DE	
<i>Información</i>	7.44	2.65	9.00	2.45	0.02
<i>Semejanzas</i>	9.77	1.86	12.77	3.56	0.02
<i>Aritmética</i>	8.77	1.92	8.88	2.09	0.50
<i>Vocabulario</i>	7.55	2.88	9.88	3.22	0.01
<i>Comprensión</i>	6.88	1.69	8.88	3.62	0.05
<i>Retención de dígitos</i>	6.55	1.24	7.22	1.72	0.13
<i>Figuras incompletas</i>	9.88	1.90	12.00	3.16	0.04
<i>Ordenación de dibujos</i>	8.66	2.00	10.44	2.35	0.04
<i>Diseño con cubos</i>	8.22	2.64	10.00	2.00	0.02
<i>Composición de objetos</i>	9.00	1.73	9.00	1.94	0.55
<i>Claves</i>	8.66	2.87	9.55	2.96	0.23
<i>Laberintos</i>	11.88	2.76	14.00	2.45	0.02

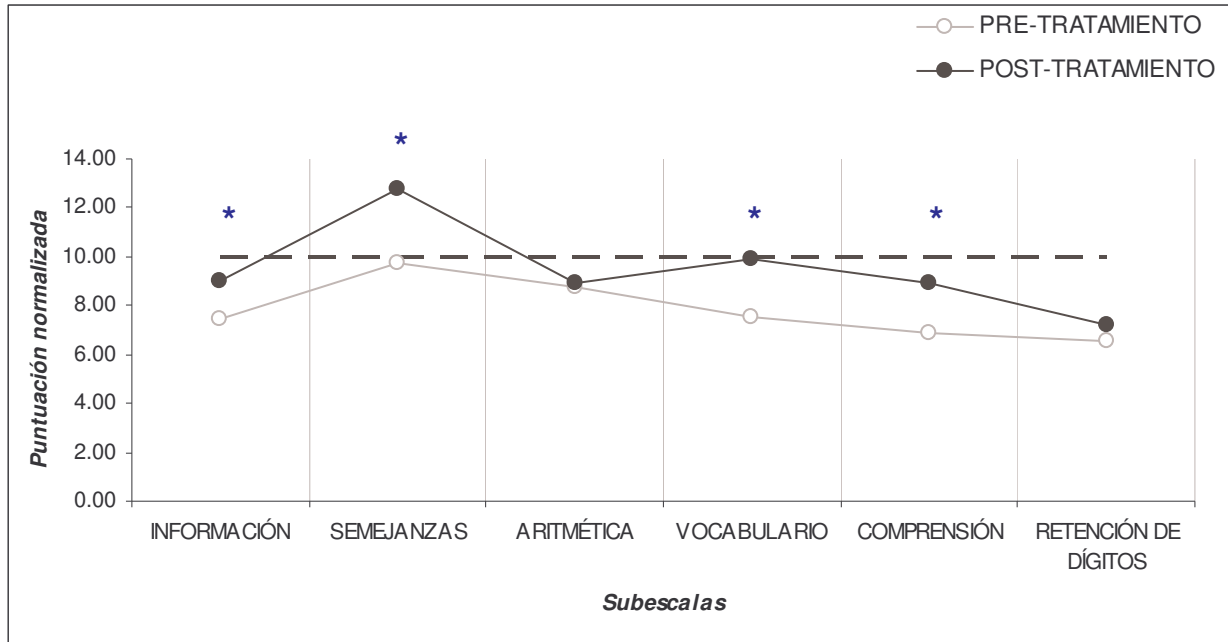


Figura 10. Cambios observados en las puntuaciones normalizadas de las subescalas verbales después del tratamiento antiepiléptico. El asterisco indica los aumentos significativos de dichos coeficientes y la línea discontinua el límite entre los valores anormales (menor a 10) y los normales. (* $P \leq 0.05$)

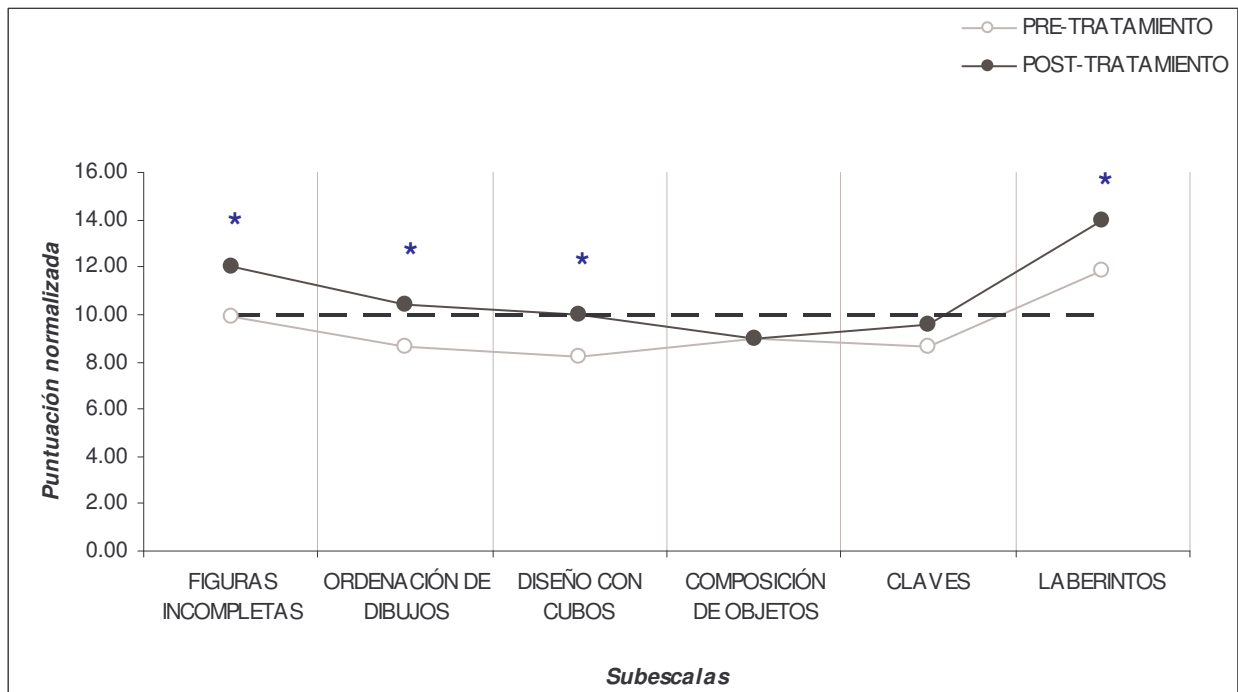


Figura 11. Cambios encontrados en las puntuaciones normalizadas de las subescalas ejecutivas después del tratamiento con Epival. El asterisco y la línea discontinua tienen el mismo significado que la Figura 7. (* $P \leq 0.05$)

C. BTL

La Tabla 6 muestra los resultados de comparar las puntuaciones Z del tiempo de respuesta de las diferentes subtareas de la BTL, antes y después del tratamiento antiepiléptico. En la misma puede notarse que sólo se observaron diferencias significativas en las subtareas percepción simple y percepción simple con ruido visual. Este resultado se ilustra en la Figura 12.

Tabla 6. Comparación de los valores Z de los tiempos de respuesta correspondientes a las subescalas de la BTL, antes y después del tratamiento antiepiléptico, mediante la prueba de *Permutaciones*.

	<i>Pre-tratamiento</i>		<i>Post-tratamiento</i>		P
	Media	DE	Media	DE	
<i>Palabras Regulares</i>	2.65	0.96	2.77	2.32	0.52
<i>Palabras Excepcionales</i>	3.45	1.86	2.77	2.32	0.26
<i>Pseudopalabras</i>	2.72	1.86	2.24	2.32	0.35
<i>Completamiento</i>	0.39	1.08	0.21	1.12	0.18
<i>Ordenamiento Complejo</i>	0.17	0.69	0.03	1.17	0.37
<i>Ordenamiento Simple</i>	0.40	0.98	0.32	0.87	0.45
<i>Rimas</i>	2.00	1.44	1.60	1.34	0.23
<i>Aliteraciones</i>	2.78	2.64	2.94	2.28	0.56
<i>Nominación de figuras</i>	2.03	1.75	1.45	1.18	0.12
<i>Percepción simple</i>	2.41	3.60	1.36	3.01	0.04
<i>Percepción compleja</i>	1.73	2.05	1.32	1.97	0.20
<i>Percepción simple (R.V.)</i>	1.86	1.73	1.32	1.32	0.04
<i>Percepción compleja (R.V.)</i>	1.12	1.46	0.21	1.03	0.20

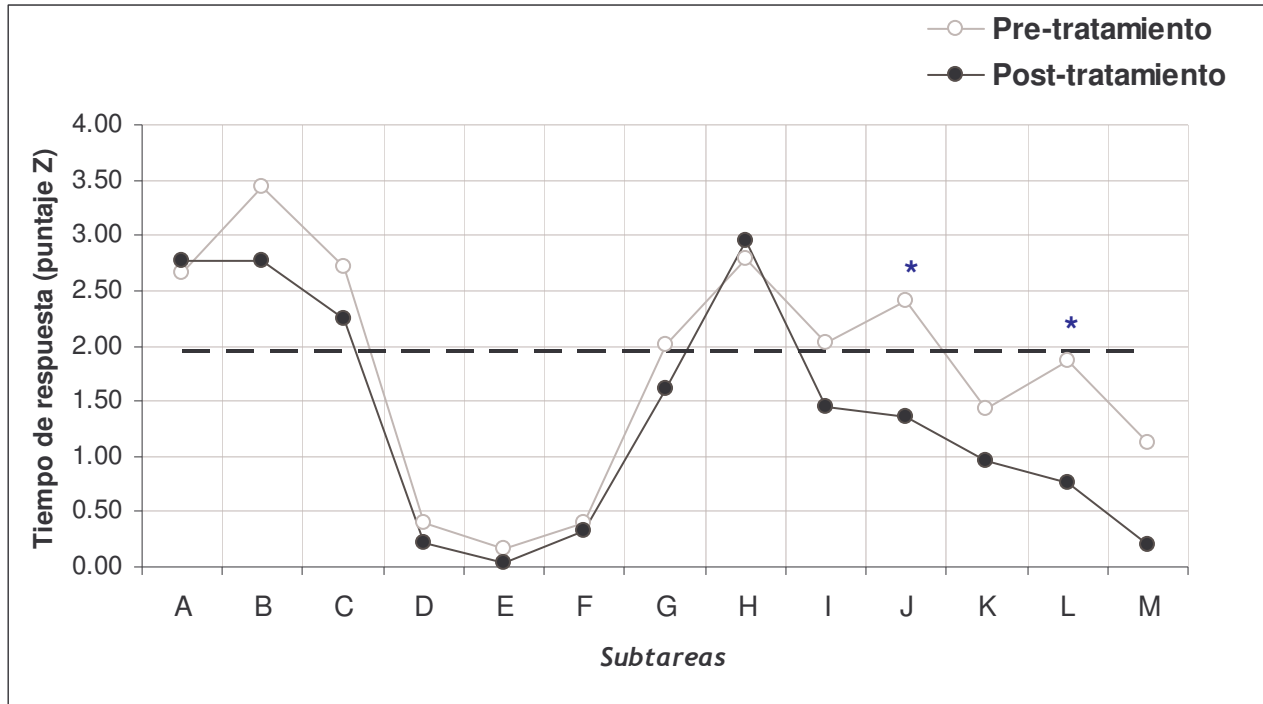


Figura 12. Se muestran, mediante los valores medios, los cambios encontrados en los puntajes Z del tiempo de respuesta, antes y después del tratamiento con Epival, en las diferentes subtareas de la BTL, las cuales mantienen el mismo orden descrito en el texto. La línea discontinua equivale a $Z=1.96$. Puede notarse que existió una disminución significativa de los valores Z en las subtareas de percepción simple y percepción simple con ruido visual (señalado con un asterisco). (* $P \leq 0.05$)

Tabla 7. Comparación de los errores de ejecución, en percentiles, de las subescalas de la BTL, antes y después del tratamiento antiepiléptico, mediante la prueba de *Permutaciones*.

	<i>Pre-tratamiento</i>		<i>Post-tratamiento</i>		P
	Media	DE	Media	DE	
<i>Palabras Regulares</i>	81.77	22.79	84.89	23.03	0.51
<i>Palabras Excepcionales</i>	73.67	32.68	66.11	25.91	0.21
<i>Pseudopalabras</i>	62.76	31.92	54.48	32.51	0.22
<i>Completamiento</i>	52.97	26.54	46.69	25.15	0.31
<i>Ordenamiento Complejo</i>	91.01	17.45	76.95	25.67	0.09
<i>Ordenamiento Simple</i>	56.61	26.85	59.52	23.14	0.75
<i>Rimas</i>	83.31	24.98	66.67	25.00	0.19
<i>Aliteraciones</i>	67.90	27.04	74.69	34.95	0.80
<i>Nominación de figuras</i>	77.56	27.04	69.20	34.95	0.12
<i>Percepción simple</i>	80.61	24.28	64.05	18.27	0.03
<i>Percepción compleja</i>	77.20	27.68	65.20	22.88	0.07
<i>Percepción simple (R.V.)</i>	79.92	22.54	64.43	21.65	0.04
<i>Percepción compleja (R.V.)</i>	88.52	18.77	69.00	25.72	0.06

Cuando se compararon los resultados de los percentiles de los errores de ejecución de las diferentes subtareas de la BTL, antes y después del tratamiento antiepiléptico se pudo apreciar una disminución significativa de las subtareas de percepción simple y percepción simple con ruido visual (Tabla 7). Este resultado se ilustra en la Figura 13.

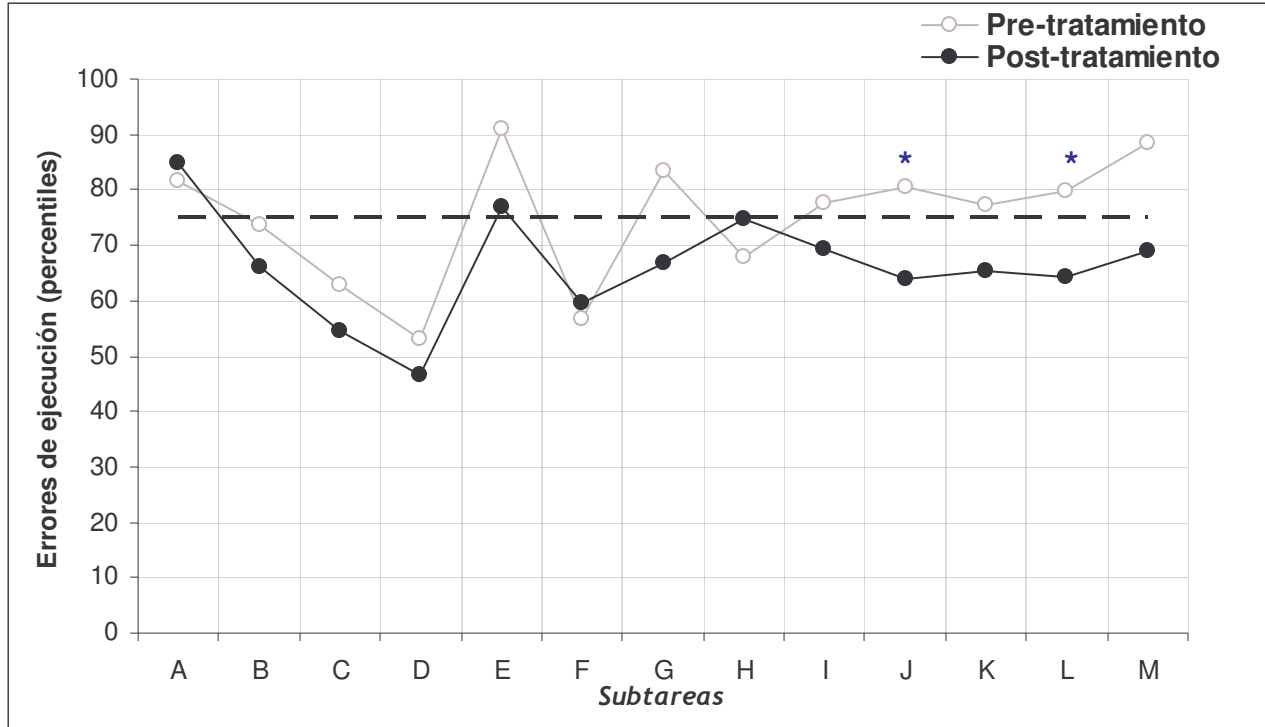


Figura 13. Aparecen graficados los valores promedios de los errores de ejecución para ilustrar la disminución significativa presente en los percentiles de la subtarear de percepción (señaladas con un asterisco). La línea discontinua equivale al percentil 75. (* $P \leq 0.05$)

D. TOVA

En la Tabla 8 aparecen los promedios y las desviaciones estándar de los valores de las variables de la prueba TOVA (visual y auditivo), antes y después del tratamiento con Epival. En la misma puede notarse que en ambas modalidades de la prueba las falsas alarmas disminuyeron significativamente con el tratamiento. Sin embargo, cuando se analizó la calificación automática de esta prueba, después del tratamiento antiepiléptico, pudo notarse que la totalidad o la mayoría de los niños tuvieron valores anormales en las omisiones y falsas alarmas, tanto en la modalidad visual como en la auditiva, pero no ocurrió así con el tiempo de reacción (Tabla 9).

Tabla 8. Diferencias significativas observadas, mediante la prueba de Permutaciones, entre los valores de las variables de la prueba TOVA (visual y auditivo), antes y después del tratamiento antiepiléptico.

	<i>Pre-tratamiento</i>		<i>Post-tratamiento</i>		P
	Media	DE	Media	DE	
VISUAL					
<i>Omisiones</i>	3.37	4.46	4.51	5.61	0.64
<i>Falsas alarmas</i>	5.97	4.93	4.18	3.95	0.01
<i>Tiempo de reacción (ms)</i>	499.00	103.30	510.75	99.75	0.60
AUDITIVO					
<i>Omisiones</i>	8.80	10.65	4.63	3.51	0.12
<i>Falsas alarmas</i>	7.46	6.01	2.63	2.83	0.02
<i>Tiempo de reacción (ms)</i>	698.88	106.10	779.38	107.76	0.90

Tabla 9. Porcentaje de anomalías encontradas en las variables de la prueba TOVA según la calificación automática de la misma después del tratamiento antiepiléptico.

	VISUAL	AUDITIVO
<i>Omisiones</i>	77.8%	88.9%
<i>Falsas alarmas</i>	100.0%	77.8%
<i>Tiempo de reacción</i>	33.3%	22.2%

X. DISCUSIÓN

El análisis de los resultados obtenidos es sugestivo de una mejoría clínica, electroencefalográfica y cognitiva en los niños con epilepsia parcial criptogénica, evaluados en la presente investigación, después de seis meses de tratamiento con Epival. Sin embargo, la complejidad de los factores evaluados se puso de manifiesto en el hecho de que, a pesar de que los niveles séricos estaban en el rango terapéutico, tres de los pacientes presentaron algunas crisis clínicas.

Vale la pena mencionar que estos tres niños fueron de los que tuvieron más anormalidades electroencefalográficas, pero también mejoraron la magnitud de su actividad paroxística con el tratamiento. Este aspecto debe destacarse ya que existen otros estudios prospectivos en los que, a pesar de un seguimiento terapéutico (con politerapia en la mayoría de los casos), los electroencefalogramas permanecieron iguales a como se estaban antes del tratamiento antiepiléptico (Holmes, Dodrill, Wilkus, Ojemann y Ojemann, 1998).

Lo anterior habla a favor de la importancia de haber realizado el conteo de los paroxismos ya que contribuyó a evidenciar la disminución significativa de la actividad paroxística en toda la muestra pues, de otro modo, hubiera sido más difícil detectar la presencia de disminuciones significativas en las variables del EEG de aquellos niños con poca actividad paroxística.

Los cambios observados en la actividad paroxística pudieran guardar relación con la mejoría observada en algunas variables cognitivas ya que diversos autores han planteado, como puede apreciarse en el marco teórico de este trabajo, una asociación entre la actividad paroxística epiléptica y trastornos cognitivos de diferente naturaleza.

En el caso de la prueba WISC-R, llamó la atención el aumento significativo de los coeficientes de inteligencia. Antes del tratamiento el CI total de la muestra estaba sólo cercano a la normalidad (89.56) lo cual pudo estar influido porque el CI verbal del grupo

se ubicó en la categoría de normal bajo (80-90). Al término de los seis meses del tratamiento, los tres coeficientes evaluados se encontraron en el rango de 90-100 puntos que se considera como el normal promedio.

El incremento del CI verbal se debió a los cambios significativos ocurridos en las subescalas verbales de información ($p=0.02$), semejanzas ($p=0.02$), vocabulario ($p=0.01$), y comprensión ($p=0.05$) después del tratamiento con valproato semisódico (Tabla 4). La mejoría en estas escalas, después del tratamiento antiepiléptico, podría representar un efecto benéfico sobre la capacidad del niño para evocar la información previamente almacenada en la memoria a largo plazo.

No hay que descartar la opción de que, al igual que en el modelo de Aldenkamp y Arends (2004a), la mejoría de estas funciones estables (información, semejanzas, vocabulario y comprensión) se relacione con las características de la enfermedad, lo cual tenga que ver con la supresión de aquellos síntomas (modificados con el tratamiento) que impiden al individuo relacionarse de una mejor manera con su contexto y resolver problemas que requieren de conocimientos previos.

En el caso de las subescalas de información, vocabulario y comprensión resulta importante tomar en cuenta que estas subescalas se encuentran estrechamente relacionadas, ya que requieren de conocimientos almacenados en la memoria a largo plazo, específicamente en la memoria semántica. Todas estas subescalas forman parte de la *inteligencia cristalizada*, según la teoría de Horn y Catell (1966,1967), que refleja la solución de problemas y el aprendizaje de hechos que dependen de la escolaridad formal y la cultura (Kaufman, 1997).

En este sentido es importante recordar que de acuerdo a la entrevista clínica exploratoria que se aplicó a los padres de los niños de la muestra de esta investigación, se detectó que una buena parte de ellos pertenecían a familias de muy bajos recursos económicos, lo cual posiblemente explique el por qué aunque estas subescalas se modificaron, sus puntuaciones no estuvieron por arriba de la normalidad (10 o más en

la escala de Wechsler). Sherman, Slick y Eyrl (2006) demostraron el efecto de la calidad de vida empobrecida de los niños con epilepsia sobre diferentes funciones cognitivas.

Por su lado, la subescala de semejanzas se ve menos afectada por experiencias sociales y escolares, y no depende de las habilidades académicas (Lezak, 1995). La media de esta subescala se encontraba muy cerca de la normalidad (9.77) antes del tratamiento y fue la única de la escala verbal que alcanzó valores normales (12.77) después del mismo (Tabla 4). Esto posiblemente se encuentre vinculado con un mejor manejo de conceptos verbales, un pensamiento lógico adecuado y una mejor capacidad de categorización.

En lo que respecta a las subescalas de aritmética y retención de dígitos, que se caracterizan por un mayor grado de complejidad, se puede señalar que ambas involucran a la atención y a la memoria inmediata auditiva. El hecho de que ninguna de las dos mostrara cambios significativos con el tratamiento antiepiléptico permite sugerir que las alteraciones en la atención presentes en estos niños quizás requiera de un mayor tiempo de tratamiento para que se pueda observar una mejoría. Es conveniente recordar que otros autores (Aldenkamp et al., 2004; Siebelink et. al., 1988) han referido problemas en la aritmética en niños epilépticos.

Con relación a la escala ejecutiva aparecieron cambios significativos en las subescalas de figuras incompletas ($p=0.04$), diseño con cubos ($p=0.02$), ordenación de dibujos ($p=0.04$) y laberintos ($p=0.02$) (Tabla 4). Estos resultados sugieren la existencia de una mejoría en la percepción visual de estímulos con significado, una mejor capacidad de análisis y síntesis y un mejor reconocimiento e identificación visual que requieren de información en la memoria a largo plazo, lo cual coincide con la mejoría en el área verbal. Sin embargo, a diferencia de la escala verbal, las capacidades de estas subescalas se engloban en el concepto de *inteligencia fluida* de Horn (1966) que se refiere a la capacidad para resolver problemas nuevos sin la influencia de la cultura ni la escolaridad (Kaufman, 1997).

Los valores de las subescalas de claves y composición de objetos de la fase previa al tratamiento se mantuvieron igual después de éste. La ausencia de cambios significativos en las mismas quizás pueda deberse, al menos en parte, a que las fallas en la coordinación visomotora en los niños con epilepsia parcial criptogénica persisten a pesar del tratamiento antiepiléptico y, aunque dentro de los factores adversos del medicamento no se encuentra este aspecto, valdría la pena cuestionarse si juega algún papel en dicho resultado. A su vez, la subescala de claves requiere de atención, lo cual coincide con lo señalado anteriormente sobre la ausencia de cambios significativos en las subescalas de aritmética y retención de dígitos.

Por otra parte, aunque la prueba de laberintos no se considera para la promediación del CI ejecutivo, resultó ser la puntuación normalizada con valores más elevados en ambas fases de aplicación. Cabe mencionar que esta subescala funciona como una medida que incluye la capacidad espacial, de planeación y de razonamiento no verbal en el niño y quizás en la enfermedad no repercutió en dichas funciones. Sin embargo, es prudente tomar en cuenta la crítica que Kaufman (1997) realiza con respecto a esta subescala, ya que para él no aporta mucho más que cualquier juego de laberintos que se encuentra en un libro infantil. Este aspecto quizás se vincule con algún factor motivacional que propicie un mejor desempeño en los niños a pesar de la presión de tiempo que conlleva la prueba.

Al revisar el análisis de los datos del WISC-R debe destacarse que las funciones cognitivas que evalúan tanto la escala verbal como la ejecutiva se encuentran interactuando unas con otras y no pueden excluirse los efectos que tengan entre ellas, es por eso que hay que tomar en cuenta que el funcionamiento intelectual en realidad fue evaluado integralmente y le confiere valor a la mejoría en el CI total notada en los pacientes de la muestra.

Otra alternativa de evaluación de los resultados del WISC-R es el análisis cualitativo desarrollado por Kaufman (1997) que permite observar las fluctuaciones de

las puntuaciones normalizadas en las diferentes subescalas. Este autor define la presencia de “fortalezas” y “debilidades” dependiendo de la magnitud de la desviación de las puntuaciones de cada subescala respecto al promedio obtenido por los sujetos en las subescalas verbales y ejecutivas de forma independiente.

En el grupo de niños epilépticos evaluados en esta investigación se encontraron únicamente “fortalezas” y estas correspondieron a la subescala de semejanzas de la escala verbal y a la subescala de laberintos de la escala ejecutiva, lo cual coincide con lo mostrado por el análisis estadístico de que “semejanzas” fue la única subescala que normalizó sus valores después del tratamiento en la escala verbal, mientras que “laberintos” fue la única subescala ejecutiva que obtuvo una puntuación normal en la fases previa y posterior al tratamiento antiepiléptico.

Otro aspecto de interés del análisis de Kaufman (1997) es la interpretación de lo que él denomina factor de distractibilidad. Para este autor, las puntuaciones muy bajas en las subescalas de aritmética, retención de dígitos y claves pudieran ser reflejo de una conducta de distractibilidad. Como puede notarse en la Tabla 4, los niños de la muestra no mostraron cambios significativos con el Epival en estas subescalas y todas tuvieron valores por debajo de la norma aún con el tratamiento. Este resultado es sugestivo de que los mismos pudieran tener incrementada su distractibilidad y coincide con lo observado en la prueba TOVA en cuanto a que la mayoría de los niños tuvo valores anormales en las omisiones, tanto en la modalidad visual como en la auditiva, a través de la calificación automática de esta prueba después del tratamiento.

La ausencia de cambios significativos en los porcentajes de omisiones, en la modalidad auditiva (Tabla 7) coincide con el estudio realizado por Williams et al. (2001) en el cual las habilidades de atención auditiva se encontraban afectadas en niños con epilepsia parcial criptogénica con bajo rendimiento académico. Por su lado, el tiempo de reacción a pesar de que no mostró cambios significativos después del tratamiento antiepiléptico, en ambas modalidades de aplicación (visual y auditiva), tuvo puntuaciones normales tanto en la fase previa al tratamiento como después del mismo.

En contraste, el tiempo de respuesta en la BTL se consideró anormal en 7 de las subtareas evaluadas en la fase previa al tratamiento (rimas, nominación de figuras, percepción simple, palabras regulares, palabras excepcionales, pseudopalabras y aliteraciones), de las cuales sólo en 3 de ellas se normalizaron las puntuaciones después del tratamiento antiepiléptico (nominación de figuras y percepción simple) (Tabla 5). El cambio hacia la normalización observado en la subtarea de percepción simple fue estadísticamente significativo ($P=0.04$) pero no lo fueron los cambios en rimas y nominación de figuras. Además, existió otro cambio significativo ($P=0.04$) en la subtarea de percepción simple RV cuyas puntuaciones fueron normales tanto antes como después del tratamiento antiepiléptico.

El resultado anterior coincide en los cambios significativos encontrados en los errores de ejecución de las mismas subtareas (percepción simple ($P=0.03$) y percepción simple RV ($P=0.04$)). Sin embargo, 6 de las subtareas que se encontraban con errores de ejecución anormales en el pre-tratamiento pasaron a la normalidad después del mismo (rimas, nominación de figuras, percepción simple, percepción compleja, percepción simple RV y percepción compleja RV) (Tabla 5).

Desde 1975, Lyle y Goyen, encontraron que los niños con trastornos de la lectura llevan a cabo la discriminación perceptual, bajo la condición de exposición breve a los estímulos, de forma más lenta que los niños normales. Por su parte, O'Neill y Stanley (1976) hallaron que los malos lectores requieren separaciones más largas entre el estímulo y el enmascaramiento del mismo para poder identificarlo correctamente.

Por tanto, es posible concluir que los tiempos de respuesta y errores de ejecución de la tarea de percepción de rasgos evidencian una lentitud en el procesamiento de la información por el sistema visual en la fase previa al tratamiento antiepiléptico, que se normaliza después del mismo. En la presente investigación se corroboraron las deficiencias en la lectura en los niños epilépticos mencionadas en la literatura (Aldenkamp et al., 2004; Siebelink et al. 1988).

De acuerdo a los resultados de Morgade, Pérez, Alvarez y Días (2006), en la mayoría de los niños con trastorno de aprendizaje evaluados en su investigación, la actividad paroxística se asoció con errores de ejecución y tiempos de respuesta en las tareas de categorización semántica y fonológica. En el presente estudio, también existieron anomalías en estas subtareas en la fase previa al tratamiento antiepiléptico, sin embargo, aunque existió una disminución en las mismas (obteniendo puntuaciones normales en tiempos de respuesta y errores de ejecución), esta diferencia no fue significativa.

En la prueba TOVA la variable de falsas alarmas fue la única que mostró diferencias significativas después del tratamiento antiepiléptico en ambas modalidades de aplicación (visual y auditiva). No obstante, cabe recordar que las calificaciones de los niños, obtenidas de manera automática, permanecieron anormales en falsas alarmas y omisiones aún después del tratamiento antiepiléptico: el 77.8% de los niños tuvo anomalías en la primera y el 88.9% en la segunda (Tabla 8).

De lo anterior se pudiera deducir que la disminución significativa en las falsas alarmas, si bien es sugestivo de cierta mejoría en la impulsividad presente en estos niños, no descarta la persistencia de problemas de atención en la muestra y refuerza lo señalado en el análisis de las subescalas de aritmética, retención de dígitos y claves del WISC-R.

Se considera importante comentar que de acuerdo a Holmes y Lenck-Santini (2006) las habilidades cognitivas de pacientes con encefalopatías epilépticas raramente mejorarán a menos de que exista una mejoría simultánea en sus electroencefalogramas. En este sentido, mediante la presente investigación fue posible observar que al disminuir la actividad paroxística epiléptica existió también una mejoría de algunas de las alteraciones cognitivas que se presentaron en la fase previa al tratamiento.

De igual forma, los resultados apoyan lo descrito por Aldenkamp y Arends (2004a) y Reijs et al. (2006) en cuanto a la relevancia clínica de la detección temprana de los efectos sobre la cognición de las descargas epileptiformes en el EEG y su tratamiento subsecuente ya que, de acuerdo a estos autores, se podría prevenir el impacto definitivo sobre el desarrollo de los niños con epilepsia parcial criptogénica.

En la revisión de la literatura que realizan Aldenkamp y Arends (2004b) sobre esta problemática se enfatizó sobre la necesidad de una conciencia clínica para la detección temprana y la investigación longitudinal y prospectiva que provea de respuestas a las preguntas de cuándo y cómo las descargas epileptiformes que no son parte de una crisis necesitan ser tratadas.

Por tanto, el presente estudio también confirmó que los niños con epilepsia tienen el riesgo de un desempeño académico por debajo del que presentan los niños de su edad, por lo que un buen apego terapéutico y la administración de un fármaco adecuado son esenciales para que este aspecto no entorpezca su desarrollo. Otras investigaciones (Williams et al., 2001) sugieren, además, que esta deficiencia en el rendimiento se encuentra afectada también por la baja autoestima, inatención, ineficiencia en memoria y el estatus socioeconómico empobrecido.

Por último, aunque el tamaño de la muestra no nos permitió realizar una comparación adecuada entre la topografía de la actividad paroxística y las alteraciones cognitivas, existe la posibilidad de que las deficiencias encontradas en los aspectos relacionados con el lenguaje y la memoria auditiva se asocien con la presencia de descargas en el lóbulo temporal en más de la mitad de los niños de la muestra. Al respecto, Jovic-Jakubi y Jovic (2006) demostraron que el desempeño de la memoria en pacientes con epilepsia parcial del lóbulo temporal fue peor que la de los pacientes con un foco extratemporal.

XI. CONCLUSIONES

1. La magnitud de la actividad paroxística epiléptica disminuyó significativamente al término de seis meses de tratamiento con valproato semisódico.
2. Las mejorías cognitivas observadas en las diferentes evaluaciones psicológicas, después de 6 meses de tratamiento con valproato semisódico, aparecieron en las tareas relacionadas con el sistema visual, sobre todo en los aspectos perceptuales, memoria visual de largo plazo y errores asociados a la impulsividad.
3. La ausencia de cambios significativos en algunos aspectos cognitivos, particularmente aquellos relacionados con la memoria a corto plazo y la atención, pudiera deberse al corto periodo de evaluación (6 meses).
4. No es posible generalizar los resultados obtenidos en este trabajo; sin embargo, los mismos permitieron conocer el efecto benéfico del tratamiento antiepiléptico sobre algunas alteraciones cognitivas pero no sobre otras, por lo que se considera conveniente continuar este tipo de investigación con una muestra mayor y añadir otra evaluación un año después de iniciado dicho tratamiento.

XIII. INDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Sistema Internacional 10-20.	18
Figura 2. Grafoelementos que se presentan con frecuencia en el EEG durante las descargas paroxísticas epileptiformes.	20
Figura 3. Segmento de un registro electroencefalográfico con actividad epileptiforme (complejos punta-onda) característica de las crisis de ausencia generalizada.	21
Figura 4. Segmento de un registro electroencefalográfico con actividad epileptiforme (punta-onda lenta, onda aguda-onda lenta y ondas agudas), que fue realizado a una niña de 7 años con epilepsia parcial.	22
Figura 5. Porcentajes de síndromes epilépticos en algunas cohortes de niños.	31
Figura 6. Esquema de los estímulos de la prueba TOVA visual.	41
Figura 7. Porcentajes de pacientes con descargas en los diferentes lóbulos cerebrales.	44
Figura 8. Porcentajes de pacientes con crisis parciales simples y complejas.	45
Figura 9. Cambios observados en los promedios de las puntuaciones normalizadas de los coeficientes (CI verbal, ejecutivo y total) después del tratamiento con valproato semisódico.	46
Figura 10. Cambios observados en las puntuaciones normalizadas de las subescalas verbales después del tratamiento antiepiléptico.	48
Figura 11. Cambios encontrados en las puntuaciones normalizadas de las subescalas ejecutivas después del tratamiento con Epival.	48
Figura 12. Cambios encontrados en los puntajes Z del tiempo de respuesta, antes y después del tratamiento con Epival, en las diferentes subtareas de la BTL	50
Figura 13. Disminuciones significativas presentes en los percentiles de las subtareas de la BTL.	52
Tabla 1. Clasificación Internacional de las epilepsias y de los síndromes epilépticos según la ILAE (1989) Efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos sobre la cognición y conducta.	8
Tabla 2. Efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos sobre la cognición y conducta	29
Tabla 3. Diferencias significativas encontradas, mediante la prueba de Permutaciones, entre las variables de la actividad paroxística epiléptica, antes y después del tratamiento con valproato semisódico.	45
Tabla 4. Diferencias significativas observadas, mediante la prueba de Permutaciones, entre los coeficientes intelectuales, antes y después del tratamiento antiepiléptico.	46
Tabla 5. Diferencias significativas encontradas, mediante la prueba de Permutaciones, entre las puntuaciones de las subescalas del WISC-R, antes y después del tratamiento.	47
Tabla 6. Comparación de los valores Z de los tiempos de respuesta correspondientes a las subescalas de la BTL, antes y después del tratamiento antiepiléptico, mediante la prueba de Permutaciones.	49
Tabla 7. Comparación de los errores de ejecución, en percentiles, de las subescalas de la BTL, antes y después del tratamiento antiepiléptico, mediante la prueba de Permutaciones.	
Tabla 8. Diferencias significativas observadas, mediante la prueba de Permutaciones, entre los valores de las variables de la prueba TOVA (visual y auditivo), antes y después del tratamiento antiepiléptico.	53
Tabla 9. Porcentaje de anomalías encontradas en las variables de la prueba TOVA según la calificación automática de la misma después del tratamiento antiepiléptico.	53

XIV. ANEXO



INSTITUTO DE NEUROBIOLÓGÍA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN NEURODESARROLLO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL NIÑO Y LA MUJER



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN: “ELECTROENCEFALOGRAMA Y TRASTORNOS COGNITIVOS EN NIÑOS CON EPILEPSIA PARCIAL CRIPTOGÉNICA”

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ padre/madre del
niño(a) _____ de _____ años de edad autorizo su ingreso a este
proyecto de investigación.

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido información suficiente sobre el estudio.
Mi hijo ha dado consentimiento del estudio.

He hablado con _____ como médico tratante y participante del
proyecto.

Comprendo que la participación de mi hijo es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1. cuando así lo quiera
2. sin tener que dar explicaciones
3. sin que esto repercuta en sus cuidados médicos
4. con hoja expresa de envío a un área de seguimiento médico en el Sector Salud del Estado de Querétaro, servicio de Neurología Pediátrica, para continuar su atención médica una vez que haya decidido su retiro voluntario y que yo lo notifique de esta manera.

Presto libremente mi conformidad para la participación de mi hijo(a) en el ensayo.

Fecha: _____

Lugar: _____

Firma del padre o madre del participante _____

INFORMACIÓN PARA EL PADRE Y/O MADRE DEL POSIBLE PARTICIPANTE EN EL PROYECTO.

El propósito de que usted lea este documento es proporcionarle la información suficiente con relación al proyecto de Investigación “ELECTROENCEFALOGRAMA Y TRASTORNOS COGNITIVOS EN NIÑOS CON EPILEPSIA PARCIAL CRIPTOGÉNICA”

1. Este proyecto tiene como **objetivo** contribuir al conocimiento de los efectos de la epilepsia sobre los procesos mentales y el aprendizaje en niños con ataques en donde no se demuestran lesiones cerebrales mediante un estudio de imagen por resonancia magnética. Este tipo de epilepsia se denomina “epilepsia no sintomática”. También interesa saber cómo se modifican estos efectos después de la administración del tratamiento con el medicamento.
2. Para poder llevar a cabo este proyecto se requiere utilizar una **metodología**, es decir, seguir ciertos pasos establecidos en Investigación clínica. El primer paso será la realización de un electroencefalograma (EEG) gratuito al niño (a) en el cual se sospeche la presencia de epilepsia no sintomática, a través de una evaluación neuropediátrica y no haya recibido nunca tratamiento con antiepilépticos. El paciente será enviado por el neuropediatra a la Unidad de Neurodesarrollo, del Instituto de Neurobiología (INB) de la UNAM (Campus Juriquilla) para el registro del EEG. Si se comprueba la existencia de actividad epiléptica en el EEG del paciente, se necesitará de un estudio de imagen que corrobore el tipo de epilepsia y el posible origen de la misma. Si el paciente no cuenta con el estudio se le indicará entonces un estudio de imagen por resonancia magnética (IRM) que se realizará en la Unidad de Resonancia Magnética del INB.
3. Si mediante el estudio de IRM se comprueba el diagnóstico de epilepsia no sintomática, el paciente continuará con los restantes pasos del proyecto; **en caso contrario**, será reenviado a su médico tratante en el Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer (HENM, SESEQ) para que continúe su atención médica en el servicio de Neuropediatría del HENM.
4. Se proseguirá con la determinación del coeficiente intelectual del paciente, el cual deberá ser mayor o igual a 80; **en caso contrario**, el paciente no continuará en el protocolo debido a que los casos con estas características modifican la interpretación de las restantes pruebas neuropsicológicas.
5. Posteriormente, el paciente será evaluado con dos baterías neuropsicológicas (Prueba de Variables de la Atención y Batería de Trastornos de la Lectura) que se ejecutan mediante computadoras y tienen la finalidad de conocer las alteraciones cognitivas que presenta el paciente.
6. Todos los pacientes que ingresen al proyecto serán atendidos por una de las dos neuropediatras participantes en el proyecto (EPK, EVS).
7. Una vez concluidas las pruebas neuropsicológicas, el paciente será remitido a su médico tratante quien le indicará tratamiento. El médico le realizará un estudio de sangre para determinar los niveles del medicamento, así como para evaluar la función del hígado y vigilar algunas características de su sangre (sus células y sus plaquetas, etc.) Esto se realiza porque en algunos pacientes con los medicamentos pueden llegar a presentarse problemas en el hígado o en la sangre. Estos estudios se repetirán en el transcurso del tratamiento (a los 3 y a los 6 meses).
8. Cuando el paciente se encuentre en la fase de tratamiento, puede llegar a presentar **efectos adversos del medicamento**, es decir, algunas reacciones que no son esperadas.

Tales efectos no necesariamente se presentan en todos los pacientes pero, si aparecieran, deberán tener atención médica. Para evitar y controlar estos efectos, el medicamento que reciba el paciente será introducido muy gradualmente, en un plazo de 2 a 3 semanas, bajo estricta supervisión médica. Algunos de los efectos adversos pueden ser temblor y sueño, deseos de vomitar o vómitos, disminución del apetito, pueden haber algunos problemas en el hígado o páncreas, disminución de las plaquetas en la sangre y caída del cabello. En cualquier caso, el paciente podrá reportar cualquier molestia directamente al encargado del proyecto para su valoración médica y, en caso necesario, podrá ser valorado en el servicio de Urgencias Pediátricas del HENM, donde sería atendido médicamente por uno de los neuropediatras responsables del proyecto.

9. Después de que transcurran 6 meses de tratamiento con el medicamento, se aplicarán nuevamente el EEG y todas las pruebas neuropsicológicas utilizadas al inicio. Aunque el proyecto se lleve a cabo durante este periodo el niño seguirá con su tratamiento y consulta regular hasta que el médico lo decida.
10. Todos los EEGs que se realicen en el INB, así como el estudio de IRM, concluirán con un reporte médico escrito que será entregado a los padres del paciente. También se entregará un reporte de la evaluación del CI. Los resultados de las tres baterías neuropsicológicas serán explicados en una sesión a los papás del paciente.
11. Es fundamental que el niño asista puntualmente a su cita para los diferentes estudios. Si tiene dudas sobre el día, hora y lugar del estudio puede comunicarse con las personas responsables del proyecto.
12. La participación del paciente en este proyecto es completamente voluntaria, es decir, podrá ingresar si así lo desea y retirarse en cualquier momento del mismo, continuando su atención médica en el servicio de Neuropediatría del HENM (SESEQ).
13. En este proyecto existen otras personas que están colaborando para su realización (técnicos y profesionistas relacionados con el área) y que en algún momento requerirán de conocer datos obtenidos del paciente. Estas personas ofrecen un compromiso profesional de **confidencialidad** acerca de dichos datos. Si el paciente o los papás del mismo lo desean podrán obtener una relación de los nombres de estas personas.
14. El registro y la interpretación de los electroencefalogramas así como la aplicación y evaluación de las pruebas neuropsicológicas, serán realizadas por personas con la calificación profesional requerida y las mismas serán cubiertas por el proyecto, es decir, no tendrán costo alguno para el paciente. El resto de los gastos médicos derivados de la enfermedad del paciente será cubierto por los padres o tutores del mismo teniendo en cuenta los costos de atención del Sector Salud para la población abierta (personas que no tengan IMSS, ISSSTE u otro servicio de salud social).
15. El proyecto está bajo la responsabilidad de la Licenciada en Psicología Inna Lizeth García Velasco y de la Dra. Josefina Ricardo Garcell quienes podrán informar y contestar las dudas relacionadas con el mismo. Podrá contactarse en los teléfonos: 1926107 (Lunes a Viernes 9:30 a 17:30 hs) y en cualquier horario al 044 442 3233349. Los aspectos médicos que pudieran presentarse durante el tratamiento podrán ser tratados con las neuropediatras a cargo de los pacientes que ingresen al proyecto: Dra. Eneida Porrás-Kattz (Tel: 2919200 ext 2021 de 15 a 22 hs de lunes a viernes) o con la Dra Elizabeth Valencia Solís (Tel: 2919200 ext 2012 de 7 a 13 hs de lunes a viernes). En caso de requerir servicio de Urgencias de Pediatría se podrá acudir a HENM SESEQ.

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Aarts JH, Binnie CD, Smit AM y Wilkins AJ. 1984. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain*. **107 (Pt 1)**, 293-308.
2. Aguayo G, Alonso C, Alva E, Barroso N, Ceja H, Cornelio J, Chanona J y Dávila G. 2005. *Consenso Nacional sobre nuevos tratamientos en el manejo de la epilepsia*. Oaxaca, México.
3. Ahmed SN. 2005. Epileptic seizures and epilepsy. *Epilepsia*. **46 Suppl 10**, 1700-1701.
4. Aldenkamp A y Arends J. 2004a. The relative influence of epileptic EEG discharges, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function. *Epilepsy*. **45**, 54-63.
5. Aldenkamp AP y Arends J. 2004b. Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: is the concept of "transient cognitive impairment" still valid? *Epilepsy Behav*. **5 Suppl 1**, 25-34.
6. Aldenkamp AP, Arends J, Verspeek S y Berting M. 2004. The cognitive impact of epileptiform EEG-discharges; relationship with type of cognitive task. *Child Neuropsychol*. **10 Suppl 4**, 297-305.
7. Aldenkamp AP, Beitler J, Arends J, Van der Linden I y Diepman L. 2005. Acute effects of subclinical epileptiform EEG discharges on cognitive activation. *Funct Neurol*. **20**, 23-28.
8. Aminoff M. 1992. Electroencephalography: General Principles and Clinical Applications. En Aminoff M (editores). *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. (pp. 41-91).
9. Auclair L, Isabelle J, Olivier D, David L y Eric S. 2005. Deficit of preparatory attention in children with frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. **43**, 1701-1712.
10. Avanzini G. 2003. Of cabbages and kings: some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts. *Epilepsia*. **44**, 12-13.
11. Beghi E, Berg A, Carpio A, Forsgren L, Hersdorffer DC, Hauser WA, Malmgren K, Shinnar S, Temkin N, Thurman D, Tomson T. 2005. Comment on epileptic seizures and epilepsy : definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. **46**, 1698 -1699.

12. Beghi E, Frigeni B, De Compadri M, Garatini P, Livio A. 2005. Review of the Costs of Managing Childhood Epilepsy. *Pharmacoeconomics*. **23 Suppl 1**, 27-45.
13. Berg AT y Blackstone NW. 2003. Of cabbages and kings: perspectives on classification from the field of systematics. *Epilepsia*. **44**, 8-12.
14. Berger H. 1929. Uber das Elektrenkephalogram des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. **87**, 527. Citado por Brazier M. 1992.
15. Binnie CD. 2003a. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justifiable to treat the EEG? *Lancet Neurol*. **2**, 725-730.
16. Binnie CD y Stefan H. 2003. The EEG in epilepsy. En C.D. Binnie, R. Cooper, F. Mauguière, J.W. Osselton P.F. Brior, B.M. Tedman (editores). *EEG, Paediatric Neurophysiology, Special Techniques and Applications. Clinical Neurophysiology*. Volumen 2, (pp.268-303).
17. Binnie CD. 2003b. Activation procedures. En C.D. Binnie, R. Cooper, F. Mauguière, J.W. Osselton P.F. Brior, B.M. Tedman (editores). *EEG, Paediatric Neurophysiology, Special Techniques and Applications. Clinical Neurophysiology*. Volumen 2, (pp.217-233).
18. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, Boas WVE y Engel J. 2001. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. **42**, 1212-1218.
19. Bortz JJ. 2003. Neuropsychiatric and memory issues in epilepsy. *Mayo Clin Proc*. **78**, 781-787.
20. Bowery NG. 1993. GABA_B receptor pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. **33**, 109-147.
21. Brazier M. 1992. The emergence of electrophysiology as an aid to neurology. En Aminoff M. (editor). *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. (pp. 1-16)
22. Cabo de la Vega C, Villanueva Hernández P y Prieto-Martín A. 2006. Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas. *Rev Neurol*. **42 Suppl 3**, 159-168.
23. Calcagnotto ME, Paredes MF, Tihan T, Barbaro NM y Baraban SC. 2005. Dysfunction of synaptic inhibition in epilepsy associated with cortical dysplasia. *J Neurosci*, **25**, 9649-9657.
24. Campbell AM y Holmes O. 1984. Bicuculline epileptogenesis in the rat. *Brain Res*. **323**, 239-243.

25. Campos-Castello J y Campos-Soler S. 2004. Neuropsychology and epilepsy. *Rev Neurol.* **39**, 166-177.
26. Campos-Castello J. 2006. Neuropsicología de la epilepsia: qué factores están implicados. *Rev Neurol.* **43 Suppl 1**, S59-70.
27. Caplan R, Sagun J, Siddarth P, Gurbani S, Koh S, Gowrinathan R y Sankar R. 2005. Social competence in pediatric epilepsy: insights into underlying mechanisms. *Epilepsy Behav.* **6**, 218-228.
28. Caraballo R y Fejerman N. 2006. Aetiologies of epilepsies. En Panayiotopoulos CP (editor). *A practical guide to childhood epilepsies*. Vol. 1 (pp.27-32).
29. Celebisoy N, Kisabay A, Gokcay F y Gokcay A. 2005. Evaluating cognitive functions with visual and auditory number assays and P300 in children with epilepsy. *Brain Dev.* **27**, 253-258.
30. Chabot RJ, di Michele E, Prichep I y John ER. 2001. The clinical role of computerized EEG in the evaluation and treatment of learning and attention disorders in children and adolescents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* **13 Suppl 2**, 171-186.
31. Cooper y MacGillivray. 2003. Historical introduction. En Binnie CD, Cooper R, Mauguière F, Osselton JW, Brior PF, Tedman BM (editores). *EEG, Paediatric Neurophysiology, Special Techniques and Applications. Clinical Neurophysiology*. Volumen 2, (pp.3-6).
32. Cossart R, Bernard C y Ben-Ari Y. 2005. Multiple facets of GABAergic neurons and synapses: multiple fates of GABA signalling in epilepsies. *Trends Neurosci.* **28 Suppl 2**, 108-115.
33. Dornald, 1992. *Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina*. Vol 1. (pp.417). McGraw Hill Interamericana.
34. Elger C, Helmstaedter C y Kurthen M. 2004. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet.* **3**, 663-672.
35. Engel J Jr. 1998. Classifications of the International League Against Epilepsy: time for reappraisal. *Epilepsia.* **39**, 1014-1017.
36. Engel J Jr. 2001. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia.* **42**, 796-803.
37. Engel J Jr. 2006. ILAE classification of epilepsy syndromes. *Epilepsy Res.* **70 Suppl 1**, 5-10.

38. Fernández-Harmony T y González-Garrido A. 2001. EEG y Cognición. En Alcaraz V y Gumá E editores. *Texto de Neurociencias Cognitivas*. (pp. 351-359). México: Manual Moderno.
39. Fisher RS. 1989. Animal models of the epilepsies. *Brain Res Rev.* **14**, 245-278.
40. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P y Engel J, Jr. 2005. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* **46**, 470-472.
41. Friedman MJ y Sharieff GQ. 2006. Seizures in children. *Pediatr Clin N Am.* **53**, 257-277.
42. Fuentes-Santamaría V, Cantos R, Alvarado JC, García-Atares N y López DE. 2005. Morphologic and neurochemical abnormalities in the auditory brain-stem of the genetically epilepsy-prone hamster (GPG/Vall). *Epilepsia.* **46**, 1027-1045.
43. Furtinger S, Bettler B, Czech T y Baumgartner C. 2003. Increased expression of gamma-aminobutyric acid type B receptors in the hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett.* **352**, 141-145.
44. Galindo Morales J. 2005. Antiepilepticos. En J. Galindo Morales *Diccionario de especialidades del Sistema Nervioso Central*. (pp. 361). México: Ediciones Thomson PLM. 5ª edición.
45. Galán L, Biscay R, Rodríguez JL, Pérez-Abalo MC y Rodríguez R. 1997. Testing topographic differences between event related potentials by using nonparametric combinations of permutation test. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **102**, 240-47.
46. Garamendi Ruíz I y Forcadas Berdusán M. 2005. Condicionamiento laboral, social y legal de las personas con epilepsia. En Alvarez-Mon Soto M. *Protocolos clínicos Medicina. Enfermedades del sistema nervioso*. (pp.75-82). México: editorial Doyma.
47. Giagante B, Oddo S, Solís P, Melcon C, Silva W, Consalvo D, D'Alessio L, Centurión E, Saidón P, Salgado P y Kochen S. 2005. *Localising and lateralising value of language manifestations during partial seizures*. En 26th International Epilepsy Congress, Vol. 46, pp. 304-305. Epilepsia, Paris, France.
48. Gómez-Alonso J, Andrade C y Koukoulis A. 2005. On the definition of epileptic seizures and epilepsy. *Epilepsia.* **46 Suppl 10**, 1699-1700.
49. Gómez-Alonso J y Giraldez BG. 2007. Epilepsy: a new definition for an old disease. *Rev Neurol.* **45 Suppl 2**, 126-127.

50. Greenberg L, Kindschi RN y Corman C. 2000. Test of Variables Of Attention, Continuous Performance Test. *Clinical Guide*. Sección 2. (pp. 24-114).
51. Goddard GV, McIntyre DC y Leech CK. 1969. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol*. **25**, 295-330.
52. Guerrini R. 2006. Epilepsy in children. *Lancet*. **367**, 499-524.
53. Gullledge AT y Stuart GJ. 2003. Excitatory actions of GABA in the cortex. *Neuron*. **37**, 299-309.
54. Hart YM, Sander JW, Johnson AL y Shorvon SD. 1990. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet*. **336**, 1271-1274.
55. Holmes MD, Dodrill CB, Wilkus RJ, Ojemann LM, Ojemann GA. 1998. Is partial epilepsy progressive? Ten-year follow up of EEG and Neuropsychological change in adults with partial seizures. *Epilepsia* **39**, 1189-1193.
56. Holmes GL y Lenck-Santini PP. 2006. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy Behav*. **8 Suppl 3**, 504-515.
57. ILAE. 1981. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposed revisions of clinical and electroencefalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*. **22**, 489-501.
58. ILAE. 1989. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. **30**, 389-399.
59. Jallon P. 2006. Epidemiology of childhood epilepsies. En Panayiotopoulos CP (editor). *A practical guide to childhood epilepsies*. Vol. 1 (pp. 17-20).
60. Jasper HH. 1958. The ten-twenty electrode system of the International Federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. **106**, 259-261. Citado por Fernández-Harmony T y González-Garrido A. 2001.
61. Jokeit H y Ebner A. 1999. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **67**, 44-50.
62. Jokeit H y Schacher M. 2004. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy Behav*. **5 Suppl 1**, 14-20.
63. Jovic-Jakubi B y Jovic NJ 2006. Verbal memory impairment in children with focal epilepsy. *Epilepsy Behav*. **9**, 432-439.

64. Karachristianou S, Bostantjopoulou S, Katsarou Z y Kazis A. 2004. Neuropsychological EEG activation in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Funct Neurol.* **19**, 185-189.
65. Kandel E, Schwartz J y Jessell T. 2001. Seizures and Epilepsy. *Principles of neural science*. Capítulo 46, (pp. 910-935). 4^a edición, Mc Graw Hill.
66. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L. 2005. Seizures and epilepsy. *Harrison's Manual of Medicine*. Capítulo 185, (pp. 875-885). 16th edición, Mc Graw Hill.
67. Kasper M. 2001. Stevens-Johnson Syndrome. *Clin J Oncol Nurse.* **5 Suppl 1**, 25-26.
68. Kaufman A. 1997. Capacidades que se miden con las subpruebas del WISC-III y el saber clínico que las rodea. En *Nuevas alternativas para la interpretación del WISC-III*. (pp.39-89). México. Editorial Manual Moderno.
69. Khalilov I, Holmes GL y Ben-Ari Y. 2003. In vitro formation of a secondary epileptogenic mirror focus by interhippocampal propagation of seizures. *Nat Neurosci.* **6**, 1079-1085.
70. Kolk A, Beilmann A, Tomberg T, Napa A y Talvik T. 2001. Neurocognitive development of children with congenital unilateral brain lesion and epilepsy. *Brain Dev.* **23**, 88-96.
71. Lezak M. 1995. A compendium of tests of assessment techniques *Neuropsychological Assessment*. (pp.239-286). Oxford University Press.
72. Lindgren S, Kihlgren M, Melin L, Croona C, Lundberg S y Eeg-Olofsson O. 2004. Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav.* **5**, 903-910.
73. Loring DW y Meador KJ. 2004. Cognitive side effects of antiepileptic drugs in children. *Neurology.* **62**, 872-877.
74. Lothman EW. 1993. The neurobiology of epileptiform discharges. *Am J EEG Technol.* **33**, 93-112.
75. Luders H, Najm I y Wyllie E. 2003. Reply to "Of cabbages and kings: some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts". *Epilepsia.* **44**, 6-8.
76. Lyle JG y Goyen JD 1975. Effect of speed of exposure and difficulty of discrimination on visual recognition of retarded readers. *J Abnorm Psychol.* **84**, 673-676.

77. Mandelbaum DE y Burack GD. 1997. The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioral functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* **39**, 731-735.
78. Mangano S, Fontana A y Cusumano L. 2005. Benign myoclonic epilepsy in infancy: neuropsychological and behavioural outcome. *Brain Dev.* **27**, 218-223.
79. Marco P, Sola RG, Pulido P, Alijarde MT, Sánchez A, Ramón y Cajal S y DeFelipe J. 1996. Inhibitory neurons in the human epileptogenic temporal neocortex. An immunocytochemical study. *Brain.* **119**, 1327-1347.
80. Matsumoto H y Ajmone-Marsan C. 1964. Cortical cellular phenomena in experimental epilepsy: interictal manifestations. *Exp Neurol.* **9**, 286-304.
81. McCormick DA y Contreras D. 2001. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Ann Rev Physiol.* **63**, 815-846.
82. McGeer EG, Olney JW y McGeer PL. 1978. The allosteric interaction between the glycine and strychnine binding sites. En *Kainic Acid as a Tool in Neurobiology*, Raven, New York.
83. Mischel PS, Nguyen LP y Vinters HV. Cerebral cortical dysplasia associated with pediatric epilepsy. Review of neuropathologic features and proposal for a grading system. *J Neuropathol Exp Neurol.* **54**, 137-153.
84. Mockenhaupt M, Messenheimer J, Tennis P y Schlingmann J. 2005. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology.* **64**, 1134-1138.
85. Morgade RM, Pérez MC, Alvarez A, Días L. 2006. Evaluación de los efectos de la actividad paroxística sobre el procesamiento cognitivo en niños no epilépticos con trastornos de la lectura. *Rev Mex Neuroci.* **7**, 536-544.
86. Morimoto K, Fahnstock M y Racine RJ. 2004. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: rewiring the brain. *Prog Neurobiol.* **73**, 1-60.
87. Niedermeyer E. 1998a. Historical aspects. En Niedermeyer E y Lopes da Silva F (editores). *Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields.* (pp.1-14). Lippincott Williams and Wilkins.
88. Niedermeyer E. 1998b. Abnormal EEG Patterns: Epileptic and Paroxysmal. En Niedermeyer E y Lopes da Silva F (editores). *Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields.* (pp.235-260). Lippincott Williams and Wilkins.
89. O'Neill G y Stanley G 1976. Visual Processing of straight lines in dyslexic and normal children. *Br J Educ Psychol.* **46**, 323-327

90. Ostrom KJ, Smeets-Schouten A, Kruitwagen CLJJ, Peters ACB, Jennekens-Schinkel A y DuSECh. 2003. Not only a matter of epilepsy: Early problems of cognition and behavior in children with "epilepsy only" - A prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics*. **112**, 1338-1344.
91. Ostrom KJ, van Teeseling H, Smeets-Schouten A, Peters ACB, Jennekens-Schinkel A y DuSECh. 2005. Three to four years after diagnosis: cognition and behaviour in children with 'epilepsy only'. A prospective, controlled study. *Brain*. **128**, 1546-1555.
92. Ottman R, Lee JH, Hauser WA y Risch N. 1998. Are generalized and localization-related epilepsies genetically distinct? *Arch Neurol*. **55 Suppl 3**, 339-344.
93. Pai MC y Tsai JJ. 2005. Is cognitive reserve applicable to epilepsy? The effect of educational level on the cognitive decline after onset of epilepsy. *Epilepsia*. **46 Suppl 1**, 7-10.
94. Panayiotopoulos CP. 2006. EEG in childhood epilepsies. En Panayiotopoulos CP (editor). *A practical guide to childhood epilepsies*. Vol. 1 (pp. 80-85).
95. Papavasiliou A, Mattheou D, Bazigou H, Kotsalis C y Paraskevoulakos E. 2005. Written language skills in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav*. **6**, 50-58.
96. Porras-Katz E, Harmony-Baillet T, Ricardo-Garcell J, Santiago-Rodríguez E, Avecilla-Ramírez G, Sánchez-Moreno L. 2005. EEG paroxistic activity in children with learning disabilities without epilepsy. *Epilepsia*. **46 Suppl 6**.
97. Porras E, Harmony T, Ricardo J, Santiago E, Fernández T, Avecilla G, Sánchez L, Valencia E. 2006. Antiepileptic treatment for children with learning disabilities without epilepsy but with epileptiform activity in the electroencephalogram. *Epilepsia*. **47 Suppl 3**.
98. Pressler RM, Robinson RO, Wilson GA y Binnie CD. 2005. Treatment of interictal epileptiform discharges can improve behavior in children with behavioral problems and epilepsy. *J Pediatr*. **146**, 112-117.
99. Prince DA. 1968. The depolarization shift in "epileptic" neurons. *Exp Neurol*. **21**, 467-485.
100. Ramos-Peek J. 2002. *Electroencefalograma en epilepsia. Sistema de Actualización Médica en Epilepsia*. (pp.77-87). México: Intersistemas editores. 1ª edición.

101. Reigosa Crespo V, Pérez Abalo MC, Mánzano Mier M, Antelo Cordoves JM. 1994. SAL: Sistema automatizado para explorar la lectura en escolares de habla hispana. *Rev Latina de Pensamiento y Lenguaje*. **2**, 141-159.
102. Reijs R, van Mil SG, van Hall MH, Arends JB, Weber JW, Renier WO, Aldenkamp AP. 2006. Cryptogenic localization-related epilepsy with childhood onset: The problem of definition and prognosis. *Epilepsy Behav*. **8**, 693-702.
103. Rodin EA, Schmaltz S y Twitty G. 1986. Intellectual functions of patients with childhood-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. **28**, 25-33.
104. Rubio-Donnadieu F. 1997. Aspectos generales y clasificación de la epilepsia. En A. Feria-Velazco, D. Martínez de Muñoz y F. Rubio-Donnadieu (Eds.), *Epilepsia. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. (pp. 1-24). México: Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
105. Ruíz A y Ruano L. 2006. Crisis epilépticas y no epilépticas. En Colin Piana R et al. *Urgencias neuropsiquiátricas*. Series del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. (pp. 101-109). México: Probiomed, 1ª edición.
106. Ruíz Torres A. 1995. *Diccionario de términos médicos*. (pp.208). Gulf Publishing Company.
107. Salas-Puig S. 2005. Farmacología del valproato sódico. *Emergencias*. **17**, 579-582.
108. Shneker BF y Fountain NB. 2003. Epilepsy. *Dis Mon*. **49**, 426-478.
109. Scantlebury M y Moshé S. 2006. Mechanisms of increased seizure susceptibility in children. En Panayiotopoulos CP (editor). *A practical guide to childhood epilepsies*. Vol. 1 (pp. 21-25).
110. Siebelink BM, Bakker DJ, Binnie CD, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. 1988. Psychological effects of subclinical epileptiform EEG discharges in children. II. General intelligence tests. *Epilepsy Res*. **2 Suppl 2**, 117-121.
111. Sherman EM, Slick DJ y Eyrl KL. 2006. Executive dysfunction is a significant predictor of poor quality of life in children with epilepsy. *Epilepsia*. **47**, 1936-1942.
112. Sloviter RS. 1991. Feedforward and feedback inhibition of hippocampal principal cell activity evoked by perforant path stimulation: GABA-mediated mechanisms that regulate excitability in vivo. *Hippocampus*. **1**, 31-40.
113. Vademécum Farmacéutico. 2004. Rezza (editores). (pp. 825).

114. Victor M y Ropper A. 2003. Epilepsia y otros trastornos convulsivos. *Adams y Victor Manual de Neurología*. (pp. 191-205). 7ª edición, McGraw Hill.
115. Wakamoto H, Hayashi M, Nagao H, Morimoto T y Kida K. 2004. Clinical investigation of genetic contributions to childhood-onset epilepsies and epileptic syndromes. *Brain Dev.* **26 Suppl 3**, 184-189.
116. Wechsler D, Gómez-Palacios M y Padilla ER, S. 1984. *Manual del WISC-R. Escala de inteligencia revisada para el nivel escolar*. México. El Manual Moderno.
117. Weller B. 1997. *Diccionario enciclopédico de ciencias de la salud*. (pp.198). McGraw Hill Interamericana.
118. Williams J, Phillips T, Griebel ML, Sharp GB, Lange B, Edgar T, Simpson P. 2001 Factors associated with academic achievement in children with controlled epilepsy. *Epilepsy Behav.* **2 Suppl 3**, 217-223
119. Wolf P. 2003. Of cabbages and kings: some considerations on classifications, diagnostic schemes, semiology, and concepts. *Epilepsia.* **44**, 1-4.
120. Wolff M, Weiskopf N, Serra E, Preissl H, Birbaumer N y Kraegeloh-Mann I. 2005. Benign partial epilepsy in childhood: Selective cognitive deficits are related to the location of focal spikes determined by combined EEG/MEG. *Epilepsia.* **46**, 1661-1667.
121. Yamamoto C. 1972. Intracellular study of seizure-like after discharges elicited in thin hippocampal sections in vitro. *Exp Neurol.* **35**, 154-164.