medigraphic Artemisa en línea

Artículo de revisión

# Deterioro cognitivo en la epilepsia

**Aguilar Fabré Liane,[1] Morgade Fonte Rosa María,[2]**
**Rodríguez Valdés René Francisco,[3] Alvarez Amador Alfredo[4]**

***RESUMEN***

***Introducción:*** *La infancia es la etapa donde alrededor de ¾ partes de los enfermos epilépticos empiezan a manifestar sus ataques, la mayoría de éstos llevan un estilo de vida normal. La prevalencia de los trastornos conductuales entre los niños epilépticos es 4.7 veces mayor que en los niños sanos.* ***Factores orgánicos:*** *La epilepsia produce deterioro cognitivo, el cual se incrementa si la misma se asocia a daño cerebral. En los sujetos epilépticos con lesión, el deterioro cognitivo está relacionado con la función fisiológica del sitio anatómico afectado.* ***Factores relacionados con la enfermedad:*** *Entre estos factores destacan por su importancia la etiología de la epilepsia, la edad de inicio de las crisis, la duración de la enfermedad, el tipo y la frecuencia de las crisis, así como las descargas epileptiformes subclínicas. La decisión de iniciar el tratamiento antiepiléptico debe estar basada en una relación riesgo-beneficio.* ***Conclusiones:*** *Los efectos en el control de la crisis pueden mejorar la cognición y la conducta con el uso de nuevos fármacos antiepilépticos. Finalmente, también es importante el uso de la monoterapia y tener en cuenta los problemas que la politerapia puede producir aumentando la probabilidad de aparición de efectos adversos y de interacciones medicamentosas.*

***Palabras clave:*** *enfermo epiléptico, deterioro cognitivo, fármacos antiepilépticos.*

*Rev Mex Neuroci 2006; 7(3): 218-224*

***Cognitive deterioration in epilepsy***

***ABSTRACT***

***Introduction:*** *The childhood is the stage where around ¾ parts of the epileptic patients begin to show their attacks, most of they take a normal style of life. The prevalence of the behavioral disability between epileptic children is 4.7 times greater than in healthy children.* ***Organic factors:*** *Epilepsy produces cognitive deterioration, which is increased if it is associated to cerebral damage. In the epileptic subjects with injury, the cognitive deterioration is related to the physiological function of the affected anatomical site.* ***Factors related to the disease:*** *The etiology of the epilepsy emphasize between these factors by its importance, age of crises beginning, duration of the disease, type and frequency of crises, as well as epileptiforms subclinical discharges. The decision to initiate the antiepileptic treatment must be based in a risk-benefit relation.* ***Conclusions:*** *The crisis control effects can improve cognition and the behavior with the use of new antiepileptic drugs. Finally, also the use of monotherapy is important and to consider the problems that politherapy can produce increasing the probability of appearance of adverse effects and drug interactions.*

***Key words:*** *epileptic patient, cognitive deterioration, antiepileptic drugs.*

*Rev Mex Neuroci 2006; 7(3): 218-224*

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente las 3/4 partes de los pacientes epilépticos inician sus ataques durante la infancia y es usual que éstos tomen medicación antiepiléptica por largo tiempo. Aunque muchos epilépticos conservan sus habilidades intelectuales y llevan un estilo de vida normal, otros pacientes no son tan afortunados.[1]

Algunos niños epilépticos sufren un impacto directo sobre las funciones cognitivas y/o la conducta. Los epilépticos en edades pediátricas tienen mayor riesgo de desarrollar alteraciones cognitivas y conductuales.[2-6] Los mismos padecen una enfermedad crónica del sistema nervioso central y por ello tienen un riesgo mayor de deterioro cognitivo que la población general. Se estima que la prevalencia de los trastornos conductuales entre los niños epilépticos es 4.7 veces mayor que en los niños sanos.[7-9] La detención o regresión en el desarrollo, dificultades en el aprendizaje o una marcada fluctuación en las habilidades cognoscitivas pueden ser los síntomas de presentación.[10]

La causa de esta disfunción cognitiva no ha sido completamente dilucidada, invocándose diversos

1. *Especialista en Fisiología Normal y Patológica. Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez.*
2. *Especialista en Fisiología Normal y Patológica. Servicio de Neurofisiología Clínica. Escuela Especial Paquito Rosales.*
3. *Especialista en Fisiología Normal y Patológica. Departamento de Neurofisiología Clínica. Centro de Neurociencias de Cuba.*
4. *Investigador Titular. Departamento de Neurofisiología Clínica. Centro de Neurociencias de Cuba.*

*Correspondencia:*
*Dr. René Rodríguez Valdés.*
*Departamento de Neurofisiología Clínica.*
*Centro de Neurociencias de Cuba*
*Ave. 25 y 158. No. 15202 Cubanacán, Playa,*
*Ciudad Habana, Cuba*
*Tel.: (537) 208-3991.*
*Fax: (537) 208-6707*

www.medigraphic.com

factores estrechamente relacionados: factores orgánicos, factores propios de la enfermedad y factores vinculados con el tratamiento.[1,2,7,8,11-13]

## FACTORES ORGÁNICOS

En una investigación realizada por Trimble y cols.[1] donde se estudiaron tres grupos de pacientes: epilépticos con y sin daño cerebral y pacientes con daño cerebral sin epilepsia, se demostró que la ejecución en tareas psicológicas de los sujetos con epilepsia y daño cerebral fue inferior a la de los otros dos grupos; mientras que la ejecución en pacientes con daño cerebral sin epilepsia fue superior al grupo de daño cerebral y epilepsia. Es decir, la epilepsia *per se* produce deterioro cognitivo, el cual se incrementa si la misma se asocia con daño cerebral.

En los sujetos epilépticos en los que se demuestra una lesión, el deterioro cognitivo está relacionado con la función fisiológica del sitio anatómico afectado. En la epilepsia del lóbulo temporal existen alteraciones de la memoria; cuando la lesión del lóbulo temporal es izquierda los pacientes presentan un deterioro de la memoria verbal auditiva, mientras que aquellos que tienen la lesión en el temporal derecho muestran deterioro de la memoria visual o no-verbal.[14]

La severidad del deterioro cognitivo está relacionada con el tipo y la extensión de la lesión. Patologías diferentes con igual localización tienen consecuencias cognitivas distintas, en este sentido se ha demostrado que pacientes con esclerosis del hipocampo presentan mayor deterioro de la inteligencia, la memoria, el lenguaje y las funciones visuoespaciales que otras patologías.[15] A su vez, el deterioro cognitivo es proporcional a la extensión de la lesión. Un estudio realizado en niños y adolescentes portadores de epilepsia parcial refractaria causada por malformaciones del desarrollo cortical, evidenció que los pacientes con displasia cortical difusa tienen asociado un deterioro intelectual más severo si se compara con aquellos que tienen lesiones circunscritas.[16]

## FACTORES RELACIONADOS CON LA ENFERMEDAD

Entre los factores relacionados con la enfermedad están: la etiología de la epilepsia, la edad de inicio de las crisis, la duración de la enfermedad, el tipo y la frecuencia de las crisis, así como las descargas epileptiformes subclínicas.

La incidencia de crisis durante el primer año de vida es mayor que durante el resto de la vida.[17,18] El inicio de la epilepsia antes de los cinco años está asociado a un deterioro significativo en las funciones de concentración, atención, memoria y solución de problemas complejos; como consecuencia estos niños tienen un mal pronóstico en la esfera cognitiva.[1,18]

Por otra parte, el deterioro de las habilidades intelectuales y psicosociales es proporcional a la frecuencia de las crisis epilépticas y la duración de la enfermedad,[1,19] lo cual se ha explicado con base en el daño neuronal progresivo inducido por las crisis y a un mayor uso de drogas antiepilépticas.[1]

Diversos estudios demuestran que aspectos estables de la cognición, como el coeficiente de inteligencia, guardan una estrecha relación con la severidad del síndrome epiléptico tomando como medida la frecuencia promedio de las crisis, mientras que las características transitorias de las funciones cognitivas, como el tiempo de reacción, están relacionadas con la ocurrencia de descargas epileptiformes electroencefalográficas, las cuales tienen efecto acumulativo en el tiempo, y que afectan a largo plazo aspectos más estables de la cognición como el rendimiento escolar.[19-21]

Un estudio realizado por Oxbury y cols.[22] en niños epilépticos, donde se evaluaron las funciones intelectuales, demostró que para las dos subescalas del Wescheler Intelligence Scale for Children (WISC) los puntajes fueron inferiores para el grupo de epilepsias sintomáticas en comparación con las idiopáticas y criptogénicas. El 70% de los pacientes con epilepsia sintomática mostraron un coeficiente de inteligencia inferior a 50 puntos.[22] Echenne y cols.[23] estudiaron a pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas, los cuales mostraron deterioro de la memoria, déficit de atención e hiperactividad y trastornos en las habilidades motoras. Jambeque y cols.[24] demostraron que los niños con epilepsia generalizada idiopática presentan una ligera disminución de la memoria verbal, siendo los trastornos de memoria más severos en las epilepsias parciales y que los niños con epilepsia del lóbulo temporal derecho o izquierdo muestran un marcado déficit de memoria relacionado con la especialización hemisférica. Estos hallazgos demuestran que el término de epilepsia benigna no es el más apropiado para algunos casos de las llamadas epilepsias generalizadas idiopáticas.

El modelo humano de epilepsia parcial idiopática más estudiado en los últimos años, con la finalidad de definir la contribución de los diferentes factores en la aparición de las disfunciones cognoscitivas en los pacientes epilépticos, ha sido la epilepsia Rolándica benigna, por tratarse de una epilepsia idiopática que no requiere de medicamentos.[25-28] Sin embargo, estos pacientes durante la fase activa de la enfermedad pueden presentar un amplio rango de deterioro cognitivo y conductual. Las descargas epileptiformes intericitales sobre el área centro-temporal izquierda o derecha pueden estar

www.medigraphic.com

asociadas a disfunciones en el lenguaje, tanto en su expresión verbal como en la comprensión del mismo, trastornos en el aprendizaje de material verbal, deterioro de la coordinación visuomotora y motora fina, disminución del coeficiente de inteligencia, déficit de la atención y deterioro de la memoria de trabajo. Estos deterioros están presentes tanto en los pacientes con crisis epilépticas como en aquellos donde sólo están presentes hallazgos electroencefalográficos similares a los que aparecen en los pacientes con epilepsia Rolándica. La normalización de las funciones cognitivas y conductuales coincide con la desaparición de la epilepsia Rolándica.[29-32]

La etiología exacta de la disfunción cognitiva en la epilepsia Rolándica benigna es desconocida, han sido propuestas dos hipótesis: La primera plantea que las descargas electroencefalográficas y/o las crisis pueden interferir con el procesamiento cognitivo aunque algunos hallazgos sugieren que la presencia solamente de descargas electroencefalográficas es suficiente para producir las alteraciones antes mencionadas. La segunda hipótesis plantea un deterioro hereditario de la maduración cerebral basándose en la marcada dependencia de los síntomas y rasgos electroencefalográficos con la edad y su desaparición habitualmente en la pubertad; sin embargo, la naturaleza y la causa de este hipotético disturbio en la maduración permanece desconocido.[31,32]

En relación con el tipo de crisis los pacientes con crisis parciales tienen ejecuciones significativamente superiores a los pacientes con crisis generalizadas y parciales secundariamente generalizadas.[1,33,34] Mandelbaum y Burack[34] realizaron un trabajo en pacientes con epilepsia idiopática y demostraron que los pacientes con crisis parciales tienen ejecuciones significativamente superiores a los pacientes con crisis generalizadas, los pacientes con crisis convulsivas obtienen puntajes cognitivos significativamente superiores a los pacientes con crisis no convulsivas y estos niños presentaron además, ejecuciones inferiores a los pacientes con otros tipos de crisis.

## TRASTORNO COGNITIVO INTERMITENTE

En el año 1936 Gibbs y cols.[35] plantearon que las descargas electroencefalográficas en forma de punta-onda de las crisis de ausencia pueden ocurrir en ausencia de manifestaciones clínicas, las cuales llamaron "descargas subclínicas". Sin embargo, ya desde 1939 Schwab[36] demuestra con una tarea de tiempo de reacción simple que tales descargas de punta-onda subclínica pueden producir un enlentecimiento del tiempo de reacción o un fallo en la emisión de la respuesta. En 1984 Aarts y cols.[37] introdujeron el término de Trastorno Cognitivo Intermitente (TCI) que no es más que la aparición simultánea de actividad paroxística en el EEG y fallo en el procesamiento de la información.

La aparición del TCI depende de diversos factores relacionados con las características morfológicas, espaciales y temporales de las descargas, así como de las tareas usadas para su evaluación.[38] Cuando se evalúa la influencia de las descargas epileptiformes electroencefalográficas sobre la cognición y la conducta, el efecto modulador de las crisis sobre determinadas actividades que involucran la programación de la acción y la toma de decisiones debe ser considerado. De hecho, actividades como dibujar, jugar cartas, ajedrez, cálculo, construcción espacial, lectura y escritura pueden suprimir o activar selectivamente descargas epileptiformes.[39-41] Tareas mentales que involucran la actividad manual, así como tareas de toma de decisión son especialmente conocidas como productoras de estos efectos.[42]

Varios autores[37,43-45] han encontrado que cuando la actividad paroxística es de predominio en el hemisferio derecho las tareas ejecutivas de tipo no verbal son las más afectadas. Por el contrario, cuando existe un predominio de la actividad paroxística subclínica en el hemisferio izquierdo las tareas de tipo verbal son las que resultan entonces más afectadas.[46]

La relación entre la duración de la descarga y el deterioro cognitivo puede ser caracterizada de la siguiente forma: si la duración del episodio con descargas epileptiformes es larga (aproximadamente 10 seg), generalmente se asocian manifestaciones clínicas. Los episodios muy cortos (1-2 seg) no permiten correlacionar el mismo con el deterioro cognitivo o no producen impacto sobre las funciones cognitivas siendo las descargas epileptiformes de aproximadamente 3 seg de duración las que mayores TCT producen.[47]

Una forma de evaluar la influencia de la actividad paroxística subclínica sin que medien otros factores relacionados con el deterioro cognitivo que sufren los pacientes epilépticos es evaluar este fenómeno en pacientes con epilepsia benigna de la infancia.

Binnie[48] exploró el TCI en 10 niños con epilepsia benigna de la infancia con espigas Rolándicas, mientras realizaban una tarea de memoria a corto plazo, demostró en siete de estos niños que esta actividad subclínica provoca fallo en la ejecución de dicha tarea, por lo que el término "benigno" resulta cuestionado.

## FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

Aunque la mayoría de las drogas antiepilépticas causan poco o ningún deterioro cognitivo y/o

www.medigraphic.com

conductual éstas producen cambios globales en los niveles de excitación del sistema nervioso central y en ocasiones pueden producir deterioro.[49] La decisión de iniciar el tratamiento antiepiléptico debe estar basada en una relación riesgo-beneficio. El riesgo de aparición de los efectos adversos se incrementa con la politerapia, el aumento de las dosis y los niveles séricos, por lo que es importante mantener los niveles séricos del antiepiléptico dentro de los rangos terapéuticos.[49-54]

El incremento de la neurotoxicidad en la politerapia es atribuida a interacciones farmacocinéticas entre los antiepilépticos, debido al efecto del metabolismo hepático. Incluso a concentraciones séricas normales se han encontrado efectos secundarios en ciertas combinaciones de antiepilépticos, lo cual sugiere la presencia de interacciones farmacodinámicas.[8,55,56] Otro factor que potencia la existencia de trastornos cognitivos es la concentración alta de antiepiléptico circulante, se ha demostrado que existe un mejor desempeño de las funciones cognitivas cuando las concentraciones de estas drogas están dentro de los rangos de normalidad terapéutica y que las altas dosis y concentraciones séricas elevadas se relacionan con alteraciones de las funciones intelectuales.[8,56] Si se decide instaurar tratamiento antiepiléptico se tendrá siempre presente no incrementar los problemas cognitivos con la medicación.

Entre las drogas antiepilépticas el fenobarbital tiene la mayor potencialidad para los trastornos cognitivos y/o conductuales (déficit de la atención e hiperkinecia, la vigilia, el tiempo de reacción, la memoria a corto plazo y la escala ejecutiva del WISC) estando directamente relacionados con la dosis. Los efectos adversos sobre el lenguaje persisten durante la edad escolar.[8,57] La fenitoína puede provocar una reducción en la concentración, la memoria, la velocidad mental, las funciones visuomotoras, el coeficiente de inteligencia y algunos pacientes pueden presentar además ansiedad, agresión y depresión.[58,59] Estudios realizados han demostrado que la fenitoína posee efectos adversos ligeros y similares a la carbamazepina.[60-62]

La carbamazepina es la más prescrita en el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas y parciales. Posee generalmente efectos neuropsicológicos mínimos,[63] comparados especialmente con los barbitúricos. Meador y cols.[64,65] compararon el uso de la carbamazepina, la fenitoína y el fenobarbital en sujetos normales y no encontraron diferencias significativas entre la carbamazepina y la fenitoína, pero observaron mayor compromiso para el fenobarbital. La carencia de efectos adversos cognitivos también ha sido confirmada en un estudio realizado por Aldenkamp.[66]

El ácido valproico, con amplio espectro de actividad antiepiléptica, tiene un buen perfil cognitivo y conductual.[67-69] Se han descrito efectos adversos mínimos, sobre la atención, la función visuomotora, las tareas de decisión compleja y la velocidad psicomotora.[56]

Entre las benzodiacepinas se encuentran el clonazepan y el clobazam. El primero causa somnolencia, cambios de conducta, déficit de atención, hiperactividad, irritabilidad, agresión; mientras el segundo produce deterioro psicomotor, sedación, cambios del estado de ánimo, depresión, agresión y desinhibición.[70,71]

Entre los nuevos antiepilépticos (vigabatrina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbacepina, entre otros), la lamotrigina es uno de los que mejor perfil neuropsicológico posee, revelando incluso efectos neuropsicológicos favorables, mejoría en la concentración, el rendimiento escolar y la conducta particularmente en aquellos pacientes con dificultades en el aprendizaje.[56,72-75] Esto no se explica por sus efectos sobre el control de las crisis, sino podría estar relacionado con la supresión de las descargas interictales por el medicamento aun cuando no se controlen las crisis.[56,72,76-78] En algunos sujetos han aparecido enlentecimiento de la velocidad psicomotora, alteraciones del lenguaje, la memoria y cambios del humor.[56]

Con la vigabatrina se ha reportado trastornos conductuales, depresión, sedación, síntomas psicóticos, hiperactividad y agitación.[79,80] Estos últimos en niños tratados con altas dosis[80] y se revierten cuando se retira el tratamiento o se reducen las dosis.[79]

Pocos niños epilépticos y con trastornos en el aprendizaje han mostrado hiperactividad y conductas agresivas con el uso de la gabapentina; de forma general esta droga es bien tolerada.[81] El topiramato comparado con la lamotrigina y la gabapentina produce disminución de la atención y de la fluidez del lenguaje con la utilización de dosis altas y velocidad psicomotora enlentecida tras un mes de tratamiento.[82] Otros estudios plantean deterioro de la concentración, la memoria, enlentecimiento mental, depresión, paranoia y psicosis confusional aguda.[8,70,82]

La oxcarbacepina es un intento por mejorar la tolerancia a la carbamazepina sin variar su poder antiepiléptico[83] estudios realizados con monoterapia con oxcarbacepina no han reportado deterioro cognitivo significativo.[84,85] Esta droga causa un ligero efecto estimulante psicomotor, sin afectación de la memoria.[86] Aikia y cols.[84] han estudiado la memoria, la atención y la velocidad psicomotora en pacientes que recibían oxcarbacepina o difenilhidantoína no existiendo diferencias en la cogni-

www.medigraphic.com

ción entre ambas drogas. Sobre la tiagabina la literatura revisada no reporta impacto sobre las funciones cognitivas.[87-90]

## CONCLUSIONES

El conocimiento de los múltiples factores que inciden con la aparición y perpetuación de los trastornos cognitivos en los epilépticos permite una mejor evaluación y manejo del paciente permitiendo mejorar su calidad de vida. Las variables que más afectan las funciones cognitivas son: la duración de la enfermedad, la frecuencia y el tipo de crisis. Entre las funciones más afectadas están: la memoria, la atención, las funciones ejecutivas y el lenguaje. Las drogas antiepilépticas *per se* pueden ocasionar trastornos cognitivos, pero se le ha brindado mayor importancia que la que en realidad tienen, el tratamiento es necesario y obligatorio cuando las crisis epilépticas recurren una y otra vez. Los efectos en el control de la crisis a su vez pueden mejorar la cognición y la conducta, sobre todo con el uso de los nuevos fármacos antiepilépticos. Es importante el uso de la monoterapia y tener en cuenta los problemas que la politerapia puede producir aumentando la probabilidad de aparición de efectos adversos y de interacciones medicamentosas. La valoración individual del paciente es importante, pues la interacción de los factores antes mencionados tiene una amplia variabilidad entre los individuos.

## *REFERENCIAS*


1. *Trimble M. Cognitive problems of patients with seizure disorders. New issues in neurosciences basic and clinical approaches. Neuropsychological aspects in epilepsy 1992; 4: 17-24.*
2. *Holmes GL. Do seizures cause brain damage? Epilepsy 1991; 32(Suppl. 5): S14-28.*
3. *Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. Epilepsy Behav 2003; 4(Suppl. 2): S25-38.*
4. *Austin JK, Dunn DW. Progressive behavioral changes in children with epilepsy. Prog Brain Res 2002; 135: 419-27.*
5. *Lassonde M, Sauerwein HC, Jambeque I, Smith ML, Helmstaedter C. Neuropsychology of childhood epilepsy: pre- and postsurgical assessment. Epileptic Disord 2000; 2: 3-13.*
6. *Miyamoto T, Katayama J, Kohsaka M, Koyama T. Disturbance of semantic processing in temporal lobe epilepsy demonstrated with scalp-ERPs. Seizure 2000; 9: 572-9.*
7. *Noeker M, Haverkamp-Krois A, Haverkamp F. Development of mental health dysfunction in childhood epilepsy. Brain & Development 2005; 1: 5-16.*
8. *Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. Lancet 2001; 357: 216-22.*
9. *Artigas J. Manifestaciones psicológicas de la epilepsia en la infancia. Rev Neurol 1999; 28(Supl. 2): S135-41.*
10. *Deonna T. Cognitive and behavioral disturbance as epileptic manifestations in children: an overview. Semin-Pediatr-Neurol 1995; 2: 254-60.*
11. *Maestu F, Martin P, Sola RG, Ortiz T. Neuropsychology and cognitive deterioration in epilepsy. Rev Neurol 1999; 28: 793-8.*
12. *Mataro SM, Junque PC. Memory and epilepsy. Rev Neurol 1997; 25: 1241-5.*
13. *Aldenkamp AP, De Krom M, Reijs R. Newer antiepileptic drugs and cognitive issues. Epilepsia 2003; 44(Suppl. 4): 21-9.*
14. *Drane DL, Meador KJ. Epilepsy, anticonvulsant drugs and cognition. In: Brodie MJ, Treiman DM (eds.). Modern management of epilepsy. London: Bailliere-Tindall; 1996, p. 877-85.*
15. *Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. Arch neurol 1997; 54: 369-76.*
16. *Klein B, Levin BE, Duchowny MS, Llabre MM. Cognitive outcome of children with epilepsy and malformations of cortical development. Neurology 2000; 55: 230-5.*
17. *Hauser WA. Incidence and prevalence. Epilepsy: The comprehensive CD-ROM. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.*
18. *Battaglia D, Rando T, Deodato F, Bruccini G, Baglio G, Frisone MF, et al. Epileptic disorders with onset in the first year of life: neurological and cognitive outcome. Eur J Paediat Neurol 1999; 3: 95-103.*
19. *Aldenkamp AP, et al. Acute cognitive effects of nonconvulsive difficult-to-detect epileptic seizures and epileptiform electroencephalographic discharges. J Child Neurol 2001; 16: 119-23.*
20. *Tromp SC, Weber JW, Aldenkamp AP, Arends J, Vander Linden I, Diepman L. Relative influence of epileptic seizures and of epilepsy syndrome on cognitive function. J Child Neurol 2003; 18: 407-12.*
21. *Aldenkamp A, Aredens J. The relative influence of epileptic EEG discharge, short nonconvulsive seizures, and type of epilepsy on cognitive function. Epilepsia 2004; 45: 54.*
22. *Oxbury S. Neuropsychological evaluation-children. Epilepsy: The comprehensive CD-ROM. Baltimore: Lippincott: Williams & Wilkins; 1999.*
23. *Echenne B, Chemical R, Roubertier A, Rivier F. Are idiopathic generalized epilepsies of childhood really benign? Epileptic Disord 2001; 3: 67-72.*
24. *Jambeque I, Dellatolas G. Dulac O, Ponsot G, Signore JL. Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. Neuropsychologia 1993; 31: 1321-37.*
25. *Deonna T. Rolandic epilepsy: neuropsychology of the active epilepsy phase. Epileptic Disord 2000; 2: 59-61.*
26. *Wirrell EC. Being epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. Epilepsia 1998; 39: 32-41.*
27. *Holmes GL. Benign focal epilepsies of childhood. Epilepsia 1993; 34: 49-61.*
28. *Hirsch E, De Saint-Martin A, Arzimanoglou A. New insights into the clinical management of partial epilepsies. Epilepsia 2000; 41: 13-7.*
29. *Carlsson G, Igelbrink-Schulze N, Neubauer BA, Stephani. Neuropsychological long-term outcome of rolandic EEG traits. Epileptic Disord 2000; 2: 63-6.*
30. *Doose H, Neubauer BA, Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. Epileptic Disord 2000; 2: 45-9.*


www.medigraphic.com

31. Gordon N. Cognitive functions and epileptic activity. Seizure 2000; 9: 184-8.
32. Papazian O, Alfonso I, García-Galarreta V. Efecto de las descargas epileptiformes interictales sobre las funciones cognitivas en niños con epilepsia idiopática. Rev Neurol 2003; 36: 282-4.
33. Prevey ML, Delaney RC, Cramer JA, Mattson RH. Complex partial and secondarily generalized seizure patients: cognitive functioning prior to treatment with antiepileptic medication. VA Epilepsy Cooperative Study 264 Group. Epilepsy Res 1998; 30: 1-9.
34. Mandelbaum DE, Burack GD. The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioral functioning in children with idiopathic epilepsy. Dev Med Child Neurol 1997; 39: 731-5.
35. Gibbs FE, Lennox WG, Gibbs EL. The electroencephalogram in diagnosis and in localization of epileptic seizures. Arch Neurol Psychiatry 1936; 36: 1225-35.
36. Schwab RS. A method of measuring consciousness in attack of petit mal epilepsy. Arch Neurol Psychiatry 1939; 41: 215-7.
37. Aarts JH, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. Brain 1984; 107: 293-308.
38. Metz-Lutz MN, de Saint-Martin A. Pathophysiological accounts of language impairments in Landau-Kleffner syndrome. Epileptic Disord 2001; 3: 163-4.
39. Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, Matsumoto K, Yoshida S, Numachi Y, et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. Brain 2000; 123: 318-30.
40. Matsuoka H. Neuropsychology of epilepsy. Epilepsia 2001; 42: 42-6.
41. Wolf P, Inoue Y. Complex reflex epilepsies: reading epilepsy and praxis induction seizures. In: Roger J, et al. (eds.). Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence. London: John Libbey; 2002, p. 315-25.
42. Inoue Y, Seino M, Tanaka M, Kubota H, Yamakaku K, Yagi K. Epilepsy with praxis-induced seizures. In: Wolf P, (ed.). Epileptic seizures and syndromes. London: John Libbey; 1994, p. 81-91.
43. Binnie CD, Kastelejein Nolst-Trenité DGA, Smit AM, Wilkins AJ. Interactions of epileptiform EEG discharges and cognition. Epilepsy Res 1987; 1: 239-45.
44. Binnie CD. Transitory cognitive impairment during subclinical EEG discharges. Advances in Epileptology 1989; 17: 407-9.
45. Kasteleijin-Nolst Trenite DG. Transient cognitive impairment during subclinical epileptiform electroencephalographic discharges. Semin Pediatr Neurol 1995; 2: 246-53.
46. Binnie CD. Cognitive impairment during epileptiform discharges: is it ever justificable to treat the EEG? Lancet Neurol 2003; 2: 725-30.
47. Binnie CD, Channon S, Marston D. Learning disabilities in epilepsy: neurophysiological aspects. Epilepsia 1990; 31: 2-3.
48. Binnie CD. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharge in children. Brain Dev 1993; 15: 389.
49. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of epileptic drugs. Epilepsy Behav 2004; 5(Suppl. 1): S60-5.
50. Reséndiz-Aparicio JC, Rodríguez ER, Bernal JC, Moreno HC, Pérez EB, Morales SG, et al. Estudio abierto aleatorio y comparativo de la monoterapia con topiramato frente a carbamazepina en el tratamiento de pacientes pediátricos con epilepsia de reciente diagnóstico. Rev Neurol 2004; 39: 201-4.
51. Drane DL, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. Epilepsy Behav 2002; 3: 49-53.
52. Devinsky O. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. Epilepsia 1995; 36(Suppl. 2): S46-65.
53. Freeman JM, Pedley TA. Indications for treatment. In: Engel J, Pedley TA (eds.). Epilepsy: The comprehensive CD-ROM. Lippincott: Williams & Wilkins; 1999.
54. Dulac O, Leppik EI. Initiating and discontinuing treatment. Epilepsy: The comprehensive CD-ROM. Lippincott: Williams & Wilkins; 1999.
55. Brodie MJ, Yuen AWC, 105 Study Group. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? Epilepsy Res 1997; 26: 423-32.
56. Malagón-Valdez J. Efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos. Rev Neurol 2003; 36: 288-92.
57. Eadie MJ. Phenobarbital and other barbiturates. Epilepsy: The comprehensive CD-ROM. Lippincott: Williams & Wilkins; 1999.
58. Kalviainen R, Aikia M, Riekkinenn PJ. Cognitive adverse effects of antiepileptic drugs: incidence, mechanisms and therapeutic implications. CNS Drugs 1996; 5: 358-68.
59. Browne TR. Phenytoin and other hydantoins. Epilepsy: The comprehensive CD-ROM. Lippincott: Williams & Wilkins; 1999.
60. Bruni J. Phenytoin: toxicity. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS (Ed.). Antiepileptic drugs. New York: Rave Press; 1995, p. 345-58.
61. Meador KJ, Loring DW, Abney OL, et al. Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in health adults. Epilepsia 1993; 34: 153-7.
62. Verma NP, Yusko MJ, Greiffenstein MF. Carbamazepine offers no psychotropic advantage over phenytoin in adult epileptic subjects. Seizure 1993; 2: 53-6.
63. Mattson RH. Carbamazepine. Epilepsy: The comprehensive CD-ROM. Lippincott: Williams & Wilkins; 1999.
64. Meador KJ, Loring DW, Allen ME. Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in health adults. Neurology 1991; 41: 1537-40.
65. Meador KJ, Loring DW, Hun K, Gallagher BB, King DW. Comparative cognitive effects of anticonvulsant. Neurology 1990; 40: 391-4.
66. Aldenkamp AP, Alpherts WJ, Blennow G, Elmquist D, Heijbel J, Nilsson HL, et al. Withdrawal of antiepileptic medication: effects on cognitive function in children. Results of the multicenter Holmfrid study. Neurology 1993; 43: 41-51.
67. Guillham RA, Read CL, Mackee PJW, Larkin JG, Brodie MJ. Cognitive function in adult epileptic patients on long-term sodium valproate. J Epilepsy 1991; 4: 205-10.
68. Rowan AJ. Valproate. Epilepsy: The comprehensive CD-ROM. Lippincott: Williams & Wilkins; 1999.
69. Schmidt D. Adverse effects of valproate. Epilepsia 1984; 25(Suppl. 1): S544-9.

www.medigraphic.com

70. Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. N Engl J Med 1996; 334: 1583-90.
71. Ko DY, Rho JM, DeGiorgio CM, Sato S. Benzodiazepines. Epilepsy: The comprehensive CD-ROM. Lippincott: Williams & Wilkins; 1999.
72. Besag FMC. Lamotrigine in the management of subtle seizures. Rev Contemp Pharmacother 1994; 5: 123-31.
73. Betts T, Goodwin G, Withers RM, Yuen AWC. Human safety of lamotrigine. Epilepsia 1991; 32(Suppl. 2): S17-21.
74. Uldall P, Hansen FJ, Tonnby B. Lamotrigine. In: Rett syndrome. Neuropediatrics 1993; 24: 339-40.
75. Uvebrant P, Bauzlene R. Intractable epilepsy in children: the efficacy of lamotrigine treatment, including non-seizure-related benefits. Neuropediatrics 1994; 25: 284-9.
76. Binnie CD, Beintema DJ, Debets RMC, et al. Seven-day administration of lamotrigine in epilepsy: add-on trial. Epilepsy Res 1987; 1: 202-8.
77. Jawad S, Oxley J, Yuen WC, Richens A. The effects of lamotrigine, a novel anticonvulsant, on interictal spikes in patients with epilepsy. Br J Clin Pharmacol 1986; 22: 191-3.
78. Binnie CD. Lamotrigine. Epilepsy: The comprehensive CD-ROM. Lippincott: Williams & Wilkins; 1999.
79. French JA, Ben-Menachen E. Vigabatrin. Epilepsy: The comprehensive CD-ROM. Lippincott: Williams & Wilkins; 1999.
80. Appelton R. The role of vigabatrin in the management of infantile epileptic syndromes. Neurology 1993; 43(Suppl. 5): S21-3.
81. Diamond KR, Pande AC, LaMoreaux L, Pierce MW. Effect of gabapentin on mood and well being in patients with epilepsy. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1996; 20: 407-17.
82. Martin R, Kuzniecky R, Ho S. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. Neurology 1999; 52: 321-7.
83. Gram L. Oxcarbazepine. Epilepsy: The comprehensive CD-ROM. Lippincott: Williams & Wilkins; 1999.
84. Aikia M, Kalviainen R, Sivenius J, Halonen T, Riekkinen PJ. Cognitive effects of oxcarbamazepine and phenytoin monotherapy in newly diagnosed epilepsy: one year follow-up. Epilepsy Res 1992; 11: 199-203.
85. Sabers A. Effect of monotherapeutic antiepileptic drugs on cognitive functions in patients with epilepsy. Epilepsia 1993; 34(Suppl.): 11.
86. Curran HV, Java V. Memory of psychomotor effects of oxcarbazepine in healthy human volunteers. Eur F Clin Pharmacol 1993; 44: 529-33.
87. Sveinbjornsdottir S, Snader JW, Patsalos PN, Upton D, Thompson PJ, Duncan JS. Neuropsychological effects of tiagabine, a potential new antiepileptic drug. Seizure 1994; 3: 29-35.
88. Kalviainen R, Aikia M, Mervaala E, Saukkonen AM, Pikanen A, Riekkinen Sr PJ. Long-term cognitive and EEG effects of tiagabine in drug-resistant partial epilepsy. Epilepsy Res 1996; 25: 291-7.
89. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Shu V. Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy. Neurology 1997; 48: 1031-5.
90. Dodrill CB, Arnett JL, Shu V, Pixton GC, Lenz GT, Sommerville KW. Effects of tiagabine monotherapy on abilities, adjustment, and mood. Epilepsia 1998; 39: 33-42.

www.medigraphic.com