

Epilepsia y trastornos del aprendizaje

R. Archila

EPILEPSY AND LEARNING DISABILITIES

Summary. Introduction. *Children with epilepsy have more behavioral and cognitive problem than children with other chronic illness and children in the general population. Risk factors are multiple probably involving a combination of seizure, family and child variable, behavioral problems (depression, occur frequently but may be unrecognized). Anxiety disorders and psychoses are less common.* Development. *The learning and behavioral found in epileptic children is multifactorial, first the effects of the conditions causing the epilepsy, in addition the epilepsy itself may cause, change in the nervous system through the metabolic and excitatory effects of the seizure and the neurotransmitter elements involved at the membrane level. The effects of the treatment modality, be it pharmacology or surgical may also play havoc with cognition function.* Conclusion. *The neurobehavioral effects of antiepileptic drug although probably less important with the newer agent than in the past, must be considered especially in polypharmacy as recent report have in dictated.* [REV NEUROL 2000; 31: 382-8] [<http://www.revneurolog.com/3104/j040382.pdf>]

Key words. Cognitive disorders. Epilepsy. Intelligent anticonvulsive drug. Seizure.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se han publicado un número considerable de investigaciones en relación con el deterioro de las funciones cognitivas en epilepsia, especialmente los efectos colaterales de los fármacos antiepilépticos (FAE), y en la práctica diaria algunos de los pacientes consideran más peligroso para sus funciones cognitivas el tratamiento que la enfermedad en sí.

Desafortunadamente, no existen estudios sistemáticos para evaluar este problema y la introducción en los últimos cinco años de los FAE ha motivado un nuevo planteamiento.

Se han identificado muchos factores con efectos potenciales en la función cognitiva de los niños con epilepsia, como son: la frecuencia de las convulsiones, la etiología, la duración y los efectos de los FAE.

Los estudios iniciales mostraron que los niños con una epilepsia activa tienen más problemas cognitivos que los niños con una epilepsia inactiva. Se ha llegado a un cierto grado de consenso en cuanto al desarrollo de funciones cognitivas y a la edad de inicio de las convulsiones, al tipo de crisis, al sitio y a otras anomalías neurológicas que el niño presente.

O'leary et al (1983) encontraron que las funciones cognitivas en niños menores de 5 años con convulsiones tonicoclónicas presentaban un mayor deterioro que las de los niños con crisis más tardías, y se obtuvieron iguales hallazgos en niños con crisis parciales.

La localización del foco epiléptico se ha considerado determinante en el problema cognitivo del niño: los focos temporales se corresponden frecuentemente con niños poco aplicados y con déficit de memoria (Store 1981, Loiseau et al 1982).

Los focos en el hemisferio izquierdo aparentemente están asociados con un déficit en la lectura, en la memoria verbal y en la dificultad en los nombres, mientras que los focos en el hemisferio derecho están frecuentemente asociados con dificultades visuospaciales.

El impacto del deterioro cognitivo temporal observado en niños con brotes interictales de punta-onda focales o brotes complejos de punta-onda en el aprendizaje y conducta en niños con epilepsia sigue siendo una controversia; muchos autores como Binni y Deona demuestran la dificultad de separar los efectos cognitivos de las descargas interictales de los otros factores relacionados, como factores genéticos, control de las convulsiones, clasificación patológica cerebral y efectos de los anticonvulsivos.

Deona sugiere la dificultad de obtener la información apropiada sobre la conducta, el juego, el lenguaje y el conocimiento para conocer los efectos de las descargas interictales.

Aldenkamp, Guter y Benni (1992) llevaron a cabo una investigación para obtener estas informaciones y demostraron que las descargas interictales no provocaron deterioro cognitivo temporal en un grupo de 88 niños y adultos con un control en los factores mencionados, pero serían necesarios más estudios significativos para resolver este problema.

EPILEPSIA

El término epilepsia se aplica a una serie de condiciones que comparten la presencia de crisis paroxísticas como convulsiones epilépticas.

La palabra epilepsia deriva de la palabra griega *epitlambano*. En la tabla se recogen las diferentes formas de epilepsia según la Clasificación Internacional de la Epilepsia y Síndromes Epilépticos de 1989.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la epilepsia en los Estados Unidos generalmente se estima que es de 5 por 1.000 habitantes, considerando solamente la epilepsia crónica, con una incidencia aproximada de 50 por 100.000 habitantes/año; estas cifras son considerablemente más altas debido al subregistro en áreas con un inadecuado acceso a las unidades médicas o a una exposición a factores ambientales peligrosos, como ocurre en países en vías de desarrollo.

La relación incidencia-edad varía debido a la condición epiléptica, pero es mayor en el primer año de vida y en la vejez.

El riesgo acumulado de sufrir una crisis epiléptica antes de los 80 años es del 1 entre 10 (Hauser y Hesdorffer 1990).

Recibido: 31.03.00 Aceptado: 17.04.00.

Profesor de Neuropediatría. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

Correspondencia: Dr. Ricardo Archila. Instituto Clínico La Florida. Av. Los Samanes Norte. Urb. La Florida. Caracas, Venezuela. E-mail: jmariete@canto.net

© 2000, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Tabla. Clasificación Internacional de la Epilepsia y Síndromes Epilépticos. (*Commission, classification and terminology of the International League Against Epilepsy, 1989*).

Localizable (focal, local, parcial)	Generalizada
Idiopática (primaria)	Criptogénica o sintomática
Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales	Síndrome de West
Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales	Síndrome de Lennox-Gastaut
Sintomática (secundaria)	Epilepsia con convulsiones mioclónicoastáticas
Epilepsia lóbulo temporal	Epilepsia con ausencias mioclónicas
Epilepsia lóbulo frontal	Sintomáticas
Epilepsia lóbulo temporal	Etiología no específica
Epilepsia lóbulo occipital	Encefalopatía mioclónica temprana
Epilepsia parcial continua crónicamente progresiva	Encefalopatía mioclónica temprana con brotes de supresión
Criptogénica definida por:	Otras epilepsias generalizadas sintomáticas
Tipo de convulsión	Síndromes especiales
Caracteres clónicos	Epilepsia que complica muchas enfermedades
Etiología	Epilepsia indeterminadas
Localización anatómica	Con convulsiones focales y generalizadas
Generalizada	Convulsiones neonatales
Idiopática (primaria)	Epilepsia mioclónica severa de la infancia
Convulsiones neonatales familiares benignas	Epilepsia con continuas puntas y ondas durante el sueño
Convulsiones neonatales benignas	Epilepsia adquirida afásica (síndrome de Landau-Kleffner)
Epilepsia mioclónica benigna de la infancia	Otras epilepsias indeterminadas
Epilepsia ausencias (picnolepsia)	Sin convulsiones generalizadas o focales
Epilepsia ausencia	Síndromes especiales
Epilepsia juvenil mioclónica	Situaciones generalizadas con convulsiones
Epilepsia con gran mal al despertar	Convulsiones febriles
Otras epilepsias generalizadas idiopáticas	Estados epilépticos aislados
Epilepsia con convulsiones precipitados por medios específicos de activación	Convulsiones que ocurren cuando hay un evento tóxico o factores como alcohol, drogas, esclerosis, hiperglicemia no cetótica

TRASTORNOS DEL APRENDIZAJE

El término trastornos o dificultades del aprendizaje (DA) nació de la necesidad de encontrar una definición para identificar apropiadamente a los niños con un fracaso en el aprendizaje de habilidades básicas en la escuela (lectura y escritura). Se evitan así las denominaciones referentes a las categorías conocidas de niños con características especiales (ciegos, sordos, con parálisis cerebrales, etc.). Sin embargo, no es suficiente con la definición para identificar correctamente un cuadro complejo en su origen y en sus características. Dos definiciones de las dificultades de aprendizaje, en dos épocas distintas, sirven para respaldar esta afirmación

En 1967, el Comité Nacional Asesor para niños excepcionales desarrolló una definición, ampliamente difundida e incluida en la importante Ley Pública 94-142 en los Estados Unidos, que sentó las bases para asegurar una metodología sistemática para la identificación, la evaluación y la educación de niños con deficiencias:

‘Dificultad específica del aprendizaje se refiere a uno o más de los procesos básicos envueltos en la comprensión o en el uso del lenguaje oral o escrito, que puede manifestarse en una deficiencia en la habilidad para escuchar, pensar, hablar, leer, escribir, deletrear o realizar cálculos matemáticos. El término no incluye a niños con problemas de aprendizaje que son el resultado básico de deficiencias motoras, auditivas o visuales, atención educacional estándar, en todos los casos. Debemos reconocer a las dificultades de aprendizaje como un grupo heterogéneo de trastornos, que merece una identificación, evaluación y atención interdisciplinaria de alto nivel, que explore todas las causas del trastorno, y ofrezca un diagnóstico claro del estatus y necesidades del evaluado.’

La inclusión de la palabra ‘niño’ en la definición de la Ley Pública 94-142 limita la aplicación del término, hecho provocado por el desconocimiento de la naturaleza evolutiva de los trastornos de

aprendizaje. Debe ser visto como un problema, no exclusivo de los niños escolares, que también afecta a los niños de edad preescolar y a los adultos.

Esta problemática provocó que en 1981 el Comité Nacional Conjunto de Dificultades de Aprendizaje (*National Joint Committee on Learning Difficulties*), formado por ocho organizaciones interesadas en este tipo de trastornos, emitiera la siguiente definición:

'Dificultad de aprendizaje es un término que se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos, que se manifiestan por dificultades significativas en la adquisición y uso de las habilidades para escuchar, hablar, leer, escribir, razonar o en las habilidades matemáticas. Estos trastornos son intrínsecos al individuo y presumiblemente son ocasionados por una disfunción del sistema nervioso. Aun cuando las dificultades de aprendizaje pueden ocurrir concomitantemente con otras condiciones sociales o emocionales o influencias ambientales (diferencias culturales, instrucción insuficiente o inapropiada, factores psicogénicos) no son resultado directo de estas condiciones o influencias'.

Los trastornos de inicio de la infancia, la niñez o la adolescencia se incluyen dentro de los trastornos clínicos (eje I) del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV, 1995)* [1]. Dentro de este grupo de trastornos se distinguen:

- Retraso mental
- Trastornos del aprendizaje
- Trastornos de las habilidades motoras
- Trastornos de la comunicación
- Trastornos generalizados del desarrollo
- Trastornos por déficit de atención y comportamiento perturbador
- Trastornos de la ingestión y de la conducta alimentaria de la infancia o la niñez
- Trastornos de tics
- Trastornos de la eliminación
- Otros trastornos de la infancia, la niñez o la adolescencia.

Los trastornos del aprendizaje, conocidos también como trastornos específicos del aprendizaje o trastornos de las habilidades académicas, incluyen los trastornos de la lectura (dislexia), los trastornos del cálculo (discalculia), los trastornos de la expresión escrita (disgrafía) y un grupo adicional que incluye los trastornos del aprendizaje no especificados previamente.

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS ESPECÍFICOS DEL APRENDIZAJE

Una forma de clasificar los trastornos específicos del aprendizaje consiste en definir el déficit o la dificultad principal del trastorno. Así, podemos observar que en el DSM-IV éstos se encuadran en cuatro grupos principales:

1. Trastorno de la lectura
2. Trastorno del cálculo
3. Trastorno de la expresión escrita
4. Trastorno del aprendizaje no especificado

TRASTORNOS DEL APRENDIZAJE Y EPILEPSIA

Los niños con epilepsia padecen diferentes tipos de trastornos del aprendizaje que difieren de los observados en la población general (Aldenlamp 1990): pueden presentar dificultades en deletrear, en

escribir y en leer. Aldenkamp propone que estos trastornos pueden agruparse en tres grupos:

- Tipo memoria reciente
- Tipo de déficit de atención
- Tipo respuesta lenta (observado en niños tratados con numerosos antiepilépticos o con difenilhidantoína)

La naturaleza de los déficit de memoria en niños con trastorno de aprendizaje y epilepsia se empiezan a comprender. Broman (1993), en su estudio sugiere que los déficit de memoria en niños con epilepsia parcial compleja y trastorno de aprendizaje son análogos a los que presentan los adultos con el mismo tipo de epilepsia.

Este investigador estudió a un grupo de siete niños con epilepsia parcial compleja y con graves dificultades en la lectura, y determinaron su nivel de inteligencia, conocimiento, lenguaje expresivo y comprensivo, memoria visual y verbal.

Broman encontró que las dificultades en estos niños sobrepasaban a las observadas en niños y adultos con dislexia y epilepsia del lóbulo temporal estudiados por Denkla (1981) y Ma-yeux (1980).

Los niños estudiados por Broman y los adultos con epilepsia del lóbulo temporal mostraron deterioro en los tests de memoria verbal. Broman sugirió que la displasia focal cortical en las regiones temporal y parietal podría explicar el aumento de los déficit entre los grupos; en este estudio no practicó estudios por imágenes a los niños.

El impacto del deterioro cognitivo observado en niños con brotes interictales de punta-onda focales o brotes de complejo de punta-onda, temporal en el aprendizaje y conducta de niños con epilepsia continúa siendo controvertido. Muchos autores como Binnie y Deonna han demostrado que es difícil separar los efectos cognitivos de las descargas interictales de otros factores relacionados, como los factores genéticos, control de las convulsiones, clasificación, patología cerebral y efectos anticonvulsivos.

Deonna sugiere que es difícil obtener la información apropiada acerca de la conducta, el juego, el lenguaje y el conocimiento para conocer los efectos de las cargas interictales.

Aldenkamp, Gutter y Berns (1992) realizaron una pequeña investigación para obtener esta información y encontraron que las descargas interictales no provocan deterioro cognitivo temporal en un grupo de 88 niños y adultos con un control en los factores mencionados, pero serían necesarios más estudios significativos para resolver este problema.

CAMBIOS EN EL COEFICIENTE INTELECTUAL EN NIÑOS EPILEPTICOS

Algunos autores han demostrado una disminución en el coeficiente intelectual (CI) en exámenes seriados de niños con epilepsia. Rodin et al (1986) practicaron estudios psicológicos a 64 pacientes con epilepsia, con una evaluación inicial entre los 5 y los 16 años de edad y con una reevaluación posterior tras un período mínimo de cinco años. Los pacientes en los que no se logró un buen control de las convulsiones mostraron una disminución significativa en su CI, mientras que en los pacientes con un buen control de las convulsiones el CI permaneció estable o aumentó. Hubo evidencia que la disminución del coeficiente de inteligencia indicaba un crecimiento cerebral lento, más que una pérdida de las habilidades adquiridas previamente. Los niveles de fenobarbital

mostraron una correlación inversa con el CI a diferencia de los de la difenilhidantoína.

Bourgeois et al, en un estudio prospectivo en 72 niños con convulsiones, encontraron una media de CI de 99,7 dentro de las dos primeras semanas del diagnóstico. Y en la evaluación de 45 hermanos no epilépticos no se encontraron diferencias significativas respecto a sus hermanos que presentaban convulsiones. Sin embargo, en ocho pacientes (11%) hubo una disminución significativa en el cociente intelectual de 10 o más puntos. Los autores encontraron que los dos mejores indicadores de la disminución del CI fueron el número de medicamentos antiepilépticos, que provocaban reacciones tóxicas en el paciente, y la edad del inicio de las convulsiones. Estos dos predictores clasificaban correctamente al 71% de todos los pacientes, cuyo CI había disminuido 10 o más puntos respecto a los tests iniciales.

El total de convulsiones y el grado de control de las mismas fueron factores menos fiables como predictores. Pero no todos los estudios han demostrado disminución en el CI de los niños con convulsiones. Ellenberg et al, en un estudio longitudinal en el que compararon el CI (total) de un grupo de niños que a los 7 años de edad ya habían experimentado una o más convulsiones no febriles, con el CI de sus hermanos, que no habían presentado convulsiones a la misma edad, revelaron que en 98 niños con convulsiones la media de su CI a los 7 años no era significativamente diferente a la de sus hermanos sin convulsiones.

El retraso mental fue más común en los niños que habían presentado convulsiones, pero la mayoría de estos niños tenían daños neurológicos previos a la primera convulsión. Asimismo, Ellenberg evaluó 62 niños, cuya primera convulsión ocurrió entre las evaluaciones psicométricas realizadas entre los 4 y los 7 años de edad, y el CI a los 7 años en los niños con convulsiones no difería significativamente del practicado a los 4 años. Y los niños que presentaban tres o más convulsiones tampoco mostraron diferencias significativas en el CI a los 7 años.

Estos tres estudios longitudinales (Rodin, Bourgeois y Ellenberg) utilizaron distintos métodos para seleccionar a los pacientes y comparar sus resultados, los tres mostraron que el CI de los pacientes con convulsiones es similar al de sus hermanos, y que un pequeño porcentaje de estos pacientes con convulsiones recurrentes muestran una disminución del CI. El estudio de Bourgeois y Rodin sugiere que la medicación desempeña un papel importante en la disminución del coeficiente intelectual de los niños con convulsiones.

Los estudios realizados en gemelos han significado una oportunidad única de examinar los efectos de las convulsiones, independientemente del factor genético. Existe evidencia de estudios en gemelos del efecto dañino de las convulsiones recurrentes en estos niños.

Dodrill y Troupin encontraron que el gemelo con un número mayor de convulsiones tenía una escala menor de inteligencia, con 22 puntos por debajo, del gemelo con mejor control. Wechsler, Schmidt, Cristensen y Bruch estudiaron 47 parejas de gemelos, donde uno de cada gemelo tenía un par de convulsiones febriles, y hallaron que el gemelo con una historia de convulsiones febriles mostraba el CI menor respecto a la escala total del WISC-R; estos estudios en gemelos son difíciles de evaluar debido a las múltiples variantes. Un ejemplo es el mayor número de convulsiones que presenta un gemelo respecto al otro, hecho que nos indica la diferente etiología o causa de las convulsiones, y nos muestra que el niño con un menor control de las crisis convulsivas recibe mayores dosis de antiepilépticos.

Efectos de las crisis convulsivas frecuentes en el CI

En el caso de que, durante su tratamiento, las crisis convulsivas causen daño cerebral, es de esperar que el coeficiente intelectual se correlacione estrechamente con la frecuencia de la crisis. Sin embargo, los estudios en la literatura provocan cierta controversia; algunos autores como Blackmore (1966) y Seidenberg (1981) han demostrado que la frecuencia de las convulsiones está relacionada con el CI, mientras otros autores como Bourgeois (1983), Dodrill (1982) y Giordan (1983) no hallaron relación, aunque sí encontraron asociación entre convulsiones e inteligencia. Simplemente, en los niños con convulsiones recurrentes de difícil control la causa de las mismas es más grave.

Efectos de la edad de comienzo de las convulsiones con la inteligencia

Muchos estudios como el de Ellenberg (1984) y el de Chevri (1972), a diferencia de otros como el de Bourgeois (1986), han demostrado que el inicio de las convulsiones en la lactancia está asociado a un alto riesgo del deterioro intelectual, lo cual no ocurre cuando las primeras crisis aparecen en la adolescencia. Una de las interpretaciones de este hallazgo es que los niños con daños neurológicos padecen convulsiones tempranas en comparación con los niños con convulsiones idiopáticas (criptogénicas). Una segunda explicación, para el bajo CI en pacientes con un inicio temprano de las convulsiones, es que el tratamiento durante el desarrollo cerebral temprano causa mayor deterioro en su desarrollo intelectual que las convulsiones durante la niñez. En estudios realizados en animales (Waterlasm y Plum) se ha demostrado en rata una permanente reducción en el peso del cerebro y en el número de células.

Efectos del tipo de convulsiones en la inteligencia

El tipo de convulsiones desempeña un papel importante en relación con la inteligencia. Se ha observado que ciertos trastornos convulsivos están asociados a una disminución de la inteligencia; en cambio, otros síndromes convulsivos no presentan riesgo de secuela intelectual.

Efectos de los fármacos antiepilépticos en el aprendizaje y la conducta

Se han publicado numerosas revisiones sobre este tema.

Se ha descrito deterioro de las habilidades psiconeurológicas con la mayoría de los FAE utilizados. De los fármacos convencionales, la difenilhidantoína es la más implicada y la carbamacepina la mejor tolerada.

Un hallazgo de estos estudios ha sido la existencia de una relación directa entre los niveles del medicamento en la sangre y el deterioro de sus funciones cognitivas, sin ser necesario alcanzar niveles tóxicos para producir déficit. En los estudios de pacientes epilépticos con politerapia se han mostrado como los más afectados, con un variado espectro en sus funciones cognitivas. Pero al usar en los niños la politerapia racionalizada y con niveles en sangre, se ha demostrado una mejoría a largo plazo (Thompson-Trimble 1982). Se han realizado estudios con controles en relación con la monoterapia en niños que recibían carbamacepina, difenilhidantoína y valproato. Estos estudios mostraron diferentes efectos cognitivos, siendo la carbamacepina la que provocó menos efectos, la difenilhidantoína la que produjo mayor deterioro y el efecto del valproato fue intermedio.

La benzodiacepina (clonacepam y clobazam) produce una dis-

minución general en las habilidades cognitivas, que es menor al utilizarse el clobazam. Aunque estos efectos son importantes, no debemos confundirlos y considerar que los anticonvulsivos producen una encefalopatía crónica que deteriora las funciones intelectuales con demencia.

En los niños epilépticos, los FAE son un factor más en la etiología de la epilepsia, además del daño cerebral, la edad y las otras variables que presentan un deterioro de las funciones cognitivas, la inteligencia y los trastornos conductuales.

Anticonvulsionantes convencionales

Barbitúricos

Existe un número considerable de citas en la literatura acerca de los efectos de los barbitúricos sobre la conducta y el aprendizaje. Trimble y Corbett examinaron a 312 niños de una escuela-hospital para epilépticos y trataron de correlacionar las anomalías neuropsiquiátricas con los niveles en sangre de los anticonvulsivos: 31 de los niños mostraron una disminución del coeficiente de inteligencia que excedió los 10 puntos, estos niños tenían medias de niveles en sangre superiores que los niños sin disminución del IC; sin embargo, todos los niños recibían tratamiento con numerosos FAE, hecho que dificultó la interpretación de los resultados.

Rodin et al hallaron que los niveles de fenobarbital correlacionaban inversamente con el IC y sugirieron que el límite superior del intervalo terapéutico podría ser tóxico, con una disminución del aprendizaje. Incluso se pudo observar en los niños que no presentaban trastornos conductuales y anomalías psicológicas.

Vinnig et al, en un estudio doble ciego de 21 niños, compararon efectos del fenobarbital y del ácido valproico sobre las funciones cognitivas, y encontraron que los niños tratados con fenobarbital obtuvieron un WISC-R (escala total) menor que los niños que recibieron ácido valproico. Estos hechos corroboraron los estudios de Camfield, Smith y Wallace en relación con el rendimiento intelectual de niños que recibían fenobarbital durante largos períodos.

Se ha estudiado el deterioro en la memoria en voluntarios y en pacientes epilépticos que recibían barbitúricos. Camfield, en un estudio doble ciego de lactantes que recibían fenobarbital debido a convulsiones febriles, halló resultados adversos en la memoria y concentración, a pesar de que los niveles en sangre no estaban en un nivel tóxico. Estos efectos sobre la memoria no se asociaban a la disminución en el CI en los niños tratados con fenobarbital y placebo.

También se han estudiado los efectos adversos de los barbitúricos en estudios psicométricos realizados antes y después de discontinuar el tratamiento.

Difenilhidantoína

La difenilhidantoína, como los barbitúricos, ha demostrado tener efectos adversos sobre el aprendizaje y es el único fármaco que afecta a funciones corticales superiores. Estudios en adultos normales han demostrado cambios en los tests psicológicos con niveles en sangre considerados terapéuticos.

Trimble demostró que los niños que presentaban defectos en el aprendizaje y en la conducta tienen niveles en sangre superiores a los niños sin deterioro de las funciones ni deterioro de la memoria. Ello también se ha demostrado con la difenilhidantoína.

Carbamacepina

Se han descrito pocos efectos con el uso de la carbamacepina en niños epilépticos, en comparación con la difenilhidantoína y el

fenobarbital. Trimble estudió a 312 niños con epilepsia y halló una correlación negativa entre el CI y los niveles en sangre de difenilhidantoína y fenobarbital, pero no de carbamacepina.

Etosuximida

Los estudios que evalúan los efectos de la etosuximida sobre el aprendizaje han sido motivo de controversia, en parte debido a que el medicamento se ha utilizado básicamente en niños con ausencia y estas convulsiones correlacionan, por sí solas, con un deterioro temporal del rendimiento psicológico.

Algunos autores han descrito deterioro de la función intelectual con el fármaco.

Brown et al no lograron concretar los efectos determinantes del fármaco en los tests psicométricos realizados a 37 niños durante un período de ocho semanas.

Ácido valproico

Los estudios del efecto del ácido valproico en funciones cognitivas son pocos y no enteramente consistentes. Se han descrito efectos adversos que se tradujeron en lentitud en la ejecución de tareas complejas. En general, el ácido valproico parece tener pocos efectos adversos, a diferencia del fenobarbital.

Nuevos fármacos antiepilépticos

Vigabatrina

La vigabatrina (VGB) inhibe de manera selectiva e irreversible la GABA-transaminasa (GABA-T), enzima responsable de la degradación del GABA en las neuronas y en la glía, lo que induce el aumento del GABA, neurotransmisor inhibitorio por excelencia, con lo que frena la propagación de las descargas hipersíncronas anormales y se reduce la actividad paroxística. El efecto antiepiléptico de la VGB se ha demostrado en diversos modelos experimentales de epilepsia (electrochoque máximo, inyección de estricnina, crisis audiogénicas, *kindling*, etc.), sin eficacia en las crisis inducidas por bicuculina, picrotoxina o pentileno tetrazol.

Los efectos adversos de la VGB son escasos y condicionan la supresión del fármaco en el 5-10% de los casos. Los más frecuentes son: la somnolencia (13%), el cansancio (13%), la irritabilidad y la hiperactividad, efectos que suelen ser dosis dependientes y que aparecen preferentemente durante los tres primeros meses de tratamiento. El aumento del apetito, con el incremento simultáneo del peso corporal, se puede objetivar en el 30-40% de los casos durante los seis primeros meses de tratamiento. Sin embargo, las reacciones alérgicas son excepcionales con VGB.

Se han comunicado trastornos del comportamiento en las personas tratadas con VGB, concretamente irritabilidad y agresividad, en especial en los niños con retraso mental, depresión y conductas psicóticas, especialmente en pacientes que han padecido psicosis previas. El riesgo de cuadros psicóticos es proporcionalmente mayor a una mayor dosis inicial y/o a la dosis total de VGB; también se observó en ciertos pacientes en los que se suprimió bruscamente el fármaco. Algunas psicosis no tienen una relación directa con la VGB, ya que tienen lugar al desaparecer las crisis (normalización), o cuando se modifican las características de las mismas. Pero también se ha sugerido en efectos psicóticos específicos del fármaco, que, al potenciar el sistema gabérgico, se estimula simultáneamente el sistema dopaminérgico, hecho que propicia los cuadros psicóticos. Cuando éstos se producen, deben reducirse la dosis de VGB; si persiste el cuadro clínico, se debe suprimir el fármaco. La incidencia calculada de la psicosis por VGB es del 0,64 al 1,1% de los pacientes tratados con el fármaco.

Al administrar dosis muy elevadas de VGB a ratas y a perros se han observado vacuolas en la sustancia blanca cerebral, hallazgos que nunca se han podido objetivar en monos, ni en personas tratadas con el fármaco, en las que tampoco se han apreciado alteraciones en la resonancia magnética cerebral. Sin embargo, en los últimos meses se han presentado algunos pacientes con reducción periférica del campo visual, que ha condicionado estudios prospectivos, y se ha concretado la magnitud de los factores condicionantes de este efecto adverso.

Gabapentina

La gabapentina (GBP) es un aminoácido que atraviesa las membranas corporales gracias a un transportador específico de los mismos, el sistema L, que compite para su transporte con otros aminoácidos endógenos como la leucina, la isoleucina, la valina y la fenilalanina. Diseñada como una sustancia agonista del GABA, sin embargo la GBP no actúa a nivel de receptores gabérgicos, se liga intensamente en el tejido cerebral a un receptor nuevo. Su mecanismo de acción más probable es mediante el aumento de actividad de la glutamato de carboxilasa (GAD) que condicionaría una mayor síntesis de GABA a partir del glutamato y del incremento de la liberación del GABA de los tejidos neuronales.

Los efectos adversos de la GBP son escasos y sólo motivan la supresión del fármaco en el 7% de los pacientes. Los efectos más frecuentes son: somnolencia, mareo, ataxia, cansancio, nistagmo, cefalea, temblor, diplopía, aumento de peso, vómitos y, ocasionalmente, trastornos del comportamiento, que se han mostrado en niños en forma de hiperactividad, agresividad y actitudes desafiantes (48).

Lamotrigina

La lamotrigina (LTG) inhibe la liberación excesiva de neurotransmisores excitadores, especialmente la del glutamato, y en menor medida la del aspartato, sin afectar su liberación normal. Este efecto dosis dependientes se atribuye a la estabilización de la membrana neuronal presináptica mediante el bloqueo de los canales de sodio. El glutamato y el aspartato, los principales neurotransmisores excitadores, están íntimamente implicados en la iniciación, propagación y mantenimiento de la actividad paroxística. Por otra parte, la neurotoxicidad del glutamato se puede expresar en forma de necrosis y de alteraciones neuronales.

Los efectos adversos más frecuentes de la LTG en politerapia son: somnolencia (17% niños, 15% adultos), exantema (17% niños, 6% adultos), vómitos (12% niños, 6% adultos), ataxia (6% niños, 14% adultos), cefalea (6% niños, 13% adultos) e hiperactividad (6% niños, 0,3% adultos). Estos efectos motivan la supresión del fármaco en el 13% de los casos, en la mitad de ellos por exantemas, el efecto adverso más problemático de la LTG. El exantema de tipo máculo-papuloso suele producirse entre las dos y cuatro semanas tras el inicio del tratamiento, y es más frecuente al introducir bruscamente la LTG, al administrar altas dosis del fármaco y, especialmente, cuando se asocia con VPA. Se han descrito alteraciones cutáneas graves como dermatitis exfoliativa, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson, con una frecuencia de 1/1.000 en adultos y de 1/100 en niños como la CBZ (1/10.000).

Topiramato

El topiramato (TPM) tiene una estructura química muy diferente a la de los otros antiepilépticos y un mecanismo de acción múltiple: 1. Interfiere en los potenciales de acción inducidos por una despolarización mantenida de las neuronas, logrando el blo-

queo del canal de sodio voltaje dependiente; 2. Acción gabérgica que aumenta la frecuencia con que el GABA activa a los receptores GABA-A, y ayuda al GABA a inducir el flujo de iones cloro al interior de las neuronas; 3. Acción glutamérgica, antagonizando la habilidad del kainato para activar al subtipo kainato/AMPA del receptor glutamato; 4. Inhibe las isoenzimas II y IV de la anhidrasa carbónica con más intensidad que la acetazolamida, acción no relacionada con su efecto clínico, sino con algunos de sus efectos adversos.

El topiramato habitualmente es bien tolerado aunque presenta ciertos efectos adversos, los principales son: mareo, ataxia, trastornos del lenguaje, anorexia, dificultad para conciliar el sueño, parestesia, diplopía, trastornos visuales, trastornos de la atención y pérdida de peso. La mayor parte de éstos son dosis dependientes o se producen durante la fase inicial de introducción del fármaco; la pérdida de peso del 1,7 respecto al peso basal se produce cuando se administran 200 mg/día, el 7,2 con >800 mg/día de topiramato, más frecuente en mujeres y más evidente durante los tres primeros meses de tratamiento y con una recuperación a los dos años.

Felbamato

El felbamato (FBM) posee un mecanismo de acción muy favorable, al producir simultáneamente una potenciación gabérgica y una inhibición glutamatergica, hecho que justifica su amplio espectro terapéutico. El FBM potencia la respuesta de los receptores GABA, mediante un efecto modulador similar al que ejercen los barbitúricos (aunque menos intenso y, por tanto, menos sedante), pero también bloquea los canales iónicos dependientes del receptor excitador N-metil-D-aspartato (NMDA) gracias a su afinidad por el lugar de reconocimiento de la glicina de dicho receptor.

Hasta su comercialización en EE.UU. en julio de 1993 se habían mostrado pocos efectos adversos con FBM: del 5 al 11% anorexia, náuseas, vómitos y mareos; del 2 al 5% pérdida de peso, insomnio, diplopía, somnolencia o cefalea; del 1 al 2% cansancio, ataxia, visión borrosa y dolor abdominal, y <1% exantema, depresión, ansiedad o psicosis. Pero, a partir de junio de 1994, se observaron dos efectos tóxicos graves: anemia aplásica y hepatopatía, habiéndose referido 32 casos de anemia aplásica, 10 de ellos mortales, en pacientes de 13 a 76 años, con un comienzo de la sintomatología a los 72 y 339 días del inicio de la administración de FBM y dosis de 600 a 5.400 mg/día (dosis media 3 g/día), casi siempre con el FBM asociado a otros fármacos. Se ha estimado un caso de anemia aplásica por cada 4.000-5.000 pacientes tratados con FBM, lo que supone una incidencia de 2 a 20 veces superior a la producida por la CBZ, y de 10 a 100 veces superior a la incidencia de anemia aplásica esperada en la población general.

Con respecto a la toxicidad hepática, se han referido 15 casos de hepatitis por FBM, ninguno de ellos mortal, y 19 casos de hepatopatía, 11 de ellos mortales. La hepatotoxicidad por FBM se produce en 1/24.000 a 34.000 pacientes, incidencia similar a la del VPA de 1/10.000 a 49.000. Estos efectos tóxicos graves han limitado las indicaciones del FBM.

CONCLUSIONES

Afortunadamente más del 60% de los niños epilépticos logran un buen control de las crisis en monoterapia o sin anticonvulsivantes, con un porcentaje muy bajo de trastornos cognitivos y conductuales. Pero las epilepsias refractarias (30%) en niños con daño cerebral y condiciones asociadas presentan trastornos del aprendizaje significativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Forsgreen L, Edwinston SD, Blonquist HK, et al. Epilepsy in a population of mentally retarded children and adults. *Epilepsy Res* 1990;6: 234-48.
2. Lindsa J, Oursted C, Richard P. Long term outcome in children with temporal lobe epilepsy III severe aspect in children and adult live. *Dev Med Child Neurol* 1979; 21: 630-6.
3. Seidenberg M, Berck N, Geisser M, et al. Academic achievement of children with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27: 753-9.
4. Bourgeois P, Al Parker HS, Talent BK, Bush SG. Intelligence in epilepsy a prospective study in children. *Ann Neurol* 1983; 14: 438-44.
5. Aldenkamp AP, Alpherts WC, Dekker MJ, Overweg J. Neuropsychological aspects of learning disabilities in epilepsy. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl): S9-20.
6. Broman M. Language and memory in children with combined complex partial epilepsy and reading disorders. *Ann Acad Sci* 1993; 682: 323-5.
7. Denkla MB, Rudel RG, Broman M. Test that discriminated between dyslexia and other learning disabled boys. *Brain Lang* 1981; 12: 120-5.
8. Mayeux RJ, Brandt J, Rosen J. Benson of interictal and language in temporal lobe in epilepsy. *Neurology* 1980; 30: 120-5.
9. Binnie CD, Marston D. Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S11-7.
10. Deonna TH. Annotation: cognitive and behavioral correlates of epileptic activity in children. *J Child Psychol Psychiatry* 1993; 34: 611-20.
11. Aldenkamp AP, Gutter TH, Beun AM. The effect of seizure activity and paroxysmal electroencephalography discharges on cognition. *Acta Neurol Scand* 1992; 140 (Suppl): 111-21.
12. Tarter RE. Intellectual and adaptive functioning in epilepsy: a review of fifty years of research. *Diseases of the Nervous System* 1972; 33: 763-70.
13. Camfield C, Camfield P, Smith B, et al. Biologic factors as predictors of social outcome of epilepsy in intellectually normal children: a population based study. *J Pediatr* 1993; 122: 869-73.
14. Marcus JC. Control of epilepsy in a mentally retarder population: lack of correlation with IQ, neurological status, and electroencephalogram. *Am J Ment Retard* 1993; 98 (Suppl): 47-51.
15. Jambaqué J, Cusmai R, Curatolo P, et al. Neuropsychological aspects of tuberous sclerosis in relation to epilepsy and MRI finding. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 698-705.
16. Trimble MR, Corbett JA. Behavioral and cognitive disturbance in epileptic children. *Inter Med J* 1980; 73 (Suppl): 21-8
17. Vining EPG, Mellittis DE, Dorsen MM, et al. Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drug in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatrics* 1987; 80: 165-74.
18. Camfield CS, Chaplin S, Doyle AB, et al. Side effects of phenobarbital in toddler; behavioral and cognitive aspects. *J Pediatr* 1979; 95: 361-5.
19. Rodin EA, Schmaltz S, Twitty G. Intellectual functions of patients with childhood onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 1986; 28: 25-33.
20. Archila GR. Trastornos del aprendizaje y epilepsia. *Rev Neurol* 1997; 25: 720-5.
21. Bourgeois Blais FD. Antiepileptic drug: learning and behavior in childhood epilepsy. *Epilepsia*; 1988: 39: 913-21.
22. Gallassi R, Morreale A, Di Sarro R, Marra M, Lugaesi E, Baruzzi A. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S41-4
23. Dreifus FE. Cognitive function victim of disease or hostage to treatment. *Epilepsy* 1992; 33 (Suppl): S7-12.
24. Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, Sandstedt P, Blennow G, Elmqvist D, Heijbel J, et al. Antiepileptic drug-related cognitive complaints in seizure-free children with epilepsy before and after drug discontinuation. *Epilepsia* 1998; 39: 1070-4.
25. 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; 30: 731-5.
26. Austin JK, Risinger MW, Beckett LA. Correlates of behavior problems in children with epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33: 1115-22.
27. Perrine K, Kiolbasa T. Cognitive deficits in epilepsy and contribution to psychopathology. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): S39-48
28. Dunn DW, Austin JK. Behavioral issues in pediatric epilepsy. *Neurology* 1999; 53 (Suppl 2): S96-100.
29. Binnie CD, Channon S, Marston D. Learning disabilities in epilepsy: neurophysiological aspect. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 4): S2-8.
30. Besag FMC. Epilepsy, learning and behavior in childhood. *Epilepsia* 1995; 36 (Suppl 1): S58-63.
31. Trimble MR, Cull C. Children of school age: The influence of antiepileptic drug on behavior and intellect. *Epilepsia* 1998; 29 (Suppl 3): S15-9.
32. Trimble MR. Cognitive hazards of seizure disorders. *Epilepsia* 1988; 29 (Suppl 1): S19-24.

EPILEPSIA Y TRASTORNOS DEL APRENDIZAJE

Resumen. Introducción. Los niños que padecen epilepsia tienen más problemas cognitivos o de comportamiento que otros niños de la población general con enfermedades crónicas diferentes. Los factores de riesgo son numerosos, probablemente asociados a una combinación de variables como crisis, familia y los problemas derivados del comportamiento del niño (la depresión ocurre con frecuencia aunque puede no reconocerse). Los trastornos psicóticos y de ansiedad son menos frecuentes. Desarrollo. Los trastornos del aprendizaje y comportamiento encontrados en niños epilépticos son multifactoriales. En primer lugar, los efectos causados por la epilepsia en sí pueden producir cambios en el sistema nervioso debido a los trastornos metabólicos y a los efectos excitatorios de las crisis y los elementos neurotransmisores producidos a nivel de la membrana. Los efectos de la modalidad terapéutica, ya sea farmacológica o quirúrgica, también pueden transformar la función cognitiva. Conclusión. Los efectos neurocomportamentales de los fármacos antiepilépticos probablemente son de menor importancia con los nuevos agentes, si bien deben tenerse muy en cuenta al administrarlos en politerapia, como señalan recientes estudios. [REV NEUROL 2000; 31: 382-8] [<http://www.revneurol.com/3104/j040382.pdf>]

Palabras clave. Crisis. Epilepsia. Fármaco anticonvulsivo inteligente. Trastornos cognitivos.

EPILEPSIA E PERTURBAÇÕES DA APRENDIZAGEM

Resumo. Introdução. As crianças epilépticas sofrem mais de problemas do comportamento e cognitivos, do que as crianças com outras patologias crónicas. Os factores de risco das crianças da população em geral são múltiplos, envolvendo provavelmente uma combinação de factores; convulsão, variável família e criança e problemas de comportamento (ocorre frequentemente depressão, mas pode não ser reconhecida). O Síndrome ansioso e psicoses são menos comuns. Desenvolvimento. A aprendizagem e o comportamento observados em crianças epilépticas são multifactoriais: em primeiro lugar, os efeitos da causa da epilepsia, a própria epilepsia pode causar alterações no sistema nervoso através dos efeitos metabólicos e excitatórios da convulsão e os elementos neurotransmisores envolvidos a nível da membrana. Os efeitos do tipo de tratamento, seja este farmacológico ou cirúrgico, também podem prejudicar a função cognitiva. Conclusão. Os efeitos neurocomportamentais do fármaco antiepiléptico, embora provavelmente menos importante, com os novos agentes, do que no passado, devem ser considerados particularmente em politerapia, tal como indicado em relatórios recentes. [REV NEUROL 2000; 31: 382-8] [<http://www.revneurol.com/3104/j040382.pdf>]

Palavras chave. Convulsão. Distúrbios cognitivos. Epilepsia. Fármacos anticonvulsivantes inteligentes.