

Epilepsia generalizada idiopática con ausencias típicas tratada con ácido valproico: alteraciones neuropsicológicas

Pablo A. Conde-Guzón, Ramón Cancho-Candela

Objetivo. Investigar el perfil neuropsicológico de niños con crisis de ausencias típicas tratados con ácido valproico.

Sujetos y métodos. Se compara una muestra de 34 niños (14 niños y 20 niñas) de 7 a 12 años con diagnóstico de ausencias típicas en tratamiento con ácido valproico (dosis media 30 mg/kg/día) con un grupo de referencia (28 niños sin problemas neurológicos). El perfil neuropsicológico se estima mediante la escala de inteligencia Wechsler para niños revisada y la batería neuropsicológica de Luria-diagnóstico neuropsicológico infantil.

Resultados. Los niños con crisis de ausencias típicas con ácido valproico presentan un cociente intelectual verbal significativamente menor que los niños del grupo de referencia, aunque el cociente intelectual manipulativo y el total no difieren significativamente; un perfil neuropsicológico con puntuaciones significativamente menores que el grupo de referencia en todas las áreas, excepto en regulación verbal, cinestesia y estereognosia, percepción visual, comprensión simple y comprensión gramatical; un deterioro importante en memoria lógica, memoria inmediata, aritmética, estructura numérica, lectura, escritura, denominación y articulación; un déficit mnésico global, especialmente en memoria remota, memoria visual inmediata, memoria inmediata y memoria lógica; y alteraciones atencionales importantes.

Conclusiones. Debemos considerar el perfil neuropsicológico alterado con la finalidad de programar tratamientos neuropsicológicos y rehabilitación de la memoria y la atención. Por ello, reivindicamos la necesidad de dotar las consultas de neuropediatría con neuropsicólogos que garanticen el análisis sistemático de las dificultades cognitivas y neuropsicológicas tanto en el momento del diagnóstico de la epilepsia como en su seguimiento, así como el apoyo escolar de estos pacientes.

Palabras clave. Ácido valproico. Atención. Ausencias típicas. Epilepsia. Memoria. Perfil neuropsicológico.

Introducción

La epilepsia es una patología relativamente frecuente en la población infantil, con una prevalencia de 3,4-11,3 casos por 1.000 [1]. Dentro de ella, las ausencias son el síndrome epiléptico generalizado idiopático más característico de la edad escolar. Están determinadas genéticamente y se manifiestan, sobre todo, en niños entre los 4 y los 10 años, con un pico entre los 5 y los 7 años. Su incidencia anual es de 7/100.000 en los niños con epilepsia menores de 15 años, con un ligero predominio entre las niñas.

Según la clasificación de la Liga Internacional contra la Epilepsia de 2010, las crisis de ausencias se incluyen dentro de la 'epilepsia generalizada idiopática con ausencias' [2]. En las ausencias típicas, las manifestaciones clínicas tienen un principio y un fin bruscos. Se acompañan de descargas en el electroencefalograma de punta-onda generalizada rápida a 3 Hz, cuya duración es la de la ausencia

clínica entre 4 y 20 s. Son favorecidas por el cansancio, las emociones y la hiperventilación. Pueden estar asociadas a actividad clónica (mioclonías poco intensas de párpados y boca), tónica (revulsión de los globos oculares, extensión de la cabeza) o atónica (caída breve y ligera del tono), a actividades automáticas o a modificaciones vegetativas (rubor, palidez, taquicardia, enuresis) [3].

Las ausencias tienden a desaparecer espontáneamente y en el 80% de los casos responden a anti-epilépticos específicos [4]. Aplicando los criterios estrictos para su diagnóstico, la epilepsia con ausencias típicas de la infancia tiene un pronóstico excelente, ya que en la mayoría de los niños se logra el control de las crisis a partir de las primeras tomas de ácido valproico. En los casos resistentes, resulta eficaz la asociación de etosuximida, y también son fármacos potencialmente eficaces la lamotrigina, el topiramato y el levetiracetam [5].

Los niños con ausencias típicas suelen tener un cociente intelectual (CI) dentro de la media y un fun-

Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos; Universidad de León; León (P.A. Conde-Guzón). Unidad de Neurología Pediátrica; Servicio de Pediatría; Hospital Universitario Pío del Río Hortega; Valladolid, España (R. Cancho-Candela).

Correspondencia:

Dr. Pablo A. Conde Guzón. Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos. Campus de Vegazana. Universidad de León. E-24071 León.

Fax:

+34 987 291 145.

E-mail:

pacong@unileon.es

Aceptado tras revisión externa:

29.02.12.

Cómo citar este artículo:

Conde-Guzón PA, Cancho-Candela R. Epilepsia generalizada idiopática con ausencias típicas tratada con ácido valproico: alteraciones neuropsicológicas. Rev Neurol 2012; 55: 65-73.

© 2012 Revista de Neurología

cionamiento psicosocial bastante normalizado. Sin embargo, se vienen observando ciertas disfunciones neuropsicológicas (principalmente problemas atencionales y de memoria) que son comunicadas por los profesores y los padres, y que, aunque leves, deberían considerarse a la hora de dar una respuesta psicoeducativa adecuada a estos niños.

El perfil neuropsicológico de las epilepsias parciales idiopáticas ha sido ampliamente estudiado [6], no así el de las ausencias tratadas con ácido valproico, a pesar de ser una patología muy frecuente en la infancia.

Por otra parte, en el ámbito clínico español, no suele ser habitual que, de manera sistemática, se realice una evaluación neuropsicológica previa al inicio del tratamiento farmacológico de los niños con crisis epilépticas. Esta práctica suele ser común en otros países donde la coordinación entre neuropediatras y neuropsicólogos es una rutina habitual en la atención de los niños con epilepsia. La evaluación neuropsicológica permite obtener una línea base del perfil neurocognitivo inicial, que puede ser comparado con el perfil posterior resultante de las modificaciones derivadas de las características electroclínicas de la propia epilepsia o de los efectos de la medicación.

En este estudio mostramos el estudio del perfil neuropsicológico de niños con ausencias típicas tratadas con ácido valproico, con el objetivo fundamentalmente de comprobar si existen alteraciones en los aspectos mnésicos y atencionales.

Sujetos y métodos

Muestra

La muestra está formada por 34 niños (14 niños y 20 niñas) con diagnóstico de ausencias típicas reclutados de forma correlativa en servicios de neurología y neuropediatría de centros sanitarios del ámbito de Castilla y León. Todos los niños reciben tratamiento con ácido valproico (dosis media: 30 mg/kg/día). También contamos con un grupo de referencia formado por 28 niños que no manifiestan ningún problema neurológico ni toman fármacos. Este grupo control fue reclutado de forma aleatoria entre una población similar en edad, sexo y zona sociodemográfica a la de los niños con ausencias. La proporción de niñas/niños de la muestra es de 10 a 7. El grupo de niños con diagnóstico de ausencias típicas tiene una media de edad de $8,7 \pm 1,26$ años. El grupo de niños de referencia tiene una edad media de $9,6 \pm 1,57$ años. Todos los niños son dies-

tros. No existen diferencias significativas entre la edad del grupo de ausencias y el de referencia.

Todos los participantes en el estudio tienen una capacidad intelectual normal evaluada con la escala de inteligencia de Wechsler para niños-revisada (WISC-R) [7]. El CI total medio de los grupos es $105,80 \pm 10,56$ (rango: 88-124). No existen diferencias significativas en el CI total de ambos grupos.

La edad de inicio de la primera crisis se presenta en un rango que va desde los 4 a los 8 años (media: $5,1 \pm 1,2$ años), y el tiempo medio de tratamiento con ácido valproico desde su inicio hasta la evaluación neuropsicológica es de $2,7 \pm 1,9$ años, con un mínimo de 6 meses y un máximo de 6 años.

Instrumentos

El perfil neuropsicológico se ha obtenido mediante dos instrumentos: la WISC-R [7] y la batería neuropsicológica de Luria-diagnóstico neuropsicológico infantil (batería de Luria-DNI) [8]:

- *Perfil neuropsicológico WISC-R.* Este perfil se obtiene mediante las puntuaciones en las subáreas de la WISC-R. La WISC-R es una prueba ampliamente utilizada en neuropsicología clínica en la edad escolar. Esto no significa que sea una prueba neuropsicológica, aunque tiene una utilidad importante en el diagnóstico neuropsicológico [9]. Nyden et al [10] emplearon los datos obtenidos en la WISC-R para obtener los perfiles neuropsicológicos en niños con déficit de atención con hiperactividad, síndrome de Asperger y trastornos de lectoescritura. El perfil neuropsicológico también ha sido establecido mediante el uso de esta prueba en niños con epilepsia [11,12]
- *Perfil neuropsicológico batería de Luria-DNI.* Esta batería constituye un instrumento útil y fiable para obtener perfiles neuropsicológicos en niños en el ámbito de la investigación castellano-parlante. Los 19 subtests de la batería de Luria-DNI se organizan en nueve pruebas que, a su vez, exploran cuatro amplias áreas de competencias: funciones motoras y sensoriales, lenguaje hablado, lenguaje escrito y aritmética, y memoria. Mediante las tareas propuestas al niño en los 195 ítems de los que está compuesta la prueba, se obtiene el perfil neuropsicológico, que muestra en qué áreas está el niño más fuerte o más débil en comparación con quienes, a su misma edad, han alcanzado un desarrollo normal de las competencias exploradas. En la tabla I puede verse la organización general de la batería de Luria-DNI.

Previamente a las sesiones de evaluación, se solicita el consentimiento informado de los padres de los niños que van a participar en la investigación. Se les explica claramente cuáles son los objetivos, metodología y procedimientos del estudio.

A cada sujeto se le aplican los dos instrumentos señalados en el apartado anterior (WISC-R y batería de Luria-DNI) para la obtención de los perfiles neuropsicológicos en tres sesiones diferentes:

- *Sesión 1.* Aplicación de la WISC-R. Para aplicar los 19 subtests de la batería de Luria-DNI es necesario utilizar dos sesiones, debido a la extensión de esta prueba.
- *Sesión 2.* Aplicación de las pruebas de motricidad, audición, tactocinestesia, percepción visual, orientación espacial, audición fonémica, comprensión simple y comprensión gramatical.
- *Sesión 3.* Aplicación de las pruebas correspondientes a análisis fonético, escritura, lectura, estructura numérica, operaciones aritméticas, memoria inmediata y memoria lógica.

El orden de la aplicación de la WISC-R y de la batería de Luria-DNI es contrabandeado, con la finalidad de evitar las influencias de las sesiones.

Las sesiones de evaluación son llevadas a cabo de manera individual con todos los sujetos en las primeras horas de la mañana (inicio a las 10 horas), con el fin de minimizar las influencias debidas a la hora del día.

Análisis estadístico

Estudio analítico y observacional de casos ausencia/referencia. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa estadístico SPSS v. 19.0. Se utilizaron sendos ANOVA de una vía (ausencias) para analizar las diferencias de medias intergrupos (ausencias/referencia) respecto a los perfiles neuropsicológicos evaluados mediante la WISC-R y la batería de Luria-DNI. En todos los casos se controló el efecto atribuible al sexo y la edad. Con objeto de analizar si los grupos diferían respecto a la variable edad, se utilizó una *t* de Student para muestras independientes. Para analizar las diferencias debidas a la variable sexo, se empleó el χ^2 de Pearson. En todos los casos se consideró un nivel de significación estadística ($p < 0,05$).

Resultados

Con objeto de comprobar si los perfiles neuropsicológicos (obtenidos mediante el WISC-R y la bate-

Tabla I. Organización general de la batería de Luria-DNI.

| | | |
|---------------------------------|----------------------|----------------------------|
| Funciones motoras y sensoriales | Motricidad | Manual |
| | | Regulación verbal |
| | Audición | Estructuras rítmicas |
| | | Tactocinestesia |
| | Tacto | Cinestesia y estereognosia |
| Visión | Percepción visual | |
| | Orientación espacial | |
| Lenguaje hablado | Habla receptiva | Audición fonémica |
| | | Comprensión simple |
| | Habla expresiva | Comprensión gramatical |
| | | Articulación y repetición |
| Lenguaje escrito y aritmética | Lectoescritura | Denominación y narración |
| | | Análisis fonético |
| | Aritmética | Escritura |
| | | Lectura |
| Memoria | Inmediata | Estructura numérica |
| | | Operaciones aritméticas |
| | | Lógica |

ría de Luria-DNI) de los niños con ausencias típicas son diferentes de los del grupo de referencia, se realizaron sendos ANOVA de una vía.

Los resultados muestran diferencias significativas entre los grupos en relación con la combinación lineal de las distintas subáreas de la WISC-R ($L = 0,677$; $F_{(11,50)} = 2,164$; $p < 0,001$; $\eta^2_p = 0,323$). El análisis posterior de diferencias indica que los niños con crisis de ausencias típicas bajo tratamiento con ácido valproico manifiestan un CI verbal significativamente menor, aunque dentro del rango de la normalidad, que los niños del grupo de referencia ($F_{(1,61)} = 5,954$; $p = 0,021$); sin embargo, el CI manipulativo y el total no difieren significativamente. Los resultados se pueden apreciar en la tabla II.

Tabla II. Cociente intelectual (CI) del grupo de niños con ausencias típicas y el grupo de referencia.

| | CI verbal | CI manipulativo | CI total |
|---------------------|---------------|-----------------|----------------|
| Grupo con ausencias | 98,45 ± 12,83 | 103,18 ± 14,1 | 101,36 ± 12,93 |
| Grupo de referencia | 107,68 ± 7,97 | 106,15 ± 11,99 | 108,36 ± 8,23 |

Tabla III. Diferencias significativas entre los grupos de ausencias típicas y referencia (batería neuropsicológica de Luria-DMI).

| | $F_{(1,61)}$ | p | η^2_p |
|---------------------------|--------------|---------|------------|
| Manual | 41,186 | < 0,001 | 0,407 |
| Estructuras rítmicas | 8,716 | 0,004 | 0,127 |
| Tacto | 13,772 | < 0,001 | 0,187 |
| Orientación espacial | 14,434 | < 0,001 | 0,194 |
| Audición fonémica | 15,014 | < 0,001 | 0,200 |
| Articulación y repetición | 106,507 | < 0,001 | 0,640 |
| Denominación y narración | 24,852 | < 0,001 | 0,293 |
| Análisis fonético | 17,415 | < 0,001 | 0,225 |
| Escritura | 7,295 | 0,009 | 0,108 |
| Lectura | 13,258 | 0,001 | 0,181 |
| Estructura numérica | 10,768 | 0,002 | 0,152 |
| Operaciones aritméticas | 5,014 | 0,029 | 0,077 |
| Memoria inmediata | 14,877 | < 0,001 | 0,199 |
| Memoria lógica | 18,487 | < 0,001 | 0,236 |

Los resultados del análisis estadístico muestran diferencias significativas entre los grupos en relación con la combinación lineal de los 19 subtest que componen la batería ($L = 0,155$; $F_{(19,42)} = 12,079$; $p < 0,001$; $\eta^2_p = 0,845$). El análisis de los resultados de cada uno de los subtests indica que el perfil neuropsicológico de la batería de Luria-DNI de los niños con ausencias típicas bajo tratamiento con ácido valproico presenta puntuaciones significativamente menores que el grupo de referencia en todas las áreas ($p < 0,05$), excepto en regulación verbal, cinestesia y estereognosia, percepción visual, comprensión simple y comprensión gramatical (Tabla III). Se encuentra un deterioro muy importante (con pun-

tuaciones muy bajas) (Fig. 1) en memoria lógica, memoria inmediata, aritmética, estructura numérica, lectura, escritura, denominación y articulación.

Los niños con crisis de ausencias típicas en tratamiento con ácido valproico presentan un déficit mnésico. Teniendo en cuenta los resultados de las dos pruebas que miden memoria en la batería de Luria-DNI (memoria inmediata y memoria lógica), y considerando, además, los subtests que evalúan la memoria en el test de la WISC-R, podemos obtener un perfil mnésico formado por los siguientes subtests: información (memoria remota), dígitos (memoria auditiva inmediata), figuras incompletas (memoria visual), rompecabezas (memoria de formas), claves (memoria visual inmediata), memoria inmediata y memoria lógica. El perfil mnésico se muestra en la figura 2.

Como se observa en la figura 2, los niños con crisis de ausencias típicas presentan un perfil mnésico globalmente deteriorado. Existen diferencias significativas ($p < 0,05$) entre los grupos para la memoria remota, memoria visual inmediata, memoria inmediata y memoria lógica. La memoria visual inmediata está especialmente afectada. Paradójicamente, se conserva intacta la memoria de formas.

Como se ha mencionado, estos niños podrían manifestar, asimismo, problemas atencionales. Si bien la única prueba con significación neuropsicológica para la estimación directa es el subtest de dígitos de la WISC-R (mide la atención concentrada, además de la memoria auditiva inmediata), podemos utilizar el 'tercer factor' de la WISC, que es un índice cognitivo complejo asociado con la capacidad de enfocar y mantener la atención mientras se realizan tareas cognitivas superiores. Este perfil atencional se obtiene con las puntuaciones en los subtests de aritmética, dígitos y claves. Las puntuaciones obtenidas por los dos grupos se presentan en la figura 3.

Como se puede observar, en estos tres subtests, los niños con ausencias presentan puntuaciones inferiores respecto al grupo de referencia ($p < 0,05$) en las tres áreas, siendo significativas las diferencias entre ambos grupos en dígitos y claves.

El tiempo que los niños llevan en tratamiento con ácido valproico no influye en el perfil neuropsicológico. Sin embargo, la edad de inicio de la primera crisis afecta negativamente a la habilidad aritmética, a la escritura y a la orientación espacial.

Discusión

De los resultados obtenidos podemos concluir que los niños con crisis de ausencias tratados con ácido

valproico presentan alteraciones neuropsicológicas; encontramos déficits mnésicos (fundamentalmente de memoria inmediata, memoria remota, memoria lógica y memoria visual inmediatas), problemas atencionales y alteraciones de la audición fonémica, denominación, escritura, lectura, estructuración numérica y aritmética.

Estos datos continúan la línea de estudios anteriores que obtenían un incremento de déficits psicopatológicos y cognitivos (lenguaje y atención, especialmente) en el 25% de los niños entre 5 y 14 años con epilepsia –en especial la sintomática– cuando se los compara con otros niños [13]. En palabras de Campos-Castelló, esto supone una limitación significativa para su maduración y los aprendizajes escolares, y suelen ser ignorados y desconocidos por sus educadores. El conocimiento en profundidad de las alteraciones asociadas podría suponer un elemento de justificación a la hora de estimular con programas específicos a estos niños dentro del ámbito psicopedagógico escolar. En este mismo sentido, Dodson et al [14] señalan que los niños con epilepsia presentan un riesgo de problemas cognitivos tres veces mayor que los individuos sin problemas neurológicos. Se han demostrado dificultades de aprendizaje en un 30% de los niños evaluados, aunque no hay que olvidar que el 20% de la población escolar general suele presentar también estos trastornos disfuncionales [13]. Se ha especulado sobre la etiología multifactorial de estos trastornos, fundamentalmente para determinar el momento evolutivo en el que el niño es más vulnerable al proceso epiléptico [15]. La explicación de los trastornos asociados en estos niños parece depender de tres factores: los efectos de la propia epilepsia, los déficits neuropsicológicos asociados y los efectos secundarios de los fármacos antiepilépticos (FAE).

Con respecto a las características de las crisis epilépticas, los estudios sobre los déficits neuropsicológicos se han centrado en niños con crisis parciales idiopáticas. En ellos se han encontrado problemas atencionales, déficits de las capacidades visuomotrices y motricidad fina [16,17], problemas de las funciones ejecutivas, de la memoria verbal inmediata [16,18] y del lenguaje [16,19]. Se han descrito alteraciones en atención, memoria y problemas académicos en niños con el síndrome de Panayiotopoulos [6,20], y dificultades académicas y alteraciones comportamentales en niños con epilepsia benigna (rolándica y epilepsia idiopática occipital de Gastaut) [20]. Algunos estudios evidencian alteraciones transitorias de la motricidad bucofacial, de la articulación y alteraciones fonológicas, directamente correlacionadas con un foco epiléptico ro-

Figura 1. Perfil neuropsicológico (batería de Luria-DNI).

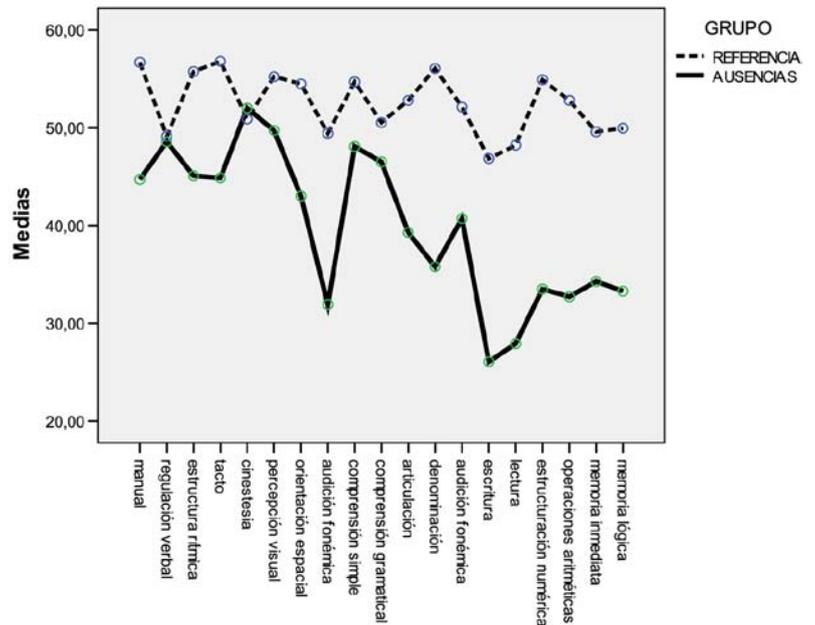


Figura 2. Perfil mnésico.

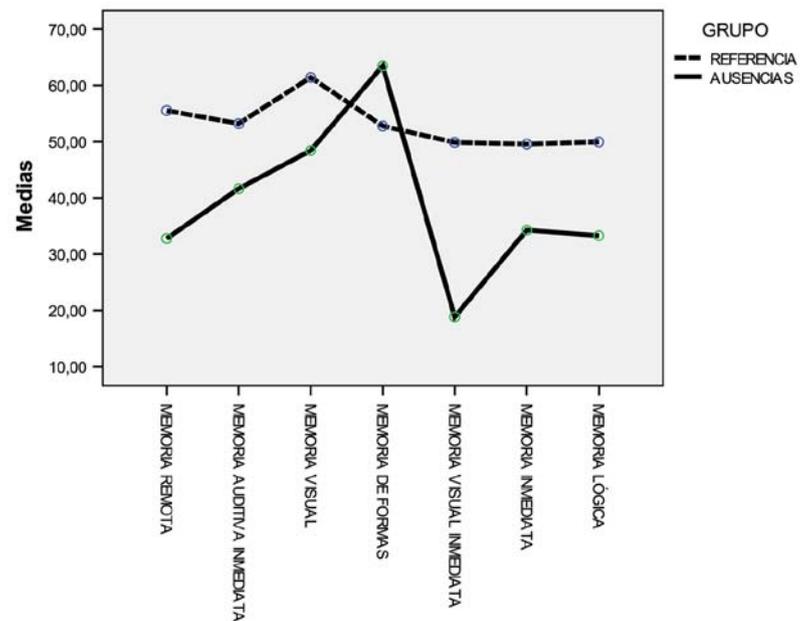
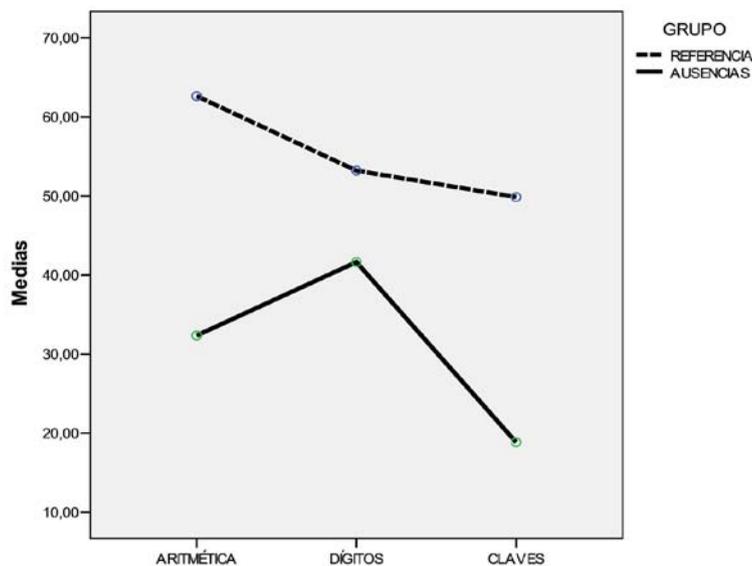


Figura 3. Perfil atencional.



lándico (bilateral de predominio izquierdo) que desaparecían cuando el electroencefalograma se normalizaba [21]; y alteraciones en atención y funciones ejecutivas en niños con epilepsia del lóbulo temporal, independientemente del nivel de las funciones intelectuales que son comunicadas por un tercio de los profesores y padres de estos niños. En este contexto, los factores que más contribuyen a desarrollar los problemas son la disfunción bioeléctrica, los tratamientos farmacológicos y la disfunción cerebral subyacente [22].

Las dificultades escolares constatadas han sido atribuidas, en muchas ocasiones, a los factores psicosociales ligados al impacto de las crisis y de los fármacos sobre el comportamiento del niño y su entorno [23], pero los estudios epidemiológicos han minimizado el impacto de los factores ambientales sobre la escolaridad de los niños epilépticos [3].

Sin embargo, las alteraciones neuropsicológicas apenas han sido estudiadas en el contexto de las crisis generalizadas, y más concretamente en el campo de las ausencias típicas de la infancia. Sabemos que el perfil cognitivo y neuropsicológico depende del carácter focal o generalizado de la crisis. En este sentido, las epilepsias parciales están más asociadas a déficits comportamentales y cognitivos específicos de la zona epileptógena, mientras que las epilepsias generalizadas se caracterizan por una implicación de los dos hemisferios [24]. Por este motivo, cabe

hacer una distinción obvia entre la epilepsia generalizada secundaria y la idiopática. En la primera, las dificultades neuropsicológicas son más graves en función de la alteración de base y los niños suelen estar escolarizados en centros especiales. Por el contrario, en las epilepsias idiopáticas, los niños acuden a centros ordinarios [25] y las dificultades encontradas, más leves, no suelen atribuirse a los déficits neuropsicológicos asociados a la enfermedad.

En los estudios de niños con crisis generalizadas se observa afectación de las funciones de base, aunque el déficit grave sólo se presenta en epilepsias graves [26]. En este ámbito, se han encontrado dificultades atencionales y de memoria de trabajo. Estos niños son descritos como inestables, impulsivos, distraídos y altamente fatigables [24]. Otros estudios señalan riesgos de deterioros vagos e imprecisos, como en el caso de niños con ausencias con mioclonías periorales [5]. En general, los escasos estudios revisados describen que el estado mental de un niño afecto de epilepsia tipo ausencias típicas es habitualmente normal, aunque algunos pacientes desarrollan trastornos conductuales, probablemente en relación con la actitud de los padres u otros familiares y con los afectos adversos de la medicación, que tienden en la actualidad a paliarse [27]. Este carácter de 'benignidad' de las ausencias ha sido muy controvertido durante los últimos años a causa de las alteraciones neuropsicológicas, comportamentales, lingüísticas y escolares últimamente encontradas [28, 29]. Contrariamente a ciertos síndromes epilépticos donde las alteraciones neuropsicológicas han sido bien caracterizadas, el perfil cognitivo de los niños con ausencias ha sido menos estudiado [28]. Se admitía clásicamente que las ausencias afectan a niños con CI medios y superiores. Con posterioridad, algún estudio como el nuestro señala que muchos niños con ausencias presentan problemas cognitivos. Éstos se han centrado principalmente en trastornos en los procesos atencionales, capacidades visuoespaciales y problemas mnésicos no verbales [30]. En otro sentido, se han señalado también problemas en el tiempo de reacción. Estos hallazgos se han ratificado en la epilepsia infantil tipo ausencia durante períodos prolongados, mayor de 3 s de complejos punta-onda a 3 Hz [31]. Como se ha señalado, hemos encontrado problemas atencionales, mnésicos, de lectoescritura y aritméticos.

De cualquier manera, el grado de afectación cognitiva podría depender de factores etiológicos causales, de la edad de inicio (peor cuanto más precoz), de la duración y de la frecuencia de las crisis en la fase activa [13], que conviene investigar en futuros estudios.

Con respecto al tratamiento farmacológico encaminado al control de las crisis, desde hace muchos años es conocido que algunos niños con crisis epilépticas llevan asociadas determinadas alteraciones cognitivas, debidas, entre otras causas, al tratamiento antiepiléptico [32].

Los efectos de la medicación antiepiléptica sobre las funciones cognitivas ya fueron comunicados por Lennox en 1942 [33]. Estos efectos han sido estudiados por numerosos autores en los últimos 30 años [34] y dependen de varios factores: del propio fármaco, de la dosis y de las asociaciones de fármacos cuando se utiliza la politerapia. En general, entre los llamados 'antiepilépticos de primera línea' se consideran más dañinos el fenobarbital y la fenitoína, y con menos efectos secundarios la carbamacepina y el ácido valproico, si bien no siempre se ha conseguido contrastar este hecho. De cualquier manera, los efectos adversos se multiplican al utilizar la politerapia. Los resultados hallados en los estudios con distintos fármacos son difícilmente comparables, debido a las diferencias en metodología. Los efectos adversos de los distintos fármacos disminuyen cuando se utiliza la dosis adecuada [13].

Centrándonos en las dificultadas mnésicas asociadas a la farmacología, se encuentra que los efectos más adversos tienen lugar en aquellos pacientes afectos de una epilepsia parcial o focal (hasta un 20% manifiesta pérdida de memoria, que se puede confirmar en un 82% a través de los oportunos tests); se ve que este efecto suele estar en relación con el origen lesional de la epilepsia, ya que, en ausencia de lesiones cerebrales, las diferencias entre los epilépticos y los controles no demuestran una tendencia clara del epiléptico a desarrollar deficiencias cognitivas [13].

De cualquier manera, se sabe poco de la posible influencia que ejercen los FAE sobre la memoria y, en este sentido está trabajando nuestro equipo actualmente. Sólo uno de ellos, el fenobarbital, ha sido objeto de estudios más sistemáticos, y la mayoría apunta a que podría ejercer efectos perjudiciales. Estos posibles efectos sobre la memoria y las funciones cognitivas se han analizado comparando la fenitoína, la carbamacepina, el clobazam y el ácido valproico; se observó que la fenitoína fue el único de los cuatro fármacos que ejerció una influencia significativa sobre el rendimiento en los tests de memoria, y se registraron deterioros para concentraciones séricas medias subterapéuticas [35]. De cualquier manera, estos estudios son muy antiguos; de hecho, alguno de estos fármacos, como la fenitoína y el clobazam, no son prácticamente usados actualmente para el control de este tipo de crisis.

Con respecto al ácido valproico, éste parece ser el fármaco más seguro en cuanto a efectos neuropsicológicos, cognitivos y conductuales. En la actualidad, parece que los efectos secundarios, cuando aparecen, suelen estar en relación con el aumento que induce en los niveles plasmáticos de otros FAE asociados. Se han descrito cambios de conducta, fundamentalmente hiperactividad, agresividad, irritabilidad y trastornos en el patrón normal de sueño. Varios estudios señalan efectos adversos mínimos sobre las funciones cognitivas; éstos están en función de la dosis. Aseguran que causa menos detrimento en las funciones intelectuales que otros fármacos comúnmente usados, como la fenitoína o el fenobarbital [13].

En nuestro caso, los niños están tomando ácido valproico en monoterapia por la buena respuesta en el control de las crisis y la mínima incidencia de efectos secundarios. Sin embargo, en un estudio preliminar, con una muestra de 37 niños con crisis epilépticas idiopáticas (tanto parciales como generalizadas), nuestro equipo encontró que los niños tratados con ácido valproico presentaban mayores problemas en escritura que los sujetos tratados con carbamacepina. En las subáreas del WISC-R, encontramos que los niños tratados con ácido valproico presentan mayores problemas en memoria visual inmediata, rapidez motora y atención (estimados por las puntuaciones en claves) que los tratados con carbamacepina [36].

El mayor problema que se encuentra a la hora de valorar las repercusiones de los FAE sobre las funciones cognitivas estriba en el hecho de que, en la mayor parte de las investigaciones realizadas, se detectan defectos metodológicos que dificultan la interpretación de los resultados (politerapia, concentraciones plasmáticas alcanzadas por los fármacos, etc.), y ello condiciona en la mayoría de las ocasiones conclusiones contradictorias [37].

Todos los resultados expuestos hacen pensar que la importancia de la evaluación neuropsicológica en el examen del niño epiléptico no debería tener discusión. El saber en qué momento y con qué frecuencia conviene realizarla se hace cada vez más importante, como se desprende de un artículo publicado en el año 2002 [38]. Este artículo recuerda que la evaluación neuropsicológica es fundamental en el estudio preoperatorio en la cirugía de la epilepsia infantil, y que también debe serlo en su diagnóstico. Los datos referentes al pronóstico escolar, social y profesional a largo plazo de los sujetos con epilepsia en la infancia demuestran sin ambigüedad que el riesgo de dificultades de aprendizaje, y de adaptación social y profesional, es signifi-

cativamente más elevado que en otra afectación crónica [39]. No estamos de acuerdo en que en las ausencias típicas exista una afectación grave en el ámbito escolar, aunque, como demostramos en este estudio, aparecen déficits en memoria, atención, lectoescritura y cálculo que deberían ser tenidos en cuenta. En concordancia con nuestra hipótesis, Metz-Lutz [3] señala que, aunque la epilepsia resistente al tratamiento antiepiléptico tiene fuertes repercusiones sobre el aprendizaje escolar y que la evaluación neuropsicológica debe ser continuada a lo largo de toda la enfermedad, también en las formas denominadas 'benignas' se debe realizar una evaluación neuropsicológica exhaustiva que aporte datos sobre las alteraciones cognitivas que, por lo general, afectan poco a las estimación global de la eficiencia intelectual, y que solamente es realizada en los casos en que los niños presentan problemas de aprendizaje o de comportamiento. En las epilepsias benignas, la evaluación neuropsicológica aportará datos muy útiles a la hora de hacer modificaciones sobre el proceso de enseñanza-aprendizaje o sobre la indicación específica del tipo de fármaco. Por otra parte, la evaluación neuropsicológica inicial permite disponer de una línea base del rendimiento del niño en los diferentes dominios de la cognición que puede ser comparada mediante la técnica test-retest para comprobar beneficios y efectos secundarios de los fármacos en función del tipo de crisis.

En conclusión, y a pesar de recomendar nuevos estudios aumentando el tamaño de la muestra, comprobando el funcionamiento mnésico y atencional con otro tipo de pruebas más específicas, comparando el efecto de diferente tratamiento farmacológico y diferentes tipos de crisis, podemos afirmar que los déficits mnésicos y atencionales observados justifican la necesidad de realizar un diagnóstico precoz del perfil neuropsicológico de estos niños con la finalidad de realizar una atención directa (apoyo neuropsicológico y psicopedagógico) en el ámbito de integración de los centros de escolarización. Debemos considerar este perfil neuropsicológico deteriorado en la orientación neurológica y psicoeducativa, así como en el tratamiento neuropsicológico y la rehabilitación de la memoria y la atención.

Reivindicamos, por todo ello, la necesidad de dotar las consultas de neuropediatría de los especialistas en neuropsicología que garanticen el análisis sistemático de las dificultades cognitivas y neuropsicológicas en el momento del diagnóstico de la epilepsia y en su seguimiento.

Bibliografía

- Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Estudio descriptivo de la epilepsia infantil. *Rev Neurol* 2007; 44: 720-4.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2010; 51: 676-85.
- Metz-Lutz MN. Épilepsie et développement cognitive. In Jambaqué I, ed. *Épilepsies de l'enfant: troubles du développement cognitif et socio-émotionnel*. Marseille: Solal; 2008. p. 15.
- Ureña-Hornos T, Rubio-Rubio R, Gros-Esteban D, Cabrerizo de Diago R, Peña-Segura JL, López-Pisón J. Epilepsia con ausencias. Revisión de nuestra experiencia de 14 años. *Rev Neurol* 2004; 39: 1113-9.
- Herranz JL. Epilepsias en la infancia. Barcelona: Ars Médica; 2004.
- Pérez-Villar A, López-Martín L, Cantarín-Extremera V, León-González M, Fournier-Del Castillo C, Ruiz-Falcó ML. Síndrome de Panayiotopoulos: dificultades académicas y alteraciones comportamentales. *Rev Neurol* 2011; 52: 705-12.
- Wechsler D. Escala de inteligencia Wechsler para niños revisada (WISC-R). Madrid: TEA Ediciones; 1993.
- Manga D, Ramos F. Neuropsicología de la edad escolar. Aplicaciones de la teoría de A.R. Luria a niños a través de la batería de Luria-DNI. Madrid: Visor; 1991.
- Manga D, Fournier C. Neuropsicología clínica infantil. Estudio de casos en edad escolar. Madrid: Universitas; 1997.
- Nyden A, Billstedt E, Hjelmquist E, Gillberg C. Neurocognitive stability in Asperger syndrome, ADHD, and reading and writing disorder: a pilot study. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 165-71.
- Jambaqué I, Chmura S. L'évaluation de la mémoire chez l'enfant épileptique. *Épilepsies* 2006; 18: 1-6.
- Jambaqué I, Dellatolas G, Fohlen M, Bulbeau C, Watier L, Dorfmueller G, et al. Memory functions following surgery for temporal lobe epilepsy in children. *Neuropsychologia* 2007; 45: 2850-62.
- Campos-Castelló J. Neuropsicología de la epilepsia: ¿qué factores están implicados? *Rev Neurol* 2006; 43 (Supl 1): S59-70.
- Dodson WE, Kinsbourne M, Hiltbrunner B. The assessment of cognitive function in epilepsy. Nueva York: Demos; 1991.
- Arzimanogloiu A, Aldenkamp A, Cross H, Lassonde M, Moshé SL, Schmitz B. Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. *Progress in epileptic disorders*. Vol. 1. Esher: John Libbey-Eurotext; 2005.
- Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, Tortorelli S, De Negri E, Calevo MG, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 407.
- Metz-Lutz MN, Kleitz C, De Saint Martin A, Massa R, Hirsch E, Marescaux C. Cognitive development in benign focal epilepsies of childhood. *Dev Neurosci*. 1999; 21: 182-90.
- Chevalier H, Metz-Lutz MN, Segalowitz SJ. Impulsivity and control of inhibition in benign focal childhood epilepsy (BFCE). *Brain Cogn* 2000; 43: 86-90.
- Yung AW, Park YD, Cohen MJ, Garrison TN. Cognitive and behavioral problems in children with centrotemporal spikes. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 391-5.
- Pérez-Villena A, López-Marín L, García-Peñas JJ, Calleja-Gero ML, Castaño de la Mota C, Losada-Del Pozo R, et al. Epilepsias benignas de la infancia: dificultades académicas y alteraciones comportamentales. *Rev Neurol* 2012; 54: 17-23.
- De Saint-Martin A, Petiau C, Massa R, Maquet P, Marescaux C, Hirsch E, et al. Idiopathic rolandic epilepsy with 'interictal facial myoclonia and oromotor deficit: a longitudinal EEG and PET study. *Epilepsia*. 1999; 40: 614-20.
- Lopes AFD, Simões MMR, Robalo CN, Fineza I, Gonçalves OB. Evaluación neuropsicológica en niños con epilepsia: atención

- y funciones ejecutivas en epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2010; 50: 265-72.
23. Mitchell WG, Chavez JM, Lee H, Guzman BL. Academic underachievement in children with epilepsy. *J Child Neurol* 1991; 6: 65-72.
 24. Jambaqué I. Neuropsychology of temporal lobe epilepsy in children. In Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O, eds. *The neuropsychology of childhood epilepsy*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2001. p. 97-103.
 25. Bulteau C. Epilepsy, cognitive, abilities and education. In Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O, eds. *The neuropsychology of childhood epilepsy*. Nueva York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2001. p. 269-74.
 26. Jambaqué I, Mottron L, Chiron C. Neuropsychological outcome in children with West syndrome: a 'human model' for autism. In Jambaqué I, Lassonde M, Dulac O, eds. *The neuropsychology of childhood epilepsy*. Nueva York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2001. p. 97-103.
 27. Nieto-Barrera M, Correa-Charro A, Nieto-Jiménez M. Epilepsias generalizadas idiopáticas de la edad escolar. In Nieto-Barrera M, ed. *Las epilepsias del niño en relación con la edad*. Madrid: Janssen-Cilag; 2004. p. 125.
 28. Bulteau C. Retentissement neuropsychologique des épilepsies-absences. *Neurologies* 2011; 14: 2-5.
 29. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med* 2010; 362: 790-9.
 30. Vega C, Vestal M, DeSalvo M, Berman R, Chung M, Blumenfeld H, et al. Differentiation of attention-related problems in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 82-5.
 31. Guerrini R, Gento P, Dravet C, Viallat D, Bureau M, Horton EJ, et al. Compulsive somatosensory self-stimulation inducing epileptic seizures. *Epilepsia* 1992; 33: 509-16.
 32. Rugland AL. Neuropsychological assessment of cognitive functioning in children with epilepsy. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 4): S41-4.
 33. Lennox, W. Brain injury, drugs an environment as causes of mental delay in epilepsy. *Am J Psychiatry* 1942; 99: 174-80.
 34. Cramer JA, Fisher R, Ben-Menachem E, French J, Mattson R. New antiepileptic drugs: comparison of key clinical trials. *Epilepsia* 1999; 40: 590-600.
 35. Thompson PJ. La memoria en la epilepsia. Influencia de los medicamentos anticonvulsionantes. *Temas de actualidad sobre la epilepsia. Aspectos psiquiátricos*. Malta: Simposio Geigy; 1982. p. 61-75.
 36. Conde-Guzón PA, Bartolomé-Albistegui MT, Quirós P, Cabestrero R. Perfiles neuropsicológicos en niños con epilepsia según el tipo de crisis y farmacología. *Neurología* 2007; 22: 688-9.
 37. Corbett J. Fármacos anticonvulsionantes y deterioro cognitivo. *Temas de actualidad sobre epilepsia. Aspectos psiquiátricos*. Malta: Simposio Geigy; 1982. p. 45-59.
 38. Buelow JM, McNelis A. Should every child with epilepsy undergo a neuropsychological evaluation? *Epilepsy Behav* 2002; 3: 210-3.
 39. Kolk A, Beilmann A, Tomberg T, Napa A, Talvik T. Neurocognitive development of children with congenital unilateral brain lesion and epilepsy. *Brain Dev* 2001; 23: 88-96.

Idiopathic generalized epilepsies with absence seizures with valproic acid treatment: neuropsychological disorders

Aim. To analyze the neuropsychological profile of children with absence seizures treated with valproate.

Subjects and methods. Sample of 34 children from 7 to 12 years with absence seizures treated with valproate (median dose: 30 mg/kg/day) and 28 controls. We get the neuropsychological profile by applying the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised (WISC-R) and Luria-DNI Battery.

Results. Children with absence seizures manifest verbal IQ significantly lower ($p < 0.05$) than the control group but within normal. The neuropsychological profile Luria-DNI is significantly lower ($p < 0.05$) than the control group in all areas except in regulation verbal, kinesthetic, visual perception, comprehension and understanding simple grammar. This is a serious deterioration profile in the areas of logical memory, short-term memory, arithmetic, numerical structure, reading, writing, naming, and articulation. Children with absence seizures have a significant memory deficit. Memory profile measured with the Luria-DNI Battery and the WISC-R appears generally deteriorated when compared with the control group ($p < 0.001$) although there is a paradoxical preservation of shape memory. The short-term auditory and visual memory and logical memory are particularly affected. In the epileptic group, the attentional profile (estimated by the 'third factor of the WISC-R') is generally deteriorated when compared with the control group.

Conclusions. We consider in children with this diagnosis and treatment, the neuropsychological profile described to strengthen deficient neuropsychological and psychoeducational areas. Above, we claim the need, in the consultations of neuropediatrics, the neuropsychologists to ensure the systematic analysis of neuropsychological and cognitive difficulties both at the time of the diagnosis and follow-up of epilepsy.

Key words. Attention. Epilepsy. Memory. Profile. Typical absences. Valproic acid.