

TRASTORNOS COGNITIVOS DEL PACIENTE CON EPILEPSIA

¿Cuál es el pronóstico de las epilepsias?

El pronóstico de los pacientes con epilepsia puede ser desde tener una vida totalmente normal hasta la muerte o la discapacidad física y/o mental, lo que está en dependencia de los tipos de epilepsia y los principales síndromes. Muchos de estos síndromes tienen con un pronóstico evolutivo muy reservado de su desarrollo psicomotor, que se incluyen dentro de las encefalopatía epilépticas.

¿Cuál es la discapacidad mental más importante del paciente con epilepsia?

La discapacidad mental más importante en el paciente con epilepsia es el deterioro cognitivo, este deterioro en algunos pacientes pasa inadvertido, mientras que en otros puede ser tan evidente que podemos diagnosticar a simple vista un cuadro demencial asociado. Aunque no siempre en el caso de un paciente con demencia y epilepsia, la causa de la primera son las crisis, también puede ocurrir todo lo contrario (1)

¿Desde cuándo se habla de la relación de la epilepsia con el deterioro cognitivo?



Ya desde el siglo XVIII **Jean-Étienne Dominique Esquirol** fue un psiquiatra Francés que describe la Demencia de enfermos mentales, entre los que se incluyen a los pacientes con epilepsia

Esquirol estudió en Toulouse y completó su educación en Montpellier. Marchó a París en 1799 donde trabajó en el Hospital de la Salpetriere , allí se convirtió en el alumno favorito de Philippe Pinel. Pinel le permitió que estudiara profundamente la locura y estableció una *maison de santé* (manicomio) para realizar las investigaciones con seguridad en 1801. La *maison* de Esquirol fue un éxito, siendo calificada en 1810, como una de las diez mejores instituciones de París.

El deterioro cognitivo en la epilepsia era una asociación muy frecuente en el siglo XIX, aunque no está muy bien definido la causa, bien pudo deberse a la elevada prevalencia de la neurosífilis, desde este siglo se hacen notables las contribuciones en Francia de Bénédict Augustin Morel (1857) y en Alemania de Neumann (1859), Los que influyeron en la literatura inglesa en los trabajos de Maudsley (1873) y Turner (1907).

Morel en Francia, desarrolla un concepto de “degeneración hereditaria” para los pacientes con epilepsia, este concepto implica un deterioro cognitivo progresivo en un corto período de tiempo, mientras que esta “degeneración” puede ser mucho más severo a través de las generaciones sucesivas.

Es importante que en la época de Morel, en Francia al igual que Europa



proliferaron los hospitales o instituciones mentales donde se internaban junto a otros enfermos los pacientes con epilepsia

Cuando comienza el siglo XX el concepto de “Degeneración hereditaria” de Morel se transforma por los criterios de Guerrant(2) en el término de personalidad Epiléptica. Este término dio años más tarde en el propio siglo XIX a un término muy usado en

ese siglo, el de “equivalente epiléptico”, en el se incluían trastornos del humor, cognición conducta, personalidad etc., que aparecían de forma súbita en el paciente con epilepsia, este término ya ha perdido su vigencia por orientación de la ILAE en la clasificación del siglo pasado en 1981-1989(3, 4).

Ya a fines del siglo XX la comorbilidad del deterioro cognitivo con la epilepsia se explicaba por un conjunto de factores que están presentes en el paciente con estas crisis y van desde los factores socio demográficos, los factores biológicos relacionados con la zona de lesión o de epileptogénesis, los factores psicosociales y la medicación empleada para el control de las crisis(5-11).

Por lo que el concepto de deterioro y las causas que lo originan ha ido variando a través de varias etapas en el pensamiento médico(7):

1ra Etapa. La creencia de que existía siempre un deterioro post crisis repetitivas que llevaba a una demencia, conocida como “Demencia de Esquirol”, este pensamiento médico se extendió desde finales del siglo XIX hasta principio del siglo XX.

2da Etapa. En los primeros años del siglo XX se sustituye el término demencia por el de “personalidad epiléptica” término que nunca llegó a ser definido con precisión y que en la actualidad es rechazado por completo, pero llevo implícito el trastorno conductual y el deterioro.

3ra Etapa. Un período de tiempo en la primera mitad del siglo XX, en que se negaba todo defecto neuropsiquiátrico en estos pacientes, este período fue denominado “período de la normalidad.

4ta Etapa. Una etapa que se relacionaban los trastornos conductuales y neuropsicológicos principalmente con las epilepsia “psicomotoras” hoy conocidas como crisis parciales complejas.

5ta Etapa. Un último período, actual, en que se busca el defecto cognitivo o conductual específico en cada paciente y se relaciona a los factores, socio demográficos, biológicos, psicosociales y medicamentosos presentes.

¿Cómo se puede definir el concepto de deterioro cognitivo?

El concepto deterioro cognitivo ha sido definido como la “*caída o pérdida de habilidades intelectuales anteriormente existentes por causas patológicas*”(9), lo que excluye la pérdida de aquellas funciones que se relacionan al proceso vital de desarrollo involución del humano. El concepto de deterioro, incluye, el **no desarrollo o la disminución** en diversos grados de cualquiera de las múltiples funciones cognitivas: inteligencia, habilidades, atención, memoria verbal, memoria visual, capacidades lingüísticas, capacidades visuoespaciales y funciones ejecutivas motoras frontales entre otras. Mientras que la causa de que se afecten algunas de estas funciones son generalmente multifactoriales. Su pronóstico es diferente si se trata de deterioro por un fenómeno de “interferencia” como el que puede producir una crisis eléctrica no clínica y el “estructural” como el que ocurre en las epilepsias encefalopáticas (8).

¿Qué pruebas o test neuropsicológicos se pueden utilizar para medir el deterioro cognitivo?

Las pruebas o test neuropsicológicos son variados para estos pacientes y van desde las más frecuentes utilizadas en niños y las de adulto, esto produce en ocasiones problemas con los resultados, ya que no hay uniformidad en las pruebas empleadas.

En un trabajo publicado por Arnedo y col en el 2006(12) puntualiza los objetivos que tienen las pruebas neuropsicológicas, entre estos objetivos diseñados por el autor está los siguientes: .

1. *Contribución en la detección y seguimiento evolutivo de los cambios cognitivos, emocionales y conductuales que causan las crisis epilépticas.*
2. *Contribución en la selección de pacientes para tratamientos especiales (introducción de nuevos fármacos, cirugía de la epilepsia...).*
3. *Contribución a la detección de crisis no epilépticas*
4. *Rehabilitación neuropsicológica de los déficit asociados a la epilepsia.*
5. *Investigación sobre los procesos afectados por la epilepsia y las estructuras cerebrales que los median; se desarrollan pruebas cada vez más precisas para evaluarlos y técnicas de intervención orientadas a su rehabilitación*

Mientras que el propio autor(12) muestra la importancia de diseñar un protocolo de pruebas que incluyan desde las principales funciones cognitivas hasta pruebas de personalidad, a continuación se muestra las principales pruebas estandarizadas en un centro Universitario de Granada :

Escala de inteligencia general-----Escala de inteligencia WAIS-III. WISC-IV

Escala de Dominancia manual----- Inventario de Edimburgo

Atención

Selectiva y dividida -----Trails A y B

Control de interferencias -----Test de Stroop

Memoria

Del trabajo ----- Memoria de trabajo. Dígitos directos e inversos, secuenciación letras-números y localización espacial (WMS-III; TOMAL en adolescentes) Test de memoria

Verbal ----- TAVEC (TAVECI en adolescentes) y pares asociados (WMS-III) Test de aprendizaje verbal España-Complutense

Visual----- Recuerdo de la figura de Rey, reconocimiento de caras (WMS-III)

Lenguaje

Fluidez del lenguaje----- Test de fluidez verbal con consigna semántica y fonética

Denominación----- Test de vocabulario de Boston

Funciones ejecutivas, además de la memoria de trabajo atención y control atencional, se exploran también.

Planificación y flexibilidad.----- Test de Wisconsin., dividida

Razonamiento abstracto.----- Semejanzas (WAIS-III).

Razonamiento lógico visual----- Historietas y matrices (WAIS-III)

Percepción

Visual (caras) -----Test de reconocimiento facial de Benton

Trastornos emocionales y de personalidad.

Ansiedad -----STAI Inventario de ansiedad rasgo estado

Depresión -----Beck

Personalidad-----Inventario de Millon

Con lo expuesto con anterioridad, queremos insistir que toda consulta de epilepsia debe de estar preparada para atender, sea niño o adulto un complejo de pruebas neuropsicológicas que estudien cognición entre otros factores.

¿Cuál es la importancia del WAIS o WHESLER en nuestros días?

El test de Wais o Wechsler es una de las pruebas más utilizadas para medir el **coeficiente de inteligencia o CI**, esta prueba mide el CI total, el CI verbal y el CI ejecutivo mediante una serie de escalas o ítems, además en esta prueba se puede medir el **“índice de deterioro”** [7,8] el cual se obtiene debido a la existencia de un conjunto de funciones cognitivas, dentro de las escalas verbal y ejecutiva, que no disminuyen con la edad y se deben de mantener similar durante las distintas etapas de la vida (SM) estas son: información, comprensión, ensamblar objetos y completar figuras. Otro grupo de funciones, también dentro de las verbales y ejecutivas, no se mantienen (NSM) y disminuyen con la edad del paciente estas son: dígito símbolo, aritmética,

dígitos, diseño de bloques. La correlación entre estas pruebas y de predominar los valores de las que no se mantienen indican el deterioro.

En general, la **disminución del coeficiente de inteligencia** en la escala del WAIS habla de alteraciones negativas en el desarrollo de ciertas habilidades intelectuales, **la presencia de un índice de deterioro positivo** en esta prueba habla de *caída o pérdida de habilidades intelectuales anteriormente existentes*.

¿Qué motiva que existan tantos trastornos cognitivos en el paciente con epilepsia?

Según una de las leyes de la epidemiología, las enfermedades no se asocian por simple azar, sino por un conjunto de factores de riesgo que pueden provocar esta unión.

Los principales factores de riesgo presentes en el paciente con epilepsia y que pueden inducir trastornos cognitivos (8) son divididos en, neurobiológicos, psicosociales y medicamentosos para ser estudiados en un conjunto de pacientes con epilepsia.

¿Cuáles son los principales factores neurobiológicos y como pueden influir en la aparición de trastornos cognitivos en la epilepsia?

Los principales factores biológicos o neurobiológicos son:

- a) Noxas o lesiones causales de epilepsia (alcoholismo crónico, lesiones en el parto, traumas craneales severos o moderados y encefalitis).
- b) Edad de inicio de las crisis (por debajo de 10 años y por encima de 10 años).
- c) Tiempo de evolución de las crisis (menos de 10 años y más de 10 años).
- d) Frecuencia elevada de crisis desde el inicio de la enfermedad.
- e) Tipos de crisis de epilepsia.

En un estudio que realizamos en el 2009(13) pudimos observar como se comportaban estos factores de riesgo y cuáles eran los más importantes, en nuestro paciente veíamos dos factores un Coeficiente de Inteligencia bajo y la presencia de deterioro en la inteligencia según el WAIS

En cuanto a los noxas o injurias cerebrales estudiadas, como las distocias del parto, los traumas craneo encefálicos severos y moderados, las encefalitis

y el alcoholismo crónico, vemos que solo el alcoholismo asociado a la epilepsia tenían tanto un Coeficiente bajo, como un índice de deterioro positivo, lo que consideramos es causado por el alcoholismo y no por la epilepsia(13-15).

El inicio de las crisis de epilepsia por debajo de los 10 años de edad, fue un factor presente en el detenimiento del Coeficiente de inteligencia, así coincidían diferentes autores en que probabilidad de tener un CI bajo en los que iniciaban sus crisis temprano era hasta de dos veces mayor que las que lo iniciaban tardíamente(5, 9).

El mayor tiempo de evolución de las crisis (por encima de los 10 años de evolución), puede presentar un CI más bajo (por debajo de 89 o normal bajo), hasta dos veces más, que los que tenían menor tiempo de evolución de las crisis, lo que es compartido por diferentes autores (13, 16-19)

La elevada frecuencia de las crisis es causa de alteraciones de la cognición, así los que están con más de tres crisis por mes o más, tienen tres veces más probabilidad de tener un CI más bajo que los que tienen crisis semestrales o anuales. Algo similar sucede en los que tienen antecedentes de más de 100 crisis en un año un estado de mal epiléptico. Los que estaban cursando con alta frecuencia de crisis, no solo tenían un CI por debajo de 89, sino que además aparecía un índice de deterioro positivo(13). Estos resultados coinciden con los de 9 estudios longitudinales en niños que tienen pobre control de sus crisis de epilepsia y en los estudios aparece una disminución del coeficiente de inteligencia(19-21). En este punto algunos consideran que la severidad de la crisis es tan importante como la frecuencia (22-25), mientras otros desestiman la relación de la frecuencia de las crisis con el deterioro(26).

Las crisis generalizadas tónico-clónicas, así como las atónicas y son las que se asocian a más deterioro cognitivo en los que se incluye el CI total (13, 26). Otros autores consideran que las crisis parciales complejas alteran más otras facultades cognitivas como la atención(27)

Los factores psicosociales y su influencia en la cognición.

Principales factores psicosociales

- a) Escala de Funcionamiento psicosociales globales
- b) Escala de depresión
- c) Escala de psicosis

El funcionamiento social suele ser un elemento positivo de deterioro al no permitirle a la familia al paciente con epilepsia una educación y aprendizaje adecuado en los llamados períodos “críticos” del menor. Aunque no se tienen datos sobre la frecuencia de este fenómeno, se conoce de padres que “cuidan a sus hijos de la sobrecarga del aprendizaje” pues piensan que con esto pueden “evitar las crisis”, no obstante, estos factores son importantes en la aparición de deterioro y se señala en general como las relaciones familiares con los padres, los maestros y las restricciones que reciben estos enfermos de niño son capaces de provocar deterioro (28-30). Las escalas psicosociales o de calidad de vida como la aplicada en nuestros estudios, no muestra diferencia entre los aspectos sociales de la calidad de vida y el CI bajo el deterioro cognitivo, lo que evidencia un buen funcionamiento social en estos casos (13, 15).

La asociación de enfermedades psiquiátricas como la depresión ha sido vinculada al deterioro cognitivo, es común la descripción de las “**pseudodemencias depresivas**” que se agrupan entre las demencias curables pues en realidad no se trata de una verdadera demencia. Sin embargo su diagnóstico suele ser objeto de confusión cuando se existen otras enfermedades como la epilepsia que tienen tratamiento establecido. Se trata de un paciente que abandona paulatinamente sus quehaceres habituales y tienden a permanecer quietos, buscan estar acostados en su cama, no hablan, no muestran interés en nada en su entorno, etc, comparten con la demencia hallazgos de tipo cognoscitivos tales como desorientación temporo-espacial y disminución de la atención. También hay en pacientes por la epilepsia presencia de trastornos depresivos que suelen confundirse con estados demenciales (31-33), lo que sucede con frecuencia que se asocian depresión y epilepsia (Ver capítulo de depresión y epilepsia)

Los cuadros psicóticos que se asocian a la epilepsia fueron estudiados y en estos aparece un deterioro especialmente de la corteza frontal(34). Mientras que en otros estudios vemos como la probabilidad de tener deterioro los que

tienen psicosis es 7 veces mayor en estos pacientes que en los que no tienen psicosis(13).

Tanto en la depresión como en la psicosis son estos cuadros los responsables del deterioro o pseudo deterioro cognitivo que presentan estos pacientes y no la epilepsia como tal.

Los factores medicamentosos y su influencia en la cognición.

Los efectos negativos sobre de la medicación antiepiléptica fueron advertidos desde 1942 por Lennox quien llegó a plantear con solo escasos fármacos antiepilépticos descubiertos hasta este momento (barbitúricos y fenitoina) “Algunos terapeutas, con el fin de extinguir las crisis, sólo tienen éxito en ahogar los procesos intelectuales más finos de sus pacientes” (35) , este tema ha sido motivo de interesantes estudios que se han discutido en los últimos años con la medicación convencional (fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, benzodiacepina y ácido valproico) y con la nueva medicación(36, 37). Aunque muchos estudios concluyen que el fenobarbital y la primidona son causantes de deterioro(37, 38), no obstante en nuestros estudios hemos encontrado relación del deterioro con un genérico de fenitoina(13, 15), así en los pacientes que toman esta fenitoina aparecen más pacientes con un CI por debajo de 89 y más con síntomas evidentes de deterioro cognitivo. Sin embargo estos no han sido solo los productos antiepilépticos incluido entre los llamados convencionales que se les ha relacionado con el deterioro, estudios indican demencia reversible inducida por sales del ácido valproico(39, 40) o las benzodiacepinas(41).

Las mezclas de antiepilépticos debe de realizarse en una “politerapia racional” como lo recomiendan algunos autores(42), denorealizarse adecuadamente puede conducir al deterioro cognitivo a los pacientes, es el caso de la combinación de fenitoina con carbamazepina, la que tienen una probabilidad de producir deterioro hasta 28 veces mayor.(13, 15) .

Mucho se ha escrito sobre la discreta acción de toxicidad de los nuevos fármacos antiepilépticos sobre la cognición[42-51], aunque en nuestro estudio hemos incluido solo pacientes con medicación antiepiléptica convencional, debemos advertir que en la actualidad se describen efectos adversos

cognitivos y conductuales en algunos de estos y se insiste principalmente con el topiramato (43-46)

¿Qué relación tienen con la cognición, los llamados antiepilépticos convencionales o clásicos?

Muchas publicaciones han analizado los antiepilépticos convencionales (fenobarbital, primidona, fenitoina, carbamazepina, benzodiazepinas y ácido valproico)(47). Estos fármacos han sido utilizados en la epilepsia en muchos años estableciendo los FAE tradicionales. Su efectividad y efectos colaterales tanto en la monoterapia como en combinaciones con otros medicamentos han sido bien establecidos. Los efectos cognitivos asociados con estas drogas son considerados moderados, aunque en algunos casos pueden llegar a ser significativos(47).

Un estudio nacional en EUA realizado por la Administración de Veteranos realizado entre 1980 – 1985 reporta pocas diferencias cognitivas en un grupo de pacientes en los que recientemente se había hecho el diagnóstico epilepsia y habían sido evaluados después de 36 meses de tratamiento con carbamazepina, fenobarbital, fenitoina o primidona (48).

Un estudio doble ciegas en pacientes con epilepsia parcial compleja, tratados con carbamazepina, fenitoina y fenobarbital, no encuentra diferencias de cambios cognitivos entre los que usaron carbamazepina y fenitoina, pero concluye que el fenobarbital produce déficit cognitivo más que los otros dos FAE(49).

Keene y col (50) no reporta diferencia significativa en efectos colaterales provocados por carbamazepina, fenitoina o benzodiazepinas (clobasán).

Por último los efectos cognitivos colaterales del valproato son de magnitud similar a los vistos con la carbamazepina y la fenitoina (51, 52).

Los estudios a los cuales hemos hecho referencia son realizados con medicamentos no genéricos, en estudios sobre cognición en nuestro país con medicamentos genéricos hemos vistos más trastornos cognitivos en la fenitoina que en la carbamazepina y el valproato (13, 15)

¿Se han visto cambios cognitivos de interés en los llamados nuevos FAE?

Múltiples fármacos antiepilépticos se han producido y comercializado en los últimos años. Algunas de estas drogas han sido promovidas por su ventaja sobre los medicamentos antiguos en su bajo riesgo de efectos colaterales en el sistema nervioso central y mejor control de las crisis. Estas observaciones como veremos a continuación no son suficientemente sostenibles. A continuación, analizaremos los más conocidos de estos FAE.

Felbamato:

Prácticamente desde su creación este medicamento ha sido estudiado por los efectos cognitivos que produce principalmente debido a su hepatotoxicidad, independientemente de la anemia aplásica que ha sido descrita(53). También se reporta con este medicamento insomnio(54, 55). Pero además se han reportado efectos similares a la de los fármacos convencionales con somnolencia, fatiga y mareos(56). Su uso se ve muy restringido por sus contraindicaciones y solo se administra con el consentimiento informado de los padres de los pacientes.

Gabapectina:

La gabapectina se utiliza como tratamiento añadido a otros fármacos antiepilépticos. En un estudio doble-ciegos, el 46% de los pacientes tratados con gabapectina reportaron mejoría de tipo general contra un 29% de los pacientes que tomaron placebo(57). Otro estudio solo reportan un incremento de la somnolencia con la administración de dosis mayores de 2,400 mg/día(58). Mientras que los efectos cognitivos de la gabapectina ha sido comparado con los de otros FAE, así, los efectos cognitivos de la gabapectina fueron comparados con la carbamazepina en 31 variables neuropsicológicas. La gabapectina fue significativamente mejor en 8 de 31 variables(26%). La gabapectina y la carbamazepina fueron mejor que el placebo en 15 de 31 variables (48%). La gabapectina fue mejor que el placebo en 4 de 15 variables(27%) y la carbamazepina en 13 de 15 variables(87%): los efectos adversos de la cognición fueron menores con la gabapectina que con la carbamazepina(59) . Tanto la carbamazepina como la gabapectina producen EEG lentos en adultos(60)

Lamotrigina:

Este medicamento no fue asociada con efectos cognitivos adversos en estudios doble a ciegas con controles placebos, se utilizó en 81 pacientes con crisis parciales refractarias al tratamiento y se reportó un 30% de reducción de la frecuencia de las crisis en pacientes tratados con lamotrigina y un incremento de una subjetiva felicidad con lamotrigina al compararlo con placebos(61). A la lamotrigina se le han encontrado pocos efectos cognitivos adversos al compararlo con otros medicamentos y con la carbamazepina(62) ; los pacientes tratados con carbamazepina tienen mejor atención, memoria, síntomas afectivos y calidad de vida. Se ha comprobado que la lamotrigina tiene mejor efecto sobre funciones cognitivas que la carbamazepina, el diazepam, la fenitoina y el valproato (63-65). Los pacientes que toman lamotrigina tienen medidas elevadas de los índices de calidad de vida (66-68).

Levetiracetam:

Reciente aceptado en Estados Unidos, aunque existen pocos datos de que produzca muchos efectos en la cognición, algunos médicos ya los reportan debido a que se reporta entre un 1 y un 10% de los pacientes que lo toman alteraciones en el sistema nervioso como somnolencia, depresión, mareos etc. Los efectos colaterales son similares a los bajos efectos colaterales de la gabapentina, lamotrigina, zonisamida, vigabatrina y tiagabina

Oxcarbamazepina:

No es claro los efectos cognitivo en este medicamento, sus efectos se señalan mejores que los de la carbamazepina y de otros antiepilépticos

Otros fármacos antiepilépticos:

Volveremos con este tema de forma más profunda y detallada en el módulo de Tratamiento de la Epilepsia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caramelli P, P MC. Dementia Associated with Epilepsy. International Psychogeriatrics 2005;17(suppl1):195-206.
2. González-Pal S, Quintana J, Fabelo R, González C, Yopis F. Trastornos psíquicos y psicosociales de un grupo de pacientes con epilepsia Psiquiatría.com (Revista electrónica de Psiquiatría) [serial on the Internet]. 2001; 5(3): Available from: <http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/revista/63/2286/?++interactivo> .
3. Commission on Classification and Terminology of the International ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1981;22:489-501.

4. Commission on classification and terminology of the International League Againsts Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. . *Epilepsia*1989;30:389-99.
5. Blumer D, Hermann B, editors. Behavioral and emotional adjustment in epilepsy Landover: Epilepsy Foundation of America; 1993.
6. Binnie C. C Cognitive impairment-Is it inevitable? *Seizures*1994;3(Suppl 17-21).
7. Ure J. Deterioro cognitivo en pacientes epilépticos *Revista Argentina de Neuropsicología*2004;2:1-14.
8. Brown S. Deterioration *Epilepsia. EIEpilepsia*2006;47(Suppl 2):19-23.
9. Campos-Castello J. Neuropsicología de la epilepsia; ¿qué factores están implicados?. . *Rev Neurol*2006;43(Supl 1):S59-S70.
10. Whesler D, editor. La medición de la Inteligencia Adulto. 83-105 La Habana. Cuba1955.
11. Quintana-Mendoza J, Pal SG, Rodríguez CG. Wais como instrumento evaluador del deterioro cognitivo en las psicosis epilepticas. . *Psiquiatricom* [serial on the Internet]. 2004 [cited 2004 12/9]; 8(3): Available from: www.psiquiatria.com/psiquiatria/revista/131/16079/?++interactivo
12. Arnedo M, Espinosa M, Puíz R, Sanchez-Alvarez J. Intervención neuropsicológica en la clínica de la epilepsia *Rev Neurol*; 43 (Supl 1):S83-S8.
13. González-Pal S, Quintana-Mendoza J, Fabelo-Roche R, González-Delgado E, Iglesias-Moré S. Principales factores multicausales en la epilepsia que inducen al deterioro de funciones cognitivas. *Revista Ecuatoriana de Neurología*2009;18(1-2):31-9.
14. Bolet-Astoviza M, Socarrás-Suárez M. El alcoholismo, consecuencias y prevención. . La Habana.Cuba2003 [cited 2007 19/5]. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002003000100004&lng=es&nrm=iso.
15. González-Pal S, Quintana-Mendoza J, González-Delgado E, Roche JF, González-Rodríguez C, Moré-Iglesias S. Analisis de variables relacionadas con el índice de deterioro cognitivo del Wais en un grupo de pacientes con epilepsia. *Rev Hosp Psiquiátrico de la Habana* [serial on the Internet]. 2008; 5(2): Available from: <http://www.psiquiatricohph.sld.cu/hph0208/hph020408.html>
16. Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. . *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1999;67:44-50.
17. Stefan H, Pauli E. Progressive cognitive decline in epilepsy: an indication of ongoing plasticity. *Prog Brain Res* 2002;135:409-17. . *Prog Brain Res*2002;135:409-17.
18. Dikmen S, Mathews C. Effect of major motor seizure frequency upon cognitive-intellectual functions in adults *Epilepsia*1977;18:21-9.
19. Dodrill CB. Neuropsychological effects of seizures *Epilepsy & Behavior*2004;5(suppl 1):S21-4.
20. Jokeit H, Ebner A. Neuropsychological effects of seizures. *Porg Brain Res* 2002;135:455-63.
21. Hoffmann A, Zhao Q, Holmes G. Cognitive mpairment followingstatus epilepticus and recurrent seizures during early development: support for the "two-hit hypothesis". *Epilepsy Behav*2004;5:873-7.
22. Dodrill C. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia*1986;27:399-41.
23. Oyegbile T, Dow C, Jones J, et a. The neture and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology*2004;62:1736-42.
24. Dodrill C, Troupin A. Seizures and adaptative abilities: a case of identical twins. *Arch Neurol*1976;33:604-7.

25. Holmes M, Dodrill C, Wilkus R, et al. Is partial epilepsy progressive? Ten-year followup of EEG and neuropsychological changes in adults with partial seizures. *Epilepsia*1998;39():1189-93.
26. Thompson P, Duncan J. Cognitive Decline in Severe Intractable Epilepsy. *Epilepsia*2005;46(11):1780-7.
27. Arzimanogloiu A, Aldenkamp A, Cross H, Lassonde M, Moshé S, Schmitz B, editors. Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy2005.
28. Austin J, Huberty T, Huster G, et al. Neuropsychological predictors of academic underachievement in children with epilepsy or asthma. *Dev Med Child Neurol*1998;40:248-55.
29. Fastenau P, Shen J, Dunn D, et al. Neuropsychological predictors of academic underachievement in pediatric epilepsy: moderating roles of demographic, seizure, and psychosocial variables. *Epilepsia*2004;45:1261-72.
30. Aldenkamp A, Werber B, Overweg-Plandsoen W, et al. Educational underachievement in children with epilepsy: a model to predict the effects of epilepsy on educational achievement. *J Child Neurol*2005;20:175-80.
31. Baquero M, Blasco R, Campos-García A, Garcés M, Andre-Catalá EF. Estudio descriptivo de los trastornos conductuales en el deterioro cognitivo leve. *Rev Neurol*2004;38(4):323-6.
32. Vialta-Franch J, Llinas-Reglá J, López-Pousa S. Cognición y depresión. *Rev Neurol*1998;27:581-4.
33. Cornaggia C, Beghi M, Provenzi M, Bewghi E. Correlation between cognition and behaviour in epilepsy. *Epilepsia*2006;47(Suppl 2):34-9.
34. González-Pal S, Faure-Vidal A, Quintana-Mendoza J, Fabelo-Roche R, Domínguez-Borrego M, Plasencia RG, et al. Disfunción del lóbulo frontal en pacientes con epilepsia y psicosis crónica. *Rev Neurol*1999;28(3):219-23.
35. Lennox W. Brain injury, drugs and environment as causes of mental delay in epilepsy. *Am J Psychiatry*1942;99:174-80.
36. Herranz JL. Medicación antiepiléptica y función cognitiva. *An Esp Pediatr*1992;36(Supl 49):S 207-11.
37. Drane DL, Meador KJ. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*2002;3:49 - 53.
38. Herranz J, Armijo J, Arteaga R. Clinical effects of phenobarbital, primidone, phenytoin, carbamazepine and valproate during monotherapy in children *Epilepsia*1988;29:794-804.
39. Zanet B, Cohen R. Reversible valproic acid-induced dementia: a case report. *Epilepsia*1986;27:234-40.
40. Guerrini R, Belmonte A, Canapicchi R, Casalini C, Perruca E. Reversible pseudoatrophy of the brain and mental deterioration associated with valproate treatment. *Epilepsia*1998;39(1):27-32.
41. Sato S, editor. Benzodiazepines: clonazepam. Raven Press ed. New York1989.
42. Armijo J, Herranz J. Politerapia racional en epilepsia. Posibles asociaciones de antiepilépticos. *Rev Neurol*2007;45(4):236-44.
43. Baeta E, Santana I, Castro G, et al. Topiramate therapy in patients with intractable epilepsy: cognitive effects. *Epilepsia*2000;41(Suppl 7):S 23-34.
44. Aldenkamp A, Baker G, Mulder E, Chadwick D, Cooper P, Declman J. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia*2000;41:1167-78.
45. Reyfe R, Pledger G, Dose D, Lim P, Ward C. 1. Relationship of steady state plasma topiramate (TPM) concentration to clinical efficacy and tolerability. *Epilepsia*1995;36(Suppl3):s152.
46. Kinford J, Meador M. Cognitive Effects of levetiracetam versus topiramate. *Epilepsy Curr*2008;8(3):64-5.

47. Ortinski P, Meador KJ. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*2004;5:S60-S5.
48. Smith D, Mattson R, Cramer J, Collins J, Novelly R, Craft B. Results of a nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone *Epilepsia*1987;28:S50-8.
49. Meador K, Loring D, Huh K, Gallagher B, King D. Comparative cognitive effects of anticonvulsants *Neurology*1990;40:391-4.
50. Keene D, Whiting S, Humphreys P. Clobazam as an add-on drug in the treatment of refractory epilepsy of childhood. *Can J Neurol Sci* 1990;17:317-9.
51. Meador K, Loring D, Allen M, et a. Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults. . *Neurology*1991;41:1537-40.
52. Meador K, Loring D, Moore E, et a. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy subjects. . *Neurology*1995;45:1494-9.
53. Pennell P, Ogaily M, . RM. Aplastic anemia in a patient receiving felbamate for complex partial seizures *Neurology* 1995;45:456-60.
54. Ketter T, Malow B, Flamini R, et a. Felbamate monotherapy has stimulant-like effects in patients with epilepsy. . *Epilepsy Res*1996;23:129-37.
55. Ettinger A, Jandorf L, Berdia A, Andriola M, Krupp L, Weisbrot D. Felbamate-induced headache *Epilepsia*1996;37:503-5.
56. Cilio M, Kartashov A, Vigevano F. The long-term use of felbamate in children with severe refractory epilepsy. . *Epilepsy Res*2001;47:1-7.
57. Dimond K, Pande A, Lamoreaux L, Pierce M. Effect of gabapentin (NeurontinR) on mood and well-being in patients with epilepsy. . *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*1996;20:407-17.
58. Leach J, Girvan J, A AP, et a. Gabapentin and cognition: a double-blind, dose-ranging, placebo-controlled study in refractory epilepsy. . *J Neurol Neurosurg Psychiatry*1997;62:372-76.
59. Meador K, Loring D, Ray P, el a. Diferential cognitive effects of carbamazepine and gabapentin *Epilepsia*1999;40:1279-85.
60. Salinsky M, Binder L, BSOken, Storzbach D, Aron C, Dodrill C. Effects of gabapentin and carbamazepine on the EEG and cognition in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002;43:482-90.
61. Smith D, Baker G, Davies G, Dewey M, Chadwick D. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy *Epilepsia*1993;34:312-22.
62. Meador K, Loring D, Ray P, et a. Diferential cognitive and behavioral effects of carbamazepine and lamotrigine *Neurology*2001;8:1177-82.
63. Aldenkamp A, Arends J, Bootsma H, Diepman L, Hulsman J, el a. Randomized double-blind parallel-group study comparing cognitive effects of a low-dose lamotrigine with valproate and placebo in healthy volunteers. *Epilepsia* 2002;43:19-26.
64. Cohen A, Ashby L, Crowley D, Land G, Peck A, Miller A. Lamotrigine (BW430C) potential anticonvulsant: effects on the central nervous in comparison with phenytoin and diazepam *Br J Clin Pharmacol* 1985;29:619-29.
65. Hamilton M, Cohen A, Yuen A, et. a. Carbamazepine and lamotrigine in healthy volunteers: relevance to early tolerance and clinical trial dosages *Epilepsia*1993;34:166-73.
66. Gillham R, Baker G, Thompson G, el a. Standardization of selfreport questionnaire for use in evaluating cognitive, afective and behavioral sideeffects of antiepileptic drug treatments. . *Epilepsy Res*1996;24:47-55.
67. Brodie M, Overstall P, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomized comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res*1999;37:81-7.
68. Steiner T, Dellaportas C, Findley L, et a. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a doubleblind comparison with phenytoin. . *Epilepsia*1999;40:601-7.

