

República Dominicana  
Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Escuela de Medicina

FACTORES PREDICTIVOS DEL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES  
EPILEPTICOS MAYORES DE 18 AÑOS



Trabajo de grado presentado por Christopher Hernández Morales para optar por  
el título de:  
**DOCTOR EN MEDICINA**

Santo Domingo, D.N.  
2021

## CONTENIDO

Agradecimiento	
Dedicatoria	
Resumen	
Abstract	
I. Introducción	10
I.1. Antecedentes	11
I.1.1. Internacionales	11
I.1.2. Nacionales	14
I.2. Justificación	14
II. Planteamiento del problema	16
III. Objetivos	18
III.1. General	18
III.2. Específicos	18
IV. Marco teórico	19
IV.1. Epilepsia	19
IV.1.1. Historia	19
IV.1.2. Definición	20
IV.1.3. Epidemiología	21
IV.1.4. Clasificación	22
IV.1.4.1. Crisis de inicio focal	24
IV.1.4.1.1. Crisis de inicio focal sin alteraciones de la cognición	24
IV.1.4.1.2. Crisis de inicio focal con alteraciones de la cognición	25
IV.1.4.2. Crisis generalizadas	26
IV.1.4.2.1. Crisis tónico-clónicas	26
IV.1.4.2.2. Crisis atónicas	27
IV.1.4.2.3. Crisis mioclónicas	28
IV.1.4.2.4. Crisis no motora típica (crisis de ausencia típica)	28
IV.1.4.2.5. Crisis no motora atípica (crisis de ausencia atípica)	28
IV.1.5. Síndromes epilépticos	29

IV.1.6. Etiología	31
IV.1.7. Génesis de las convulsiones y su propagación	33
IV.1.8. Diagnóstico	34
IV.1.9. Tratamiento	35
IV.1.9.1. Tratamiento de las condiciones de base	36
IV.1.9.2. Eliminación de factores precipitantes	36
IV.1.9.3. Farmacoterapia antiepiléptica	36
IV.2. Cognición	39
IV.2.1. Dominios cognitivos	39
IV.2.1.1. Sensación	40
IV.2.1.2. Percepción	40
IV.2.1.3. Habilidades motoras	41
IV.2.1.4. Construcción	41
IV.2.1.5. Atención y concentración	41
IV.2.1.6. Memoria	42
IV.2.1.6.1. Memoria de trabajo	42
IV.2.1.6.2. Memoria episódica, declarativa, o explícita	43
IV.2.1.6.3. Memoria de procedimiento	45
IV.2.1.6.4. Memoria semántica	45
IV.2.1.6.5. Memoria prospectiva	45
IV.2.1.7. Funciones ejecutivas	46
IV.2.1.8. Velocidad de procesamiento	46
IV.2.1.9. Habilidades lingüísticas y fluidez verbal	46
IV.2.2. Oscilaciones neuronales y su influencia en la cognición	47
IV.3. Alteraciones cognitivas relacionadas a la epilepsia	49
IV.3.1. Papel de la etiología epiléptica en el deterioro cognitivo	52
IV.3.2. Actividad epileptiforme: rol de las descargas interictales	57
IV.3.3. Epilepsia activa: efectos cognoscitivos de las convulsiones	61
IV.3.3.1. Impacto de la frecuencia y el tiempo duración de las convulsiones	61

IV.3.3.2. Efectos cognoscitivos según el tipo de crisis	67
IV.3.4. Influencia de la medicación antiepiléptica	71
IV.3.5. Papel de las comorbilidades psiquiátricas	80
IV.3.6. Susceptibilidad neuropsicológica del paciente epiléptico	83
IV.3.6.1. Efectos cognitivos de la epilepsia en pacientes de edad avanzada	83
IV.3.6.2. Factores protectores: papel de la reserva cognitiva	85
V. Conclusiones	89
VI. Recomendaciones	90
VII. Referencias	91
VIII. Anexos	95
VIII.1. Cronograma	95
VIII.2. Costos y recursos	96
VIII.3. Evaluación	97

## **AGRADECIMIENTO**

Primeramente, mi agradecimiento a Dios por la dicha y la bendición de permitirme culminar esta carrera de Medicina que con tanta ilusión y vocación comencé.

A mi asesora clínica, la Dra. Minelly Rodriguez por compartir sus conocimientos y experiencia conmigo, por su disposición, receptividad, y por su orientación para la culminación de este proyecto.

A mi asesor metodológico, Rubén Dario Pimentel, por su honestidad, sugerencias, y correcciones tanto antes y después de iniciar la elaboración de este proyecto. Gracias por su tiempo y dedicación.

A la Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña, por acogerme durante estos años y ser mi casa de estudio, la cual me permitió vivir unas grandes experiencias tanto académicas como personales.

A la escuela de medicina de nuestra universidad, por siempre mostrarse abierta a sus estudiantes y ayudarlos a buscar soluciones y mejoras de los problemas que surgieran.

A cada maestro que formo parte de este proceso de formación académica, porque con ustedes aprendí lo importante de esforzarse en aprender constantemente en esta carrera. Gracias no solamente por compartir sus conocimientos y experiencias conmigo, sino también por inculcar en mi la importancia de dar un trato ético y humano a los pacientes. Gracias en especial a: Dr. José Enrique Jiménez Then, Dr. Jehison Corporán, Dr. Samuel Román, Dra. Elisa D'Angelo, y la Dra. Yara Herrera.

A mis compañeros de promoción por las experiencias vividas y el compañerismo exhibido.

Christopher Hernández Morales

## **DEDICATORIA**

Quiero dedicar este Trabajo de Grado, primeramente, a Dios a Él todo honor y toda gloria eternamente. Él ha sido y seguirá siendo la luz que guía mis pasos, la fuente de mis energías y mi fortaleza para seguir adelante cada día de mi carrera y de mi vida. Por nuestro Señor Dios he podido llegar a este momento de mi existencia y no podría estar más agradecido por todas sus bendiciones.

A mi madre Ana Silvia Morales, por ser mi inspiración a ser una mejor persona diariamente. Gracias por mostrarme como dar el cien por ciento y hasta más por lo que amamos, tal y como tú has dedicado tu vida a cuidarme y a hacer de mi un hombre de bien. Este logro es para ti, por todo lo que significas en mi vida, por tu amor, por tu apoyo incondicional, porque esto no es más que el fruto de lo que has cultivado en mi con tu sangre y tu sudor. Gracias por ser mi madre, por creer siempre en mí y por ser mi compañera en esta gran travesía.

A mi padre Osvaldo Hernández, por que aun desde la distancia siempre ha estado presente en cada gran momento de mi vida. Gracias por esas llamadas que me hacías en esas largas noches de estudio en las que siempre terminábamos riendo. Gracias por tus consejos y enseñanzas de vida, y más aún por enseñarme que puedo sacar algo bueno de cada experiencia. Esto es para ti. Gracias por los grandes y hermosos momentos que hemos vivido juntos. Gracias por ser mi mejor amigo papá.

A mi tía, Iluminada Morales, por dedicar tu vida a criarme, cuidarme, y en ocasiones consentirme. Gracias por la dicha de tenerte, por ser mi segunda madre y por siempre hacerme sentir importante y apoyarme en cada momento. Realmente, no creo poder toparme con alguien con un corazón tan grande y dedicado como el tuyo. Simplemente, gracias por amarme con todo tu corazón. Este logro es para ti, por ser la persona que me llevaba de la mano a cada sitio cuando niño y ser la misma persona que me esperaba ansiosa en la casa a que llegara cada noche de la universidad.

A mi querida tía Carmen Morales, por siempre tenerme pendiente en sus oraciones y por su interminable cariño para conmigo. Gracias tía querida por

ayudarme a mantener la esperanza y la fe en Dios en los momentos duros y festejar conmigo mis victorias. Gracias por sus consejos, y por siempre confiar en que yo podía alcanzar esta meta y animarme a esforzarme.

A mi querida tía, Agustina Morales por encomendar mi carrera al Señor en sus oraciones diarias y por sus palabras de aliento en cada conversación que tenemos. Gracias mi tía por las risas, por su comprensión y por su inconmensurable amor hacia mí.

A mi Abuelo, Vidal Lantigua, por el ejemplo de trabajo duro y dedicación que representa para nuestra familia. Gracias abuelo por las enseñanzas, los consejos, y el cariño que lo representa.

A mis tíos, Nelson Ortega y Reynaldo Hernández en agradecimiento por poner su fe en mí y animarme a llegar más lejos.

A mis abuelas Lucila Hernández y María Altagracia Then que en vida me demostraron tanto amor y me brindaron su apoyo físico y emocional en mis procesos académicos y universitarios. Ambas tenían en común su preocupación por mi salud, en especial de si comía bien o no. Hoy al final de mi carrera y con mucho amor, dedico este Trabajo de Grado a sus memorias.

A mis primos y hermanos Eliot y Eric Santana por la gran amistad que compartimos aun desde antes de cumplir dos años, ya son más de 25 años celebrando nuestros cumpleaños. Gracias por extender una mano amiga confiable y por animarme a seguir avanzando en esta hermosa y compleja carrera.

A mi tía querida Tania Santana, por expresar un cariño tan grande y genuino desde que me tenía cargado en sus brazos. Gracias mi tía por sus hermosos y sabios consejos. De hecho, son de los mejores consejos que he recibido. Gracias mi tía por la estima que siempre ha tenido hacia mí.

A mi querida tía Elba Santana, por insertar una chispa de positividad en cada conversación. Gracias tía por creer en mi capacidad para lograr este sueño, e impulsarme a seguir avanzando en este camino. Gracias por ese aprecio y cariño que me has tenido desde que nací.

A mi amigo y familia José Jiménez. Gracias por transmitirme buenas enseñanzas y consejos en mi adolescencia, los cuales recuerdo con gran aprecio.

## **RESUMEN**

**Introducción:** La epilepsia es un desorden neurológico frecuente caracterizado por convulsiones recurrentes secundarias a un desbalance a favor de la excitación neuronal. Múltiples estudios describen una relación entre la epilepsia y el deterioro cognitivo, la cual tiene como resultado una marcada reducción en la calidad de vida de los pacientes epilépticos. La cognición es un término abstracto que abarca gran cantidad de habilidades mentales cuya ejecución es vital para el desempeño de las personas en el mundo que les rodea. Los factores involucrados son predictivos para un mejor o peor desempeño cognoscitivo y, por ende, una mayor o menor calidad de vida. Los pacientes adultos por lo general muestran mejor los efectos crónicos de la epilepsia sobre la cognición.

**Objetivo:** Identificar los factores predictivos más importantes del deterioro cognitivo en pacientes epilépticos mayores de 18 años.

**Material y método:** se realizó un estudio analítico y retrospectivo, basado en la revisión de trabajos de investigación internacionales, artículos de revistas neurológicas, y libros de texto.

**Conclusiones:** Los principales factores del deterioro cognitivo en la epilepsia son aquellos que se derivan de la etiología epiléptica, actividad epiléptica, los fármacos antiepilépticos, el estado neuropsiquiátrico, y la susceptibilidad de los pacientes. La mayoría de los pacientes epilépticos sufren algún grado de deterioro cognoscitivo, siendo los adultos mayores de 65 años los que muestran un peor desempeño de sus habilidades mentales.

**Palabras clave:** Epilepsia, cognición, factores, fármacos antiepilépticos, adulto.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Epilepsy is a common neurological disorder characterized by recurrent seizures secondary to an imbalance in favor of neuronal excitability. Multiple studies describe a relationship between epilepsy and cognitive impairment, which results in a marked reduction in the quality of life of epileptic patients. Cognition is an abstract term that encompasses a large number of mental abilities whose execution is vital for people's performance in the world around them. The factors involved are predictive of better or worse cognitive performance and, therefore, higher or lower quality of life. Adult patients generally show better chronic effects of epilepsy on cognition.

**Objective:** To identify the most important predictors of cognitive impairment in epileptic patients older than 18 years.

**Methods:** an analytical and retrospective study was performed, based on the review of international research papers, neurological journal articles, and textbooks.

**Conclusions:** The main factors of cognitive impairment in epilepsy are those derived from epileptic etiology, epileptic activity, antiepileptic drugs, neuropsychiatric status, and patient susceptibility. Most epileptic patients suffer some degree of cognitive impairment, with adults older than 65 years showing worse performance of mental abilities.

**Key words:** epilepsy, cognition, factors, antiepileptic drugs, adult.

## I. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un desorden neurológico que afecta aproximadamente 65 millones de personas a nivel mundial por lo que es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes en la actualidad.<sup>1-3</sup> De esta población, se estima que más de 5 millones de los pacientes epilépticos provienen de Latinoamérica y el Caribe.<sup>4</sup>

Se caracteriza por la aparición de crisis convulsivas recurrentes como consecuencia de la desregulación entre las corrientes inhibitorias y excitatorias en el sistema nervioso central. Por lo general, la epilepsia acompaña a la mayoría de pacientes a lo largo de sus vidas y estos requieren de medicación para mantener las crisis controladas.<sup>5</sup>

El concepto de cognición se refiere a la habilidad que tienen los seres humanos para asimilar y procesar la información obtenida mediante la percepción, las experiencias, y las creencias para convertirlos en conocimiento. Se trata de un término abstracto que abarca una gran cantidad de habilidades mentales, también conocidas como dominios cognitivos que son vitales para el desempeño del individuo en el mundo que le rodea.<sup>3,6,7.</sup>

A la larga, la epilepsia crónica puede conllevar a alteraciones fisiopatológicas resultan en afectaciones más allá de las simples convulsiones. Aunque algunos pacientes no muestran comorbilidades y logran vivir sus vidas eficientemente, estos son solo minoría: la mayoría de los pacientes sufren efectos tanto neurológicos como psiquiátricos.<sup>3,5</sup> De estas alteraciones colaterales, el deterioro en las habilidades cognoscitivas es el más frecuente. En efecto, se estima que el 70 a 80 por ciento de los pacientes epilépticos muestra algún grado de detrimento cognitivo.<sup>1,8</sup> De igual modo, los pacientes epilépticos muestran un riesgo de mortalidad dos o tres veces por encima de la población normal.<sup>5</sup>

La relación entre la epilepsia y el detrimento cognoscitivo guarda gran complejidad debido a la interconexión de múltiples condicionantes asociados con un menor o mayor desempeño neuropsicológico. De estos factores, se destacan aquellos derivados de la etiología epiléptica, la epilepsia activa, el tratamiento antiepiléptico, el estado neuropsiquiátrico y la susceptibilidad de los pacientes.<sup>1,3,8</sup>

A raíz de esto, los pacientes adultos, y en especial los adultos de edad avanzada, son aquellos que reflejan deficiencias más severas. Por otro lado, estos factores son los que provocan los cambios fisiopatológicos al interactuar con mecanismos neurológicos específicos como el metabolismo encefálico, las oscilaciones cerebrales, y vías neuronales esenciales para la correcta ejecución de las funciones cognitivas.<sup>2,9,10,11</sup>

## I.1. Antecedentes

### I.1.1. Internacionales

Souza et al (2020) llevaron a cabo una investigación de tipo prospectiva y descriptiva en Sao Paulo, Brazil, con el propósito de correlacionar las puntuaciones obtenidas en la batería cognitiva breve (BCB-Edu), con las características clínicas de los pacientes epilépticos. Se incluyeron en este estudio pacientes diagnosticados con epilepsia mayores de 18 años para dar una muestra 371 pacientes epilépticos adultos. Estos pacientes fueron evaluados a nivel cognitivo usando como instrumento la batería cognitiva breve: una compilación de pruebas psicométricas que evalúa los dominios de la memoria, atención y habilidades lingüísticas. Luego, se contrastaron con las puntuaciones de los 95 individuos sanos del grupo control y posteriormente, se tabularon estos datos. Los principales hallazgos en sus resultados son: de los 371 pacientes epilépticos, 238 (64.2 por ciento) presentaron deficiencias cognitivas en múltiples dominios. De todos los dominios evaluados, la fluidez semántica mostro un mayor porcentaje de pacientes afectados, es decir, 141 pacientes (38 por ciento).<sup>12</sup>

Wang y colaboradores (2019) condujeron un estudio retrospectivo y analítico en Fuzhuo, China, con el objetivo de analizar los factores implicados en el detrimento cognoscitivo de los pacientes epilépticos. Se incluyeron tanto individuos sintomáticos como no sintomáticos con niveles educativos primario o superior, para una muestra de 257 pacientes epilépticos en total. Todos fueron evaluados en principio, usando la escala clínica de memoria (CMS) como instrumento. Posteriormente, 70 de los 257 pacientes, fueron sometidos simultáneamente a otras pruebas neurocognitivas y psicométricas: *Minimal State Examination* (MMSE), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), test de símbolos digitales

(DSy), prueba fluidez verbal (VFT), *Digital Span Test* (DSp), la escala de ansiedad de Hamilton, y la escala de depresión de Hamilton. Los resultados de los pacientes epilépticos fueron contrastados con los valores de referencia normal de estas pruebas. Los resultados mostraron que los pacientes epilépticos obtuvieron un coeficiente de memoria aproximado de 85.22, siendo el valor de referencia normal igual o mayor de 90. Por otro lado, este estudio mostro coeficientes de correlación de 0.257 hasta 0.497 para el nivel educativo, de 0.329 hasta 0.500 para la frecuencia de las crisis, de -0.277 a -0.540 para el tipo de fármaco antiepiléptico empleado en base a las puntuaciones de la CMS. De la misma manera, mostro coeficientes de correlación de -0.175 hasta -0.414 para la depresión en relación a los dominios evaluados por las demás pruebas neurocognitivas.<sup>3</sup>

Por otra parte, en Londres, Xiao et al (2018) realizaron un estudio retrospectivo con el propósito de investigar los efectos de los fármacos antiepilépticos o FAE sobre las redes neuronales del lenguaje en pacientes epilépticos focales en la resonancia magnética funcional (RMf). Se incluyeron pacientes con epilepsia refractaria que tomaban al menos uno de los siguientes fármacos: carbamazepina, lamotrigina, o levetiracetam sea en mono o politerapia y fueron divididos en grupos de acuerdo al fármaco empleado y un grupo control, contando cada grupo con 42 pacientes. Estos fueron sometidos a pruebas que median las habilidades lingüísticas: pruebas de fluidez verbal, Prueba Nacional de Lectura para Adultos, y la *Graded Naming Test*. Los resultados mostraron que, en la prueba de fluidez verbal, el grupo de Levetiracetam obtuvo una media de 12.85 de puntuación, el de lamotrigina obtuvo 14.16, y el de carbamazepina un 10.28. Mientras que el grupo control, obtuvo una media de puntuaciones de 17.75. Los pacientes tratados con carbamazepina mostraron un desempeño relativamente menor a los de lamotrigina, y exhibieron una activación reducida del giro frontal inferior. Los pacientes con lamotrigina revelaron menor desactivación de las áreas de la red neuronal por defecto (DMN). Este estudio provee evidencia de que la medicación antiepiléptica influye sobre las estructuras y vías nerviosas relacionadas con la cognición generando alteraciones en las habilidades intelectuales.<sup>10</sup>

En un estudio similar, Ogunjimi et al (2020) llevaron a cabo una investigación de tipo observacional en Nigeria con el objetivo de evaluar el perfil neurocognitivo de los pacientes en régimen de monoterapia con uno de dos fármacos: carbamazepina (CZP) y levetiracetam (LTC). La investigación involucro 87 mujeres epilépticas con edades entre 16 y 40 años con consentimiento, y de estas 46 (52.9 por ciento) fueron tratadas con carbamazepina y 41 (47.1 por ciento) con levetiracetam. En el momento de la inscripción, se utilizó un cuestionario basado en entrevistas para obtener información demográfica y clínica de los participantes. Se utilizó la escala de depresión de Zung (ZSRDS) para evaluar el estado de ánimo de los participantes. Se utilizó la *Community Screening Interview for Dementia* (CSID) para evaluar varios dominios de cognición y la Escala Nacional de Gravedad de las Crisis Hospitalarias (NHS-3) para evaluar la gravedad de la enfermedad. Los resultados en la CSID mostraron lo siguiente: en cuanto a la puntuación total, el grupo LTC obtuvo una media de 59.2 puntos, mientras que la media para el grupo CZP fue de 57.2 puntos. En cuanto a la severidad de las crisis, el grupo LTC obtuvo una puntuación de 12.6, a diferencia del grupo CZP que obtuvo 16.5, es decir mayor severidad. En el caso de la ZSRDS, se obtuvieron valores de -0.40 en el percentil 50 y -0.19 en el percentil 75. Se observa que la gravedad de las convulsiones, la etiología estructural, y la depresión se asocian con el deterioro cognitivo en mujeres epilépticas.<sup>13</sup>

Miller et al (2016) realizaron un estudio en Providence, Rhode Island con el objetivo de caracterizar la cognición en adultos mayores con epilepsia en comparación con adultos mayores sanos e identificar los posibles factores de riesgo para el deterioro cognitivo. En este estudio participaron 38 adultos epilépticos y 29 adultos cognitivamente intactos (grupo control), ambos grupos de 55 años o más. Todos los individuos completaron una amplia batería de pruebas neuropsicológicas (MMSE, *Boston Naming Test*, entre otros), así como medidas de depresión y ansiedad (Inventario de Depresión de Beck-II o BDI-II, y el Inventario de Rasgos de Ansiedad o STAI). Por otro lado, se tomó el historial clínico de cada adulto mayor evaluando las características específicas de la epilepsia en cada caso. Una vez obtenidos los resultados del rendimiento

cognitivo, se empleó el análisis de varianza para comparar los datos entre ambos grupos, y se utilizó la regresión lineal para identificar los predictores de deterioro en el grupo con epilepsia.<sup>14</sup>

Los resultados muestran que la media para la edad de los pacientes epilépticos fue de 65.21 años. A nivel psiquiátrico, el grupo de pacientes epilépticos obtuvo una media de puntuaciones de 10.0 en el BDI-II, mientras que el grupo control obtuvo una media 3.28 puntos. En el desempeño cognitivo, los pacientes epilépticos obtuvieron una media de 28.50 puntos en el MMSE, mientras que el grupo control obtuvo 29.55. En el dominio de la memoria verbal, los individuos epilépticos mostraron una media de puntuaciones de 46.76, en comparación con los 56.65 del grupo control. Los resultados muestran que los adultos de edad avanzada con epilepsia tuvieron un peor desempeño en casi todos los dominios neuropsicológicos. Estos hallazgos podrían sugerir una disminución de la reserva mental en los pacientes epilépticos de mayor edad.<sup>14</sup>

#### I.1.2. Nacionales

Luego de una búsqueda sistemática, no se encontró evidencia de estudios nacionales publicados relacionados con el tema de esta investigación.

#### I.2. Justificación

A modo general, la patología epiléptica supone un peso considerable tanto físico, neurológico, y psiquiátrico sobre los individuos afectados. Los trastornos psiquiátricos, principalmente la depresión y trastornos de ansiedad, son frecuentes en el 60% de los pacientes. Estos pacientes también experimentan mayores niveles de estrés, principalmente en aquellos que consideran las convulsiones como una amenaza a sus vidas. Por otro lado, los pacientes epilépticos presentan una tasa de mortalidad relativamente elevada en comparación con la población en general.

Si bien es cierto que la degradación cognitiva en la epilepsia tiene un mayor impacto en un cerebro en desarrollo como el de los infantes y adolescentes, los adultos se convierten en un foco importante de estudio puesto que, en la mayoría de los casos, ellos reflejan los efectos a largo plazo de vivir con epilepsia. En la

mayoría de los pacientes se observa un inicio de la enfermedad a edad temprana, lo que significa que los cambios fisiopatológicos que generan las disfunciones en habilidades mentales, ya se han producido y se siguen produciendo en estos pacientes.

Por otro lado, el nivel de deterioro cognoscitivo supone un peso mayor sobre el adulto debido a las limitaciones sociales y laborales que implica. El paciente epiléptico es un paciente estigmatizado, siendo la epilepsia una de las condiciones con mayor discriminación en el mundo, principalmente en países en vías de desarrollo. De hecho, estos individuos pueden ser considerados socialmente como no aptos de realizar ciertas actividades laborales, como aquellas que requieran un estado de atención constante y rápida toma de decisiones como el caso de los controladores aéreos. Por lo tanto, a mayor detrimento de las habilidades mentales, más limitado podría verse un paciente, lo que repercute directamente sobre su calidad de vida. De igual manera, una proporción considerable de pacientes epilépticos sienten estrés y angustia a la hora de relacionarse con otros individuos en la comunidad por temor a ser discriminados, y muchos pueden llegar a aislarse, lo que nuevamente repercute en la calidad de vida.

El presente estudio busca dar una descripción completa y actualizada sobre los factores que modulan el deterioro cognitivo en los pacientes epilépticos y sus interacciones. En el estudio de Ogunjimi y colaboradores, un tercio de su muestra exhibió funciones cognitivamente intactas, y deterioros mínimos en comparación con los controles. Esos pacientes adultos son significativamente más jóvenes, poseen mejores niveles educativos, y utilizan únicamente un solo fármaco antiepiléptico para controlar sus convulsiones.<sup>13</sup> La relación cognición-epilepsia es complicada, sin embargo, un buen conocimiento de esta y sus elementos implicados es ventajoso tanto para el médico como el paciente. Estos factores pueden actuar como marcadores del pronóstico neuropsicológico por lo que pueden ser manipulados para garantizar una mejor calidad de vida a las personas con epilepsia.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La relación entre la epilepsia y las deficiencias cognitivas ha sido descrita durante más de cien años, en ocasiones llegando a utilizar el término «demencia epiléptica», aunque el mismo se encuentra en desuso actualmente.<sup>1</sup> El problema principal de esta relación es el efecto sobre la calidad de vida de muchos pacientes adultos, la cual se ve reducida principalmente por las alteraciones en la memoria, la velocidad de procesamiento, y el razonamiento lógico.<sup>2-3</sup> Si bien es cierto que la cognición es esencial para que los individuos puedan desenvolverse y crecer en el mundo que les rodea, estos pacientes pueden presentar trabas tanto físicas, mentales, psiquiátricas, y sociales para desenvolverse adecuadamente.<sup>3,12</sup>

En la relación epilepsia y cognición no se habla de una sola causa, sino de la interacción de diferentes factores que dan como resultado la reducción de las habilidades mentales. Los factores más destacados son aquellos derivados de la epilepsia activa, ya que ha sido el más estudiado de los factores considerando que todos los pacientes estudiados la padecen. Sin embargo, las convulsiones son el resultado de actividad excitatoria excesiva. Por lo tanto, es de vital importancia analizar los posibles efectos de la sobreexcitación sobre los mecanismos neuronales que puedan evocar alteraciones cognitivas.<sup>1-3</sup>

Por otro lado, la terapia antiepiléptica muestra una paradoja. Si bien es cierto que los fármacos anticonvulsivos son el pilar del tratamiento en pacientes epilépticos, el uso de estos también se ha asociado a efectos adversos cognoscitivos. Por lo tanto, a pesar de que los pacientes utilicen fármacos para evitar los efectos colaterales de la epilepsia, como el deterioro cognitivo, la terapia farmacológica también puede provocar defectos cognitivos. Esto supone un punto importante, puesto que se hace necesario identificar aquellos fármacos asociados a mayores efectos adversos cognitivos a fin de ofrecer un manejo clínico óptimo de las convulsiones. Además, el mecanismo de la mayoría de los fármacos antiepilépticos consiste en potenciar las corrientes inhibitorias modificando la actividad del GABA o disminuyendo la activación neuronal, estabilizando las zonas sobreexcitadas. Sin embargo, existe la duda de que la inhibición por fármacos

antiepilépticos podría llegar a afectar zonas o vías neuronales cuya activación sea esencial para las funciones cognitivas.<sup>5,10</sup>

Por último, hacemos la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los factores predictivos más importantes del deterioro cognitivo en pacientes epilépticos mayores de 18 años?

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. General

1. Identificar los factores predictivos más importantes del deterioro cognitivo en pacientes epilépticos mayores de 18 años

#### III.2. Específicos:

1. Contrastar la relación entre las alteraciones fisiopatológicas de la epilepsia con la aparición del deterioro cognitivo en los pacientes.
2. Explicar el papel de los fármacos antiepilépticos y sus efectos adversos en el deterioro cognitivo asociado a los pacientes epilépticos.

## IV. MARCO TEÓRICO

### IV.1. Epilepsia

#### IV.1.1. Historia

Las descripciones más antiguas referentes a la epilepsia son de origen babilónico; aún mucho antes de los textos hipocráticos. Las primeras descripciones que se conocen, corresponden a textos de escritos cuneiformes acadios compilados entre los años 1067 y 1046 a. de C. los cuales están incluidos en el *Sakikku*, considerado como el libro de todas las enfermedades. Se debe recordar que las creencias mágico-religiosas dominaban el saber médico de la edad antigua. Sin embargo, en Grecia, Hipócrates, considerado el padre de la medicina, fue el primero en romper con el pensamiento mágico-religioso entorno a la epilepsia. Aplicando el método científico, Hipócrates establece que el origen del padecimiento es el cerebro, tal como ocurre con otras enfermedades graves y además confirma su idea mediante la observación de cerebros de cabras atacadas y muertas debido a crisis epilépticas. Dedujo que dicho estado era consecuencia de que el órgano del pensamiento se había inundado de flema, hecho consecutivo debido a cambios ocurridos en el cuerpo que nada tenían de divino.<sup>15</sup>

Por otro lado, los primeros registros históricos de la antigua Roma, describen la discriminación que enfrentaban los pacientes epilépticos durante la antigüedad. En los tiempos de la antigua Roma, se empleaba el término “morbo comicialis” para designar la epilepsia. En efecto, si una persona sufría una crisis durante el transcurso de una asamblea romana, dicha reunión se suspendía a fin de evitar el contagio de una enfermedad considerada impura. De esta manera, los afectados eran “intocables” y, si una persona sana tocaba por error a otra con epilepsia, debía escupir para protegerse del demonio que transmitía la enfermedad. A pesar de que grandes figuras romanas como Julio Cesar, padecían epilepsia, la discriminación a los pacientes en general era común. Por otro lado, también es en la edad antigua que se habla de afectaciones mentales secundarias al “mal comicialis”<sup>15</sup>

La relación epilepsia y cognición surge miles de años más tarde. La idea de que la epilepsia causa detrimento cognoscitivo progresivo surgió en la edad contemporánea, partir del término «demencia epiléptica» que fue acuñado a finales del siglo XIX. El psiquiatra alemán Emil W. G. M. Kraepelin, y posteriormente, el neurólogo y psiquiatra Oswald Bumke, describieron los conceptos de demencia epiléptica y el carácter epiléptico. Kraepelin argumentó que una extraña y pronunciada forma de demencia se manifestaba en más del 50% de los pacientes epilépticos, caracterizada por la lentitud y el entorpecimiento de todas las capacidades psíquicas.<sup>8</sup>

No obstante, las primeras correlaciones clínicas tangibles entre la epilepsia activa y las funciones intelectuales se obtuvieron casi cien años después, en la década de los setenta. En 1972, Tarter reunió múltiples reportes de pacientes con epilepsia de distinta etiología asociados a deterioro intelectual durante un periodo de 50 años, lo que le permitió establecer una correlación entre los patrones del electroencefalograma y el foco epiléptico con la función intelectual. Es también en esta década que se analizan por primera vez los efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos para la época, principalmente se estudian los del fenobarbital. Estos reportes se fueron incrementando en los años noventa, lo que permitió lograr la identificación de algunos predictores de la alteración en la capacidad cognitiva en pacientes con epilepsia. Desde entonces, múltiples autores se han inclinado al estudio de este tema aportando datos sobre la relación entre los factores entre sí y sobre los dominios cognitivos.<sup>1</sup>

#### IV.1.2. Definición

De acuerdo a la Organización mundial de la Salud (OMS), la epilepsia es una condición anómala del sistema nervioso central, no transmisible, y crónica, que se asocia a hiperexcitabilidad, dando como resultado convulsiones recurrentes y cambios en el comportamiento.<sup>6,16-17</sup> Una definición más practica seria la presencia de dos o más convulsiones no inducidas.<sup>5</sup> Se trata de un trastorno heterogéneo: incluye una gran variedad de fenotipos y manifestaciones patológicas distintas, producida por un desbalance entre excitación e inhibición de las vías neuronales.<sup>5</sup>

Es importante establecer claramente la diferencia entre los conceptos convulsión y epilepsia. El termino convulsión hace referencia a un evento paroxístico que se manifiesta como resultado de una actividad neurológica excesiva. Por lo tanto, no por que una persona experimente una convulsión se asume que sea epiléptica. De acuerdo a la distribución de las descargas, esta actividad neuronal anómala, puede tener distintas manifestaciones que van desde fenómenos mínimos e imperceptibles hasta una convulsión tónico-clónica de aspecto dramático.

#### IV.1.3. Epidemiología

La epilepsia es una de las patologías neurologías más comunes, afectando aproximadamente 65 millones de personas a nivel global.<sup>3</sup> De ellas, el 80 por ciento viven en países subdesarrollados, constituyendo una de las enfermedades neurológicas crónicas más comunes en niños.<sup>19</sup> Se estima, además, que una de cada 26 personas podría sufrir un evento convulsivo a lo largo de sus vidas.<sup>3</sup>

Se trata de una condición prevalente. La incidencia de la epilepsia ronda entre 0.3 - 0.5, en distintas poblaciones a nivel mundial. Mientras que la prevalencia se ha estimado en cinco a treinta por mil.<sup>5</sup> Las estadísticas indican que su ocurrencia es tan común en la población como la del cáncer de mama y otras patologías que reciben más atención públicamente. Dentro las enfermedades neurológicas, la epilepsia es más prevalente que la esclerosis múltiple, distrofia muscular, parálisis cerebral, y la enfermedad de Parkinson juntas.<sup>6</sup>

El pico de mayor incidencia de la epilepsia ocurre entre la niñez temprana y la adultez tardía.<sup>5</sup> Los niños menores de dos años y los adultos que pasan de los 65 años, son más susceptibles a padecer este trastorno debido a que ciertos factores de riesgo para la enfermedad son más comunes en estas edades.<sup>20</sup> Con los avances actuales en las ciencias médicas y una población con mayor tendencia hacia el envejecimiento, la cantidad de personas mayores con epilepsia está en aumento. En países desarrollados, la población que pasa de los 65 años es la que muestra la mayor incidencia de epilepsia. A medida que aumenta la esperanza de vida, así también aumenta el número de pacientes que padecen esta enfermedad desde temprana edad.<sup>21</sup>

En China se han reportado tasas de prevalencia en el grupo de edad de 10-14 años, la prevalencia aumento de 1.77 en 1990 a 6.20, mientras que, en el mundo árabe, el cual comprende los 22 países miembros de la Liga Árabe, se ha reportado una prevalencia de 7.5 por cada 1000 habitantes en adultos y en niños de 8.1 por cada mil habitantes. Por otro lado, en la India la tasa de prevalencia en niños se ubica en 6.24 por cada mil habitantes.<sup>4</sup>

En Kenya, un estudio realizado en el año 2017, se reportó una prevalencia de 20.9 por cada mil<sup>3</sup>, y en el continente americano, específicamente en Perú se han reportado tasas de prevalencia de 17.8 por cada 1000 personas.<sup>4</sup>

En Estados Unidos, los costos tanto directos como indirectos ocasionados por la epilepsia suman aproximadamente 15.5 billones de dólares al año. Los adultos epilépticos, por lo general, reportan peor salud mental, dificultades en el desenvolvimiento social, y mayores alteraciones en la cognición.<sup>20</sup> De hecho, en las epilepsias crónicas, se observan déficits cognitivos en el 70 a 80 por ciento de los pacientes, y en el 60 por ciento se muestran alteraciones psicológicas, siendo la más común la depresión. Los pacientes epilépticos enfrentan muchos desafíos en su calidad de vida, teniendo que enfrentarse a limitaciones en sus actividades cotidianas, laborales, y sociales.<sup>3</sup>

La epilepsia representa un 0,6% de la carga mundial de morbilidad, una medida basada en el tiempo que combina los años de vida perdidos debido a la mortalidad prematura con el tiempo vivido en situaciones en las que la salud no es plena. La epilepsia tiene importantes repercusiones económicas por la atención sanitaria que requiere, las muertes prematuras y la pérdida de productividad laboral que ocasiona. Las repercusiones económicas de la epilepsia son muy variables, dependiendo de su duración y gravedad, de la respuesta al tratamiento y del entorno sanitario. Los costos directos y las pérdidas de productividad suponen una carga considerable para las familias.<sup>20</sup>

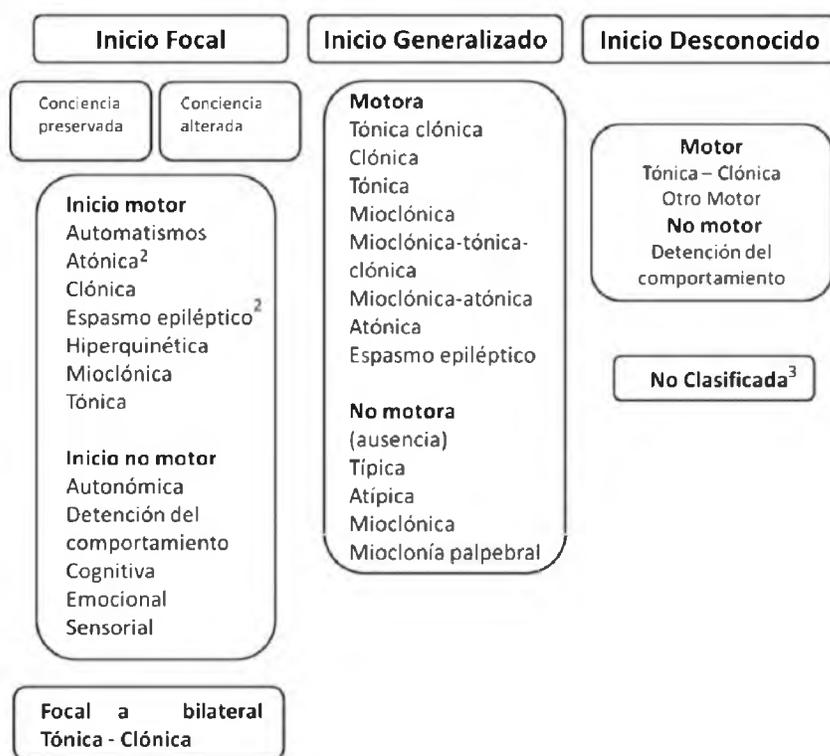
#### IV.1.4. Clasificación

El conocimiento sobre la epilepsia y las convulsiones se encuentra en constante cambio, como resultado de los avances en la medicina y en la tecnología. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) es un grupo multidisciplinario de

profesionales que han sido los responsables de estandarizar los términos empleados mundialmente para referirse a las convulsiones y síndromes epilépticos.<sup>6</sup>

En el 2017, la ILAE presenta una clasificación operacional revisada de los tipos de crisis. Los objetivos de tal revisión son: reconocer que algunos tipos de crisis pueden tener tanto un inicio focal como generalizado, permitir la clasificación cuando el inicio no es observado, incluir algunos tipos de crisis faltantes, y adoptar términos más transparentes. Dentro de los cambios más significativos, se encuentra la sustitución del término «convulsión» por el termino crisis o crisis epiléptica. La palabra convulsión no forma parte de clasificación, pero persistirá indudablemente en el uso popular.<sup>19</sup>

**Cuadro 1. Clasificación de los Tipos de Crisis según la ILAE (2017)**



**Fuente:** Fisher R, Cross H, French J, Higurashi N, Hirsch E, Jensen F, Lagae L, et al. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*. 2017; 58(4):522–530.

Un principio fundamental en las clasificaciones anteriores y la actual, es que las crisis epilépticas pueden ser tanto focales o generalizadas. Las crisis focales tienen sus inicios en vías neuronales limitadas a un hemisferio cerebral. Mientras

que las crisis generalizadas o de inicio generalizadas se originan dentro y se diseminan rápidamente a redes neuronales distribuidas en ambos hemisferios. Las crisis focales se asocian a anomalías estructurales del cerebro, en contraste con las crisis de inicio generalizado, las cuales pueden resultar de anomalías celulares, bioquímicas y también estructurales que se distribuyen de manera extendida. Las crisis epilépticas constan de una fase ictal y una fase postictal. La fase ictal es el tiempo de duración en el que el individuo sufre la convulsión. La fase postictal se define como el lapso de tiempo existente entre ambas crisis sea que esta dure días, semanas, y años.<sup>5,19</sup>

#### IV.1.4.1. Crisis de Inicio focal

Las crisis focales son aquellas que surgen de un foco epiléptico en una de las vías neuronales dentro de uno de los hemisferios. Según la clasificación de la ILAE, las crisis focales pueden subclasificarse dependiendo de la presencia o no de alteraciones en la conciencia.<sup>5</sup> Conservar el nivel de conciencia quiere decir que la persona se mantiene alerta de sí misma y de su entorno durante la crisis. Una crisis focal sin alteración del nivel de conciencia corresponde al término previo de crisis parcial simple. Una crisis focal con alteración del nivel de conciencia corresponde al término previo de crisis parcial compleja, y se refiere a la alteración del nivel de conciencia durante cualquier parte de la crisis.<sup>19</sup>

##### IV.1.4.1.1. Crisis de inicio focal sin alteraciones de la cognición

Las crisis focales pueden causar síntomas motores, sensoriales, autonómicos o psicológicos sin presentar alteraciones de la conciencia o cognición. Un paciente teniendo una crisis motora con foco en la corteza motora primaria derecha, cercana al área que maneja los movimientos de las manos, mostrara movimientos involuntarios en la mano contralateral. Por lo regular, estos movimientos son en clonus, es decir movimientos repetitivos de flexión y extensión, aunque también pueden ocurrir en fase tónica. Puesto que el área del control de las manos se encuentra adyacente inmediatamente a la región de la expresión facial, la crisis puede ocasionar movimientos anormales de la cara en sincronía con los movimientos de las manos.<sup>5</sup>

Las crisis focales pueden presentarse también como parestesias, cambios en la visión, en el equilibrio y las funciones autónomas. La sintomatología de las crisis focales va a depender de la zona cortical afectada, es decir, la ubicación del foco epiléptico y las áreas circundantes a este. Las crisis surgidas en los lóbulos temporal y frontal pueden causar alteraciones auditivas, olfativas, y psíquicas como el miedo y la despersonalización.<sup>5</sup>

#### IV.1.4.1.2. Crisis de inicio focal con alteraciones de la cognición

Las crisis focales pueden acompañarse de interrupciones transitorias en la capacidad de los pacientes interactuar con su entorno. El paciente puede no responder ante los estímulos tanto visuales o verbales durante la crisis y posteriormente tener escasos recuerdos sobre la fase ictal.<sup>5</sup>

La clasificación actual hace menos énfasis en las crisis focales, llevando a la necesidad de describirlas en base a las manifestaciones con las que aparezcan. Estas crisis se presentan, la mayoría de las veces, acompañadas al inicio por auras, que son sensaciones anormales variadas. Las crisis con presencia de auras constituyen el estereotipo de crisis focales. Dependiendo de la sintomatología, estas sensaciones reflejan el origen anatómico o foco epiléptico de la actividad cerebral anómala.<sup>6</sup>

Los focos epilépticos que se ubican en el lóbulo temporal o en el límbico por lo general son precedidos por sensaciones viscerales o manifestaciones comportamentales relacionadas con la cognición o emociones. Por ejemplo: aquellas crisis originadas en el hipocampo se caracterizan por cambios mnesicos como el conocido *déjà vu*, mientras aquellos que involucran a la amígdala producen síntomas afectivos, como la sensación subjetiva de miedo. Las auras nacidas de las regiones más posteriores del lóbulo occipital y la zona parietal se asocian a cambios visuales o somatosensoriales. Estos detalles proveen información valiosa sobre la ubicación del foco además de proveer pistas sobre la naturaleza de los posibles déficits que pueden existir en la fase postictal.<sup>6</sup>

La evolución de las crisis focales puede ser variable, siendo esta variabilidad un reflejo del cruce de la actividad eléctrica anormal por una red neuronal complicada que involucra regiones tanto corticales como subcorticales. Algunas convulsiones

no pasaran de ser auras, haciéndolas breves y con características simples. Mientras que otras se propagaran hasta convertirse en crisis generalizadas tónico-clónicas. En medio de estos extremos, las crisis involucran cambios en la conciencia.<sup>6</sup> En algunos casos los individuos se encuentran totalmente alerta de sus alrededores, mientras que en otros casos la conciencia se ve interrumpida y el paciente no emite respuesta.<sup>6</sup> Esta interrupción con frecuencia se ve acompañada de automatismos: comportamientos automáticos que tienen una gran variedad de manifestaciones. Los automatismos pueden consistir en conductas repetitivas básicas como masticar y tragar, o conductas más elaboradas como presencia repentina de emociones o salir corriendo.<sup>5</sup>

Al término de la fase ictal, los pacientes se encuentran confundidos. Por lo general los pacientes tienden a recuperar la orientación en lapsos que van de minutos a horas, y en la fase postictal y al examinarlos inmediatamente después de la crisis, puede encontrarse amnesia anterógrada.<sup>5</sup>

#### IV.1.4.2. Crisis Generalizadas

Se cree que las crisis generalizadas surgen de un punto específico y rápidamente se expanden a circuitos neuronales en ambos hemisferios. Existen varios tipos de crisis generalizadas, siendo unas más dramáticas que otras. Estos tipos se dividen en crisis motoras y no motoras. Los subtipos de crisis motoras son: las crisis tónico clónicas, tónicas, clónicas, mioclónicas, mioclónicas-tónico-clónicas, mioclónica-atónica, atónica, y espasmo epiléptico. Las crisis no motoras son las crisis de ausencia y estas incluyen: crisis de ausencia típica, crisis de ausencia atípica, mioclónica, mioclónica palpebral.<sup>5</sup>

##### IV.1.4.2.1 Crisis tónico-clónica

Las crisis tónico clónicas constituyen el síntoma más evidente, exagerado, y característico de la epilepsia.<sup>6</sup> Estas son el tipo principal de convulsiones en el 10 por ciento de todas las personas con epilepsia. Las crisis generalizadas también son aquellas que resultan más frecuentemente en desequilibrios metabólicos y pueden encontrarse en distintos contextos clínicos. Estas crisis surgen abruptamente, aunque algunos pacientes describen síntomas prodrómicos hasta

una hora antes del ataque, que son diferentes a los de las auras en las crisis focales.<sup>5</sup>

La fase ictal inicia con la contracción tónica de los músculos en todo el cuerpo, que resulta en los movimientos dramáticos característicos de las crisis generalizadas. Esta fase de contracción produce: taquipnea, cumulo de secreciones en la orofaringe, y cianosis. La contracción de los músculos de la masticación usualmente produce que el individuo se muerda la lengua. También se produce un aumento del tono simpático que conlleva a: taquicardia, hipertensión transitoria, y midriasis.<sup>5</sup>

La fase tónica o de contracción normalmente culmina al pasar 10 a 20 segundos, cuando la crisis evoluciona a su fase clónica, en la cual se alternan periodos de relajación en los músculos tónicamente contraídos. En este periodo, las partes del cuerpo tiemblan o se sacuden. Los periodos de relajación se hacen progresivamente más duraros hasta el fin de la fase ictal, la cual no debe durar más de un minuto.<sup>5</sup>

En la fase postictal, los pacientes recuperan lentamente la conciencia en cuestión de minutos u horas, a pesar de mostrarse confundidos en esta transición. Dependiendo de la etiología detrás de la epilepsia, el tiempo de recuperación puede ser mucho más largo.<sup>5</sup>

En cuanto a las variantes de estas crisis, la puramente tónica o puramente clónica, se observan más comúnmente en síndromes epilépticos genéticos.<sup>5</sup>

#### IV.1.4.2.2. Crisis atónicas

Las crisis atónicas se caracterizan por una pérdida súbita del tono muscular postural teniendo una duración de uno a dos segundos usualmente. Los pacientes tienen breve alteración de la conciencia, pero no presentan confusión postictal. Estas crisis pueden ser peligrosas dependiendo del lapso de duración. En la mayoría de los casos, esta crisis solo provoca una repentina caída de la cabeza. Sin embargo, si su duración excede los dos segundos, puede provocar traumatismos craneales al individuo al este impactar con el suelo. Cabe destacar que, a su vez, los traumatismos craneoencefálicos son fenómenos epileptogénos.<sup>5</sup>

#### IV.1.4.2.3. Crisis mioclónicas

Una crisis mioclónica se caracteriza por la contracción rápida y breve de un grupo muscular, una parte del cuerpo o el cuerpo completo. En términos más simples, las crisis mioclónicas generan movimientos rápidos y espasmódicos, como la extensión rápida y descontrolada del antebrazo. Las crisis mioclónicas se consideran eventos epilépticos verdaderos puesto que son el resultado de disfunciones corticales.<sup>5</sup> Son más frecuentes en síndromes epilépticos de la niñez y adolescencia.<sup>6</sup>

#### IV.1.4.2.4. Crisis no motora típica (crisis de ausencia típica)

Estas crisis se caracterizan por breves lapsos de inicio repentino de alteración cognitiva o pérdida de conciencia, manteniendo el tono postural, a diferencia de las crisis atónicas. La duración de estas crisis es de segundos y la conciencia regresa repentinamente por igual, sin presentar confusión postictal. La pérdida de la conciencia en si puede pasar inadvertidamente, pero por lo general, se acompaña de sutiles signos motores bilaterales como parpadeo rápido, movimientos de masticación, y movimientos clónicos en las manos.<sup>5</sup>

Es el tipo de crisis predominante en el 15-20 por ciento de los niños con epilepsia, ya que se asocia a un grupo de síndromes epilépticos genéticos que usualmente surgen en la niñez, como la epilepsia mioclónica juvenil. Estas crisis en niños pueden ocurrir cientos de veces al día sin los niños percatarse de ello. En aquellos padres sin experiencia con la epilepsia, el primer signo que suelen detectar en los niños son las repetidas ausencias en estado pensativo y la reducción de su rendimiento académico. De hecho, el rendimiento académico es un indicador de deficiencias intelectuales en los niños con epilepsia.<sup>5</sup> También, hay varios estudios que sugieren que las deficiencias cognitivas son más frecuentes y significativas en las crisis de ausencia, sean típicas o atípicas, que en cualquier otro tipo de crisis.<sup>3</sup>

#### IV.1.4.2.5. Crisis no motora atípica (crisis de ausencia atípica)

Estas crisis se diferencian clínica y electrofisiológicamente de las crisis de ausencia típicas. El lapso en el que la conciencia se ve afectada tiene mayor

duración en estas crisis y el inicio y culminación de estas por lo general es más sutil y progresivo. Los signos motores son más notorios.<sup>5</sup>

Las crisis de ausencia atípicas se asocian usualmente a anomalías estructurales difusas o multifocales del cerebro y por ende tienden a acompañarse de otros signos de disfunción neurológica como el retardo mental. Además, este tipo de convulsiones tienden a ser resistente ante los anticonvulsivantes en comparación con las crisis típicas.<sup>5</sup>

#### IV.1.5. Síndromes epilépticos

Los síndromes epilépticos son desordenes neurológicos en los que la característica predominante es la epilepsia, y existe suficiente evidencia para sugerir un mecanismo patológico subyacente.<sup>5</sup> Existen gran diversidad de síndromes epilépticos reconocidos por la ILAE, siendo estos más frecuentes durante la niñez, aunque también se observan síndromes epilépticos que surgen en la adolescencia y la adultez.<sup>6</sup> Sin embargo, es importante destacar que muchas de las presentaciones de la epilepsia son de naturaleza progresiva, lo que significa que a pesar de que estos síndromes tengan sus inicios a edad temprana, los pacientes sufren los efectos y consecuencias de estos progresivamente durante sus vidas. De esta manera, el fenotipo observado en los adultos epilépticos puede ser el resultado de la evolución del síndrome desde la niñez.

Para este estudio, la importancia de algunos de estos síndromes epilépticos radica en su asociación con deficiencias cognitivas. Dentro de los síndromes epilépticos más comunes de la niñez se encuentran: epilepsia benigna infantil familiar <sup>6</sup>, síndrome de West <sup>6</sup>, síndrome de Lennox-Gastout, y el síndrome de Dravet. El síndrome de Lennox-Gastout se caracteriza por la siguiente triada: (1) múltiples tipos de crisis epilépticas, generalizadas en la mayoría de los casos; (2) electroencefalografía que muestra descargas en patrón de punta-onda menores de 3 Hz; y (3) alteraciones en las funciones intelectuales en la mayoría de los casos.<sup>5</sup>

Por otro lado, el síndrome de Dravet es un síndrome epiléptico que se asocia con alteraciones profundas de la cognición, afectando a su vez la calidad de vida de los pacientes. La discapacidad intelectual surge en las fases tempranas del

desarrollo y es permanente: las evaluaciones del coeficiente intelectual disminuyen en un 20 a 40 por ciento en los primeros seis años de vida. En los adultos, las evaluaciones del coeficiente intelectual arrojan puntuaciones por debajo de 50 en la mayoría de los casos. <sup>2</sup>

Dentro de los síndromes epilépticos más frecuentes en la adolescencia y adultez, la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) es la más representativa de esta categoría. Se trata de un fenotipo epiléptico caracterizado por sacudidas mioclónicas frecuentes y bilaterales que ocurren predominantemente en las extremidades superiores. Se acompaña en muchos casos de crisis tónico-clónicas y posibles ataques de ausencia. A pesar de que las deficiencias cognitivas se asocian en mayor medida a las crisis focales, los pacientes afectados presentan perfiles neuropsicológicos caracterizados por puntuaciones promedio en las funciones intelectuales y déficits en las funciones ejecutivas incluyendo planificación, formación de conceptos y fluidez verbal. <sup>6</sup>

Los neuropsicólogos trabajando con pacientes epilépticos deben familiarizarse con los síndromes epilépticos focales puesto que constituyen más de la mitad de los casos y a su vez, son los pacientes más derivados para evaluación de sus funciones cognitivas. La epilepsia del lóbulo temporal es el más reconocido y frecuente de los síndromes epilépticos focales, mostrándose en el 70-90 por ciento de los casos.<sup>6</sup> En la mayoría de los pacientes, las crisis focales emanan de la región subcortical y medial del lóbulo temporal, por lo que se afectan estructuras vitales para los procesos cognitivos como el hipocampo y la amígdala. Cuando las crisis surgen de la región medial del temporal, el síndrome resultante se conoce como epilepsia temporal mesial.<sup>6,22</sup> El síndrome temporal mesial posee características clínicas, electroencefalográficas y patológicas distintivas.<sup>5</sup> Se observa frecuentemente en pacientes con antecedentes de convulsiones febriles, auras viscerales, e inicio de las crisis en la infancia. Su principal característica patológica es la esclerosis del hipocampo, una condición caracterizada por gliosis y atrofia del hipocampo secundario a muerte neuronal.<sup>6</sup>

Desde el punto de vista neuropsicológico, los pacientes con epilepsia temporal mesial se distinguen por mantener sus funciones intelectuales intactas y mostrar

déficits particulares en el lenguaje, y la retención de la memoria. Los déficits mnesicos en estos pacientes se creen resultan de la disrupción primaria en los procesos de consolidación de la memoria secundarios a la patología hipocámpica.<sup>6</sup>

La epilepsia del lóbulo frontal es el segundo síndrome epiléptico focal en orden de mayor frecuencia. Las crisis que emanan del lóbulo frontal muestran una combinación de movimientos inusuales y/o vocalizaciones acompañadas a menudo de actividad motora anómala. Diversos estudios sirven de evidencia para sustentar que los pacientes con epilepsia del lóbulo frontal exhiben mayores deficiencias en la coordinación motora y en la inhibición de respuesta motora. Dada la poca frecuencia de los síndromes epilépticos posteriores, estos se agrupan bajo la clasificación general de «convulsiones extratemporales». Las crisis surgidas en el lóbulo occipital se caracterizan por auras visuales, parpadeo, alteraciones de la consciencia y anomalías motoras. Por último, aquellas crisis con foco epiléptico en el lóbulo parietal se acompañan de fenómenos somatosensoriales.<sup>6</sup>

#### IV.1.6. Etiología

En la práctica, es de mayor utilidad agrupar las etiologías en base a la edad del paciente ya que la edad de aparición, es uno de los factores más importantes para determinar tanto la incidencia y probables causas de la epilepsia<sup>5</sup>:

- Neonatos (menores de un mes): Hipoxia e isquemia perinatal, trauma y hemorragia intracraneal, infección del sistema nervioso central (SNC), desequilibrios metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiencia de piridoxina).<sup>5</sup>
- Infantes y niños (mayores de un mes y menores de 12 años): convulsiones febriles, desordenes genéticos, infección del SNC, desordenes del desarrollo, trauma.<sup>5</sup>
- Adolescentes (12-18 años): trauma, desordenes genéticos, infecciones, consumo de drogas ilícitas, tumores cerebrales.<sup>5</sup>
- Adultos jóvenes (18-35 años): trauma, abstinencia al alcohol, consumo de drogas ilícitas, tumores cerebrales, anticuerpos.<sup>5</sup>

- Adultos de edad avanzada (mayores de 35 años): enfermedad cerebrovascular, tumores cerebrales, abstinencia al alcohol, trastornos metabólicos (uremia, falla hepática, hipoglicemia, hiperglicemia), anticuerpos, enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC.<sup>5</sup>

En la mayoría de los casos, la epilepsia no tiene causa identificable. La actividad de las áreas focales funcionalmente alteradas puede desencadenarse por cambios en una serie de factores físicos como alteraciones en gases arteriales, pH, electrolitos, y glucemia.<sup>23</sup> Las crisis epilépticas son el resultado de cambios en el control de la excitación e inhibición neuronal en el sistema nervioso central. A la hora hablar de causas, se debe mencionar algunos factores que contribuyen a la aparición y progresión de las convulsiones y crisis epilépticas, estos se dividen en tres grupos <sup>5</sup>: factores predisponentes, factores epileptógenos, y los factores precipitantes.

Los factores predisponentes o endógenos son aquellos factores propios de la biología del individuo que influyen sobre el umbral de aparición de las crisis. Un ejemplo claro es que los niños pueden desarrollar convulsiones secundarias a fiebres de alta temperatura en condiciones normales. Sin embargo, solo las convulsiones febriles complejas, es decir, aquellas que sobrepasan los 15 minutos de duración, pueden producir epilepsia en 25 por ciento de los casos. Algunos de estos factores son: el genotipo del paciente, la edad, y el crecimiento.<sup>5</sup>

En cuanto a los factores epileptógenos, existe una variedad de condiciones que poseen altas probabilidades de resultar en desordenes convulsivos crónicos. Uno de los mejores ejemplos es el traumatismo craneoencefálico (TCE) penetrante, el cual se asocia con 45 por ciento de riesgo de producir la epilepsia. Este fenómeno se conoce como epileptogénesis: el proceso de transformación de una vía neuronal normal a una que esta crónicamente hiperexcitable. Es frecuente que exista un retraso de meses a años desde la injuria inicial del sistema nervioso central (SNC) y la primera convulsión. El daño al SNC parece iniciar un proceso que gradualmente disminuye el umbral convulsivo en la región afectada hasta que la actividad eléctrica anómala aparece espontáneamente, convirtiendo la región de injuria inicial en un foco epileptógeno. Estos cambios específicos que resultan en

una alteración del umbral de despolarización neuronal pueden considerarse como factores epileptógenos. Algunos son: trauma craneoencefálico, infecciones, infartos, anomalías del desarrollo del sistema nervioso central. Otro ejemplo de epileptogénesis ocurre en la epilepsia temporal mesial.<sup>5</sup>

Las crisis en la epilepsia suceden siguiendo un patrón intermitente: los pacientes no sufren otra crisis por meses o hasta años de la convulsión inicial. Sin embargo, la incidencia de algunos factores puede acelerar este patrón y precipitar la aparición de otra convulsión. Estos se conocen como factores precipitantes y también son los responsables de provocar convulsiones en individuos libres de epilepsia. Dentro de estos factores encontramos: privación del sueño, estrés, cambios hormonales asociados al ciclo menstrual, además de la exposición a sustancias tóxicas como el alcohol y algunos fármacos. Un detalle importante a recordar es que la eliminación o modificación de los factores precipitantes puede ser un método más efectivo y seguro de prevenir convulsiones futuras que el uso profiláctico de drogas antiepilépticas (DAE).<sup>5</sup>

Existe debate entre los profesionales de la salud. Los médicos de diferentes disciplinas bien pueden argumentar que la epilepsia representa una condición secundaria provocada por traumatismo craneoencefálico, tumor, depresión, entre otras, dependiendo cual patología se tome como primaria.<sup>6</sup>

#### IV.1.7. Génesis de las convulsiones y su propagación

La sobreexcitación focal puede surgir en un punto muy discreto de la corteza cerebral y luego invadir lentamente las regiones circundantes. El signo distintivo en electroencefalografía de una convulsión establecida se trata de un pico de actividad eléctrica secundaria a la despolarización intensa y casi simultánea de un gran número de neuronas excitadoras locales. Este fenómeno da como resultado una hipersincronización de ráfagas excitatorias por un área relativamente extensa de la corteza cerebral. La actividad de estas ráfagas excitatorias en neuronas individuales es provocada por una despolarización de larga duración de la membrana neuronal debido al aumento del flujo de calcio extracelular hacia la neurona. Esto a su vez produce la apertura de los canales de sodio dependientes de voltaje. Finalmente, el aumento del flujo de sodio iónico extracelular a la

neurona produce la despolarización y la generación de potenciales de acción a repetición.<sup>5</sup>

Posteriormente, la despolarización es seguida de una fase de hiperpolarización que evita la formación de nuevos potenciales acción. Esta hiperpolarización es mediada por los receptores del ácido  $\gamma$ -aminobutírico, principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso, o los canales de potasio. Las ráfagas sincrónicas de una cantidad suficiente de neuronas resultan en el pico característico en la electroencefalografía de una convulsión. La expansión de la ráfaga de la convulsión es frenada y detenida por una onda circundante de hiperpolarización de las neuronas intactas y por la inhibición resultante de la activación de las neuronas inhibitorias como contrarrespuesta a la despolarización descontrolada.<sup>5</sup>

Cuando existe suficiente activación, se produce el reclutamiento de otras neuronas que con su despolarización contribuyen a la ráfaga convulsiva. El reclutamiento de suficientes neuronas conlleva a la propagación de las corrientes excitatorias hacia las zonas contiguas mediante las vías corticales locales, y hacia las áreas corticales más distales mediante las vías comisurales largas como las del cuerpo calloso.<sup>5</sup>

Varios factores afectan la excitabilidad neuronal, por tanto, existen múltiples mecanismos que alteran la capacidad de las neuronas a desarrollar potenciales de acción excesivamente.<sup>5</sup> Estos factores pueden dividirse en intrínsecos y extrínsecos.

Entre los factores intrínsecos tenemos: alteraciones en la conductancia de los canales iónicos, cambios en la respuesta de los receptores de membrana, sistemas de segundos mensajeros, cambios en la expresión de proteínas determinada por transcripción genética, entre otros.<sup>5</sup>

Por otro lado, los factores extrínsecos son: cambios en la cantidad y el tipo de neurotransmisores presentes en la hendidura sináptica, modulación de los receptores por parte de iones extracelulares y otras moléculas.<sup>5</sup>

#### IV.1.8. Diagnóstico

El diagnóstico de la epilepsia se basa en el criterio clínico, por la presencia de convulsiones recurrentes, además de confirmación neurofisiológica de las

convulsiones a través de pruebas de diagnóstico neurológicas. La electroencefalografía (EEG) es considerado el «Gold standard» para el diagnóstico de epilepsia <sup>6</sup>, y toda persona con desordenes convulsivos deben ser evaluados tan pronto como sea posible por EEG.<sup>5</sup> En la evaluación del paciente con sospecha de epilepsia, la presencia picos electroencefalográficos durante la actividad convulsiva clínicamente visible dan el diagnóstico.<sup>5</sup> Es importante destacar que la ausencia de dicha actividad en el EEG no excluye el diagnóstico de epilepsia, debido a que las crisis focales pueden surgir de zonas corticales mediales que no pueden ser detectadas por los electrodos. Sin embargo, en las crisis tónico-clónicas siempre se presentan anomalías en el EEG.<sup>5</sup>

Los neurólogos pueden identificar la presencia de los tipos de epilepsia analizando los patrones de ondas del EEG, contrastando los patrones normales del cerebro también conocido como oscilaciones, y los patrones anómalos característicos de las crisis epilépticas. La información del EEG es útil también para encontrar la ubicación de los focos epilépticos. Otros estudios diagnósticos frecuentemente utilizados para proveer información adicional. La resonancia magnética es el método más utilizado para detectar posibles anomalías estructurales neurológicas asociadas a convulsiones.<sup>6</sup> De hecho, casi todos los pacientes con crisis convulsivas espontaneas de inicio reciente son sometidos a estudios de imagen para observar cualquier anomalía anatómica o estructural que pueda ser la fuente de la epilepsia.<sup>5</sup>

#### IV.1.9. Tratamiento

El manejo de los pacientes con desordenes convulsivos es casi siempre multimodal e incluye: tratamiento de las condiciones o factores subyacentes que causan o contribuyen a las convulsiones, evasión y control de los factores precipitantes, evitar las convulsiones recurrentes mediante farmacoterapia profiláctica con antiepilépticos o cirugía, y manejo de las cuestiones sociales y psicológicas. El plan de tratamiento de ser individualizado para cada paciente debido a los diferentes tipos y causas de las crisis convulsivas, así como las diferencias en la eficacia y toxicidad de la medicación para cada paciente.<sup>5</sup>

#### IV. 1.9.1. Tratamiento de las condiciones de base

En caso de que la única causa de las convulsiones sean los desórdenes metabólicos como el desequilibrio hidroelectrolítico, entonces el tratamiento ha de enfocarse en revertir las alteraciones metabólicas para prevenir futuras crisis epilépticas. En estos casos, los fármacos antiepilépticos no son necesarios a menos que el desorden metabólico no pueda ser corregido. En caso de las convulsiones sean secundarias a los efectos de un fármaco o drogas ilícitas, la abstinencia a estos factores precipitantes constituye la estrategia terapéutica adecuada. En el caso de las lesiones estructurales del SNC como tumores, malformaciones vasculares, y abscesos cerebrales, las convulsiones no deben recurrir tras el tratamiento adecuado de la lesión. Sin embargo, existe el riesgo de que el foco permanezca en los tejidos aledaños o se desarrolle nuevamente como resultado de la gliosis u otros procesos inducidos por la cirugía, radiación, u otros procedimientos. En estos casos es adecuado mantener al paciente en terapia antiepiléptica.<sup>5</sup>

#### IV.1.9.2. Eliminación de factores precipitantes

Algunos pacientes son capaces de identificar las situaciones o factores que disminuyen el umbral para sus convulsiones, por tanto, estas situaciones deben evitarse. Muchos pacientes denotan la existencia de una asociación entre el consumo de alcohol y las convulsiones, por ende, se les aconseja modificar sus hábitos de consumo. Está demostrado que el estrés es un factor que facilita la aparición de convulsiones, por lo que se les aconseja a los pacientes realizar actividades como el ejercicio, la meditación o psicoterapia.<sup>5</sup>

#### IV.1.9.3. Farmacoterapia antiepiléptica

La farmacoterapia antiepiléptica es catalogada es la piedra angular del tratamiento para mayoría de los pacientes epilépticos. El objetivo de la farmacoterapia es prevenir las crisis futuras con la menor cantidad de efectos adversos, utilizando un fármaco solamente de ser posible y con un horario de dosis que sea recordado fácilmente para el paciente. La importancia de la clasificación de la epilepsia se refleja en el tratamiento ya que, de acuerdo al tipo

de epilepsia, algunas DAE poseen efectos específicos sobre varios tipos de convulsiones.<sup>5</sup>

Los medicamentos reducen las convulsiones mediante mecanismos como bloqueo de los canales dependientes de voltaje, refuerzo de los impulsos inhibidores gabaérgicos e interferencia en la transmisión excitadora del glutamato. Al parecer algunos medicamentos antiepilépticos actúan sobre múltiples objetivos en el SNC, mientras que el mecanismo de acción de otros se desconoce. Los antiepilépticos suprimen las convulsiones, pero no «curan» ni «previenen» la epilepsia. En contraste con la gran cantidad disponible de antiepilépticos que atenúan la actividad convulsiva, actualmente no existen fármacos que eviten la formación de focos epilépticos secundarios a daño en el SNC.<sup>23</sup>

A nivel mundial, los fármacos más antiguos como la fenitoína, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y la etosuximida se utilizan como terapia de primera línea para la mayoría de los desórdenes convulsivos debido a que tienen la misma eficacia que los fármacos antiepilépticos más recientes en el mercado, con la diferencia que los primeros son menos costosos.<sup>5</sup> Las DAE se clasifican según el orden en el que fueron creados en fármacos antiepilépticos:

- primera generación: fenobarbital, primidona, fenitoína, etosuximida, benzodiazepinas.<sup>24</sup>
- segunda generación: carbamazepina, ácido valproico.<sup>24</sup>
- tercera generación: vigabatrina, lamotrigina, felbamato, gabapentina, tiagabina, pregabalina, oxcarbacepina, topiramato, levetiracetam, zonisamida, rufinamida, lacosamida, eslicarbacepina, perampenel.<sup>24</sup>

La farmacoterapia antiepiléptica debe instituirse en cualquier paciente que presente convulsiones recurrentes de causa desconocida, o cuya causa no sea reversible. Sin embargo, iniciar terapia antiepiléptica en pacientes que hayan presentado solo una convulsión idiopática es controversial. El riesgo de recurrencia no es preciso, con estimaciones entre el 31 y 71 por ciento en los primeros doce meses después del primer evento convulsivo. Existen factores de riesgo aprobados para estos casos en los que se incluyen: examen neurológico anormal a la evaluación, convulsiones que se presenten como estatus epilépticos,

parálisis postictal de Todd que es una parálisis que puede durar de minutos a horas posterior a una convulsión focal en el área afectada, antecedentes familiares de epilepsia, y EEG anormal. La presencia de uno o más de estos factores es criterio para iniciar tratamiento. Sin embargo, cuestiones como el empleo y conducción de vehículos pueden influir en si dar tratamiento a este grupo de pacientes.<sup>5</sup>

La elección del tratamiento farmacológico se basa en una adecuada clasificación de las convulsiones, las variables del paciente (edad, enfermedades concurrentes, estilo de vida, y preferencias personales), y las características del medicamento (como el costo y las interacciones farmacológicas). Por ejemplo, las convulsiones focales se tratan con un conjunto diferente de medicamentos que las convulsiones de inicio generalizado.<sup>23</sup> Esto se debe que algunas drogas antiepilépticas (DAE) poseen mayor efectividad que otras de acuerdo al tipo de crisis epiléptica que se trate.

Existe una gran variedad de drogas antiepilépticas (DAE) y cada tipo o familia de fármacos antiepilépticos posee distintos mecanismos de acción. Dentro de los mecanismos se incluyen:

- inhibición de los potenciales de acción dependientes de sodio: fenitoina, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, zonisamida, lacosamida, rufisamida. <sup>5</sup>
- inhibición de los canales de calcio mediados por voltaje: fenitoina, gabapentina, pregabalina.<sup>5</sup>
- facilitar la apertura de los canales de potasio: ezogabina.<sup>5</sup>
- atenuación de la actividad del glutamato: lamotrigina, topiramato, elbamato.<sup>5</sup>
- potenciación de la función de los receptores GABAérgicos: benzodiazepinas y barbitúricos, como el clonazepam y el fenobarbital. <sup>5</sup>
- aumento de la concentración del GABA: ácido valproico, gabapentina, y tiagabina
- modulación de la liberación de vesículas sinápticas: levetiracetam. <sup>5</sup>

Los dos fármacos más efectivos para las crisis de ausencia, etosuximida y ácido valproico, se cree que funcionan inhibiendo los canales de calcio en las neuronas del tálamo.<sup>5</sup>

## IV.2. Cognición

Este concepto hace referencia a las facultades mentales implicadas en la atención, pensamiento, comprensión, aprendizaje, recordar, solución de problemas, y toma de decisiones.<sup>25</sup> La cognición implica la respuesta del cerebro al mundo tangible, que va desde la sencilla percepción que las personas tienen del medio que les rodea y de su misma persona hasta la habilidad de realizar cálculos matemáticos complejos, capacidades lingüísticas, de memoria, ideación espacial, y las funciones ejecutivas.<sup>3</sup> Se trata de un aspecto fundamental de la capacidad de las personas poder realizar actividades, cumplir metas y negociar exitosamente con el mundo a su alrededor. Aunque suele equipararse con la memoria, se trata de un concepto multidimensional, ya que implica una cantidad de habilidades interrelacionadas que dependen de la anatomía y fisiología del cerebro.<sup>25</sup>

El término «cognición» cubre muchas habilidades y procesos mentales, incluyendo la toma de decisiones, memoria, atención, y resolución de problemas. En conjunto, estos diferentes dominios cognitivos son vitales para realizar efectivamente las distintas actividades cotidianas como pagar las cuentas, seguir los pasos de una receta de cocina, y conducir hacia el trabajo. A medida que la esperanza de vida aumenta en la población, es de vital importancia mantener las facultades intelectuales óptimas a fin de mantener la calidad de vida a través de los años.<sup>25</sup>

Se pueden establecer relaciones entre las regiones del cerebro y las capacidades intelectuales clave que los individuos necesitan para su funcionamiento diario, su bienestar y su prosperidad. La corteza prefrontal es la región cerebral que se mantiene activa durante las habilidades cognitivas de toma de decisiones, organización, planificación, y otros procesos relacionados. En contraste, la memoria es controlada en gran medida por el hipocampo.<sup>25</sup>

### IV.2.1. Dominios cognitivos

Los enfoques típicos de la caracterización y clasificación del desempeño cognitivo en la neuropsicología se refieren esencialmente a los dominios cognitivos. Las habilidades intelectuales se conceptualizan y dividen en términos

de dominios funcionales. Dentro de cada dominio suele haber subdominios: habilidades cognitivas más específicas que pueden agruparse bajo un conjunto más amplio. Es decir, subdominios componen los dominios. Los exámenes neuropsicológicos usualmente se caracterizan bajo estos subdominios, pudiendo evaluar uno o más de ellos. La combinación de diferentes pruebas neuropsicológicas puede revelar patrones de funcionamiento cognitivo consistentes con una variedad de desórdenes neurológicos y psiquiátricos.<sup>7</sup>

Los dominios, en orden de simples a complejos, son:

1. sensación
2. percepción
3. habilidades motoras y construcción
4. atención y concentración
5. memoria
6. funciones ejecutivas
7. velocidad de procesamiento
8. lenguaje/habilidades verbales

#### IV.2.1.1. Sensación

El concepto de sensación se refiere a la capacidad de una persona poder detectar estímulos que ocurren en uno de las cinco modalidades neurosensoriales. Así, las pruebas de integridad de los sentidos visión, audición, tacto, gusto y olfacción entran en este ámbito. Igualmente, las pruebas de agudeza visual y auditiva se integran en este dominio.<sup>7</sup>

#### IV.2.1.2. Percepción

En el ámbito de la percepción, la información sensorial se procesa e integra en el cerebro. Uno de los conceptos de la percepción es la identificación de objetos previamente experimentados a partir de la información sensorial. La percepción puede evaluarse en función de la capacidad de reconocer objetos, sonidos, y también por la integridad de los campos perceptivos.<sup>7</sup>

#### IV.2.1.3. Habilidades motoras

Estas incluyen varios elementos básicos diferentes de la actividad motora. Incluyen habilidades motoras finas, como la destreza manual y la velocidad motora, así como el tiempo de reacción y habilidades más generales como el equilibrio. Existen varias evaluaciones de las habilidades motoras, incluyendo el golpeteo de los dedos y evaluaciones de la fuerza de agarre. Muchas de estas tareas se utilizan para realizar evaluaciones globales de la disfunción cerebral lateralizada, ya que pueden realizarse de forma idéntica con las manos dominantes y no dominantes.<sup>7</sup>

#### IV.2.1.4. Construcción

La construcción es la habilidad de copiar y realizar dibujos de objetos cotidianos, por tanto, los subdominios son la habilidad para copiar, la habilidad de dibujo, y otras habilidades prácticas. Dentro de las pruebas neurocognitivas clásicas que evalúan el subdominio de copiar, y dibujo están: el *Mini-Mental State Examination (MMSE)* y el *Montreal Cognitive Assessment (MOCA)*. Las deficiencias en las habilidades de construcción se encuentran comúnmente en individuos con demencia, con daño en el hemisferio derecho, o con lesiones de la corteza parietal.<sup>7</sup>

#### IV.2.1.5. Atención y concentración

La atención y la concentración constituyen un concepto polifacético y suele dividirse en dos subdominios: atención selectiva y atención sostenida. La concentración se engloba generalmente en el concepto de atención sostenida, mientras que la atención dividida podría considerarse dentro de la atención selectiva.<sup>7</sup>

La atención selectiva es el proceso de atender a la información que es relevante e ignorar la información no importante. Las tareas de atención selectiva suelen proporcionar información que distrae y piden al examinado que atienda solamente a la información relevante. Los distractores pueden presentarse en voz del sexo opuesto para las pruebas auditivas y como los colores y tamaños de las letras para las pruebas visuales.<sup>7</sup>

Una de las pruebas que evalúa la atención selectiva es la prueba global-local, en la que hay dos flujos de información simultáneos: una figura grande que suele ser una letra, que es la información global, la cual se compone a su vez de pequeñas letras individuales. En esta se mide la capacidad de responder a las instrucciones de cambiar la atención entre las propiedades globales y locales, que es una capacidad muy deteriorada en poblaciones con problemas de control atencional.<sup>7</sup>

El concepto de atención sostenida se refiere a la capacidad de mantener la atención a lo largo del tiempo y también se denomina vigilancia. Las pruebas que miden la vigilancia suelen requerir la detección de estímulos simples, presentados con poca frecuencia en medio de un flujo de otros estímulos.<sup>7</sup>

#### IV.2.1.6. Memoria

La memoria representa el más complejo y multifacético de los dominios cognitivos. Posee múltiples subdominios y existen pruebas específicas para la evaluación de cada uno. Dentro de los subdominios de la memoria están: la memoria de trabajo, memoria episódica o declarativa, memoria procedimental, memoria semántica, y la memoria prospectiva. Cada subdominio, a su vez, posee múltiples componentes subjetivos.<sup>7</sup>

##### IV.2.1.6.1. Memoria de trabajo

La memoria de trabajo es la capacidad de retener la información a nivel de la consciencia para utilizarla de manera adaptativa. Puede incluir información de todas las modalidades sensoriales y comprende información tanto verbal como no verbal. Además, este subdominio comprende dos componentes distinguibles: el mantenimiento de la información y la manipulación de la información.<sup>7</sup>

La memoria de trabajo de mantenimiento incluye la memoria para la información verbal, espacial y de otros tipos incluyendo el emocional a través de múltiples canales sensoriales. El prototipo de evaluación de la memoria de mantenimiento es el test de amplitud de dígitos, y la evaluación consiste en recordar una serie ascendente de dígitos ordenadamente.<sup>7</sup>

Existen varias características de la memoria de trabajo. Tanto el almacenamiento de los datos visuales y auditivos son limitados en cuanto a duración y capacidad. Además, el procesamiento de nueva información puede conllevar a la pérdida de memoria actualmente almacenada. La información puede pasar de la memoria de trabajo a la memoria de largo plazo, pero ese proceso requiere procesamiento activo o la aparición de estímulos en la memoria de trabajo para iniciar el proceso de codificación. La memoria de trabajo de mantenimiento puede manejar información de múltiples modalidades sensoriales al mismo tiempo y la capacidad de almacenamiento de la memoria de trabajo es limitada en todos los aspectos de la información.<sup>7</sup>

Por otro lado, la manipulación de la memoria se refiere al proceso de utilizar y operar con la información almacenada en la memoria de almacenamiento. El prototipo de evaluación para este subdominio es el Span Digit Test inverso, en el que se le pide al examinado recordar números en orden inverso al de la presentación.<sup>7</sup>

#### IV.2.1.6.2. Memoria episódica, declarativa, o explícita

Este componente del sistema de memoria interactúa con los procesos de almacenamiento de la memoria de trabajo para codificar, guardar, y recuperar información dentro y fuera del almacenamiento a largo plazo. Por ejemplo, información sobre lo que se hizo ayer.<sup>7</sup>

Los componentes o las partes de este tipo de procesamiento de la memoria son: codificación, almacenamiento, y recuperación, siendo todos necesarios para un buen funcionamiento de la memoria. Además, las deficiencias en elementos del sistema pueden conllevar al mismo resultado: rendimiento insuficiente de la capacidad de la memoria, lo que constituye a la larga el deterioro cognitivo.<sup>7</sup>

La codificación es el proceso de tomar la información contenida en la memoria de trabajo y procesarla para su almacenamiento a largo plazo. En el sistema nervioso, las aferencias sensoriales en las redes neuronales se procesan de manera que estas redes colectivamente guíen el comportamiento, codifiquen y recuperen los recuerdos y como resultado, creen la consciencia mediante complejas interacciones y propiedades neuronales. Las redes neuronales pueden

investigarse en varias escalas a nivel de sinapsis, a nivel de características de disparos o potenciales de acción de una sola neurona, y a nivel de los conjuntos neuronales que producen la actividad oscilatoria. Es por esto que se proponen varios mecanismos para explicar la relación entre el disparo de los potenciales de acción y la codificación de información: codificación por frecuencia o tasa de codificación, codificación de población, y codificación temporal.<sup>26</sup>

En la codificación por frecuencia o tasa de codificación, es la cantidad de potenciales de acción disparados por una neurona lo que lleva la información. Esta información puede ser un estímulo visual en movimiento en la corteza visual, la dirección del movimiento de la mano en la corteza motora, pero también nociones más abstractas, como la presentación de la imagen de una celebridad, imágenes personalmente relevantes, o la propia ubicación en el entorno.<sup>26</sup>

En cuanto a la codificación de población, la información se codifica por la activación sincrónica de un grupo neuronal en vez de depender de los disparos de una sola neurona. Por último, la codificación temporal es el proceso por el cual la sincronización precisa del disparo del potencial de acción, lleva la información. Aquí la sincronización puede ser relativa a la presentación del estímulo, de los disparos neuronales o de poblaciones de neuronas, o dependiente de las oscilaciones en curso de las neuronas.<sup>26</sup>

El término almacenamiento se refiere al proceso de retención de la información tras la consolidación. La información codificada con éxito puede recordarse en periodos de tiempo bastante largos después de la codificación. Parte de la información es claramente permanente, como, por ejemplo, las nuevas palabras del vocabulario. El almacenamiento solo se ve afectado por los cambios en la fisiología cerebral y se ha afirmado que toda la información aprendida se almacena y que los fallos al acceso de esta se deben enteramente a fallos en la recuperación. En el proceso de recuperación, la información previamente aprendida y almacenada a largo plazo es recordada y empleada cuando el individuo lo necesita.<sup>7</sup>

#### IV.2.1.6.3. Memoria de procedimiento

Este subdominio es el tipo de memoria específica para acciones o habilidades motoras. Por ejemplo, aprender y recordar como montar en bicicleta es parte de la memoria procedimental, al igual que escribir en máquina y otras acciones similares. La memoria procedimental puede dissociarse de la memoria episódica, ya que los individuos con amnesia que no pueden recordar esencialmente ninguna información verbal pueden aprender y retener habilidades procedimentales. Se ha observado algo similar por igual en la enfermedad de Alzheimer.<sup>7</sup>

#### IV.2.1.6.4. Memoria semántica

Este subdominio hace referencia al proceso de almacenamiento a largo plazo de la información verbal, a menudo denominado memoria de largo plazo. Este tipo de información ha sido procesada y guardada a través del sistema de memoria episódica. Cabe destacar que la memoria semántica parece permanecer intacta a lo largo de la vida y seguir acumulando nueva información incluso a edad avanzada.<sup>7</sup>

A menudo se accede a la memoria semántica en la realización de nuevas tareas de memoria declarativa o episódica, ya que la información guardada previamente en la memoria semántica es más fácil de acceder, codificar y recordar para su uso a corto plazo que la información completamente nueva.<sup>7</sup>

#### IV.2.1.6.5. Memoria prospectiva

Este subdominio integra la capacidad de recordar la realización de tareas a futuro, como la toma de medicamentos en momentos programados, la realización de secuencias de actividades funcionales, como la preparación de comidas, y otras tareas secuenciales que requieren la sincronización y realización de actividades en momentos específicos.<sup>7</sup>

La memoria prospectiva funciona en dos formatos diferentes: basado en el evento y basado en el tiempo. Los recuerdos basados en eventos consisten en respuestas desencadenadas por un estímulo, como sacar un pastel del horno cuando suene el reloj, mientras que aquellos recuerdos basados en el tiempo se

desencadenan por momentos específicos, como tomar los medicamentos por la mañana.<sup>7</sup>

#### IV.2.1.7. Funciones ejecutivas

Este dominio también conoce como «razonamiento y resolución de problemas». El concepto en si se define como el conjunto de procesos que manifiestan el control sobre otras capacidades cognitivas, de forma que los recursos intelectuales puedan emplearse eficazmente para resolver problemas y planificar a futuro. Las pruebas clásicas que evalúan el funcionamiento ejecutivo, como la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin o WCST por sus siglas en inglés, que mide funciones superiores como la flexibilidad, el cambio de tarea, o la inhibición. Al igual que la memoria semántica, las funciones ejecutivas son habilidades que puede verse menos afectada por el envejecimiento.<sup>7</sup>

La corteza frontal juega un papel crítico para la realización de las funciones ejecutivas y de ahí la importancia de que esta se mantenga intacta. A menudo el WCST tiene un valor clínico para determinar posibles daños en esta región del cerebro.<sup>7</sup>

#### IV.2.1.8. Velocidad de procesamiento

Este dominio se refiere a la habilidad para procesar información rápidamente y tiene ver con las evaluaciones del procesamiento cognitivo que requieren la realización rápida de tareas que van de simples a complejas. La velocidad de procesamiento es particularmente importante ya que constituye el dominio que más presenta deficiencias en múltiples patologías neuropsiquiátricas. De hecho, se considera como el dominio cognitivo más fuertemente correlacionado con deficiencias en tareas cotidianas.<sup>7</sup>

#### IV.2.1.9. Habilidades lingüísticas y fluidez verbal

El dominio de las habilidades lingüísticas incluye aptitudes tanto receptivas como productivas y la capacidad de comprender el lenguaje, acceder a la memoria semántica, identificar objetos con un nombre y responder a instrucciones verbales con actos del comportamiento. Las habilidades lingüísticas se evalúan midiendo

principalmente la fluidez, habilidad para nombrar objetos, y la capacidad de responder a instrucciones.<sup>7</sup>

#### IV.2.2. Oscilaciones neuronales y su influencia en la cognición

Las oscilaciones neuronales son patrones rítmicos sincronizados de actividad eléctrica producidos por las neuronas del cerebro, la médula espinal y el sistema nervioso autónomo.<sup>27</sup> Estas ondas u oscilaciones resultan principalmente de la activación sincrónica de las corrientes sinápticas de grandes poblaciones neuronales.<sup>26</sup> Cabe destacar que estas son las ondas que se muestran en encefalografía.

Las oscilaciones, en general, son el reflejo de una interacción equilibrada entre dos o más fuerzas. En el cerebro, suelen reflejar la competencia entre la excitación y la inhibición. El equilibrio entre ambas es relativo y, dentro del ciclo de oscilación, la excitación y la inhibición prevalecen en diferentes fases. Esto tiene dos efectos importantes. En primer lugar, las oscilaciones son energéticamente la forma más eficiente de sincronizar las neuronas y formar conjuntos neuronales. Por tanto, muchas neuronas excitadoras pueden sincronizarse en fases limitadas, enviando mensajes a las estructuras dentro de la fase de «envío». En segundo lugar, en su fase de «recepción», la red neuronal puede responder de forma más eficaz a la información aferente.<sup>27</sup>

Las ondas cerebrales ocurren en frecuencias que van desde los 0,05 a 600 Hz, normalmente en combinación con otras. La señal de las oscilaciones cerebrales puede descomponerse en bandas de frecuencia individuales que reciben el nombre por las letras griegas: alfa, beta, delta, theta, y gamma. Existen otros tipos de oscilaciones como las oscilaciones ultralentas y las oscilaciones de alta frecuencia u ondulaciones (100-300 Hz). Las de mayor interés en este estudio son los ritmos de oscilación gamma ( $\gamma$ ) y theta ( $\theta$ ), debido al importante rol que juegan en estructuras cerebrales como el hipocampo y en algunas funciones cognitivas.<sup>26</sup>

Grandes evidencias sugieren que las interneuronas gabaérgicas desempeñan un papel crítico en la organización de la dinámica de las redes neuronales, siendo una parte fundamental del procesamiento de la información. Por otro lado, las

interneuronas de proyección, controlan el flujo de entrada de información dentro del hipocampo.<sup>26</sup>

El ritmo theta es una oscilación sinusoidal de alto voltaje, aproximadamente de cinco a doce Hz, detectada en humanos en la navegación virtual, la memoria de trabajo y el sueño REM. La supresión farmacológica de este ritmo en roedores induce profundos déficits de memoria espacial similares a la resección del hipocampo (Winson 1978) y déficits de memoria de trabajo. Existen relaciones valiosas entre la sincronización de la actividad de disparo de las neuronas a nivel individual y fase sinusoidal de las oscilaciones theta. Los efectos de dichas relaciones son distintos para los diferentes tipos de células, por ejemplo, las células piramidales disparan preferiblemente en el valle o pendiente de la theta, y las células en cesta disparan poco después del pico.<sup>26</sup> En otras palabras, los ritmos oscilatorios en la banda theta proporcionan la sincronización de los potenciales de acción.<sup>2</sup>

De menor amplitud, pero mayor frecuencia que theta, el ritmo gamma también desempeña un papel en el procesamiento de la información. Se cree que los ritmos gamma proporcionan mecanismos para la coordinación de las neuronas que codifican la información.<sup>26</sup> Los estudios sobre el ritmo theta y el ritmo gamma han permitido comprender cómo las oscilaciones pueden coordinar los procesos celulares relacionados con la memoria. De hecho, el ritmo theta está implicado en la función mnemónica del hipocampo, mientras que las oscilaciones gamma se correlacionan con el procesamiento perceptivo o la percepción de la información sensorial, la atención y la memoria. Dado que las oscilaciones gamma están estrechamente vinculadas a la función de aprendizaje y memoria en curso, la interrupción de las oscilaciones puede contribuir a los déficits cognitivos.<sup>2</sup>

Las oscilaciones no sólo desempeñan un papel en el procesamiento de la información en una estructura determinada, sino también en la comunicación entre estructuras. Dicha comunicación es posible gracias a la coherencia neuronal: un mecanismo por el que las oscilaciones de diferentes áreas cerebrales se sincronizan. La idea es que los grupos neuronales que participan en la misma función oscilan juntos, lo que les permite interactuar eficazmente porque sus

ventanas de comunicación están abiertas en los mismos momentos.<sup>26</sup> Cuando estos conjuntos neuronales oscilan, estos activan y desactivan efectivamente su capacidad de enviar o recibir información. Para que la información se transfiera de un grupo neuronal a otro, las neuronas transmisoras deben ser excitables al mismo tiempo que el grupo receptor. De esta manera, las oscilaciones coordinan la comunicación entre las neuronas y, por tanto, puede favorecer la configuración dinámica de las redes funcionales.<sup>2</sup>

Existe más evidencia sobre el papel crítico que desempeñan las oscilaciones cerebrales en varios aspectos de la codificación de la memoria. La coherencia neuronal es la que organiza la codificación temporal y por tanto juega un papel importante en la plasticidad sináptica. Este último concepto se define como el proceso por el cual, la capacidad de una sinapsis para transmitir información se modifica en respuesta a cambios en las aferencias neuronales e incluye todas las formas de codificación de la información: dígitos, codificación de frecuencia, de población, y codificación temporal. Existen dos formas comunes de plasticidad estudiadas en laboratorios: plasticidad a largo plazo y la plasticidad a corto plazo. La plasticidad a largo plazo hace referencia al fenómeno de potenciación a largo plazo que es el aumento de la respuesta postsináptica neuronal.<sup>26</sup>

#### IV.3. Alteraciones cognitivas relacionadas a la epilepsia

Los trastornos epilépticos, dentro del abanico de comorbilidades con los que se relacionan, se asocian también a deterioros cognitivos y conductuales, siendo estos a su vez determinantes para la reducción de la calidad de vida observada en los pacientes con epilepsia.<sup>26,28</sup> En su estudio, Mwangala et al describen disfunciones cognitivas en pacientes epilépticos en comparación con los grupos de control.<sup>13,29</sup> El deterioro tiende a ser heterogéneo, al igual que los tipos de epilepsia; con una variabilidad y diferencias sustanciales en los dominios, que van desde un deterioro significativo hasta funciones intelectuales intactas.<sup>12</sup>

Las deficiencias cognitivas suelen ser más graves en las personas con epilepsia de comienzo en la infancia, especialmente en aquellas epilepsias que se clasifican como encefalopatías epilépticas. Los déficits en las habilidades mentales en los niños con epilepsia se manifiestan como una reducción del coeficiente intelectual.

Sin embargo, los adultos con epilepsia también muestran deficiencias, las cuales, están relacionadas en gran medida con el área del cerebro que es el foco de la epilepsia. Por ejemplo, los adultos con epilepsia del lóbulo temporal muestran deficiencias en la memoria.<sup>12</sup>

Se hace evidente que cualquier alteración en las redes neuronales del cerebro induciría alteraciones cognitivas sin importar de qué tipo de crisis se trate o su etiología, incluso se ha encontrado que entre el 70 al 80% de los pacientes epilépticos exhiben alguna forma de disfunción intelectual.<sup>1</sup> Sin embargo, la relación entre el deterioro cognitivo y la epilepsia es compleja y aun no se comprende del todo.<sup>14</sup> La relación entre el deterioro y las características de las crisis suele considerarse causal. Es decir, cambios en estas características causa variaciones en las funciones intelectuales. Sin embargo, dicha perspectiva es imprecisa, ya que, la complejidad de distintos factores y sus interacciones no permite apuntar a una única etiología como fuente de los déficits de memoria y demás dominios.<sup>30</sup>

En ese sentido, el deterioro cognitivo suele tener múltiples causas que, consideradas individualmente o en combinación, determinan el curso del desarrollo de los pacientes.<sup>8</sup> Por esta razón, los problemas en las habilidades mentales en la epilepsia deben verse dentro de un modelo multifactorial del cual se distinguen tanto factores estáticos como dinámicos. De acuerdo a Helmstaedter y Witt <sup>16</sup>, los factores estáticos se refieren principalmente a la presencia de lesiones cerebrales de desarrollo o adquiridas que causan tanto la epilepsia como el deterioro mental. Los factores dinámicos que contribuyen al deterioro cognitivo son la epilepsia activa, es decir, las convulsiones y las descargas epilépticas interictales, el tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE) y las comorbilidades psiquiátricas. Sin embargo, la evidencia apunta a aun más factores relacionados.<sup>16</sup>

Existe una vasta literatura que describe varios factores en el curso de la enfermedad que pueden contribuir al deterioro cognitivo, incluyendo: el tipo de epilepsia <sup>24</sup>, tipo de crisis <sup>24</sup>, la etiología, duración e intensidad de las crisis <sup>24</sup>, las anomalías interictales persistentes en el EEG, los mecanismos patogénicos, el factor acumulativo de convulsiones, la presencia de comorbilidades psiquiátricas

principalmente la depresión, factores derivados de la terapia antiepiléptica, entre otros.<sup>12-13</sup> Uno de los factores más importantes es el estrés, siendo este a su vez un factor precipitante de las crisis epilépticas.<sup>1,12</sup> A modo general, se acepta que la cognición en la epilepsia está determinada multifactorialmente por: las lesiones estructurales del cerebro, la epilepsia activa, la actividad epileptiforme interictal, el tratamiento, comorbilidades psiquiátricas, y las reserva cognitivas de cada individuo.<sup>8</sup> La reserva mental en la neuropsicología hace referencia a la tolerancia y resiliencia psíquica de un individuo frente a alteraciones en la fisiología cerebral sin presentar manifestaciones clínicas.

A pesar de que la mayoría de los pacientes epilépticos muestran deterioro cognitivo, estos no muestran el mismo nivel de disfunción, dando lugar a distintos grados de alteraciones entre leves y severas. Existen similitudes entre los diferentes autores en cuestión a cuáles factores están más ligados a un pronóstico intelectual menos favorable. Respectivamente, Helmstaedter y Witt en otro estudio, dieron constancia de aquellos factores predictores de severidad en la disfunción cognitiva como lo son: el nivel de educación como predictor protector, la severidad de la etiología epiléptica, y la presencia de crisis tónico-clónicas generalizadas. Estos factores son marcadores de epilepsias más graves, así como de una menor capacidad de reserva mental para la compensación.<sup>8</sup> Martínez-Díaz *et al*<sup>1</sup>, por otro lado, agregan a esta lista de predictores los siguientes factores: inicio de las convulsiones durante la infancia, duración prologada de las crisis, mayor frecuencia de las crisis, ubicación del foco epiléptico en lóbulos frontal y temporal, estrés, ansiedad y depresión asociados al control de la enfermedad, y el tratamiento farmacológico ineficaz, sus efectos secundarios, y la fármaco resistencia.<sup>1,13,31,32</sup> Por último y de manera contundente, Wang *et al*<sup>3</sup>, afirman lo siguiente en su estudio sobre los factores del deterioro mental: «descubrimos que la función cognitiva general de los pacientes epilépticos era inferior al rango de referencia normal, principalmente en lo que respecta a la dificultad de vocabulario, el déficit de atención, el retraso mental, la disminución de la memoria, las funciones ejecutivas y la velocidad psicomotora; y que los factores efectivos para la disminución de la función cognitiva eran el nivel educativo, la frecuencia de las

crisis, los tipos de crisis, la duración de la enfermedad, la depresión, la edad y los tipos de drogas antiepilépticos (DAE).» Afirman además que factores como el nivel educativo, la frecuencia de las convulsiones y los tipos de FAE entraron repetidamente en la ecuación de regresión, lo que indica que estos factores pueden ejercer un gran efecto sobre las habilidades mentales de los pacientes epilépticos.<sup>3</sup>

A nivel clínico, la disfunción cognitiva comúnmente no respeta límites anatómicos: los pacientes pueden presentar alteraciones en múltiples dominios independientemente del origen, anatómico o no, de la afección.<sup>24</sup> En efecto, los resultados obtenidos en el estudio publicado por Almeida *et al*<sup>12</sup>, muestran que los pacientes con diferentes tipos de epilepsia obtuvieron peores resultados en las pruebas neuropsicológicas, en casi todos los dominios en comparación con el grupo control.<sup>12</sup> Entre las alteraciones cognitivas más frecuentemente asociadas a diversos tipos de epilepsia se encuentran: problemas de aprendizaje, déficit de atención e hiperactividad, discapacidad intelectual, disminución de la atención, afectación de las funciones ejecutivas, alteración de funciones sensoriales y motoras, disminución de la velocidad psicomotora, reducción en la velocidad de procesamiento, disrupción de las habilidades visuales y espaciales, disminución en la capacidad de secuenciación lógico-temporal, déficit del lenguaje y en la capacidad para nombrar, disfunción de la memoria verbal, alteración en la fluidez verbal, falta de categorización e interpretación errónea del significado social, deficiencias en el discurso conversacional, así como en el narrativo.<sup>1,3,6,12,33</sup> De hecho, el 70 por ciento de los pacientes con epilepsia experimentan una alteración subjetiva de la memoria, lo que hace que ésta sea la causa más común de derivación para una evaluación neuropsicológica.<sup>6</sup>

A continuación, se discute más a fondo tanto el mecanismo e interacciones por el cual los factores de mayor importancia influyen en la disfunción cognitiva del paciente epiléptico.

#### IV.3.1. Papel de la etiología epiléptica en el deterioro cognitivo

La epilepsia se asocia con una variedad de alteraciones fisiológicas y moleculares a nivel de cambios en el genoma, la expresión génica, las

características de los receptores, los péptidos y las lesiones cerebrales. Estos cambios no sólo son responsables de las convulsiones, sino también de las anomalías funcionales que subyacen al deterioro intelectual.<sup>16,26</sup> Dependiendo de la etiología, estos cambios o lesiones pueden existir mucho tiempo de la aparición de la primera crisis. Dado que la propia lesión puede causar alteraciones cognitivas, no sería sorprendente que los pacientes con epilepsia sintomática de nueva aparición presenten un déficit intelectual coherente con la localización, lateralización y extensión de la lesión. De acuerdo al estudio publicado por Lenck y Scott<sup>26</sup>, podemos clasificar la etiología epiléptica en tres grupos: epilepsia genética, epilepsia estructural/metabólica, y de causa desconocida.<sup>26,23</sup> El enfoque de este estudio se centra en los primeros dos grupos.

En el caso de las epilepsias genéticas, las convulsiones son el resultado de una anomalía heredada en el SNC.<sup>23</sup> Regularmente, se identifican nuevas mutaciones, deleciones, polimorfismos y variantes del número de copias como posibles causas de la epilepsia.<sup>26</sup> El estudio de las vías de señalización en los síndromes epilépticos genéticos permite comprender mejor las comorbilidades cognitivas. En varias epilepsias genéticas, los mecanismos que causan la actividad convulsiva son similares a los que causan el deterioro de las habilidades mentales.<sup>2</sup>

Dentro de los síndromes genéticos que ocasionan epilepsia podemos encontrar la esclerosis tuberosa. Se trata de una enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante, que se caracteriza principalmente por la presencia de hamartomas en diversos órganos y sistemas. Las manifestaciones neurológicas del complejo de esclerosis tuberosa son complejas e incluyen: espasmos infantiles, epilepsia refractaria y discapacidades cognitivas que varían desde leves problemas de aprendizaje hasta graves deficiencias intelectuales.<sup>2</sup>

Aunque la epilepsia en esta enfermedad puede empeorar la disfunción cognitiva, también pueden producirse deficiencias mentales incluso en ausencia de convulsiones. La mayoría de los pacientes con esclerosis tuberosa poseen mutaciones en los genes *Tsc1* y *Tsc2*, los cuales codifican proteínas que forman el complejo proteico mTOR. El complejo de la quinasa mTOR es el componente central de una vía de crecimiento celular que responde a los cambios en los

nutrientes, el equilibrio energético y las señales extracelulares, para controlar los procesos celulares, incluyendo la síntesis de proteínas, el metabolismo energético y la autofagia. El resultado de la mutación es un complejo mTOR activo de forma desregulada.<sup>2</sup>

Existe una serie de mecanismos por los que la disminución del control de la traducción dependiente de mTOR podría interferir con el procesamiento adecuado de la información, y con el almacenamiento y recuperación de la memoria. A pesar de que la señalización mTOR regula positivamente muchas proteínas, su activación disminuye la presencia del canal de potasio mediado por voltaje tipo 1 o Kv1.1. Se puede predecir que esta regulación a la baja podría aumentar la excitabilidad cerebral alterando la capacidad de memoria y aprendizaje. Mutaciones en los genes Tsc1 y Tsc2, además, alteran tanto la estructura, función y plasticidad de las sinapsis. La estabilización de la plasticidad sináptica en la esclerosis tuberosa impide que las conexiones sinápticas atraviesen el proceso de consolidación característico de la memoria. Además, disminuye la especificidad de las modificaciones sinápticas que ocurren fisiológicamente en el proceso de aprendizaje.<sup>2</sup>

En este caso, los mecanismos responsables tanto de la epilepsia como de la disfunción intelectual parecen ocurrir como resultado de un patrón de señalización anormal que da lugar a la hiperexcitabilidad y a la alteración de la función sináptica. Es probable que todas estas características patológicas den lugar a oscilaciones aberrantes que, como se ha descrito anteriormente, pueden tener efectos adversos en la cognición.<sup>2</sup>

Otro ejemplo es el síndrome de Dravet, en el que se observa una mutación del gen SCN1 que codifica para el canal de sodio mediado por voltaje tipo 1 o Nav 1.1. Este síndrome se asocia a convulsiones graves y a menudo a un profundo deterioro cognitivo. Un estudio en el que se reguló a la baja el Nav1.1 en el septum medial, demostró que esto conducía a una alteración en la red septohipocampal con alteraciones en las funciones dependientes del hipocampo, pero en ausencia de convulsiones. En ambos casos, parece que la gravedad del

fenotipo epiléptico depende de si la alteración del gen da lugar a una pérdida de función del canal o no.<sup>2</sup>

En cuanto a la etiología estructural, el término hace referencia a todas las anomalías anatómicas y metabólicas que pueden desembocar en epilepsia, siendo algunas de estas: las lesiones cefálicas, la hipoglucemia, la infección meníngea, entre otras.<sup>23</sup> El mejor ejemplo de una lesión estructural epileptogénica con potencial de desembocar en deterioro cognitivo es la esclerosis del hipocampo. La epilepsia del lóbulo temporal asociada a esclerosis del hipocampo es un síndrome focal común identificado principalmente en pacientes con antecedentes de convulsiones febriles.

Aunque la actividad epiléptica puede contribuir al procesamiento mental adverso en la esclerosis del hipocampo, es innegable que la lesión cerebral también contribuye a estos resultados. A nivel de sistemas, hay datos que revelan alteraciones en la plasticidad, la actividad de disparo de una sola unidad, actividad oscilatoria y a nivel de sinapsis.<sup>26</sup>

Se han identificado en el hipocampo de modelos animales y humanos un tipo de células piramidales conocidas como células de lugar, las cuales se activan cuando el animal se encuentra en una ubicación específica en el entorno.<sup>32</sup> La función de estas células ha demostrado ser de vital importancia para la memoria visual-espacial. Sin embargo, se ha demostrado que las células de lugar son menos precisas y menos estables en animales con esclerosis del hipocampo. La gravedad de esta alteración de las células de lugar se refleja en el rendimiento cognitivo. Se ha demostrado que, en la esclerosis del hipocampo, cada célula piramidal está funcionalmente relacionada con un mayor número de otras células piramidales. Esta hiperconectividad se relaciona con lo bien que los animales realizan una tarea dependiente del hipocampo. Por lo tanto, existe una clara evidencia de que las células piramidales del hipocampo sobrevivientes se forman en circuitos neuronales anormales, lo que da lugar a deficiencias en las habilidades mentales.<sup>26</sup>

Por otro lado, también se ha demostrado que las oscilaciones theta del hipocampo son anormales en la esclerosis temporal mesial. La relación entre la

amplitud y la frecuencia y la velocidad de theta se encuentra desregulada en estos pacientes y la gravedad del cambio es proporcional al rendimiento cognitivo exhibido. Esto puede asociarse a una pérdida selectiva de las neuronas gabaérgicas del septum medial. Además, las células OLM muestran propiedades intrínsecas y sinápticas alteradas que resultan en una desregulación del ritmo theta natural. Esto trae como resultado alteraciones en el proceso de codificación de la información relacionada al hipocampo.<sup>26</sup> En su libro del manejo neuropsicológico de pacientes epilépticos, Barr afirma que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial tienen una inteligencia intacta con déficits particulares en la búsqueda de palabras y en la retención de la memoria.<sup>6</sup> Además, aporta la teoría de que los déficits de memoria en estos pacientes son el resultado de una alteración primaria de los procesos de consolidación secundaria a la patología del hipocampo.<sup>6</sup>

Toda esta evidencia sugiere que no se trata simplemente de una muerte celular y una reducción de la maquinaria neuronal necesaria para el procesamiento, sino de un cambio en las redes de neuronas supervivientes. Estos datos en conjunto muestran el papel crítico que las etiologías epilépticas desempeñan en el declive de las funciones intelectuales. Es decir, aun en ausencia de crisis convulsivas, las patologías de base pueden afectar varios dominios convulsivos como la memoria y el aprendizaje por sus efectos en la señalización molecular neuronal, afectación de ritmos de onda cerebral, mutaciones genéticas y sus respectivas alteraciones en la síntesis proteica. Sin embargo, buena parte de la información disponible actualmente proviene de experimentos y modelos animales, lo que conlleva a la necesidad de contrastar dicha información en modelos humanos.

A pesar de que la mayoría de las causas presenta un patrón progresivo de deterioro, existen otras condiciones que relacionan los síndromes epilépticos con patrones más súbitos y drásticos de detrimento cognoscitivo, como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. Se trata de una enfermedad por priones que causa síndrome epiléptico, actividad epileptiforme, además de deterioro cognitivo de evolución rápida.<sup>17</sup>

#### IV.3.2. Actividad epileptiforme: rol de las descargas interictales

Las descargas interictales (DI) son eventos eléctricos anormales distintos de las crisis epilépticas que, además, no están directamente implicados en la génesis de las convulsiones.<sup>18</sup> Son consideradas como un rasgo distintivo de la epilepsia: se trata de potenciales paroxísticos de gran amplitud observados en los períodos entre crisis o interictales.<sup>26</sup> Estas pueden tener distintas formas y patrones en el EEG. Estas descargas interictales son causados por el disparo simultáneo de un gran número de neuronas corticales que producen un cambio de despolarización paroxística en conjuntos neuronales.<sup>18</sup> Sin embargo, en la mayoría de los casos y en contraste con las crisis epilépticas, estas descargas pasan de manera subclínica.

Las descargas interictales también poseen un gran valor diagnóstico. La detección de convulsiones mediante EEG es laboriosa y puede requerir sesiones de registro prolongadas. Por este motivo, la detección de las DI suele ser la herramienta de diagnóstico de primera línea. Además, los diferentes patrones y la localización de los eventos interictales son a menudo predictivos para la localización del foco epileptógeno.<sup>18</sup>

Muchos autores han descrito que la actividad epileptiforme puede causar deterioros cognitivos.<sup>2,8,18,30,35</sup> Cheng *et al* afirman en su estudio que aquellos síndromes epilépticos que muestran actividad epileptiforme son perjudiciales para las funciones mentales.<sup>35</sup> Por otro lado, Voltzenlogel *et al* describen evidencias de que las descargas interictales o subclínicas pueden provocar deficiencias, especialmente en los dominios de atención, velocidad de procesamiento, cambios de comportamiento, y cambios en la capacidad de comunicación, tanto en niños como adultos con epilepsia.<sup>18,30</sup> En general, se reconoce que las actividades epileptiformes pueden contribuir a los déficits transitorios o permanentes en función de muchos factores: su recurrencia y gravedad, la edad del sujeto y el tipo de terapia utilizada para prevenir las crisis y su eficacia.<sup>18</sup>

En la vida cotidiana, se ha demostrado que las DI tienen un impacto en las habilidades de lectura y aritmética de los niños, en las habilidades de conducir en adultos, y en la capacidad de los controladores aéreos para desempeñar

eficazmente su trabajo. De hecho, las agencias aéreas europeas utilizan el EEG como herramienta para detectar la actividad epileptiforme en aspirantes a posiciones de controlador aéreo.<sup>26</sup>

La ubicación de las descargas es un factor de mayor importancia ya que influye en el patrón de alteración neuropsicológica. Las DI causan deterioros específicos de la región. De hecho, las DI que se inician en el hemisferio izquierdo provocaron errores en las funciones verbales, mientras que las generadas en el derecho produjeron deterioros en funciones no verbales. Además, puede observarse un deterioro lingüístico cuando las anomalías se localizan principalmente en las regiones temporales, o puede aparecer un comportamiento autista en relación con focos epileptógenos frontales.<sup>18</sup> Sin embargo, las DI no se circunscriben a una sola área a la vez. Landi et al, en un estudio de laboratorio, abordaron cómo el procesamiento cortical puede ser interrumpido transitoriamente incluso en áreas distales del foco interictal. Para este estudio, las DI fueron farmacológicamente inducidas en la corteza visual de un ratón anestesiado. Tal y como se esperaba, el procesamiento de información fue abolido, puesto que la actividad epileptiforme resultante sobrecogió y reclutó a todas las células piramidales. La descarga se extendió a la corteza visual contralateral por un breve periodo de tiempo. Además, la respuesta al estímulo visual se vio afectada dependiendo del tiempo entre la presentación del estímulo y la aparición de la actividad epileptiforme contralateral. Esto fue acompañado por un déficit secundario a la propagación de la actividad epileptiforme a las áreas cerebrales conectadas. Estos datos de los roedores muestran similitud con hallazgos de resonancia magnética funcional en sujetos humanos que muestran cambios de la señal dependiente del nivel de oxígeno en la sangre o *BOLD* (por sus siglas en inglés) en estructuras remotas alejadas del foco de actividad epileptiforme. En general, el deterioro cognitivo transitorio resultante de los patrones de descarga única está relacionado con la ubicación y la propagación del evento epileptiforme.<sup>18</sup>

Muchos estudios han observado que los déficits cognitivos transitorios dependen críticamente del tiempo entre la presentación de estímulo y la aparición de las descargas. De hecho, un solo pico epileptiforme puede afectar la

percepción de un estímulo visual. Por ejemplo, la aparición de un evento epileptiforme en la corteza occipital al momento presentación de un estímulo dio lugar a una percepción perdida o retrasada. Por tanto, el momento en el que se produce la actividad epileptiforme, define una ventana temporal de detrimento cognitivo en el territorio cortical reclutado por el evento.<sup>18</sup>

La correlación entre el momento de las descargas interictales y el déficit cognitivo transitorio también pueden afectar los dominios de la memoria. Es importante destacar que las descargas epileptiformes pueden surgir tanto en la corteza como en estructuras subcorticales. Por lo tanto, las descargas pueden producirse a nivel del hipocampo y afectar los procesos de la memoria.<sup>26</sup> En un estudio sobre pacientes con epilepsia temporal, quedo demostrado que las descargas subclínicas afectan significativamente el proceso de recuperación de la información en la memoria de trabajo, siempre que estas se produzcan en el momento preciso en que la información necesita ser recuperada de la memoria en el hipocampo.<sup>2,26</sup> Sin embargo, las corrientes epileptiformes que se producen en los procesos de codificación y almacenamiento de la memoria no producen deterioro. De esta manera, los sistemas neuronales corticales de procesamiento de la información se ven alterados en el momento de la DI.<sup>18</sup>

Los modelos animales también han aportado información valiosa referente a los mecanismos en los que la actividad epileptiforme produce alteraciones en la capacidad de la memoria de los pacientes. En su estudio sobre las anomalías en las redes neuronales, Holmes establece que las descargas entre crisis en roedores, de forma similar a las convulsiones, dan lugar a una reducción sostenida en la producción de los potenciales de acción en el hipocampo. Dicho retraso, es de hasta dos segundos después de las descargas.<sup>2</sup> Además, cuando se producen en ráfagas, es decir, cuatro o más descargas a consecución que se producen en 10 segundos, las descargas pueden reducir el disparo de los potenciales de acción hasta por seis segundos. Puesto que las oscilaciones cerebrales dependen de la activación de poblaciones neuronales, es de esperarse que las mismas se vean afectadas por la reducción de los potenciales de acción observada en los roedores. La onda inhibitoria generalizada que sigue inmediatamente a las DI

también puede reducir la potencia de las oscilaciones gamma y otras señales oscilatorias en el hipocampo. Dado que las oscilaciones gamma están estrechamente vinculadas a la función de aprendizaje y memoria en curso, la alteración de las oscilaciones puede contribuir aún más a los déficits de las habilidades mentales.<sup>2</sup>

Existe un debate sobre si las descargas interictales frecuentes impactan en la cognición de forma no transitoria. Se reconoce que las convulsiones pueden tener efectos crónicos en pacientes que además registran actividad epileptiforme. Por ejemplo, debido a que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal a menudo tienen la memoria deteriorada en el hipocampo epiléptico y requieren el hipocampo no epiléptico para la memoria, la actividad epileptiforme que surge del hipocampo epiléptico dañado tiene poco efecto en la memoria. Por otro lado, las DI que involucran el hipocampo intacto interfieren con la recuperación de la memoria.<sup>2</sup>

Lenck y Scott sugieren que la actividad epileptiforme puede provocar cambios moleculares, muerte celular, y suscitar el crecimiento de proyecciones axonales anómalas. Además, es posible que a la larga estos cambios en los circuitos neuronales influyan en las funciones cognitivas. Por otro lado, los modelos animales muestran que los patrones subclínicos de actividad pueden causar detrimento intelectual progresiva y crónicamente. En un estudio, se indujeron picos interictales focales a nivel de la corteza prefrontal medial en crías de rata mediante repetidas inyecciones de bicuculina, un antagonista competitivo de los receptores GABA<sub>A</sub>, hasta su llegada a la adultez. Este estudio concluyó que la actividad focal de las DI, causada por el bloqueo gabaérgico a temprana edad, alteró el circuito de la corteza prefrontal. Esto, a su vez, condujo a efectos a largo plazo en el comportamiento tras la finalización de las DI.<sup>18,26</sup>

En general, varias pruebas clínicas y modelos animales sugieren que la actividad de las DI interfiere con el procesamiento cerebral en el foco y en las áreas conectadas, contribuyendo al detrimento cognoscitivo en general. Sin embargo, Lenck y Scott afirman por igual que el impacto en la conducta por parte de la actividad epileptiforme no parece ser catastrófico. En comparación con otros

factores como la etiología de las convulsiones, la disfunción intelectual causada únicamente por la actividad es leve.<sup>26</sup>

#### IV.3.3. Epilepsia activa: efectos cognoscitivos de las convulsiones

La idea central de esta investigación gira en torno a los efectos mentales de la epilepsia y los fármacos antiepilépticos. En el caso de la epilepsia activa, varios factores potencialmente lesivos a la cognición se desprenden de la epilepsia como la frecuencia de las convulsiones, el tiempo duración de las mismas, epilepsia crónica, efectos según el tipo de crisis, cambios moleculares y el impacto de las convulsiones en pacientes de edad avanzada. A continuación, se tratarán dichos factores con mayor profundidad.

##### IV.3.3.1. Impacto de la frecuencia y el tiempo de duración de las convulsiones

Tanto la frecuencia de las convulsiones como la duración de las mismas constituyen factores determinantes del pronóstico intelectual de los pacientes epilépticos. Se define como frecuencia de las convulsiones a la media de las crisis por mes durante los últimos 3 meses.<sup>13</sup> Se ha documentado que la frecuencia de las crisis está estrechamente relacionada con el detrimento cognoscitivo de los pacientes epilépticos, principalmente con los deterioros en la memoria y funciones ejecutivas. Es decir, a mayor frecuencia, mayor afectación de ambos dominios.<sup>3,30</sup> Esta degradación en las habilidades intelectuales es acumulativa con el paso del tiempo y que incluso, los pacientes pueden llegar a sufrir algún grado de demencia.<sup>3,8</sup> En particular, se observó que el control de las crisis durante más de un año aparecía como un factor de protección para mejorar la función cognitiva de los pacientes epilépticos, lo que destaca la importancia de la terapia antiepiléptica.<sup>3</sup>

Los síndromes epilépticos de inicio a temprana edad y los de duración prolongada tienden a provocar una mayor injuria cerebral y la consiguiente vulnerabilidad de las funciones mentales.<sup>12</sup> Wang et al encontraron que la duración de la enfermedad se correlacionaba negativamente con las puntuaciones del test de sustitución de símbolos o DSy.<sup>3</sup> Además, muestran como en otros estudios ya daban evidencia de que algunas habilidades intelectuales específicas, como la memoria, atención, funciones ejecutivas, capacidad de nombrar y la fluidez verbal,

se ven alteradas con el curso prolongado de la enfermedad. Por lo tanto, se tiene la teoría que una mayor duración de la enfermedad puede inducir pérdidas neuronales y producir un efecto acumulativo. Esto podría traducirse en una estructura y metabolismo cerebral anormales y en un agravamiento gradual del menoscabo intelectual.<sup>3</sup> En específico, la epilepsia temporal de larga duración se ha correlacionado con deterioro intelectual, atribuyendo dicho deterioro a la acumulación de daños neuronales secundarios a la epilepsia no controlada.<sup>12</sup>

Los cambios asociados a la epilepsia a largo plazo se explican mejor al hablar del status epilepticus. Este concepto se refiere a la presentación de convulsiones continuas o repetitivas y discretas con deterioro de la conciencia en el período interictal. La duración de la actividad convulsiva suficiente para cumplir la definición de status epilepticus ha sido tradicionalmente en 15-30 minutos. Una definición más práctica considera este tipo de crisis como una situación en la que la duración de las convulsiones hace necesario el uso agudo de un tratamiento anticonvulsivo.<sup>5</sup> Sin embargo, esto depende del tipo de status. Existen 2 tipos: el estatus epilepticus convulsivo generalizado (EECG) y el no convulsivo. Para el EECG, la duración de las crisis tónico clónicas deben pasar los cinco minutos. Entre ambos tipos de status, es el EECG se considera una emergencia que debe ser tratado de inmediato ya que la disfunción cardiorrespiratoria, la hipertermia y los desórdenes metabólicos pueden desarrollarse como resultado de una actividad convulsiva prolongada y estos pueden llevar a un daño irreversible del SNC. Por lo otro lado, el tipo no convulsivo, a pesar de no presentar alteraciones metabólicas, también puede haber daño neuronal a nivel del foco.<sup>5</sup> Por lo tanto, es de especial interés los pacientes que experimentan estados epilépticos ya que teóricamente, son los que sufren convulsiones a mayor frecuencia y duración.

La importancia del status epiléptico radica en su potencial de producir mayor epileptogénesis: en este se producen marcados aumentos de la excitación y disminuciones de la inhibición, lo que da lugar a una cascada de efectos que se producen durante y después de la crisis. Estos efectos inducen cambios tanto morfológicos como funcionales en el cerebro, afectando el procesamiento de información en las estructuras afectadas. Los cambios moleculares y celulares

inducidos por las convulsiones que contribuyen a la degradación cognitiva son muchos y probablemente sean acumulativos.<sup>2</sup> Los mecanismos moleculares de los cambios secundarios al status epiléptico se dividen en 3 grupos: cambios agudos, semicrónicos, y crónicos.

Los cambios agudos son los que ocurren en segundos, minutos, y horas. Estos son: aumento de la liberación de glutamato, aumento de la actividad de los receptores AMPA y NMDA, aumento del estrés oxidativo, aumento del calcio intracelular, e inflamación.<sup>2</sup>

Los cambios semicrónicos suceden en un tiempo de horas y días y estos abarcan: variaciones en la composición estructural de los receptores de glutamato, AMPA y GABA, cambios en los canales iónicos activados por voltaje, y aumento del factor de crecimiento neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Este último a inflamación y cambios en las vías de señalización neuronal como la mTOR, TGFB, entre otras.<sup>10</sup> En condiciones fisiológicas, el BDNF regula la supervivencia y el crecimiento de las neuronas, e influye en la eficacia de las sinapsis y la plasticidad.<sup>2,41</sup>

Por último los cambios crónicos son los que tardan más en aparecer ya que suceden en días, semanas, meses y hasta años. Estos son: aumento de la apoptosis neuronal, aumento en la liberación del glutamato, aumento del estrés oxidativo (EO), aumento del calcio celular, disminución de la neurogénesis, aumento de la actividad del BDNF, disminución de las corrientes Gabaérgicas tanto en el hipocampo como el neocórtex, disminución de los potenciales hiperpolarizantes tras las crisis, deterioro de la potenciación a largo plazo.<sup>2,28</sup>

Hay pruebas que apoyan la hipótesis de que los cambios neurodegenerativos asociados a la epilepsia surgen de descargas persistentes en la vía del glutamato. El mecanismo es relativamente sencillo: el exceso de liberación de glutamato conduce a repetidos ciclos de despolarización y repolarización en los terminales de glutamato, hasta que el neurotransmisor alcanza concentraciones tóxicas y, finalmente, se produce la degeneración excitotóxica de las neuronas postsinápticas.

El daño por exceso excitatorio en las neuronas de los pacientes epilépticos también se debe a la entrada excesiva de calcio durante las crisis. La elevación excesiva del  $\text{Ca}^{2+}$  citoplasmático podría promover: la síntesis de óxido nítrico, la generación de radicales libres, y la pérdida del potencial electroquímico mitocondrial. Este último, altera la fosforilación oxidativa y promueve la generación de radicales libres hasta la abolición del metabolismo mitocondrial, lo que podría llevar al agotamiento de las reservas energéticas celulares.<sup>36</sup>

En las crisis epilépticas, la descarga sincrónica excesiva de las neuronas trae como resultado hipoxia e isquemia en la membrana neuronal y fallo eléctrico, provocando daños irreversibles a nivel del SNC.<sup>3,13</sup> Las convulsiones frecuentes prolongan el tiempo de descarga anormal en la materia gris, afectando a la función cerebral. Se ha documentado que la materia blanca y la materia gris anormales están asociadas al empeoramiento de la función cognitiva.<sup>3</sup> Por ejemplo, en el caso de las encefalopatías epilépticas, las mismas crisis y las DI pueden exacerbar la disfunción mental por el efecto tóxico de la acumulación de metabolitos, falla energética y disfunción neuronal asociada a cambios estructurales. Todos estos cambios, en conjunto con una insuficiente o excesiva despolarización, generan un estado de letargia durante los periodos de actividad provocando problemas de aprendizaje, déficit de atención e hiperactividad, así como discapacidad intelectual.<sup>1</sup>

La evidencia acumulada también apoya la asociación entre el EO y las convulsiones. Distintos estudios han reportado alteraciones en las enzimas antioxidantes y aumentos en los indicadores de daño oxidativo a nivel tisular. El estrés oxidativo (EO) es un estado bioquímico en el que se generan especies reactivas de oxígeno (ERO), y está implicado en diversas condiciones fisiológicas y patológicas, incluida la epilepsia. En concentraciones elevadas, las ERO reaccionan fácilmente con las proteínas, los lípidos, los carbohidratos y los ácidos nucleicos, induciendo a menudo la interrupción de la señalización y alteraciones funcionales irreversibles de las moléculas o incluso su completa destrucción.<sup>36</sup>

El estrés oxidativo también está implicado en el SNC. Esto se debe a que las neuronas son células altamente especializadas que necesitan grandes cantidades

de ATP para mantener los gradientes iónicos a través de sus membranas y para garantizar la neurotransmisión. Esto supone que, aun en condiciones fisiológicas y basales, el SNC tenga una extraordinaria tasa metabólica que consume aproximadamente 20 por ciento de todo el oxígeno inhalado en reposo.<sup>36</sup> Por lo tanto, puesto que el SNC depende críticamente del metabolismo oxidativo como fuente de energía, esto también lo hace muy susceptible a los efectos del estrés oxidativo y más en condiciones que aumenten el metabolismo como las convulsiones. De hecho, el EO también se considera una consecuencia importante de la excitotoxicidad y la inflamación, dos de los mecanismos propuestos para el daño cerebral inducido por las convulsiones.<sup>36</sup>

También se puede argumentar que la excitotoxicidad debida a la sobreactivación neuronal del status epilepticus puede causar una pérdida irreversible de células neuronales. Los modelos animales han contribuido a la presunción de que las crisis dañan el SNC. En ese ámbito, hay pruebas claras que ponen de manifiesto el efecto negativo de las convulsiones en la estructura cerebral y el comportamiento.<sup>8</sup> Los datos de modelos animales sugieren que la disfunción mitocondrial inducida por las convulsiones y el exceso en la producción de radicales libres provocan daño oxidativo a los componentes celulares e inician la vía apoptótica mitocondrial. Esto precede a la muerte neuronal en las regiones vulnerables del cerebro.<sup>36</sup> También en modelos animales, la muerte neuronal se produce en todo el hipocampo, el parahipocampo y la corteza entorrinal, con pérdida tanto de células principales como de interneuronas. Además de la muerte celular, el estatus epilepticus en el cerebro adulto conduce a una reorganización sináptica, con un crecimiento aberrante de los axones de las células granulares en el área cortical número tres. El brote y la formación de nuevas sinapsis también se producen en otras regiones del cerebro, como en las neuronas piramidales del área cortical número uno, donde las sinapsis recién formadas muestran un aumento de las corrientes espontáneas glutamatérgicas.<sup>36</sup> Las convulsiones pueden dar lugar a la neurogénesis en el giro dentado. Esto da lugar a células granulares ectópicas, las cuales, podrían contribuir a una mayor excitabilidad en las redes del hipocampo.<sup>2</sup>

Tanto la frecuencia como la duración de las crisis epilépticas pueden influir mediante otros mecanismos en el desempeño cognoscitivo, como en el caso de las oscilaciones cerebrales. Algunos trabajos implican que las alteraciones de las oscilaciones cerebrales son un punto crucial en el debilitamiento cognitivo. En las epilepsias crónicas, se destacan los errores en la codificación temporal y codificación por frecuencia. En las ratas con epilepsia se producen cambios en las oscilaciones theta y en la codificación temporal de los potenciales de acción en el hipocampo. Tras el estatus epilepticus, las ratas tienen una potencia theta reducida que se correlaciona con déficits en tareas de memoria espacial dependientes del hipocampo.<sup>2</sup>

El coeficiente de la correlación velocidad/frecuencia de las ondas theta se encuentra alterado en modelos animales al ser contrastado con grupos control. Este desbalance en el ritmo theta se asocia con bajo rendimiento en las actividades de memoria espacial. Esto indica que, en las ratas con epilepsia, existe un déficit en la integración de la información motora en los procesos de memoria. Además, en conjunto con la alteración en la precesión de fase, se muestra que las ratas con epilepsia tienen una codificación temporal de la sustancialmente alterada, y que esta alteración está asociada con déficits en la cognición espacial.<sup>10</sup> La precesión de fase es el proceso mediante el cual las neuronas codifican la información al disparar los potenciales de acción antes o más rápido que la sincronía con las oscilaciones locales. En los seres humanos esto ocurre al realizar alguna actividad de la memoria espacial, por lo que su alteración afecta este dominio.<sup>37</sup>

De igual forma, los modelos animales han mostrado evidencia del cambio en las vías neuronales secundario a la epilepsia crónica. Las ratas con antecedentes de convulsiones presentan déficits de sincronización entre hipocampo y la corteza prefrontal medial, es decir baja coherencia entre ambas áreas. La coherencia es una medida de la sincronización entre dos señales de EEG, y el disparo de los potenciales de acción depende de la fase del ciclo theta en el que se encuentre. Es decir, tanto la corteza prefrontal medial y las neuronas del hipocampo deben

estar en la misma fase. Este es el mecanismo por el cual se coordina el tiempo de los potenciales de acción entre ambas áreas.<sup>2</sup>

Después de las convulsiones repetitivas en los primeros años de vida, las ratas mostraron dificultades iniciales en el aprendizaje de actividades dependientes de la memoria espacial. Sin embargo, al repetir varias veces los ensayos, finalmente se desempeñaron tan bien como los controles. Durante el entrenamiento, estas ratas mostraron una mayor coherencia theta y gamma en la relación entre el hipocampo y la corteza prefrontal en comparación con los controles sin convulsiones. Estos estudios sugieren que los cambios compensatorios dinámicos en esta red y en los circuitos interconectados pueden subyacer a la rehabilitación cognitiva después de las convulsiones.<sup>2</sup>

En conjunto, existe una cantidad considerable de datos que indican que, tras las convulsiones, se producen anomalías significativas en propiedades de las redes neuronales, en el ritmo oscilatorio, y en la codificación temporal, tanto en las redes locales como en las globales. Dado que la organización temporal precisa de la actividad neuronal, incluso pequeños errores en la sincronización de las actividades neuronales y oscilatorias pueden amplificarse en redes complejas y provocar disfunción en las habilidades mentales.<sup>2</sup>

Sin embargo, este es un factor controversial entre los autores: muchos otros estudios no correlacionan la función cognoscitiva con la duración de la enfermedad.<sup>3</sup>

#### IV.3.3.2. Efectos cognoscitivos según el tipo de crisis

Los adultos con epilepsia también muestran deficiencias intelectuales, que están relacionadas en gran medida con el área del cerebro que es el foco de la epilepsia. Por ejemplo, los adultos con epilepsia del lóbulo temporal muestran alteraciones de la memoria. Sin embargo, los adultos con epilepsias generalizadas muestran leves deficiencias intelectuales.<sup>26</sup>

En los síndromes epilépticos, principalmente en la epilepsia del lóbulo temporal, se destacan dos estructuras principales comúnmente afectadas por las convulsiones: el neocórtex y el hipocampo.<sup>26</sup> La relación entre el hipocampo y el neocórtex posee un rol importante para el conocimiento consciente. Además, el

hipocampo es una de las únicas regiones del cerebro donde la neurogénesis continúa incluso en la vida adulta. Aunque, en un principio, se describió como «muy poco», ahora se cree que la neurogénesis en el cerebro es funcionalmente importante. Se ha visto que las neuronas, por tanto, producidas se integran en las redes neuronales mostrando cierto nivel de flexibilidad neuronal. Estudios han demostrado que los daños en el hipocampo provocan amnesia anterógrada y, a menudo, también amnesia retrógrada. La memoria implícita no se ve afectada por los daños en el hipocampo.<sup>26</sup>

Los animales adultos expuestos a convulsiones inducidas, presentan una marcada reducción de la potenciación a largo plazo (LTP por sus siglas en inglés) del hipocampo y un declive del comportamiento en ensayos cognitivos, lo que sugiere que las convulsiones pueden alterar los mecanismos de plasticidad. Se ha demostrado que las alteraciones de la potenciación a largo plazo, así como el fenómeno contrario: la depresión a largo plazo, afectan el aprendizaje y la memoria. Se ha observado una reducción de la LTP en individuos con foco epiléptico en el hipocampo en comparación con pacientes con foco fuera del hipocampo. Por otro lado, se ha propuesto que los mecanismos de codificación de la memoria, sea por población, tasa de frecuencia o temporal, son también modulados por la plasticidad sináptica.<sup>26</sup>

Las disfunciones cognitivas observadas en las epilepsias focales, en particular en la epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo, se extienden más allá de la zona epileptógena, el lóbulo o el hemisferio y afectan a regiones extratemporales, estructuras subcorticales y el cerebelo. De hecho, Sen et al, afirman que es evidente que en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal hay cambios estructurales generalizados más allá de los lóbulos temporales mediales.<sup>21</sup> Mientras que Souza et al, exponen en sus resultados que la afectación de varios dominios, además de la memoria, fue más evidente en los casos de esclerosis del hipocampo. Afirman en especial, el deterioro de la fluidez verbal, la cual involucra el recuerdo léxico, el conocimiento semántico y la flexibilidad mental, en la epilepsia temporal.

Todos estos datos sobre la propagación de la actividad epiléptica podrían sugerir un mecanismo subyacente para el deterioro cognitivo. Este mecanismo consistiría, más que en alteraciones estructurales, en alteraciones de las redes neuronales y el correspondiente fallo en la flexibilidad dichas redes.<sup>3</sup> Algunos autores proponen esta teoría, en la que el daño neuronal en la epilepsia limita la habilidad de las sinapsis modificarse de acuerdo a la necesidad de realizar distintas tareas mentales. Dichas modificaciones en las redes neuronales son esenciales para la realización de distintas funciones cognitivas y para el paso de una función a la otra. Taiby et al, describen que la reducción en la flexibilidad puede deberse a un efecto de red remoto propagado desde el foco epiléptico. La propagación de las descargas interictales interrumpen el funcionamiento normal de las redes que sustentan la cognición.<sup>9</sup> En la epilepsia focal se ha observado un aumento de la segregación de la red local, lo que se ha interpretado como un intento de aislar la red epiléptica del resto del cerebro. Aunque dicha reorganización podría ser protectora, para minimizar la propagación de la actividad epiléptica, esta puede tener un coste importante: la reducción de la flexibilidad de los circuitos neuronales, con los consiguientes efectos en el funcionamiento cognoscitivo, emocional y conductual. La organización alterada de las redes neuronales también podría ser una propiedad intrínseca de la propia enfermedad, como se describe en el más reciente documento de posición de la ILAE sobre la clasificación de las epilepsias.<sup>9, 19</sup>

En el caso del estudio sobre la fluidez verbal, un mejor desempeño intelectual en los pacientes se asoció a un incremento en la conectividad entre dos circuitos neuronales: la red neuronal por defecto (DMN en inglés) y la red neuronal orientada a tareas (TPN en inglés).<sup>9</sup> El DMN es un conjunto de regiones neuronales que incluye: la corteza cingulada posterior, el precúneo, la región parietal lateral, y la región frontal medial, guardando una relación estrecha con el hipocampo. Fisiológicamente, este circuito de estructuras neuronales se encuentra activo cuando el individuo se encuentra en descanso o no está realizando tarea alguna.<sup>11,21,38</sup> Sin embargo, lo más importante es que su inactivación es crucial para la realización de funciones y tareas mentales. En cuanto al TPN, es otra red

de estructuras neuronales que se activa regularmente frente a actividades que requieren atención. Dentro de sus estructuras encontramos: área motora suplementaria, la corteza prefrontal, y otras. Sus funciones son antagónicas: una mayor desactivación por parte del DMN se correlaciona positivamente con una mejor ejecución cognitiva, mientras que el TPN se activa precisamente para un mejor desempeño.<sup>11,21,38</sup>

La información expuesta sustenta los resultados obtenidos por Taiby et al, que muestran que una mejor fluidez verbal en pacientes con epilepsia temporal se asoció a una mayor conectividad entre el DMN y TPN durante el periodo activo de la tarea.<sup>9</sup> Aunque puede parecer sorprendente, estudios anteriores han llegado a conclusiones similares. Estos hallazgos han llevado a la hipótesis de que el córtex cingulado posterior no solo modula las interacciones entre ambos circuitos, sino que también influye en la estabilidad de las redes neuronales de todo el cerebro, «afinando» las interacciones de redes en todo el cerebro. Dicha habilidad es lo que permite transiciones rápidas entre diferentes estados neuronales.<sup>9</sup> Por otro lado, el mismo estudio sugiere una reconfiguración dinámica de la arquitectura de la red cerebral apropiada para las demandas de tareas. Esta reconfiguración incluiría no sólo el alistamiento de las regiones apropiadas para la tarea, sino también la desconexión de las regiones antagónicas o irrelevantes para la tarea, cambio que sería efectuado por la región frontal medial superior también. Esto también lo sugieren las investigaciones realizadas en controles sanos y en poblaciones clínicas, en las que las lesiones en esta área se asocian con déficits en la anulación voluntaria de las respuestas automáticas y, en casos extremos, con la falta de un comportamiento espontáneo dirigido a un objetivo.<sup>9</sup>

Sin embargo, el tema de la frecuencia y duración de las crisis sigue siendo un importante punto de debate entre científicos y médicos. En el caso del estudio sobre el impacto de las convulsiones en la memoria anterógrada, Voltzenlogel et al<sup>30</sup>, afirman que solo unos pocos estudios habían informado que la frecuencia de las convulsiones afectara negativamente este dominio.<sup>8</sup> Otros autores van más lejos y expresan que en la actualidad, no existen pruebas convincentes en el hombre de que las crisis recurrentes o la acumulación de crisis a lo largo de la

vida, por sí solas, conduzcan a una degradación progresiva e irreversible de las habilidades intelectuales. También se ha afirmado que la idea de una epilepsia «pura», sin una patología que provoque un deterioro mental es insostenible.<sup>8,30</sup>

#### IV.3.4. Influencia de la medicación antiepiléptica

Como se mencionó anteriormente, la idea principal de esta investigación gira en torno al impacto tanto de la patología epiléptica como de la farmacoterapia antiepiléptica sobre la cognición. Aunque es bien sabido que los fármacos antiepilépticos (FAE) son eficaces para reducir las convulsiones a través de los efectos sobre la irritabilidad neuronal, estos también tienen un efecto simultáneo sobre la excitabilidad neuronal, que tiene el potencial de reducir las funciones intelectuales.<sup>6</sup> La gran mayoría de los estudios en la literatura incluyen la farmacoterapia antiepiléptica como uno de los factores más importantes para el detrimento neurocognitivo, incluyendo las variables que pueden desprenderse de este factor como la cantidad de FAE utilizados por los pacientes, los tipos de FAE utilizados, y el efecto acumulativo de estos a través del tiempo.<sup>1-3,5-8,10,12-13,39</sup> Otros factores que influyen son el mecanismo de acción del fármaco, la dosis administrada, los niveles que exceden el rango terapéutico, la situación intelectual de base y un ritmo de incremento rápido de dosis.<sup>24</sup> En el estudio llevado a cabo por Miller et al <sup>14</sup>, los medicamentos antiepilépticos fueron clasificados además en función de la presencia o ausencia de efectos secundarios cognitivos. Los medicamentos con mayor evidencia clínica de este tipo de efectos secundarios son: topiramato, zonisamida, fenobarbital, primidona, fenitoína, carbamazepina, divalproex, clonazepam y Lorazepam.<sup>14</sup> Los efectos adversos neuropsicológicos en relación a los fármacos antiepilépticos pueden clasificarse como:

- Tipo A o Neurotóxicos: directos, que están en relación directa a la dosis administrada y el nivel sérico del fármaco.
- Tipo B o Idiosincrásicos: dependen de la susceptibilidad del individuo de padecerlos.
- Tipo C o Crónicos: en estrecha relación al mecanismo de acción y el tiempo de administración.

- Tipo D o efectos diferidos: aquellos relacionados a la repercusión que pueda tener el fármaco en la descendencia del individuo.

Estos efectos adversos además inciden directamente en la tolerabilidad y cumplimiento a largo plazo del tratamiento antiepiléptico.<sup>24</sup>

La relación entre la medicación antiepiléptica y los cambios a nivel neuropsicológico en el paciente comenzó a estudiarse durante la década de los setenta, cuando por primera vez se evaluó el perfil de efectos adversos cognitivos de los FAE disponibles para la época. Con el tiempo, nuevos medicamentos fueron apareciendo en el panorama clínico, por lo que los FAE en general pueden clasificarse en tres grandes grupos según el orden de aparición:

- Primera generación: fenobarbital, primidona, fenitoína, etosuximida, y las benzodiacepinas.<sup>24</sup>
- Segunda generación: carbamazepina y valproato sódico.<sup>24</sup>
- Tercera generación: vigabatrina, lamotrigina, felbamato, gabapentina, tiagabina, pregabalina, oxcarbazepina, topiramato, levetiracetam, zonisamida, lacosamida, estiripentol, eslicarbacepina, perampenel, brivaracetam.<sup>24</sup>

La primera generación está constituida por los FAE más antiguos, que son aquellos que se acompañan de una mayor cantidad de efectos adversos cognitivos, siendo el fármaco más destacado de esta generación el fenobarbital. Solo para los fármacos antiepilépticos de primera generación existe evidencia clase I respecto a su impacto en las funciones intelectuales. Para los fármacos de segunda y tercera generación, hay aún muy poca información disponible. Sin embargo, de algunos como el topiramato (TPM) se conoce su efecto sobre la memoria, atención y lenguaje con nivel de evidencia clase III. La velocidad de procesamiento y la atención son las variables más susceptibles de verse afectadas por los fármacos antiepilépticos en general.<sup>24</sup>

Se tiene el conocimiento de que los nuevos fármacos tienen efectos secundarios menos graves que los antiguos. En general, se sabe que el fenobarbital es el fármaco con los efectos secundarios más potentes sobre las funciones mentales.<sup>6</sup> Se observa menor rendimiento en pruebas neuropsicológicas comparando niveles séricos bajos de fenobarbital frente a niveles séricos medios

de otros fármacos como la fenitoína o ácido valproico.<sup>24</sup> Los efectos adversos del fenobarbital incluyen:

- Neurotóxicos directos: somnolencia, sedación, astenia, apatía, pobre nivel de alerta y atención, y pobre coordinación visuomotriz en un 61-65 por ciento de los pacientes.<sup>24</sup>
- Idiosincráticos: hiperactividad, impulsividad, déficit de atención, trastornos de sueño, agresividad y labilidad emocional en un 50- 75 por ciento.<sup>24</sup>
- Crónicos: efectos en aprendizaje global, en la ejecución perceptivo-motora, memoria y atención.<sup>24</sup>

Otro de los medicamentos más estudiados y con suficiente evidencia para demostrar el detrimento cognoscitivo en niños se encuentra el ácido valproico, el cual tiene tanta importancia como sus efectos teratogénicos sobre el feto.<sup>24</sup> Sin embargo, el topiramato, es el único de los fármacos más recientes que destaca por tener efectos diferenciales respecto a los demás. Se ha descrito que los pacientes que toman este fármaco tienen más efectos sobre la cognición que otros fármacos, con efectos adicionales reportados sobre las funciones ejecutivas y las habilidades lingüísticas, incluyendo la habilidad para nombrar y la fluidez verbal. El mecanismo de acción del topiramato posiblemente involucra el bloqueo de canales de sodio con brecha de voltaje. También actúa en canales de calcio controlados por alto voltaje y potencia efecto inhibitor del GABA al actuar en un lugar diferente a los sitios de las benzodiazepinas o barbitúricos. Los efectos múltiples del topiramato pueden surgir por su acción primaria sobre las cinasas, alterando la fosforilación de los conductos iónicos abiertos por voltaje y ligando. La literatura además muestra que la aparición de los efectos neurocognitivos del topiramato es directamente proporcional a la dosis administrada, mostrando porcentajes más altos de pacientes con deficiencias mientras más alta la dosis empleada.<sup>24</sup>

Los efectos cognitivos crónicos del topiramato son variados con alteración de la atención y memoria verbal, siendo la anomia el más característico.<sup>24</sup> Aunque varios estudios muestran que la mayoría de pacientes tratados con topiramato continuarán la terapia más allá de 6 meses, tanto las quejas cognitivas y la ineficacia reflejan la razón principal de la interrupción del tratamiento. De hecho, el

topiramato es uno de los FAE que reportan un coeficiente intelectual más bajo, junto con otros fármacos como la gabapentina, vigabatrina, y la oxcarbazepina. Sin embargo, no hay estudios muy grandes con estos fármacos para alcanzar significancia estadística.<sup>24</sup>

El estudio llevado a cabo por Javed et al <sup>40</sup> es uno de los que mejor describe la proporción de pacientes que experimenta deficiencias en habilidades mentales secundarias al tratamiento. También describe las variables farmacológicas que pueden producir una mayor o menor afectación en los dominios. Entre los posibles efectos adversos que pueden derivarse del uso de los FAE, los efectos secundarios cognitivos subjetivos (CSE en inglés) pueden requerir la interrupción o la reducción de la dosis si los síntomas se consideran intolerables. En estos casos, los pacientes reportan un declive en sus habilidades mentales, incluyendo la memoria, pero estas alteraciones no pueden corroborarse con pruebas neurocognitivas.<sup>40</sup> De toda la cohorte de pacientes (n = 2.860), 428 pacientes (un 15 por ciento) tuvieron efectos cognitivos intolerables (ICSE en inglés) atribuidas a al menos un FAE. Entre los 1871 pacientes que empezaron a tomar un FAE en politerapia, 210 pacientes (11,2 por ciento) tuvieron ICSE. Entre los 1243 pacientes que empezaron a tomar un FAE en monoterapia, 94 pacientes (7.6 por ciento) tuvieron ICSE. Por otro lado, al examinar la tasa de efectos intolerables asociada a farmacoterapia iniciada (en politerapia), la mayor tasa de ICSE se produjo con el topiramato (22,8 por ciento) la cual fue significativamente mayor que la de todos los FAE, a excepción del fenobarbital, primidona y tiagabina. Aun en regímenes de politerapia o monoterapia el topiramato muestra ser el más asociado a efectos neuropsicológicos intolerables. En los pacientes en los que se inició politerapia que incluía topiramato este mostraba seis veces más probabilidades de ICSE que aquellos regímenes que no contenían este fármaco. En monoterapia, el topiramato tuvo 3.7 veces más probabilidades de producir ICSE que los demás fármacos. Entre los FAE más nuevos, la tiagabina y zonisamida tuvieron la siguiente tasa más alta de ICSE.<sup>40</sup>

No todos los fármacos antiepilépticos se asocian negativamente al perfil intelectual de los pacientes. El uso de algunos antiepilépticos de tercera

generación se correlaciona con un mejor perfil cognoscitivo en los pacientes y escasos o nulos efectos adversos, como es el caso del acetato de eslicarbazepina<sup>39</sup> y el levetiracetam.<sup>18</sup> De hecho, muchos de los FAE más recientes se desarrollaron con el objetivo de modular los mecanismos neuronales alternativos con el fin último de eficientizar la reducción de las convulsiones con efectos mínimos sobre las funciones mentales.<sup>24</sup>

En el caso de la eslicarbazepina, un estudio llevado a cabo por Abaira et al, evaluó el efecto de este fármaco sobre la cognición social de pacientes con epilepsia focal. La cognición social es la capacidad de entender los diferentes estados mentales, tanto el de otras personas como el de uno mismo, y su mecanismo más representativo la teoría de la mente (ToM en inglés).<sup>39</sup> En contraste con otros fármacos, los pacientes en este estudio mostraron una tendencia a la mejoría en todas las pruebas de la ToM, aunque los resultados sólo fueron significativamente mejor en el Eyes Test y en el Faux Pas Recognition Test. Estos resultados indican que el tratamiento con eslicarbazepina podría influir positivamente sobre la cognición social y las funciones neuropsicológicas prefrontales en pacientes con epilepsia focal. En las pruebas neuropsicológicas empleadas también se observó una mejoría en memoria audioverbal y las funciones atencionales y ejecutivas. Dichas mejoras repercuten de manera positiva en un mejor rendimiento tanto en el aprendizaje y codificación de la información en la memoria audioverbal, como en su reconocimiento.<sup>39</sup>

El levetiracetam (LEV), de acuerdo a algunos estudios, es uno de los fármacos más prometedores en mejoras al perfil mental de los pacientes.<sup>10,13</sup> Se ha mostrado que este fármaco tiene excelentes propiedades farmacocinéticas neuroprotectoras, antiepiléptógenas y de mejora cognoscitiva. Además, muestra una importante actividad antiinflamatoria específica. En modelos animales se demostró que el LEV inhibe las respuestas inflamatorias de la IL-1b y reduce la gliosis reactiva en el hipocampo lo que sugiere que podría ser un agente importante en la prevención de la epileptogénesis. Esta función neuroprotectora, especialmente en el hipocampo, es vital para mejorar la memoria y el rendimiento cognitivo. Incluso, en estudios clínicos, el LEV se asoció a una mejora de los

resultados de las funciones mentales y neuronales tras una hemorragia intracerebral. La acción del levetiracetam incluye la mejora de la función ejecutiva, la memoria de trabajo, la inteligencia, la fluidez verbal, y la velocidad psicomotora con menos efectos neurofisiológicos y neuropsicológicos adversos.<sup>13</sup>

La politerapia antiepiléptica es el principal factor derivado del tratamiento que se relaciona con un peor desempeño neuropsicológico y ha sido citado consistentemente en la literatura.<sup>3,6,12,14</sup> El número total de FAE utilizados en los pacientes se asoció con un peor rendimiento lingüístico y visoespacial en los mismos.<sup>14</sup> Wang et al <sup>3</sup>, afirman que cuantos más FAE tomaban los pacientes epilépticos, más se deterioraban la funciones intelectuales, incluyendo un declive en la memoria verbal y no verbal, la atención y las funciones ejecutivas. Además, describen que los pacientes con monoterapia eran los que presentaban un menor impacto cognoscitivo.<sup>3,12</sup> El uso de más de un antiepiléptico se asocia a menores puntuaciones en Minimal State Examination (MMSE).<sup>12</sup> La mayoría de los FAE tienen efectos secundarios mentales que se acumulan con el aumento en la cantidad de FAE empleados.<sup>3,13</sup> Como los distintos tipos de FAE producen complejas interacciones farmacocinéticas, la neurotoxicidad combinada puede aumentar el riesgo de declive neurocognitivo cuando los fármacos son metabolizados por el hígado, aunque sus concentraciones sanguíneas estén dentro del rango normal.<sup>3</sup> Por esta razón, un mayor número de medicamentos puede reducir los ataques convulsivos en pacientes con mal control epiléptico, reduciendo así el impacto cognitivo secundario a la epilepsia activa. Pero, al mismo tiempo, también aumenta el riesgo de detrimento cognitivo secundario al tratamiento.<sup>3</sup>

Por otro lado, se especula que el tipo de FAE empleado por los pacientes puede reflejar la gravedad de las crisis, es decir, los pacientes epilépticos que utilizan menos FAE tienen una menor frecuencia de convulsiones y leves alteraciones cognoscitivas. Los estudios sugieren que la reducción en el número de FAE empleados puede reducir o controlar las crisis en pacientes con epilepsia refractaria y reducir los efectos secundarios, además de que no es necesario administrar a los pacientes más de tres tipos de FAE. De hecho, un estudio

realizado por Witt et al argumenta que la monoterapia tiene el potencial de reducir el menoscabo intelectual en comparación con la politerapia, y afirma que cada fármaco adicional disminuye la cognición.<sup>3</sup> En ocasiones, cambiar la combinación y ajustar la dosis puede reducir los efectos secundarios y mejorar la eficacia del control de las crisis epilépticas.<sup>3</sup>

Independientemente de la cantidad utilizada, mayor parte de los estudios demuestran que los distintos tipos de FAE tienen un efecto importante sobre las funciones mentales. En particular, el estudio llevado a cabo por Xiao y colaboradores, ofrece una perspectiva más completa y dinámica sobre la influencia de los FAE en las estructuras y circuitos neuronales responsables de la cognición.<sup>10</sup> El estudio se basa en el contraste entre la carbamazepina (CBZ) y lamotrigina (LTG) y la respuesta específica que producen en la fluidez verbal visto a través de la resonancia magnética funcional (fMRI). Ambos fármacos son agentes antiepilépticos eficaces y bien tolerados por los pacientes epilépticos. Sin embargo, se diferencian en que solo raras ocasiones se observan deficiencias mentales en pacientes que emplean lamotrigina, mientras la carbamazepina produce modestos efectos adversos en las funciones intelectuales.<sup>10</sup>

La resonancia magnética funcional (RMNf) permite observar la neuroanatomía funcionalmente, y puede ayudar a determinar la respuesta temprana al tratamiento, los mecanismos de eficacia del fármaco y los efectos secundarios. De la fMRI se obtienen patrones consistentes y reproducibles de activación y desactivación de estructuras mediante tareas dirigidas a objetivos, incluyendo el lenguaje y la memoria. Es aquí que reaparecen tanto la red neuronal por defecto (DMN), que tradicionalmente se ha asociado a la divagación mental y a la previsión del futuro, y la red neuronal orientada a tareas (TPN). La tarea de fluidez verbal mediante RMNf suele provocar la activación de áreas del lóbulo frontal, en particular el giro frontal inferior dominante, giro frontal medio, y demás áreas de la TPN.<sup>10</sup>

Se ha demostrado que tanto el valproato (VPA) como el levetiracetam (LEV) pueden conducir a una normalización de los patrones de activación alterados de la RMNf en las epilepsias genéticas generalizadas y focales, respectivamente. De la

misma forma, investigaciones anteriores sobre el Topiramato y la Zonisamida en RMNf, destacaron el mecanismo por el cual se puede explicar el deterioro cognitivo visto en estos fármacos.<sup>10</sup> Este mecanismo incluye, en primer lugar, disminución de la activación en las regiones del TPN positivas para la tarea, es decir, los giros frontales inferiores y medios dominantes.<sup>10</sup> En segundo lugar, también involucra el fracaso en la desactivación de las regiones negativas para la tarea, es decir el DMN. El TPM está particularmente relacionado con la atenuación de la desactivación asociada al lenguaje.<sup>10</sup>

Un dato curioso sobre este estudio es que se utilizó el grupo de pacientes tratados con LEV como un grupo control, para controlar los efectos de la comedición en los pacientes. Esto se debe a que, a diferencia de la CBZ y LTG, los pacientes con LEV mostraron un aumento de la desactivación relacionada con la tarea en el lóbulo temporal afectado por la epilepsia. Además, no mostraron patrones de desactivación anormales lo que sugiere un efecto normalizador de los patrones de desactivación por parte del levetiracetam. Esta información podría indicar un efecto beneficioso del FAE teniendo en cuenta que cuanto más se desactiva la DMN, mejor es la respuesta cognitiva.<sup>10</sup>

Xiao et al comprobaron la hipótesis de que el deterioro en la fluidez verbal se asocia a fallos en la activación de regiones positivas para la tarea o por fallos en la desactivación de regiones negativas para la tarea. Los pacientes con carbamazepina mostraron activación reducida de las áreas de la red orientada a tareas, en especial una menor activación giro frontal inferior, lóbulo temporal medio, lóbulo parietal inferior, área suplementaria motora izquierda y el lóbulo temporal medio derecho. En contraste, el grupo tratado con lamotrigina mostraron un deterioro de la desactivación en las áreas temporal y frontal bilateralmente y en los lóbulos parietales izquierdos, que son principalmente redes negativas para la tarea y parte de la DMN. Además, mostraron una menor activación en el área motora suplementaria izquierda. No hubo diferencias estadísticas entre los pacientes tratados con LEV y LTG, y tanto el grupo de LEV como el de LTG obtuvieron mejores resultados que los pacientes con CBZ en las medidas fluidez.

Sin embargo, las comparaciones posteriores mostraron que los tres grupos exhibieron un desempeño más bajo que el grupo control.<sup>10</sup>

La menor activación del lóbulo frontal inferior en los pacientes tratados con carbamazepina se correlaciona con un peor rendimiento en las pruebas de fluidez. En otros estudios, una menor activación del lóbulo temporal medial en pacientes con epilepsia temporal, se correlacionó con los niveles séricos de carbamazepina: a mayores niveles de CBZ, menor activación en la RMNf del lóbulo temporal medial. A diferencia del topiramato y la zonisamida, los cuales reducen la activación de áreas vitales del lenguaje como el área de Broca, la CBZ parece causar alteraciones cognitivas menos aparentes. Además, la reducción en la activación por CBZ se confina solamente al lóbulo frontal inferior. De igual manera y similar al topiramato, la LTG se asocia a fallos en la desactivación de áreas como la cuña y la precuña, siendo ambas estructuras del DMN. Xiao et al concluyen sugiriendo que la falta de desactivación de los nodos de la DMN relevantes para la tarea también podría afectar al rendimiento lingüístico, pero en menor grado que la reducción de la activación en el área de Broca.<sup>10</sup>

Otro dato de interés encontrado en el estudio por Xiao et al, es el efecto de todos los FAE sobre las activaciones en el putamen bilateralmente, en comparación con los controles. Se sospechaba que el putamen izquierdo desempeña un papel en la producción y procesamiento del habla. Esto llegó corroborarse puesto que se observó que a mayor activación del putamen izquierdo, mejores eran las puntuaciones en las pruebas de fluidez verbal. De manera que, este hallazgo podría ayudar a explicar el efecto negativo de todos los FAE sobre el procesamiento cognitivo. Simultáneamente, el putamen desempeña un papel importante en la ictogenesis lo que podría traducirse en que dicha estructura es una diana común para los efectos anticonvulsivos de los FAE.<sup>10</sup>

Por último, es necesario aclarar que los factores derivados del tratamiento que son lesivos a nivel intelectual no actúan independientemente de otros factores. Hay que destacar que, según los resultados de los estudios experimentales, los efectos de los FAE sobre la cognición son mínimos.<sup>6</sup> La causa inicial de la epilepsia y los efectos continuos de las convulsiones probablemente ejerzan un

efecto adicional sobre las facultades mentales. Por esta razón, es improbable que la sensación subjetiva de alteración cognitiva en los pacientes sea causada únicamente por los fármacos que están tomando.<sup>21</sup> Por otro lado, los efectos secundarios de los FAE pueden ser mínimos en comparación con el deterioro cognitivo que podría resultar de dejar de tomar la medicación por completo. Por lo que estos factores lo que dejan en evidencia es la importancia de un uso óptimo de los FAE basado en la calidad y efectividad de los fármacos y no en la cantidad.

#### IV.3.5. Papel de las comorbilidades psiquiátricas

En los últimos años, se ha analizado con mayor profundidad la relación entre las comorbilidades psiquiátricas, la epilepsia, y las disfunciones cognitivas, ya que se tiene conocimiento que en los pacientes epilépticos se observan mayores tasas de trastornos psiquiátricos en comparación con la población general.<sup>6</sup> En efecto, muchos autores afirman que las comorbilidades psiquiátricas constituyen un factor de relevancia en el declive neuropsicológico de estos pacientes.<sup>3,13,16</sup> Por otro lado, estas comorbilidades pueden anteceder en ocasiones e incluso favorecer la aparición de convulsiones, lo que pone en evidencia la existencia de una relación bidireccional entre la epilepsia y las comorbilidades psiquiátricas.<sup>16</sup>

El estrés, la ansiedad y la depresión son manifestaciones muy comunes en los pacientes epilépticos, y éstas también contribuyen al deterioro cognoscitivo mediante procesos distintos al que provocan las crisis epilépticas directamente. Se ha reportado que entre el 9 y el 37% de los pacientes padecen de depresión, y entre un 11 a 25% sufren de ansiedad. Algunos de estos procesos causantes de la ansiedad y el estado depresivo en pacientes epilépticos son: anomalías estructurales dentro de las regiones afectadas por la epilepsia, alteraciones en las vías de las monoaminas, metabolismo de la glucosa, eje hipotálamo-hipófisis-adrenal alterado, y aumento de interleucina-1b.<sup>1</sup>

De igual manera existe una importante asociación entre la efectividad del tratamiento antiepiléptico y las comorbilidades psiquiátricas. La ansiedad y la depresión han sido asociadas con un incremento de efectos adversos en respuesta a los fármacos antiepilépticos hasta llegar a ser un factor determinante en la tolerancia de los FAE. En un meta-análisis la presencia de estas

comorbilidades fue en 23.1 por ciento de los pacientes, mientras que, en aquellos con pobre control de las crisis, la depresión se asoció hasta en un 54.3 por ciento de los pacientes.<sup>1,3</sup> Aunque el tratamiento farmacológico ineficaz, o sus propios efectos adversos pueden ocasionar estrés, ansiedad y depresión, así como un deterioro en la cognición, también es cierto que un adecuado tratamiento, y sobre todo nuevas terapias son capaces de mejorar estas comorbilidades.<sup>1</sup>

En ocasiones, el estado neuropsiquiátrico va a depender de la percepción que tenga el mismo paciente sobre su enfermedad. La percepción de la enfermedad es un predictor significativo de depresión y riesgo de suicidio entre pacientes epilépticos. Una percepción en la que el paciente considera las crisis como una “amenaza” se asocia a una menor calidad de vida, puesto que la persona afectada se encuentra constantemente a esperas de una crisis inminente en cualquier momento. Esta percepción genera estrés en el paciente, y este a su vez, genera ansiedad.

El impacto del estrés es particularmente importante, ya que es el factor desencadenante de crisis más frecuente, el cual puede verse incrementado por la incapacidad de predecir el momento de una crisis epiléptica. El 30 a 80 por ciento de los pacientes con epilepsia reportan el estrés psicológico como el principal detonante de sus crisis.<sup>14</sup> El estrés es altamente prevalente en los pacientes epilépticos, y se asocia a dificultades psicosociales como desordenes emocionales y cognitivos. En ese sentido, el estrés juega un papel clave en el inicio de la depresión y la ansiedad, además ser agravante de ambos trastornos. Cabe destacar, que la depresión mayor y la ansiedad generalizada son las dos comorbilidades más graves en la epilepsia.<sup>1</sup>

En años recientes, el estudio por Miller et al ha sido el primero en declarar la ansiedad como un nuevo factor de riesgo para el deterioro cognoscitivo en pacientes de edad avanzada, de manera independiente de la depresión. En efecto, los resultados de este estudio mostraron que los niveles más altos de ansiedad estaban relacionados con puntuaciones más bajas en la memoria visual.<sup>14</sup> Por otro lado, la ansiedad es prevalente en pacientes con epilepsia

refractaria: «un 19.6 por ciento de los pacientes con epilepsia resistente a drogas mostraron ansiedad».<sup>1</sup>

De las dos comorbilidades psiquiátricas presentes, la depresión es la de mayor importancia e impacto. Aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia sufrirá un episodio depresivo a lo largo de su vida, lo que hace que esta sea la comorbilidad psiquiátrica más frecuente en los pacientes con epilepsia.<sup>21</sup> Consecuentemente, las ideas suicidas son al menos dos veces más altas en pacientes con epilepsia.<sup>1</sup> Además, la depresión ha mostrado ser un factor independiente y estadísticamente significativo para predecir el deterioro neuropsicológico en los pacientes epilépticos. De acuerdo al estudio por Ogunjimi *et al*<sup>13</sup>, la depresión, la gravedad y el tipo de convulsiones, y la etiología estructural se asociaron a la degradación en el perfil intelectual. Sin embargo, en el modelo de regresión, sólo la depresión alcanzó un nivel estadísticamente significativo.<sup>13</sup> Además, durante mucho tiempo se ha descrito un déficit cognoscitivo generalizado, es decir, en todos los dominios, en pacientes epilépticos que sufren o han sufrido un episodio de depresión. El mecanismo por el cual la depresión puede favorecer el detrimento cognoscitivo incluye: la desregulación de las emociones, el proceso inhibitorio y el déficit en la memoria de trabajo, y la incapacidad de utilizar estímulos positivos y gratificantes para regular el estado de ánimo negativo.<sup>13</sup>

El estado neuropsiquiátrico, como factor predictivo, posee utilidad en el pronóstico de la calidad de vida de los pacientes. Existen indicios de que la depresión y la ansiedad podrían manifestarse de manera cualitativamente diferente en los pacientes con epilepsia, lo que ha llevado a algunos investigadores al desarrollo de una serie de instrumentos que miden la calidad de vida en la epilepsia. Estos instrumentos incluyen una serie de ítems específicos que evalúan las características de la epilepsia y las comorbilidades psiquiátricas. Dentro de estos ítems a evaluar podemos encontrar: la gravedad de las convulsiones, el miedo a tenerlas, la pérdida de control sobre la propia vida, la disfunción cognitiva y conductual, las limitaciones sociales y el estigma, el funcionamiento sexual, las restricciones para conducir y los efectos secundarios

de la medicación.<sup>6</sup> Cabe destacar que el paciente epiléptico es un paciente que en muchas ocasiones se ve estigmatizado e incomprendido por la sociedad llegando incluso a afectar sus oportunidades laborales y sociales, lo cual supone un importante peso psicológico.<sup>3,5-6,31</sup>

Por lo tanto, identificar la naturaleza de la depresión y la ansiedad es extremadamente importante para mejorar la calidad de vida de los pacientes epilépticos debido a la relación bidireccional entre la depresión y la epilepsia.<sup>3</sup>

#### IV.3.6. Susceptibilidad neuropsicológica del paciente epiléptico

Algunos pacientes epilépticos muestran una mayor o menor susceptibilidad al detrimento intelectual, como es el caso de los adultos de edad avanzada. Sin embargo, otros factores se relacionan con un mejor pronóstico neuropsicológico a largo plazo y pareciera que estos mismos factores ejercen un efecto protector en los pacientes.

##### IV.3.6.1. Efectos cognitivos de la epilepsia en pacientes de edad avanzada

La incidencia de la epilepsia no provocada aumenta bruscamente después de los 60 años. De la misma manera, los cambios fisiológicos relacionados con la edad que complican la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos antiepilépticos suelen ser evidentes a los 65 años. La incidencia de comorbilidades médicas relevantes, como el ictus, aumenta después de los 55 años aproximadamente.<sup>31</sup>

Dentro de la literatura existen varios estudios que muestran como los pacientes de edad avanzada con epilepsia son de los grupos más afectados a nivel cognitivo.<sup>13-14,16,21</sup> Hallazgos en estudios recientes muestran que las personas mayores con epilepsia son más propensas a la disfunción cognoscitiva y que puede haber una importante relación bidireccional entre la epilepsia y la demencia.<sup>13</sup> Uno de los más significativos de estos estudios es el llevado a cabo por Miller et al, cuyo objetivo era ampliar la información sobre estos pacientes mediante una batería completa de pruebas neuropsicológicas. Sus resultados demostraron que los pacientes de edad avanzada con epilepsia mostraron un peor desempeño en casi todos los dominios, en contraste con aquellos adultos mayores

sin epilepsia. Las tasas de detrimentos cognitivos fueron altas entre este grupo, particularmente para la memoria visual, atención, y funciones ejecutivas.<sup>14</sup>

También hay evidencias de un olvido acelerado a largo plazo en pacientes de edad avanzada con epilepsia temporal. En esta condición, los recuerdos parecen ser codificados normalmente, pero se retienen sólo durante intervalos cortos de tiempo: semanas, días o incluso menos. Otros estudios sugieren que la epilepsia en pacientes de edad avanzada se asocia a falla en el aprendizaje en comparación con pacientes sanos.<sup>21</sup>

Existen varios factores de riesgo únicos para el perfil cognitivo en los adultos mayores con epilepsia. Miller et al describen: «un hallazgo sorprendente de este estudio es que incluso entre los pacientes sin lesiones cerebrales demostradas, el deterioro cognoscitivo seguía siendo bastante prevalente y el rendimiento en todos los ámbitos era peor en comparación con el grupo de control». Es posible que la epilepsia interactúe con el proceso de envejecimiento o con otras condiciones médicas asociadas a la edad (por ejemplo, hipertensión, diabetes) para aumentar el riesgo de afecciones intelectuales.<sup>14,31</sup> Esta explicación es sustentada por otro estudio que documentó la gravedad de las deficiencias cognitivas en un gran grupo de personas mayores con epilepsia focal de nueva aparición. Estos individuos fueron evaluados antes de iniciar el tratamiento con fármacos antiepilépticos. Aproximadamente un tercio había sufrido un infarto cerebral y otro tercio tenía enfermedad cerebrovascular, siendo esta última la etiología no idiopática más común de la epilepsia de nueva aparición en los mayores de 65 años.<sup>31</sup>

Existen otros factores a los que se le atribuye un mayor empeoramiento de las facultades mentales en pacientes de edad avanzada. Dentro de este grupo etario, hay un subgrupo de pacientes ancianos que han padecido la epilepsia desde la infancia o adolescencia. Por lo tanto, estos pacientes representan mejor los efectos de la epilepsia crónica sobre la cognición, ya que se sabe que existe mayor morbilidad neurocognitiva cuando la epilepsia es de larga duración.<sup>31</sup>

Por otro lado, aun a nivel fisiológico, el envejecimiento se asocia a una disminución de la velocidad de procesamiento y de la inteligencia fluida,

probablemente como resultado de cambios neurofisiológicos que incluyen la pérdida de sinapsis y neuronas, reducción en la producción de neurotransmisores, y cambios en las redes neuronales. Además, el envejecimiento suele dar lugar a niveles leves de atrofia cerebral, agrandamiento de los ventrículos, atrofia del hipocampo y deposición de péptido beta-amiloide y ovillos neurofibrilares. La presencia de epilepsia exacerba potencialmente estos cambios.<sup>31</sup>

Tanto el envejecimiento como la epilepsia se asocian con una mayor incidencia de demencia y otros trastornos, los cuales, en conjunto con factores del estilo de vida, pueden causar disfunción cognitiva. En comparación con los controles, los individuos con epilepsia tienen un mayor riesgo de ser diagnosticados con la enfermedad de Alzheimer al menos 1 año después del diagnóstico de epilepsia.<sup>21,31</sup> La causa específica de este riesgo aumentado en pacientes epilépticos aún se desconoce, aunque el estudio llevado a cabo por Witt et al, sugieren que los efectos acumulativos de las convulsiones de larga duración no parecen ser un factor en el desarrollo de la demencia.<sup>8</sup> Por otro lado, la incidencia de placas seniles en la demencia relacionada con la edad fue significativamente mayor en los pacientes con epilepsia.

#### IV.3.6.2. Factores protectores: papel de la reserva cognitiva

Al principio de este documento, se describe el concepto de reserva cognitiva como la capacidad del SNC de tolerar los efectos de una patología cognitiva antes de llegar a manifestar una sintomatología clínica. Investigaciones previas revelan que los factores más influyentes sobre el estado neurocognitivo de los pacientes son aquellos que inciden en la reserva. Algunos de estos factores son: un bajo coeficiente intelectual premórbido, bajo nivel educativo, edad más tardía de inicio de las crisis y una edad más avanzada.<sup>21</sup> El concepto de reserva cognitiva sustenta la teoría del «segundo impacto»: alteraciones o anomalías en el SNC, como una lesión traumática, constituyen un primer golpe el cual reduce la reserva intelectual cerebral. Esta reducción hace que el cerebro sea más vulnerable a la aparición del segundo golpe, que es la epilepsia, y que esto conduzca a un mayor declive en la función cognitiva del paciente ya afectado mentalmente. Además, este segundo golpe puede llevar a una desviación de la trayectoria normal del

detrimento cognitivo con el envejecimiento. Por otro lado, una reserva mental intacta parece mitigar, en cierta medida, los efectos cognitivos de otros factores como la duración de la epilepsia.<sup>21</sup>

Uno de los factores más ligados a la reserva mental es la educación, que es, además, un predictor de gravedad del deterioro cognitivo.<sup>8</sup> La educación constituye el único factor que se correlaciona negativamente con el deterioro cognitivo: a mayor nivel educativo, menor detrimento de las funciones cognitivas. Un nivel educativo superior a secundaria es considerado como un factor protector de las funciones cognitivas de los pacientes epilépticos. Por otro lado, lo contrario también es cierto: un nivel educativo más bajo es un predictor de un peor rendimiento en las evaluaciones mentales.<sup>16</sup> La explicación radica en el hecho de que las personas con un nivel con un alto nivel educativo poseen mayores reservas intelectuales, mayor cantidad de redes neuronales relacionadas con la cognición, y una mayor capacidad para comprender y realizar las pruebas neuropsicológicas.<sup>3,12</sup> Además, pacientes con mayores niveles educativos suelen estar más informados de su enfermedad y ser más disciplinados. Estos pacientes, por lo general, siguen el esquema de tratamiento de forma más estricta, y esto potencia el efecto de la terapia y reduce el deterioro mental en consecuencia.<sup>3</sup>

En el estudio llevado a cabo por Almeida et al, aproximadamente un tercio de la muestra exhibe funciones cognitivas intactas y un deterioro mínimo en comparación con los individuos del grupo control. Estos pacientes eran significativamente más jóvenes, tenían una duración más corta de la enfermedad y niveles educativos más altos, eran en su mayoría mujeres, hacían uso de un solo FAE y tenían epilepsia de etiología desconocida y epilepsia genética.<sup>12</sup> Este dato pone en evidencia el efecto de varios de los factores previamente analizados, en especial la educación como predictor de un mejor desempeño.

Una mejor cognición se entiende generalmente como un marcador de una mayor capacidad de reserva para hacer frente a cualquier condición perjudicial, ya sea transitoria o permanente.<sup>8</sup> Uno de los indicadores más destacados de una mayor reserva mental es el coeficiente intelectual. En efecto una mayor duración de la epilepsia se correlaciona con menores puntuaciones de coeficiente intelectual

y esta misma relación se aplica al nivel educativo: los pacientes con una mayor duración de la epilepsia muestran niveles educativos más reducidos.<sup>5</sup> Otro dato interesante es que, en ocasiones, la activación de áreas cerebrales relacionadas con la cognición puede actuar como factor protector. Si las áreas cerebrales no focales están bajo uso intencional, la activación cognitiva puede dificultar la evolución de las crisis, porque se hace difícil para las convulsiones reclutar las áreas cerebrales que ya están funcionalmente ocupadas. De hecho, las técnicas de control conductual de las crisis se basan en este principio.<sup>8</sup>

Anteriormente también se había comentado que una edad avanzada se correlaciona con un mayor detrimento de las funciones cognitivas.<sup>3,14,21,29,31</sup> Los pacientes de edad avanzada son más propensos a un deterioro evidente en los dominios de la velocidad psicomotora, la memoria y la función ejecutiva. Además, la edad se correlacionó negativamente con puntuación del test de MoCA. Las personas de edad avanzada sufren un deterioro fisiológico en sus funciones cognitivas, lo que sugiere un debilitamiento de la reserva mental a medida que las personas envejecen. Esto se suma a que una edad avanzada en los pacientes epilépticos significa un curso de la enfermedad más prolongado, más medicamentos, más interacciones entre fármacos, mayor comorbilidad, cambios en el metabolismo y mayor susceptibilidad al deterioro cognitivo.<sup>3</sup>

## V. CONCLUSIONES

Tras analizar la literatura disponible en base a los objetivos planteados, se concluye lo siguiente:

1. Los principales factores del deterioro cognitivo en la epilepsia son aquellos que se derivan de la etiología epiléptica, actividad epiléptica, la farmacoterapia antiepiléptica, el estado neuropsiquiátrico, y la susceptibilidad de los pacientes.
2. La mayoría de los pacientes epilépticos muestran algún grado de deterioro cognitivo.
3. El factor precipitante de crisis epilépticas más frecuente es el estrés psicológico.
4. Los factores de mayor impacto neurocognitivo que se derivan de las crisis epilépticas son: la frecuencia de las crisis, tiempo de duración de las crisis, tipo de convulsiones, edad de inicio de las crisis, y la ubicación del foco epiléptico.
5. Los factores más importantes relacionados con el tratamiento antiepiléptico son: el tipo de fármaco antiepiléptico en uso y el número de fármacos empleados.
6. Aun en ausencia de convulsiones, las patologías de base pueden afectar los dominios cognitivos, principalmente la memoria y el aprendizaje.
7. Las descargas interictales, aunque subclínicas, pueden alterar los dominios de atención, memoria, y velocidad de procesamiento, además de limitar por igual las oportunidades laborales de los individuos.
8. Los patrones de oscilación cerebral pueden verse afectados por la actividad epileptiforme y con estos, el dominio de la memoria.
9. Aunque existe controversia al respecto, a mayor frecuencia de las convulsiones, mayor es el deterioro cognitivo.
10. Partiendo del ejemplo del estatus epilepticus en modelos animales, las convulsiones de larga duración o mayor frecuencia suponen un aumento en la tasa metabólica cerebral. Esto produce un aumento de metabolitos, falla energética, apoptosis y disfunción neuronal que genera cambios estructurales en el SNC.
11. Dentro de los mecanismos involucrados en la excitotoxicidad de la epilepsia están: aumento del estrés oxidativo, aumento excesivo del glutamato, elevación excesiva del calcio citoplasmático.

12. Aun no se tiene la suficiente evidencia para determinar si las convulsiones pueden dar al detrimento cognoscitivo independientemente de otros factores como la etiología.
13. Los adultos epilépticos mayores de sesenta años es el grupo que posee peor perfil cognitivo.
14. El fenobarbital constituye el fármaco antiepiléptico de primera generación que posee efectos secundarios más severos sobre la cognición.
15. El topiramato es fármaco antiepiléptico que exhibe mayor cantidad de efectos adversos cognitivos principalmente en los dominios de funciones ejecutivas, atención, memoria, y habilidades lingüísticas.
16. El uso de más de un fármaco antiepiléptico es el factor derivado del tratamiento que se relaciona con el peor perfil y pronóstico cognitivo.
17. Los pacientes en monoterapia antiepiléptica muestran un mejor desempeño intelectual.
18. El topiramato, la carbamazepina, y lamotrigina interfieren con los patrones de activación y desactivación de las estructuras y vías neuronales relacionadas a la fluidez verbal.
19. La eslicarbazepina y el levetiracetam poseen efectos adversos cognitivos mínimos y tienen el potencial para reducir el detrimento cognoscitivo en los pacientes.
20. La depresión es la condición neuropsiquiátrica más asociada a pacientes epilépticos. Se correlaciona fuertemente con el deterioro cognoscitivo producido por las convulsiones y con una mayor cantidad de efectos adversos cognitivos de la farmacoterapia.

## VI. RECOMENDACIONES

Tras analizar la literatura disponible, se ofrecen las siguientes recomendaciones:

1. La evaluación del paciente epiléptico debe acompañarse de pruebas psicométricas destinadas a valorar las funciones intelectuales antes y durante la terapia antiepiléptica para detectar efectos adversos cognitivos.
2. Complementar las consultas neurológicas de los pacientes epilépticos con consultas psiquiátricas a fin de detectar y tratar tempranamente los episodios depresivos y trastornos de ansiedad. De esta manera, se reduce la influencia de las condiciones psiquiátricas en el desempeño intelectual.
3. A la hora de prescribir la farmacoterapia, el médico debe priorizar la calidad de los fármacos antes de adicionar otros a la terapia y determinar que la medicación a utilizar sea la adecuada para el síndrome epiléptico a tratar. Además, el fármaco a utilizar debe ajustarse efectivamente a la edad, sexo, y comorbilidades previas de los pacientes.
4. Optimizar el tratamiento en aquellos pacientes con régimen politerapéutico. Es decir, reducir el número de fármacos empleados a uno siempre que sea posible para prevenir caídas en las funciones intelectuales.
5. Los padres deben insistir, observar, incentivar, y apoyar la educación de los niños, adolescentes, y adultos jóvenes para que estos tengan un mejor perfil cognitivo en la adultez tardía.
6. Los pacientes de edad avanzada que presenten otras condiciones además de la epilepsia, deben llevar adecuadamente el tratamiento de sus comorbilidades en especial si poseen riesgo de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. Además, estos pacientes deben ser evaluados a nivel cognitivo frecuentemente.

## VII. REFERENCIAS

1. Martínez-Díaz JA, Sánchez-Zavaleta V, Mateos-Moreno A, Suárez-Medellín JM, Hernández-Aguilar ME, Aranda-Abreu G. Alteraciones cognitivas en la epilepsia. *Revista eNeurobiología*. 2018; 9(22): 1-11.
2. Holmes G. Cognitive impairment in epilepsy: the role of network abnormalities. *Epileptic Disord*. 2015; 17(2):101-116.
3. Wang L, Chen S, Liu C, Lin W, Huang H. Factors for cognitive impairment in adult epileptic patients. *Brain Behav [Internet]* 2020 [consultado 26 sept 2020]; 10(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1002/brb3.1475>
4. Frias Viltres D, Odoardo Aguilar M, Aguilar M, Cabrera A. Prevalencia de la epilepsia en pacientes menores de 15 años que consumen antiepilépticos en el policlínico Jimmy Hirzel de Bayamo. *Multimed [Internet]* 2021 [consultado 23 Jun 2021]; 25(1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-48182021000100010&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1028-48182021000100010&script=sci_arttext&tlng=en)
5. Lowenstein DH. Seizures and Epilepsy. En: Hauser SL. *Harrison's Clinical Neurology in Clinical Medicine*. 4<sup>th</sup> Ed. San Francisco, California: McGraw-Hill Education; 2017. p. 297-322.
6. Barr W. Neuropsychological Assessment of Patients with Epilepsy. En: Morrison C. 1<sup>ra</sup> ed. New York: Springer; 2015. p. 1-36.
7. Harvey PD. Domains of cognition and their assessment. *Dialogues Clin Neurosci [Internet]*. 2019 [consultado 10 Mayo 2021]; 21(3): 227–237. Disponible en: doi: 10.31887/DCNS.2019.21.3/pharvey
8. Helmstaedter C, Witt J.-A. Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure*. 2017; 49:83–89.
9. Taiby C, Kowalczyk M, Jackson G. Cognitive impairment in epilepsy: the role of reduced network flexibility. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2018; 5(1):29–40.
10. Xiao F, Caciagli L, Wandschneider B, et al. Effects of carbamazepine and lamotrigine on functional magnetic resonance imaging cognitive networks. *Epilepsia*. 2018; 59:1362–1371.

11. Mohan A, Robert A, Mohan A, Lorenzo A, Jones K, Caney M, et al. The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: A Review. *Yale J Biol Med.* 2016; 89:49-57.
12. Almeida Souza G, Giacomino Almeida M, Muniz Vargas L, Ferreira Jacó L. Cognition and Epilepsy: Cognitive screening test. *Dement Neuropsychol.* 2020; 14(2):186-193.
13. Ogunjimi L, Yaria J, Makanjuola A, et al. Cognitive dysfunction in Nigerian women with epilepsy on carbamazepine and levetiracetam monotherapy. *Brain Behav* [Internet] 2021 [Consultado 14 abr 2021]; 11. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/brb3.2038>
14. Miller L, Galioto R, Tremont G, Davis J, Bryant K, Roth J, et al. Cognitive impairment in older adults with epilepsy: Characterization and risk factor analysis. *Epilepsy & Behavior.* 2016; 56:113–117.
15. Figueroa A, Campbell O. La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2015; 32(2):87-101.
16. Helmstaedter C, Witt J.-A. Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure.* 2015; 26:65-68.
17. Organización Mundial de la Salud (OMS). Epilepsia [Internet] 2019. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
18. Landi S, Petrucco L, Sicca F and Ratto GM. Transient Cognitive Impairment in Epilepsy. *Front. Mol. Neurosci.* 2019; 11:458. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2018.00458/full>
19. Fisher R, Cross H, French J, Higurashi N, Hirsch E, Jensen F, Lagae L, et al. Clasificación operacional de los tipos de crisis por la Liga Internacional contra la Epilepsia: Posición de la Comisión para Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia.* 2017; 58(4):522–530.
20. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (CDC). Epilepsy: One of the Nation's Most Common Neurological Conditions [Internet]. 2017 [consultado 23 Jun 2021]; Disponible en: [https://www.cdc.gov/media/pdf/releases/aag-epilepsy-2017\\_508c.pdf](https://www.cdc.gov/media/pdf/releases/aag-epilepsy-2017_508c.pdf)

21. Sen A, Capelli V, Husain M. Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *BRAIN* 2018; 141; 1592–1608.
22. Gomez L, Chang J. Epilepsia del Lóbulo Temporal. *Neuroeje*. 2017; 30(2): 23-30.
23. Conway J, Brinbaum A. Epilepsia. En: Whalen K. *Lippincott's Illustrated Reviews: Farmacología*. 6ta ed. Florida: Walters Kluwer; 2016. 157-170.
24. Sanabria Sanchinel AA, Alvarez Valdez V, de los Angeles Livengood M. Impacto de los fármacos anticonvulsivantes en el desempeño cognitivo. En: Jerez Magaña AA. *Clínicas de Neurociencias III: Cognición en neuropsiquiatría*. 1ª Ed. Guatemala: Humana editors; 2018;221-239.
25. Yaffe K, Liverman C. Introduction. En: Blazer D. *Cognitive Aging: Progress in Understanding and Opportunities for Action*. Institute of Medicine. 1ª ed Washington, DC: The National Academies Press; 2015. p. 17-29.
26. Lenck-Santini PP, Scott R. Mechanisms Responsible for Cognitive Impairment in Epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5:1-15.
27. Buzsáki, György. "Neural oscillation". *Encyclopedia Britannica* [Internet]. 2018 [consultado 26 junio de 2021] Disponible en: <https://www.britannica.com/science/brain-wave-physiology>.
28. Hashemi P, Babaei J, Vazifekhah S. Evaluation of the neuroprotective, anticonvulsant, and cognition-improvement effects of apigenin in temporal lobe epilepsy: Involvement of the mitochondrial apoptotic pathway. *Iran J Basic Med Sci* [internet]. 2019 [consultado 21 jun 2021]; 22(7): 752–758. Disponible en: doi:10.22038/ijbms.2019.33892.8064
29. Mwangala P, Kariuki S, Nyongesa M, Mwangi P, Chongwoo E, Newton C. Cognition, mood and quality-of-life outcomes among low literacy adults living with epilepsy in rural Kenya: A preliminary study. *Epilepsy & Behavior*. 2018; 85:45–51.
30. Voltzenlogel V, Vignal J-P, Hirsch E, Manning L. The influence of seizure frequency on anterograde and remote memory in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2014; 23:792–798.

31. Chapin J, Naugle R. Geriatric Patients with Epilepsy. En: Barr W. Handbook on the Neuropsychology of Epilepsy. 1ra ed. New York: Springer; 2015. p. 63-85.
32. Moser M-B, Rowland D, Moser E. Place Cells, Grid Cells, and Memory. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 7: 1-15.
33. Gomez Viquez L, Chang Segura J, Vargas Howell R. Caso Clínico 1-2018: Epilepsia de ausencias juveniles y deterioro cognitivo: presentación de caso clínico. Rev CI EMed UCR. 2018; 8(1): 1-7.
34. Cadena Sanabria M, Ardila Baez M, Rueda Prada L. Estatus epiléptico y demencia rápidamente progresiva en una mujer de 90 años: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2015; 50(2):97–104.
35. Cheng D, Yan X, Xu K, Zhou X, Cheng Q. The effect of interictal epileptiform discharges on cognitive and academic performance in children with idiopathic epilepsy. BMC Neurology [Internet] 2020 [Consultado 3 Mar 2021]; 20:233. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01807-z>
36. Lorigados L, Morales L, Orozco-Suarez S, et al. Oxidative stress in pharmaco-resistant epilepsy. Biotecnología Aplicada. 2016; 33(2): 2101-2106.
37. Salman E, Qasim, Itzhak Fried, Joshua Jacobs. Phase precession in the human hippocampus and entorhinal cortex. Cell. 2021; 184(12): 3242-3255.
38. Knyazev G, Savostyanov A, Bocharov A, Tamozhnikov S, Saprigyn A. Task-positive and task-negative networks and their relation to depression: EEG beamformer analysis. Behavioural Brain Research. 2016; 306:160-190.
39. Abaira L, Sanabria A, Ortega G, Quintana M, Santamarina E, Salas-Puig J, et al. Cognición social y funciones cognitivas en pacientes con epilepsia tratados con acetato de eslicarbacepina. Rev Neurol. 2018; 66:361-7.
40. Javed A, Cohen B, Detyniecki K, Hirsch LJ, Legge A, Chen B, et al. Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: An extended follow-up. Seizure. 2015; 29:34-40.
41. Cattaneo, A., Cattane, N., Begni, V. et al. The human BDNF gene: peripheral gene expression and protein levels as biomarkers for psychiatric disorders. Transl Psychiatry. 2016; 6: 1-10.

## VIII. ANEXOS

### VIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2019-2021	
Selección del tema	2020	Septiembre
Búsqueda de referencias		Octubre
		Noviembre
		Diciembre
Elaboración del anteproyecto	2021	Enero
		Febrero
		Marzo
		Abril
		Mayo
		Junio
Sometimiento y aprobación		Junio
Redacción del informe		Agosto
Revisión del informe		Septiembre
Encuadernación		Octubre
	Noviembre	
Presentación		Diciembre

## VIII.2. Costos y recursos

VIII.2.1. Humanos				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 sustentante</li> <li>• 2 asesores (metodológico y clínico)</li> <li>• Personal médico calificado</li> </ul>				
VIII.2.2. Equipos y materiales		Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	2 resmas	300.0	600.0	
Papel Mistique	1 resmas	350.0	350.0	
Lápices	1 caja	150.0	150.00	
Borras	2 unidades	35.00	70.00	
Bolígrafos	1 caja	160.0	160.00	
Sacapuntas	1 unidad	35.00	35.00	
Computador				
Presentación:				
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data				
Proyector				
VIII.2.3. Información				
Adquisición de libros				3,390.00
Revistas				
Otros documentos				
Referencias bibliográficas				
VIII.2.4. Económicos*				
Papelería (copias)	578 impresiones	0.5	1011.50	
Encuadernación	6 informes	80.0	400.00	
Transporte publico	2 viajes	35.0	70.00	
Gasolina			4000.0	
Inscripción del Anteproyecto		15,000	15,000	
Presentación del trabajo de Grado		15,000	15,000	
Subtotal			40,236	
Imprevistos 10%			4,023.65	
			Total	\$44,259.65

\*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

VIII.3. Evaluación

Sustentante:

\_\_\_\_\_  
Christopher Hernández Morales

Aseores:

\_\_\_\_\_  
Dr. Rubén Darío Pimentel

\_\_\_\_\_  
Dra. Minelly Rodríguez

Jurado:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Autoridades:

\_\_\_\_\_  
**Dra. Claudia María Scharf**  
**Directora Escuela Medicina**

\_\_\_\_\_  
**Dr. William Duke**  
**Decano Facultad Ciencias de la Salud**

Fecha de presentación: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_