

Medicamentos anticonvulsivantes y cambios cognitivos en epilepsia

Antiepileptic and cognitive changes in epilepsy

Julia H. Suárez

RESUMEN

En este artículo se hace una revisión de la relación entre epilepsia y deterioro cognitivo, al igual que los aspectos relacionados con los medicamentos anticonvulsivantes y su interacción en la memoria, aprendizaje, estado de ánimo, etc.

PALABRAS CLAVE: epilepsia, cognición, anticonvulsivantes (*Acta Neurol Colomb 2007;23:31-38*).

SUMMARY

This paper is a review about the relationship between epilepsy and cognitive impairment as well. Also, the antiepileptic drugs interaction on memory, skills, mood, etc.

KEY WORDS: epilepsy, cognition, anticonvulsants (*Acta Neurol Colomb 2007;23:31-38*).

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los desórdenes primarios más comunes del sistema nervioso central, variando su frecuencia del 1 por ciento en países desarrollados y entre el 1 - 2 por ciento en países en vía de desarrollo.

Se sabe que la epilepsia agrupa un número importante de diferentes entidades clínicas (síndromes), que igual incluye diferentes etiologías. Algo en común para todos los casos, es el hecho de que en los pacientes con epilepsia se presenta una exagerada hiperactividad neuronal con la presencia de descargas eléctricas cerebrales anormales, generadas por un grupo o grupos de neuronas localizadas predominantemente en la corteza cerebral. Un ejemplo de neuronas localizadas fuera de la corteza lo constituyen las heterotopias (1).

En un inicio se llegó a considerar la enfermedad por sí misma como causa de cambios en el estado de ánimo y de deterioro en la esfera

cognoscitiva. Los estudios posteriores centrados en estos dos últimos aspectos no han sido claros en sus resultados.

En los últimos años se viene planteando si estos cambios en el área cognitiva y en el estado ánimo son consecuencia de la misma enfermedad y/o es un aspecto relacionado a efectos secundarios de los medicamentos anticonvulsivantes; los cuales son más evidentes en los extremos de la vida (niños y ancianos).

LA INTELIGENCIA EN EL PACIENTE CON EPILEPSIA

Las conexiones existentes entre los núcleos basales, la corteza prefrontal y las áreas límbicas utilizadas en la cognición, la motivación y la emoción, explicarían porque en el caso de la actividad epileptiforme se alterarían estos procesos cerebrales (cognición/emoción) (1).

De como la descarga epiléptica de punta o de onda aguda o su combinación con actividad lenta

Recibido: 16/01/07. Revisado: 17/01/07. Aceptado: 03/20/07.

Julia Helena Suárez Linares MD. Neuróloga Clínica. Universidad Militar Nueva Granada- Hospital Militar Central.

Correspondencia: juliahsuarez@yahoo.es

determinan o mejor constituyen la expresión de las oscilaciones de potenciales de membrana producidos por una parte por la conductancia intrínseca de las neuronas talámicas y por otra parte por la rica red de conexiones entre los núcleos reticulares del tálamo, otros núcleos talámicos y la corteza cerebral; conexiones estas que producirían en los individuos con epilepsia alteraciones neurológicas cognitivas como dificultad para resolver problemas, déficit en memoria y atención, además de alteraciones en la conducta y la emoción, en el momento que se presentan estas descargas paroxísticas o durante los intervalos interictales es aun desconocido.

En esos casos es como si ocurriera algún tipo de involución como consecuencia de las repetidas crisis epilépticas, independiente de la edad del paciente y la madurez cerebral (2).

A lo largo del tiempo se ha visto como los perfiles cognitivos en epilepsia son tan heterogéneos como los síndromes epilépticos. A su vez se ha visto como en epilepsias crónicas se deteriora la cognición, pudiendo llegar a inducir procesos de reorganización funcional y compensación comportamental en sitios distantes a los focos epileptogénicos.

De ahí los pobres resultados en pruebas de inteligencia, aprendizaje y memoria, resultados que están generalmente asociados a un inicio temprano, una larga duración de la enfermedad y un pobre control de crisis, como sucede en las llamadas encefalopatías epilépticas.

Es realmente complejo y controversial determinar si el deterioro cognitivo depende de un daño cerebral temprano causado por la presencia de crisis epilépticas clínicas o subclínicas no controladas, o si estos cambios son debidos a la interacción entre una lesión inicial precipitante que producen cambios fisiológicos y por tanto patológicos en las habilidades de aprendizaje (adquiridas o no), y que por lo tanto modifican la esfera mental (3).

Seidenberg (3) en un estudio comparo dos grupos de pacientes cuyas diferencias se basaban en el estado de control de crisis y cambios cognitivos secundarios, realizó pruebas neuropsicologicas empleando la prueba de Wais, encontró cambios significativos en los resultados y demostró una disminución en el puntaje de

coeficiente intelectual (IQ) en pacientes con crisis no controladas; pero no pudo determinar cual fue el tiempo realmente necesario de falta de control de crisis para producir cambios importantes en la función intelectual.

Dodril (4) revisó en forma retrospectiva en una serie de estudios longitudinales los efectos de la epilepsia sobre las funciones mentales, basados en evaluaciones que incluían desde aspectos como el coeficiente intelectual (IQ) hasta pruebas de test-retest empleando el test de Wais-R, en periodos de seguimiento desde uno hasta 10 años; encontrando relación entre el numero de crisis, el tipo de crisis y presencia de estado epiléptico, pudiendo establecer la evidencia de disminución en el puntaje de dichas evaluaciones, las cuales fueron realizadas al inicio y al final de los estudio.

Los cambios observados fueron principalmente en la memoria verbal, otro hallazgo fue que los cambios en los resultados de las pruebas de inteligencia, coincidían con cambios en la frecuencia de las crisis. Igualmente la pérdida en habilidades mentales en pacientes con crisis no controladas ocurrió con el tiempo comprometiendo más a los niños que a los adultos.

Un aspecto importante a considerar es que aproximadamente el 30 por ciento de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (epilepsia mesial temporal) son refractarios al tratamiento médico, siendo esta una epilepsia crónica que esta asociada por sí misma a déficit cognitivo en razón del compromiso de la amígdala y el hipocampo que cumplen funciones importantes en el almacenamiento y evocación de la memoria, el aprendizaje, atención y planeamiento, sin comprometer funciones adquiridas a través de la experiencia (5).

Otros aspectos, que afectan son la inteligencia de los pacientes con epilepsia: el área cerebral comprometida (elocuente vs no-elocuente), el hecho de que las crisis epilépticas estén controladas o no, la etiología (idiopática vs sintomática) y las medicaciones, entre otros.

Bourgeois y col sugirieron un deterioro del IQ de 3-10 puntos en pacientes con epilepsia teniendo en cuenta aspectos como epilepsia idiopática vs sintomática, toxicidad por politerapia, edad de aparición de la epilepsia y el hecho de

que en las de origen sintomático hay un déficit preexistente (6).

En cuanto al tipo de crisis no hay estudios conclusivos sobre los efectos de una u otras formas de presentación de las crisis, lo cierto es que la presencia de estatus epiléptico, dependiendo de la duración y la frecuencia con que este se presentan en un mismo paciente (algo frecuente en epilepsia generalizadas sintomáticas como el síndrome de Lennox Gastaut), se asociaría a un importante deterioro cognitivo.

LA INTELIGENCIA EN NIÑOS CON EPILEPSIA

Hay evidencia de que las funciones cognitivas pueden estar ya deterioradas en el inicio de la enfermedad y que la maduración de las funciones cognitivas en los niños es susceptible a la influencia adversa de la epilepsia

La mayoría de los niños con epilepsia tienen una inteligencia normal, sin embargo un significativo número de pacientes sufre un deterioro cognitivo temporal o permanente.

Los factores que afectan la función cognitiva en este tipo de población son múltiples incluyen tipo de crisis, actividad epileptiforme, problemas psicosociales y efectos secundarios de las drogas antiepilépticas (7).

En un estudio comparativo del perfil neuropsicológico de 12 niños con epilepsia idiopática rolándica, 10 niños con epilepsia del lóbulo temporal y 12 niños con epilepsia idiopática generalizada, se evaluó el lenguaje oral, la lectura, la memoria a corto plazo, atención y juicio; mostrando los resultados que los niños con epilepsia del lóbulo temporal tenían significativamente los más bajos puntajes en áreas de lectura y comprensión, determinado por el área comprometida (8); los niños con epilepsia rolándica reportaron déficit cognitivo en memoria, aprendizaje de nuevo material auditivo-verbal, disminución de fluidez verbal y dificultad en comprensión de palabras (9), mientras que los niños con epilepsias benignas como la rolándica tenían inteligencia y lenguaje normal y que solo algunos tenían dificultades específicas en memoria y procesamiento de destrezas fonológicas.

ANTIEPILÉPTICOS CLÁSICOS Y SUS EFECTOS SOBRE LA COGNICIÓN

Los pacientes con epilepsia necesitan tomar uno o más medicamentos anticonvulsivantes por varios años, incluso el tratamiento médico puede ser para toda la vida por lo que es importante prestar atención a los posibles efectos adversos, los cuales pueden presentarse desde el inicio de la medicación o luego de su empleo por varios meses o años. En el caso de los efectos secundarios en el sistema nervioso central y en especial a los que conciernen con la esfera cognitiva es posible que estos puedan darse por supresión en la excitabilidad neuronal o por incremento en la neurotransmisión inhibitoria (10).

Los principales efectos secundarios descritos en la terapia antiepiléptica tradicional o de primera generación son: sedación, somnolencia, lentitud en el pensamiento, distractibilidad, mareo, fatiga, insomnio y depresión entre otros; adicionalmente en los niños se ha reportado agresividad e hiperactividad.

Estos antiepilépticos “tradicionales” o “clásicos” como la fenitoina, el clonazepam, la carbamazepina, el ácido valproico, la primidona y el fenobarbital entre otros, han mostrado efectos adversos tanto en pacientes voluntarios como en estudios de seguimiento, al igual que en pacientes en mono o en politerapia, siendo estos efectos secundarios moderados pero de gran significado clínico.

FENITOINA

La fenitoína tiene múltiples efectos sobre la función neuronal, lo cual explica varios de sus efectos tóxicos; tres de estas funciones son primordiales en este sentido (2) incluyendo: inhibición de los canales sodio dependiente, regulación de la calmodulina y otros sistemas de segundo mensajero y habilidad para regular la liberación de neurotransmisores voltaje dependiente a la sinapsis neuronal.

Otro aspecto de este medicamento es su baja solubilidad en el fluido intestinal lo cual tiene importantes consecuencias dependiendo de la edad y la interacción con otros medicamentos lo cual interfiere en su absorción. Cuando un

paciente inicia monoterapia con fenitoína los niveles aumentan progresivamente llegando a niveles terapéuticos en pocos días.

Se ha descrito como un efecto adverso la “encefalopatía “por fenitoína en pacientes con tratamiento crónico y niveles tóxicos, estos efectos se manifiestan como mareo, confusión, letargia o euforia y ataxia.

A altas dosis hay también efectos secundarios en la esfera cognoscitiva y en el afecto como: hiperactividad, alteraciones del estado emocional y psicosis de agitación.

PRIMIDONA

No es claro el mecanismo de acción de la primidona; aunque este medicamento en general no es considerado un barbitúrico, uno de sus metabolitos activos es el fenobarbital. Existe un segundo metabolito PEMA (fenil etil malonamida) que también contrarresta la actividad epileptógena, que en potencia es similar al fenobarbital en evitar las crisis epilépticas.

Los análisis sugieren que el 24.5 por ciento aproximadamente de la dosis ingerida de primidona es convertida a fenobarbital; la dosis necesaria para alcanzar niveles terapéuticos igual al fenobarbital debe ser cuatro veces más de la dosis ingerida de este último (2).

Aun a bajas dosis al inicio de tratamiento algunos pacientes experimentan debilidad, mareo y somnolencia marcada, en general es un medicamento bien tolerado en forma crónica. Los efectos secundarios descritos para la primidona son similares a los del fenobarbital.

VALPROATO

Esta clasificado en el grupo de los antiepilépticos con efecto sobre el sistema GABA potenciando su respuesta por facilitación en la síntesis e inhibición de su degradación.

Afecta los neurotransmisores excitatorios a través de aminoácidos como aspartato, glutamato y gamahidroxi butírico reduciendo la transmisión.

Los niveles de valproato en LCR son similares a los niveles séricos libres.

Las reacciones adversas idiosincráticas son raras. La encefalopatía por valproato es rara

No se han demostrado efectos cognitivos a corto o largo plazo en monoterapia.

BENZODIACEPINAS

Sirven como moduladores en los receptores GABA. Además de su efecto anticonvulsivante, tienen un gran efecto sedativo.

A diferencia de los otros antiepilépticos usados a largo plazo permiten el desarrollo de tolerancia para algunos efectos neurotóxicos y para su efecto sedativo.

Las benzodiazepinas desarrollan dependencia física con un síndrome de abstinencia; cuando son suspendidas rápidamente se genera actividad epiléptica de rebote.

Los mecanismos responsables de la tolerancia y la dependencia se atribuyen a cambios en los receptores GABA A conduciendo a una baja regulación en las uniones a benzodiazepinas.

Los niños experimentan particularmente más alteraciones en la función cognitiva y estado emocional, los ancianos desarrollan más susceptibilidad clínica presentando hiperactividad, cambios de personalidad, irritabilidad, agresividad y déficit de atención.

Con el lorazepam se han reportado *delirium* y alucinaciones, y con el clobazam agresividad, disforia, síntomas psicóticos, alucinaciones y deterioro de memoria.

FENOBARBITAL

Su mecanismo de acción se basa en el incremento de duración (no en la frecuencia) de la apertura de los canales de ion cloro activados por el GABA, también activa los receptores GABA A en ausencia de GABA.

Como es un barbitúrico en los niños induce hiperactividad pero ejerce un efecto sedante en los adultos.

También se han demostrado independientemente de la dosis, hiperactividad, irritabilidad, síntomas depresivos, problemas de conducta;

los cuales suelen aparecer en las primeras semanas o meses de tratamiento. Puede también incrementar las alteraciones conductuales en pacientes que las padecen.

EFFECTOS COGNITIVOS DE LOS NUEVOS ANTIIEPILÉPTICOS

OXCARBAZEPINA

Es un homólogo de la carbamacepina con un perfil metabólico diferente. Induce la enzima citocromo P450 hepática con efecto menos potente que la carbamacepina.

Los efectos son dosis-dependientes observándose pocos efectos con dosis bajas.

Los principales efectos en niños y adultos incluyen mareo, náuseas, vértigo, sedación, cefalea, ataxia y diplopía.

Se absorbe completamente, siendo metabolizada a 10 MDH (monohidroxi derivado), el 40-45 por ciento se une a proteínas por lo cual no produce inducción enzimática, como si lo hace la carbamacepina. Su nivel pico se obtiene entre 4-6 horas y vida media de 9.3 horas

En pacientes con depuración de creatinina menor a 30 ml/ min pueden tener una reducción de dosis 50 por ciento.

Los estudios de seguimiento en pacientes con monoterapia valorando inteligencia, aprendizaje, memoria, atención, lenguaje verbal, construcción visoespacial; indicaron que no hubo efectos sobre la función cognitiva (memoria o atención) en un periodo de evaluación de cuatro meses a un año, comparando pacientes sanos con epilépticos (10).

TOPIRAMATO

Fue aprobado para su uso en adultos en 1.996 y en niños en 1.999.

Su mecanismo de acción incluye: bloqueo de canales de sodio voltaje dependiente, potenciación no benzodiacepínica, efecto mediado por GABA, antagonismo de la kaitina, receptor subtipo de glutamato e inhibición de la anhidrasa carbónica eritrocitaria.

Ha demostrado ser efectivo en epilepsias parciales crónicas refractarias.

Dentro de los efectos secundarios descritos están somnolencia, vértigo, fatiga, lentitud mental, déficit de atención, problemas de lenguaje y dificultades de memoria lo cual lleva a discontinuarlo (11).

En los estudios con topiramato se ha encontrado relación en la disminución en los puntajes de pruebas cognitivas, en caso de epilepsias refractarias y en politerapia; aun se discute si estos efectos están asociados a la dosis y a su rápida titulación.

Los efectos cognitivos con inicio rápido de 200mg/día mostraron deterioro de la función verbal (fluencia) IQ verbal y aprendizaje verbal.

En un estudio con voluntarios sanos comparando dosis de 200mg - 400mg con duración de titulación de 2-3 semanas se observó: somnolencia, enlentecimiento del lenguaje (fluidez verbal) y psicomotor así como dificultades en la concentración y la memoria relacionadas con el inicio y ajuste rápido de dosis (12).

LAMOTRIGINA

Es un nuevo antiiepiléptico de la clase de la feniltriazina con una baja afinidad por las proteínas. Actúa por disminución en la liberación presináptica de glutamato y del aspartato bloqueando los canales de sodio voltaje-dependientes, con un mecanismo similar a la fenitoína y la carbamacepina.

Fue introducida en 1991 en Europa y 1994 en E.U para el tratamiento de la epilepsia focal y secundariamente generalizada así como en epilepsia primaria generalizada.

En los estudios de paciente con epilepsia no se encontraron cambios cognitivos entre dos y cuatro semanas de seguimiento, por lo cual se piensa que no produce deterioro cognitivo ni del comportamiento (13).

Además está reportado tanto en niños como en adultos que en combinación con otros antiiepilépticos se altera las concentraciones en el plasma, esto incluye: carbamacepina, fenitoína y valproato. En estudios en los cuales fue empleada

como monoterapia se encontraron efectos positivos principalmente sobre la conducta (14).

GABAPENTIN

Su uso fue aprobado en 1.994 como terapia coadyuvante.

Su mecanismo de acción incluye: competencia con aminoácidos endógenos (leucina, isoleucina, valina y fenilalanina), inducción de la síntesis de GABA en el cerebro, modulación de canales de calcio y sodio, inhibición liberación de monoamino neurotransmisores e inducción de la producción de serotonina (15).

Es un análogo GABA pero no interactúa con receptores GABA. Se absorbe por vía oral. Comúnmente se usa como terapia coadyuvante en crisis convulsivas parciales o tónico clónicas generalizadas.

En los estudios de seguimiento de pacientes tanto sanos como epilépticos no ha mostrado cambios cognitivos (16). Con altos niveles se encontró somnolencia, ataxia, nistagmus y fatiga y algunos reportes evidencian mejoría del humor, con disminución de depresión y ansiedad.

La hiperactividad se ha visto en menos del 10 por ciento de los niños con dificultades de comportamiento o retardo mental.

LEVETIRACETAM

No induce la modulación convencional producida por otros anticonvulsivantes, recientes estudios sugieren que el levetiracetam inhibe moderadamente ambos canales de calcio tipo N, potasio y se opone a la acción inhibitoria del zinc sobre el GABA.

Actúa uniéndose a una vesícula proteica en la membrana sináptica identificada como SV2A, la cuál interactúa con la sinaptotagmina, una proteína presináptica, considerada como sensor primario de calcio para la regulación de la exocitosis de calcio dependiente de las vesículas sinápticas (17).

No es de metabolismo hepático. Solo el 24 por ciento de la dosis es metabolizada y esto ocurre por hidrólisis enzimática del grupo acetamida

resultando un metabolito farmacológicamente inactivo.

Se usa como monoterapia o como terapia coadyuvante.

Posee buenas características farmacocinéticas, buena biodisponibilidad, insignificante unión a proteínas, escaso metabolismo hepático; logrando mantener concentraciones séricas con un bajo potencial de interacción con otros medicamentos.

Existen pocos datos acerca de sus efectos sobre la cognición más bien producía efectos sobre el afecto, causando depresión, hostilidad, nerviosismo y labilidad emocional (18).

FELBAMATO

Introducido 15 años después del valproato en 1993, fue el primero de los nuevos antiepilepticos, tuvo un gran impacto, pero algunos de los pacientes a los que se suministró desarrollaron como efecto secundario aplasia medular y falla hepática por lo cual fue descontinuado, se continua usando en forma ocasiona y restringida. No se describieron efectos secundarios con este medicamento (19).

TIAGABINA

Fue aprobado en 1997 como coadyuvante en crisis parciales en adultos su estructura es similar al vigabatrin. Es un derivado del acido nipecotico (20), Su mecanismo de acción incluye: inhibición en forma selectiva la recaptación del GABA dentro de las neuronas y la glía y no tiene efecto sobre los canales de sodio o calcio.

Es metabolizado en el hígado por oxidación en el citocromo P 450.

Existen muy pocos artículos publicados demostrando que produce déficit cognitivo o de conducta (21). Los efectos secundarios descritos incluyen vértigo, somnolencia, temblor, letargia, depresión, afasia y dolor abdominal.

VIGABATRIN

Es estructuralmente un análogo del GABA. Fue el primer anticonvulsivante “diseñado”, para

producir un mecanismo de acción específico (22).

Sus mecanismos de acción son: unión en forma irreversible a la enzima GABA-transaminasa (GAB-T) la cual degrada el GABA y causa por ello un aumento en los niveles cerebrales de GABA.

Es ampliamente soluble en agua por tanto se absorbe rápidamente por vía oral.

Sus niveles séricos no son relevantes para predecir su eficacia una vez de que la droga se ha ligado en forma irreversible a la GABA-T.

En los adultos se usa para el control de crisis parciales complejas pero ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de crisis en el Lennox Gastaut, espasmos infantiles y esclerosis tuberosa.

Los efectos cognitivos en aprendizaje son mínimos como sin efectos sobre la calidad de vida de los pacientes (10).

RUFINAMIDA

Antiepiléptico de nueva generación se encuentra en estudio fase III.

Su mecanismo de acción se basa en que limita la frecuencia de los potenciales de acción neuronal dependientes de sodio.

En un estudio multicéntrico, randomizado, placebo controlado (23), se evaluaron los efectos cognitivos en 213 pacientes con epilepsia no controlada sin deterioro cognitivo previo o enfermedad psiquiátrica asociada, las dosis de rufinamida variaron entre 200 mg/día, 400mg/día, 800 mg/día y 1.600 mg/día incluido como tratamiento coadyuvante (tenían de 1 a 3 antiepilépticos) con seguimiento por 12 semanas sin mostrar efectos adversos sobre cognición con ninguna de las dosis mencionadas, sin embargo en los grupos con 200mg/día y 400mg/día la interpretación de los resultados estuvo limitada por que no hubo reducción en la frecuencia de las crisis.

CONCLUSIONES

Los niños y los ancianos son la población más susceptible a los efectos secundarios cognitivos de las medicaciones antiepilépticas.

En los niños esta susceptibilidad es debida a los efectos producidos tanto por la naturaleza de la crisis epilépticas como por efectos de los antiepilépticos durante el neurodesarrollo, alterando *per se* la maduración de las funciones cognitivas (24).

En pacientes ancianos los efectos cognitivos por neurotoxicidad se aumentan por razones farmacocinéticas y farmacodinámicas, la deficiente información en la dosificación, la polifarmacia y las comorbilidades.

En conjunto la edad, la etiología, las áreas topográficas comprometidas, los mecanismos patogénicos, contribuyen a la presencia de efectos negativos sobre la cognición en pacientes con epilepsia; pero a su vez son inductores de reorganización y compensación fisiológica como resultado en muchos casos de un adecuado tratamiento medico o quirúrgico; logrando una compensación funcional que induce una reorganización o reactivación de funciones previamente suprimidas por influencia, de las áreas epileptogénicas.

La evolución en las pruebas neuropsicológicas aplicadas en epilepsia ha sido útil en la búsqueda de los predictores de cambios neuropsicologicos en pacientes con epilepsia, y a su vez de los efectos secundarios de los medicamentos, a dosis terapéuticas o en sobredosis ya sea sobre la esfera cognoscitiva. Estas pruebas han sido igualmente importantes en la detección de efectos secundarios de los anticonvulsivantes. La limitación los diferentes estudios radican en su corto periodo de seguimiento y en la aparición de múltiples variables que muchas veces sesgan la interpretación de los resultados. Dentro de estas variables se encuentran el tipo de crisis y el síndrome epiléptico, la edad a la cual aparecieron las crisis, el tiempo de evolución de la enfermedad, uso de politerapia, la patología cerebral previa o relacionada a la epilepsia, control de crisis, cambio de medicamentos, etc.

La evolución en el tratamiento antiepiléptico y el uso racional de los medicamentos, los cuales requieren ser tomados por varios años o durante toda la vida, deben estar encaminados a desarrollar estrategias dependientes de su mecanismo de acción (25). Es importante el conocimiento de los efectos que se experimentan a corto y largo plazo, con el fin de lograr un

tratamiento efectivo idealmente sin alteración alguna en las funciones cognoscitivas de los pacientes.

La biología genética y molecular permitirá identificar en un futuro cuáles genes son causales de las anormalidades en los canales iónicos y cuales son los responsables de la susceptibilidad idiosincrásica de cada individuo para así aplicar un tratamiento adecuado y más promisorio (26).

REFERENCIAS

1. Engel J, Taylor DC. Neurobiology of behaviour disorder. In: Engel J, Pedley T. *Epilepsy a Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott Raven press; 1997:2045-2052
2. Johnston M. Neurotransmitters and epilepsy. In: Wyllie E. *The Treatment of epilepsy: principles and practice*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993: 111-125.
3. Seidenberg M, O'Leary D, Berent S, Boll T. Changes in Seizure Frequency and Test-Retest Scores on the Wechsler Adult Intelligence Scale. *Epilepsia* 1981, 22; 75-83
4. Dodrill CB. Neuropsychological effects of seizures, *Epilepsy & Behavior* 2004; S21-S24
5. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. Chronic Epilepsy and Cognition: A Longitudinal Study in Temporal Lobe Epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54:425-432
6. Bourgeois BDF, Prensky AL, Palkes HS, Talent BK, Buxsh SG. Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol* 1983; 14: 438-44
7. Bourgeois BDF. Determining the effects of antiepileptic drugs on cognitive function in pediatric patients with epilepsy. *J Child Neurol* 2004; Suppl 1: S15-24
8. Besug FMC. Reading abilities on cognitive functions of children with epilepsy: influence of epileptic syndromes. *Brain Dev* 2006; 28: 122-30
9. Lindgren S, Kihlgren M, Melin L, et al. Development of cognitive functions in children with rolandic epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: 903-10
10. Ortinski P, Kimford MD. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2003; S60-65
11. Glauser TA. Topiramate. *Epilepsia* 1999; 40: S71-S80.
12. Salinsky MC, Storzbach D, Spencer DC, Oken BS, Landry T, Dodrill CB. Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64:792-798
12. Werz MA, Schoenberg MR, Meador KJ, Loring DW, Ray PG. Subjective preference for lamotrigine or topiramate in healthy volunteers: relationship to cognitive and behaviour functioning. *Epilepsy & Behavior* 2006; 8: 181-191
13. Lamotrigine for generalized seizures associated with Lennox-gastaut syndrome *NEJM* 1997; 337: 1807-1812
14. Aldenkamp A, De Krom M, Reijs R. Newer Antiepileptic drugs and cognitive issues. *Epilepsia* 2003; 44: 21-29.
15. Morris GL. Gabapentin. *Epilepsia* 1999; 40: S63-S70.
16. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *PANS* 2004; 101(26):9861-66.
17. Cramer JA, Van Hamme K et al. Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4: 118-123.
18. French SJ, Fought E, et al. Practice advisory: that use of felbamato in treatment of patients with intractable epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 803-808.
19. Reijs R, Aldenkamp AP, De Krom M. Mood effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2004; 5: S66-S76.
20. Honny A, Litzinger MJ. Tiagabine add-on treatment improves neurobehavioral and epilepsy-related symptoms in pediatric seizures patients. *Epilepsia* 1997;38: S208.
21. Livingston J, Beaumont D, et al. Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children. *Br J. Clin Pharmacol* 1989; 27:1095-1125.
22. Aldenkamp AP, Alpherts WC. The effect of the new antiepileptic drug rufinamide on cognitive functions. *Epilepsia* 2006; 47(7): 1153-1159.
23. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet* 2004;3(11): 663-672.
24. Kalviainen R. Cognitive effects of GABAergic antiepileptics drugs. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1997;103: 51-59.
25. Willmore LJ, Ueda Y. Molecular biology on genetics of epilepsy. *Acta Med Okayama* 2002; 56(2): 57-58.