

Implicaciones Neuropsicológicas de la Epilepsia Pediátrica en el Ámbito Educativo

M^a de la Concepción Fournier del Castillo

Unidad de Neuropsicología Clínica y Programa de Cirugía de la Epilepsia, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. Madrid, España.

Borja Esteso Orduña

Unidad de Neuropsicología Clínica y Unidad de daño Cerebral Adquirido, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. Madrid, España.

Silvia Cámara Barrio

Unidad de Neuropsicología Clínica, Programa de Cirugía de la Epilepsia y Unidad de daño Cerebral Adquirido, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid. Madrid, España.

Correspondencia: Dra. Fournier del Castillo. Unidad de Neuropsicología Clínica. Hospital Universitario Infantil Niño Jesús. Avenida Menéndez Pelayo, 65. Madrid-28009. España. Correo electrónico: concepcion.fournier@salud.madrid.org

Resumen

La epilepsia es una compleja enfermedad cerebral con efectos en el neurodesarrollo, cognición, conducta, calidad de vida y desempeño académico de los niños. Las crisis son la característica distintiva del diagnóstico clínico de epilepsia, pero las alteraciones cognitivas y conductuales con las que puede cursar no son sólo efectos secundarios, forman parte de esta enfermedad. En el desarrollo de problemas académicos en la infancia contribuyen distintos factores en relación con el proceso epiléptico: la edad de aparición de las crisis, duración de la enfermedad, anomalías interictales en el EEG en vigilia y en sueño o los fármacos antiepilépticos empleados en el control de las crisis. Tempranas complicaciones en el neurodesarrollo, el impacto emocional del diagnóstico, las consecuencias sociales de las crisis o causas genéticas también pueden determinar dificultades de aprendizaje, que pueden observarse antes del diagnóstico de la epilepsia y su tratamiento. Un manejo efectivo de la epilepsia requiere no sólo tratar las crisis, sino aquellos factores, como los efectos secundarios adversos de la medicación o las alteraciones cognitivas, conductuales o emocionales, que puedan afectar a la calidad de vida de las personas que la padecen y en la infancia determinar dificultades en el ámbito educativo. En el presente trabajo se revisan las comorbilidades cognitivas y conductuales que pueden afectar el rendimiento académico de los niños con epilepsia y las alteraciones neuropsicológicas de síndromes epilépticos frecuentes, con el objetivo de mejorar su detección y promover un abordaje rehabilitador precoz.

Palabras clave: Epilepsia pediátrica, neuropsicología de la epilepsia, comorbilidad cognitiva en epilepsia, comorbilidad conductual en epilepsia, rendimiento académico en epilepsia, dificultades de aprendizaje en epilepsia.

Neuropsychological Implications of Pediatric Epilepsy in the School Environment

Abstract

Epilepsy is a complex brain disease with effects on the neurodevelopment, cognition, behavior, quality of life and academic performance of children. Seizures are the hallmark of the clinical diagnosis of epilepsy, but the cognitive and behavioral implications involved in the epilepsy are not only a side effect, but also part of the disease. Different factors contribute to the development of academic problems in childhood in relation to the epileptic process: age of onset of the seizures, duration of the disease, interictal abnormalities in the EEG during wakefulness and sleep, or the antiepileptic drugs used to control the seizures. Early complications in neurodevelopment, emotional impact of the diagnosis, social consequences of the seizures or genetic causes can also determine learning disabilities, which can be observed even before the diagnosis and the treatment. An effective management of the epilepsy requires not only treating the seizures, but also those factors, such as adverse side effects of medication, or cognitive, behavioral or emotional alterations, that may affect the quality of life of the people who suffer from it, and during childhood it can determine the difficulties in educational context. The present work reviews the

cognitive and behavioral comorbidities that can affect the academic performance of children with epilepsy, as well as the neuropsychological alterations of frequent epileptic syndromes, with the aim of improving their detection and promoting an early rehabilitative approach.

Keywords: Pediatric epilepsy, neuropsychology of epilepsy, cognitive comorbidity in epilepsy, behavioral comorbidity in epilepsy, academic performance in epilepsy, learning difficulties in epilepsy.

Introducción

La epilepsia es el trastorno neurológico más común en población pediátrica y una compleja enfermedad cerebral con impacto en el neurodesarrollo, cognición, conducta y calidad de vida de aquellos que la padecen. Aunque las crisis son la característica distintiva del diagnóstico clínico de epilepsia, en la última década se ha reemplazado el enfoque de que las alteraciones cognitivas y conductuales son un efecto secundario de la epilepsia, para entenderse como comorbilidades sustentadas por los mismos mecanismos, como manifestaciones de una patología de redes neurales (Berg, 2011), lo que favorece la incorporación de la Neuropsicología a la práctica clínica, permitiendo un cuidado más holístico del paciente epiléptico (Wilson y Baxendale, 2014).

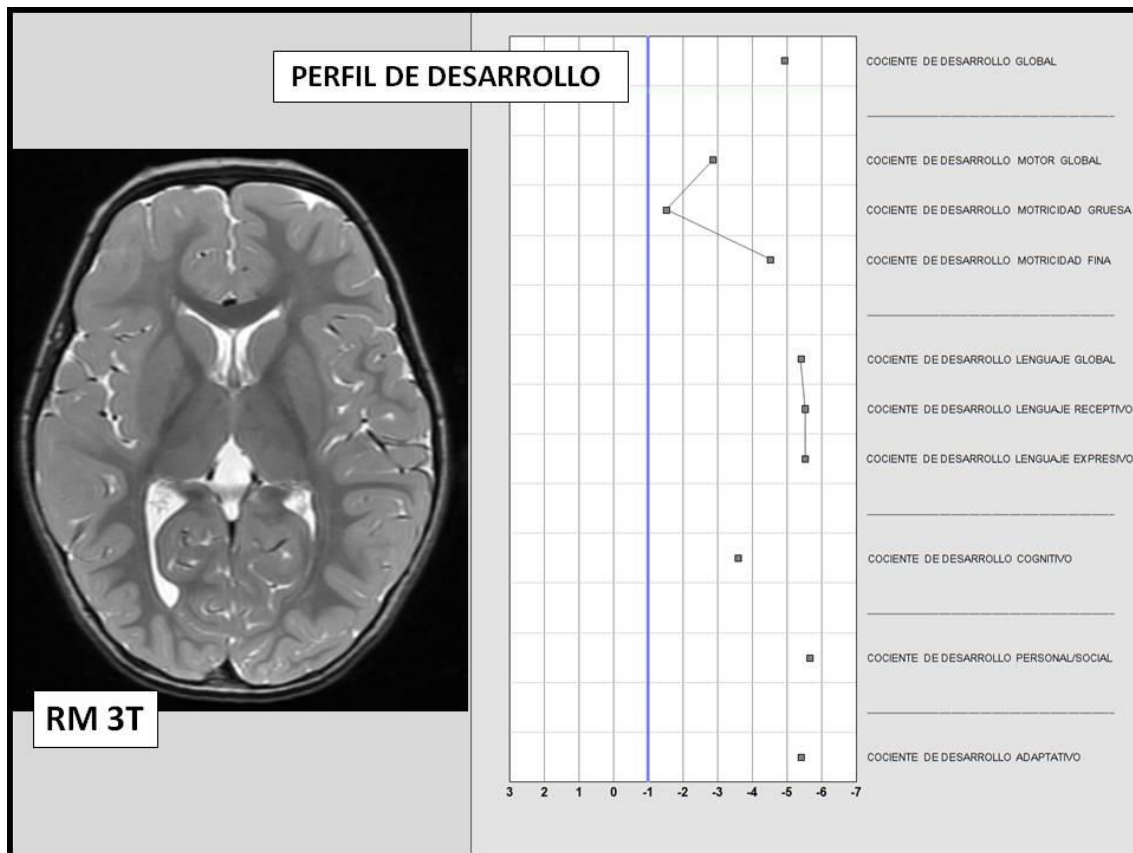
Hay una considerable variación inter-individual en el impacto que tiene la epilepsia (ver Figuras 1 y 2). En algunos niños tiene un curso autolimitado, en otros, sin embargo, las alteraciones cognitivas,

conductuales y emocionales pueden persistir después de que las crisis se hayan controlado. El manejo efectivo de la epilepsia requiere no sólo tratar las crisis, sino atender aquellos factores que puedan afectar a la calidad de vida de los pacientes (Mula y Cock, 2015). La investigación de los

fenotipos cognitivos y conductuales que caracterizan los síndromes epilépticos puede favorecer el desarrollo de intervenciones rehabilitadoras y educativas que mejoren el pronóstico evolutivo de niños y adolescentes (Fournier, 2019a).

Figura 1

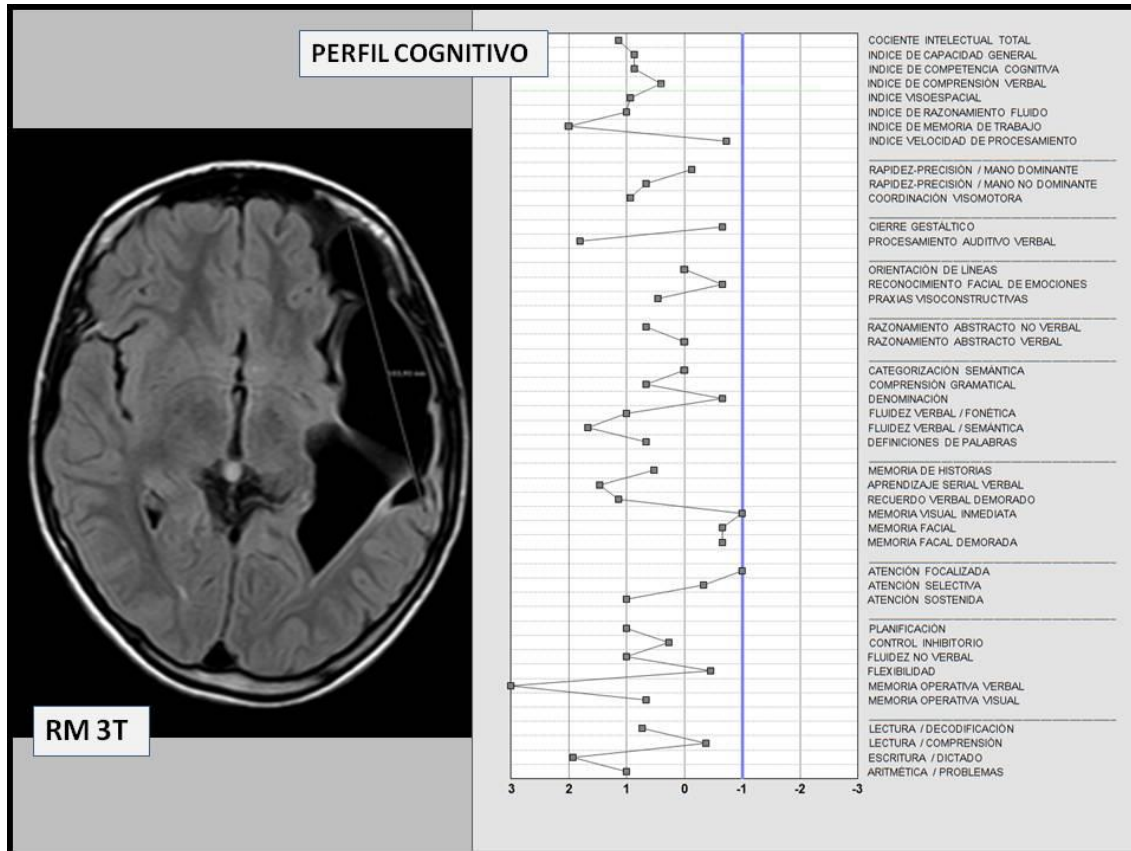
Variación Inter-individual en el Impacto que Tiene la Epilepsia (Caso 1)



Nota. Muestra los resultados de una evaluación neuropsicológica en un niño de 2 años con una extensa malformación del desarrollo cortical en hemisferio derecho en la resonancia magnética craneal de 3 teslas (RM 3T) y un trazado de encefalopatía epiléptica en el EEG, con inicio de las crisis a los 13 días de vida. En el perfil de desarrollo, expresado en puntuaciones Z, se observa un grave retraso generalizado que abarca todos los dominios de funcionamiento, a nivel psicopatológico cumple criterios para el diagnóstico de un trastorno del espectro del autismo. Es un ejemplo del elevado coste cognitivo y conductual que una malformación y una epilepsia catastrófica de inicio precoz pueden provocar.

Figura 2

Variación Inter-individual en el Impacto que Tiene la Epilepsia (Caso 2)



Nota. Se muestran los resultados de una evaluación neuropsicológica en un adolescente de 15 años con un gran quiste porencefálico fronto-témporo-parietal izquierdo en la RM 3T y epilepsia del lóbulo temporal secundaria, con crisis de inicio a los 9 años. El perfil cognitivo está expresado en puntuaciones Z, los déficits son las puntuaciones inferiores a $Z=-1$, a la derecha de la línea vertical azul, como puede verse a pesar de la lesión y la epilepsia, el perfil cognitivo no muestra déficits, tampoco presenta ninguna alteración ejecutiva ni psicopatológica, su rendimiento escolar siempre ha sido bueno. Es un ejemplo de la plasticidad del cerebro en la infancia.

En la actualidad la Neuropsicología Clínica está integrada en el cuidado de pacientes con epilepsia refractaria dentro de programas de cirugía de la epilepsia, pero a pesar de las recomendaciones de la Liga Internacional contra la Epilepsia (Wilson et al., 2015) y de su demostrada utilidad para analizar el impacto de las crisis, su etiología y sus tratamientos, proporcionando información del funcionamiento cerebral y,

por tanto, mejorar el cuidado de los pacientes, aún no está suficientemente incorporada a la atención de pacientes pediátricos con epilepsia (Cámara y Fournier, 2019a).

Dificultades académicas en epilepsia pediátrica

Las dificultades académicas son una conocida complicación de las epilepsias en

la infancia; no sólo se producen en epilepsias graves o refractarias a los tratamientos, sino en niños con epilepsias no complicadas, con inteligencias en rango medio y dentro de una enseñanza normalizada, particularmente en matemáticas y lectura (Jackson et al., 2013; Puka et al., 2015). No hay acuerdo sobre la historia natural de los problemas académicos en epilepsia infantil, algunos trabajos han sugerido que no son evidentes en el momento del diagnóstico y que empeoran con el tiempo (Dunn et al., 2010; McNelis et al., 2007), mientras que en otros las dificultades en el rendimiento académico ya están presentes en el momento del diagnóstico y antes del inicio del tratamiento con fármacos antiepilépticos (Almane et al., 2015; Oostrom et al., 2003). Estos últimos trabajos sugieren que no sólo las crisis o los fármacos antiepilépticos (FAES) pueden contribuir al desarrollo de problemas académicos, y que deben considerarse factores relativos al proceso epileptógeno, como son las anomalías interictales, complicaciones del neurodesarrollo tempranas no reconocidas, causas genéticas y/o ambientales (Eom et al., 2014).

Factores familiares también pueden contribuir a las dificultades académicas (Almane et al., 2018; Wo et al., 2017). Una parentalidad negativa con métodos de disciplina duros e inconsistentes, puede desalentar a un niño a aprender (Oostrom et al., 2003), la salud mental de los progenitores también puede afectar, la ansiedad o depresión de los padres puede llevar a un niño a aislarse, esas mismas alteraciones psicopatológicas en los niños también pueden hacer los aprendizajes más difíciles, al igual que mantener actitudes negativas hacia la enfermedad; por el

contrario la participación de la familia para promover un crecimiento emocional puede promover mejores ejecuciones académicas.

Impacto cognitivo conductual de variables relativas a las crisis

En epilepsia infantil, las alteraciones neuropsicológicas más graves se asocian con aparición precoz (ver Figura 3) y elevada frecuencia de crisis, abundantes anomalías en el EEG, falta de control farmacológico, politerapia y diagnóstico sindrómico de epilepsias generalizadas sintomáticas (Fastenau et al., 2009).

La edad en la que se inicia la epilepsia es un factor de riesgo en el desarrollo de comorbilidades cognitivas y conductuales. Los niños que presentan **epilepsia con inicio precoz**, antes de los 3 años, experimentan con mayor frecuencia comorbilidad con alteraciones cognitivas y conductuales (Berg et al., 2008), son más prevalentes en niños en los que, además, las crisis son muy frecuentes (Berg et al., 2017) y no se controlan con tratamiento farmacológico (Wirrell et al., 2012). La menor edad de aparición de las crisis se ha relacionado con peores resultados en el rendimiento en tareas de lecto-escritura (Dunn et al., 2010) y aritmética (Reilly et al., 2014a).

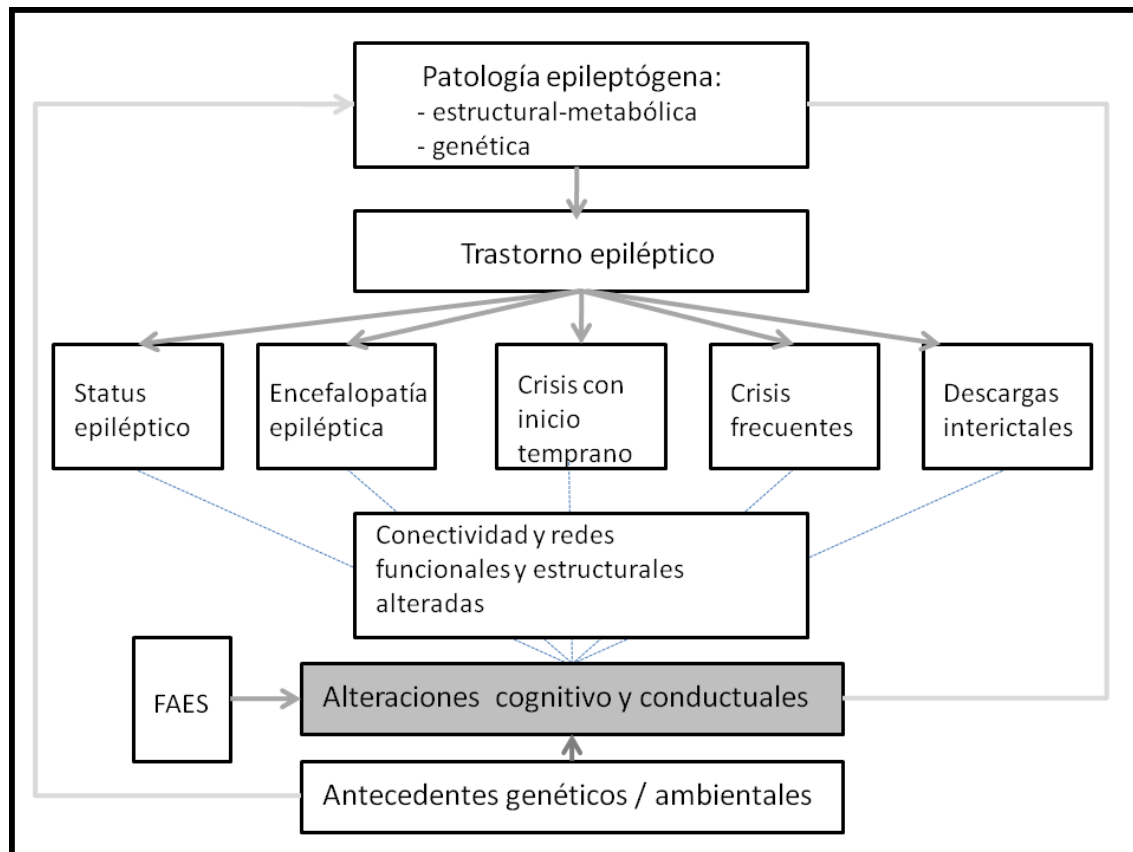
En algunas epilepsias, las crisis y/o la frecuente actividad epileptiforme interictal puede exacerbar la disfunción cognitiva, más allá de lo que puede esperarse por la etiología de la epilepsia. Un concepto que se ha denominado **encefalopatía epiléptica** reconoce que en los niños con epilepsia precoz, la comorbilidad de neurodesarrollo puede ser atribuida tanto a la etiología de base como al efecto de la actividad epiléptica incontrolada (Scheffer et al., 2017); epilepsias como el síndrome de

Dravet debido a mutaciones SCN1A, son un ejemplo (Symonds et al., 2019). Las encefalopatías epilépticas, frecuentemente se asocian a regresión o estancamiento en

el desarrollo cognitivo y reducción de la interacción social, con aparición de rasgos de los trastornos del espectro autista.

Figura 3

Factores que Determinan las Alteraciones Cognitivas y Conductuales en la Epilepsia Pediátrica (Adaptado de Braun, 2017)



Una **mayor frecuencia de crisis**, así como la duración de la epilepsia, afectan las ejecuciones académicas de los niños con epilepsia por su impacto sobre el nivel intelectual (Reilly et al., 2014b). Crisis persistentes mal controladas se asocian con alteraciones cognitivas (Doddrill, 2004; Elger et al., 2004). El deterioro en medidas de rendimiento académico se observa con

mayor frecuencia en pacientes en los que no se consigue control de crisis, sin embargo, en epilepsias refractarias hay poca evidencia de que evolutivamente los pacientes mejoren en lectura, ortografía o aritmética, aunque se consiga un control de crisis (Puka y Smith, 2016a). El estatus de crisis, es decir, la presencia de crisis en el momento de las evaluaciones a largo plazo

predice medidas intelectuales, calidad de vida (Puka et al., 2015), problemas de conducta (Puka y Smith, 2016b), síntomas afectivos (Tavares et al., 2015), habilidades lingüísticas (Puka y Smith, 2016c), así como el rendimiento académico (Danguedan y Smith, 2017).

El caso más extremo de gravedad de las crisis es el **estatus epiléptico convulsivo** que constituye una emergencia médica; es el resultado del fracaso de los mecanismos responsables del inicio o la terminación de la crisis, lo que conlleva convulsiones anormalmente prolongadas y graves consecuencias neuropsicológicas asociadas a daño o muerte neuronal. Aunque puede presentarse sin historia de crisis previa, es más frecuente en epilepsias sintomáticas, incluso en niños con un desarrollo normal previo es frecuente el desarrollo posterior de problemas cognitivos y conductuales, contrariamente a estudios previos, la etiología no parece ser un determinante previo del pronóstico de neurodesarrollo (Jafarpour et al., 2018).

La **actividad epiléptica interictal** puede tener impacto en la actividad cognitiva y sus consecuencias en el cerebro en desarrollo difieren de eventos paroxísticos similares que ocurren en los circuitos estables del cerebro adulto (Holmes, 2014). Una persistente actividad epiléptica interictal focal puede provocar un efecto de inhibición remota en áreas cerebrales distantes pero conectadas con el foco epiléptico (Shamshiri et al., 2017), así como alterar los procesos de consolidación de los aprendizajes dependientes del sueño (Guo et al., 2018). La elevada frecuencia de anomalías epileptiformes interictales en el EEG se asocia con una mayor incidencia de problemas atencionales en los niños (Kim et al., 2014). En epilepsias refractarias

infantiles, la resiliencia de las redes cerebrales a las descargas epileptiformes interictales se asocia con una mayor conectividad de la red de reposo, y su vulnerabilidad, a peores resultados cognitivos (Ibrahim et al., 2014).

Impacto cognitivo y conductual de los fármacos antiepilépticos

El tratamiento de la epilepsia se basa fundamentalmente en el uso de fármacos, otros tratamientos como la dieta cetogénica, neuromodulación o cirugía de la epilepsia son mucho menos frecuentes, y en estos casos los fármacos antiepilépticos (FAES) se usan de forma coadyuvante. Los FAES disminuyen la excitabilidad de las membranas, incrementan la inhibición postsináptica o alteran la sincronización de las redes neurales para disminuir la excesiva excitabilidad asociada con el desarrollo de crisis. De forma general, la disminución de la excitabilidad neuronal provoca, como efecto secundario, un decremento de la rapidez del procesamiento y de la capacidad atencional (Cámara y Fournier, 2019b). En los niños las comorbilidades del neurodesarrollo pueden ser tan incapacitantes como las crisis, por lo que es importante el conocimiento de los efectos adversos cognitivos y conductuales que pueden asociarse a los FAES (Moavero et al., 2017). Hay que recordar, sin embargo, que los FAES pueden conseguir un control de crisis que logra tener como resultado un mejor funcionamiento cognitivo. No debe olvidarse nunca, cuando se informa a los padres de sus efectos adversos, que su impacto puede ser menor en comparación con el deterioro potencial si se agravan las crisis al interrumpir un tratamiento prescrito. En la Tabla 1 se presenta un resumen de

los efectos cognitivos adversos de los FAES.

Tabla 1

Resumen de los Efectos Adversos de los FAES en la Cognición

Efectos de los FAES en cognición

- Los efectos de los FAES en monoterapia son relativamente leves
 - Algunos niños y adolescentes pueden presentar alteraciones cognitivas clínicamente significativas, incluso en monoterapia
 - La politerapia y altas dosis de FAES/elevados niveles en sangre aumentan el riesgo de alteraciones cognitivas
 - Las alteraciones más frecuentes se observan:
 - Atención y vigilancia
 - Velocidad de procesamiento
 - Algunos fármacos como el topiramato y la zonisamida pueden provocar alteraciones de lenguaje y memoria, comprometiendo el rendimiento académico
-

El uso de FAES requiere un riguroso equilibrio entre riesgo y beneficio para conseguir el mejor control de las crisis, con el menor número de efectos secundarios adversos cognitivos y conductuales (García-Peñas et al., 2014), que los padres refieren como un problema relevante (Hamiwka Y Wirrell, 2009). La politerapia, la administración de FAES con el mismo mecanismo de acción, la dosis y la titulación, pueden afectar al desarrollo de problemas cognitivos y conductuales que, en ocasiones pueden producir un deterioro mayor que las propias crisis, aunque reversible (Fournier et al., 2015). Efectos cognitivos adversos intolerables se han encontrado en pacientes con niveles intelectuales normales, en niños con discapacidad intelectual pueden ser más difíciles de detectar (Moavero et al., 2017).

La mayoría de los nuevos FAES son aprobados inicialmente en adultos, por lo

que los datos en niños, en términos de eficacia y seguridad, son frecuentemente escasos. Pueden consultarse distintas revisiones que recogen los hallazgos de los efectos cognitivos y conductuales de los FAES en población pediátrica (García-Peñas et al., 2014; Moavero et al., 2017; Málaga et al., 2019), y que se muestran resumidos la Tabla 2.

Los **fármacos de primera generación** son los que presentan mayores efectos cognitivos y/o conductuales adversos. El fenobarbital se asocia con un deterioro del nivel intelectual que mejora tras su interrupción, pero que puede seguir afectando la eficacia de nuevos aprendizajes años después. Con el uso continuado de fenitoína también se han descrito deterioro cognitivo evolutivo. Como efectos adversos de la carbamazepina se ha descrito un ligero enlentecimiento cognitivo dependiente de dosis. El valproato

sódico se ha asociado con frecuencia a e impulsividad.
clínica de déficit de atención, hiperactividad

Tabla 2

Efectos de los Nuevos FAES sobre la Conducta y la Cognición (Adaptado de Moavero et al., 2017)

Cognición	Atención	Agresividad	Estado ánimo	Sin estudios
Vigabatrina +	Lamotrigina +	Lamotrigina +	Lamotrigina +	Felbamato
Lamotrigina +	Levetiracetam +	Rufinamida +	Rufinamida +	Gabapentina
Levetiracetam +	Oxcarbazepina +	Topiramato -	Topiramato -	Estiripentol
Oxcarbazepina +	Rufinamida +	Levetiracetam -	Levetiracetam -	Tiagabina
Rufinamida +	Lacosmida +	Zonisamida -	Zonisamida -	Pregabalina
Lacosamida +	Perampanel +	Perampanel -	Perampanel -	Tetigabina
Perampanel +	Topiramato -			Brivatacetam
Topiramato -	Zonisamida -			Cannabidiol
Zonisamida -				
Eslicarbazepina +				

Nota. "+": >2 estudios que muestran efectos positivos; "-": >2 estudios que muestran efectos negativos.

De los **fármacos de segunda generación**, el clobazam puede producir deterioro del funcionamiento atencional y mnésico, así como efectos adversos conductuales paradójicos como inquietud e impulsividad. El uso de vigabatrina se ha asociado con problemas de conducta en relación con la dosis y rapidez de su introducción. La oxcarbazepina no parece asociarse a déficits cognitivos, tampoco se refieren efectos cognitivos adversos con lamotrigina, por el contrario, se ha informado de mejorías en concentración y vigilancia en niños y adolescentes, si bien puede provocar problemas de conducta en niños con discapacidad intelectual. Un alto porcentaje de niños y adolescentes (> 20%) en tratamiento con topiramato muestran efectos cognitivos adversos, los más frecuentes incluyen problemas

atencionales, mnésicos, de fluidez verbal, baja rapidez de procesamiento y anomia. En la infancia el uso de zonisamida puede producir un importante deterioro en atención y fluidez verbal, también se asocia con problemas de lenguaje y memoria. El levetiracetam no muestra efectos cognitivos adversos, pero pueden asociarse a problemas de conducta como irritabilidad.

De los **fármacos de tercera generación**, la eslicarbazepina y la lacosamida parecen tener un perfil cognitivo seguro; el perampanel no muestra efectos cognitivos adversos pero su uso se ha asociado con ansiedad, depresión e ideación suicida, de forma más frecuente en adolescentes y asociado a altas dosis. De otros nuevos fármacos, como brivaracetam o cannabidiol, no se dispone de estudios en niños que

analicen su impacto en la función cognitiva o conductual.

Impacto cognitivo conductual de las alteraciones del sueño

El sueño juega un papel importante en el rendimiento cognitivo óptimo, una alteración crónica del sueño en el periodo de maduración cerebral puede tener efectos adversos para el aprendizaje y desarrollo (Rubboli et al., 2019). Una anómala arquitectura del sueño y patrones de sueño alterados se asocian con dificultades cognitivas, alterando procesos atencionales y vigilancia (Cámara y Fournier, 2019b). Aproximadamente, un 20% de los pacientes presenta crisis únicamente durante el sueño (Schmitt, 2015), provocando despertares tempranos o alertamientos que alteran la estructura del sueño, incluso cuando las crisis son relativamente breves.

La investigación actual sobre el sueño reconoce el impacto esencial de las ondas lentas en sueño, tanto en la regulación homeostásica como en los procesos de plasticidad cerebral implicados en el aprendizaje y la memoria, que fortalecen las sinapsis de los procesos de potenciación a largo plazo acumulados antes del sueño (Tononi y Cirelli, 2006). En la temprana infancia hay una elevada potenciación sináptica debido a los intensivos cambios plásticos que se producen. La homeostasis incrementa las ondas lentas también de forma regional en tareas relacionadas con la localización, la actividad de regiones específicas durante la vigilia tiende a producir un incremento de las ondas lentas en sueño en esa región (Halász et al., 2019).

Las alteraciones en el sueño con frecuencia pueden provocar o exacerbar dificultades cognitivas, problemas emocionales y

conductuales (Beattie et al., 2016). Distintos factores contribuyen a la alteración de sueño en pacientes con epilepsia, un sueño insuficiente, pobre higiene de sueño, efectos de las crisis y del tratamiento con FAES. En la infancia, las dificultades en el sueño parecen tener una relación recíproca con diferentes problemas conductuales y emocionales durante el día, incluyendo déficit de atención, ansiedad, depresión y conductas oposicionistas (Shanahan et al., 2014).

Comorbilidades cognitivas y conductuales frecuentes que pueden afectar el rendimiento académico

En torno a la mitad de los niños con epilepsia reciben algún tipo de soporte educativo (Berg et al., 2005). Las comorbilidades cognitivas y conductuales con las que cursa la epilepsia son frecuentemente infradiagnosticadas y de forma consecuente infratratadas (Reilly et al., 2014b), incrementar la conciencia de su importancia y manejarlas precozmente es esencial para maximizar el potencial educativo de los niños con epilepsia.

- **Discapacidad intelectual**

Los niños y adolescentes con epilepsia pueden mostrar alteraciones cognitivas que varían en gravedad, un nivel intelectual en el rango de la discapacidad intelectual (cociente intelectual [CI] inferior a 70) se encuentra entre el 21-40% pacientes pediátricos (Berg et al., 2008; Reilly et al., 2014b). Es probable que algunas de las dificultades escolares y educativas que los niños con epilepsia experimentan se deban a su asociación con una alteración cognitiva global (Reilly et al., 2014a, Sillanpää, 2004). En poblaciones pediátricas con un nivel intelectual en el rango de la normalidad, la epilepsia se asocia a un CI más bajo que el

de los niños sin epilepsia (Berl et al., 2015). Sólo un 74% de los niños con epilepsia tiene un CI igual o superior a 80, frente al 90% de la población general; una temprana aparición de las crisis, epilepsias estructural-metabólicas y encefalopatías epilépticas se asocian con menores niveles intelectuales (Berg et al., 2008).

- Dificultades de aprendizaje

Así como los niños con epilepsia presentan déficits cognitivos globales, también tienen un riesgo mayor de presentar bajos rendimientos académicos, un 48% de los niños con epilepsia pueden cumplir criterios para el diagnóstico de dificultades específicas de aprendizaje (Fastenau et al., 2008). Las dificultades se pueden presentar en todos los dominios de la ejecución académica, no hay un claro patrón con respecto a los tipos de dificultades que pueden experimentar los niños con epilepsia (Reilly y Fenton, 2013). La frecuencia con la que los niños con epilepsia presentan dificultades académicas, incluso con un CI en torno al promedio, es mayor comparando con niños sin patología o con otras enfermedades crónicas no neurológicas o con sus hermanos (Almane et al., 2018).

Las dificultades académicas pueden presentarse como un rendimiento más bajo y discrepante del nivel intelectual o como una baja ejecución, por debajo de la media, en una o varias áreas académicas particulares (Reily y Neville, 2011). Dificultades en matemáticas y comprensión lectora son más acusadas que en lectura oral y ortografía (Reilly et al., 2014a). Independientemente del nivel intelectual, bajas puntuaciones en tareas de rendimiento académico se asocian con edad de inicio de la epilepsia temprana, las dificultades de comprensión lectora se han

relacionado con una memoria de trabajo auditiva deficitaria y, por último, las dificultades en lectura de palabras y ortografía con el absentismo escolar de los niños con epilepsia (Reilly et al., 2014a). Una reciente revisión (Wo et al., 2017) muestra que la mayoría de los estudios revisados, informan de bajos rendimientos académicos más que de rendimientos discrepantes en aritmética, lectura oral, comprensión lectora y escritura.

- Alteraciones cognitivas específicas

La presencia de déficits cognitivos en áreas concretas como lenguaje, memoria, atención o funciones ejecutivas puede estar relacionada con dificultades académicas, pero aún es muy escasa la investigación al respecto, a pesar de que la identificación de los factores que pueden contribuir a tales dificultades ayudaría al desarrollo de programas educativos individualizados (Dunn et al., 2010).

Aún no se conoce bien como una epilepsia de inicio en la infancia afecta a las redes funcionales del **lenguaje** (Fournier, 2019b). La red perisilviana es el sistema funcional del habla, lectura, escritura y memoria de trabajo, y está estrechamente interconectada con el tálamo, debido a sus delicadas funciones al servicio de la comunicación humana, es altamente vulnerable a errores de desarrollo. Las epilepsias focales de inicio en la infancia afectan de forma preferente al desarrollo de la vía ventral, el fallo en la activación de esta vía durante tareas de lenguaje predice una pobre habilidad lingüística (Croft et al., 2014). La forma más dramática de alteración del lenguaje en epilepsia infantil es el síndrome de Landau-Kleffner, conocido tradicionalmente como afasia epiléptica adquirida. Es una variante clínica o subtipo de la encefalopatía epiléptica con

estatus epiléptico en sueño lento cuya característica diferencial es una afasia progresiva que se presenta inicialmente como una agnosia auditivo-verbal, las alteraciones en la comprensión del lenguaje preceden al desarrollo de alteraciones en el lenguaje expresivo (Riccio et al., 2017).

En epilepsia, la **memoria** episódica se ve más frecuentemente afectada por el efecto de las crisis epilépticas que la semántica, ambas dificultades se hacen más evidentes cuando los niños avanzan en edad y también por el efecto acumulativo de las crisis (Gascoigne et al., 2019). Alteraciones en procesos mnésicos de aprendizaje y recuerdo se han puesto en evidencia, tanto en niños con epilepsias del lóbulo temporal como frontal, si bien en niños con epilepsia del lóbulo temporal correlacionan con su nivel intelectual y en epilepsia de lóbulo frontal con el funcionamiento ejecutivo (Esteso et al., *en prensa*). En niños con epilepsia generalizada idiopática también se han descrito alteraciones de memoria; la actividad epiléptica generalizada puede afectar al almacenamiento y recuperación de los recuerdos (Gascoigne et al., 2015). Se ha propuesto que una edad precoz en el comienzo de las crisis y mayor frecuencia de estas podrían ser los principales factores que determinen las alteraciones en memoria asociadas a la epilepsia (Menlove y Reilly, 2015).

Los **procesos atencionales y el funcionamiento ejecutivo** son muy vulnerables al impacto de crisis tempranas que frecuentemente tienden a la generalización, provocando la disfunción de redes estructurales extensas que aún no han desarrollado su organización funcional (Tan et al., 2016). En los niños con epilepsias focales, los problemas atencionales pueden ser mayores ante

tareas complejas o que requieran mayor velocidad de procesamiento, por lo que en el entorno académico serán más evidentes evolutivamente (Berl et al., 2015). La epilepsia ausencias infantil también suele cursar con problemas atencionales, los cuales se han relacionado con una disminución de la conectividad funcional de la corteza frontal medial (Qiu et al., 2016). Las dificultades en funciones ejecutivas, especialmente para el control inhibitorio, pueden aparecer en el contexto de epilepsias bien controladas y con un nivel intelectual normal. La epilepsia mioclónica juvenil, la epilepsia benigna rolándica y la epilepsia ausencias infantiles pueden cursar con las dificultades citadas y permanecer estables hasta la adolescencia (Triplett et al., 2014). Los déficits de memoria operativa son comunes en epilepsia (Fastenau et al., 2004) y también se han asociado con dificultades de aprendizaje (Alloway & Alloway, 2010, De Weerd et al., 2013). La presencia de crisis durante seguimientos a largo plazo de niños con epilepsia se asocia con un declive en el índice intelectual de memoria de trabajo (Puka et al., 2015), no se registran mejorías significativas en memoria de trabajo en pacientes libres crisis, sin embargo, sus puntuaciones son mejores que en pacientes sin control de crisis. Cuando la memoria de trabajo se ve alterada por crisis persistentes, se ven afectadas habilidades académicas de lectura, ortografía y aritmética, es decir, la memoria de trabajo es una importante variable mediadora en el funcionamiento académico de niños epilépticos (Danguécan y Smith, 2017).

- **Alteraciones psicopatológicas**

Entre un 35 y un 50% de los niños con epilepsia presentan alteraciones psicopatológicas, la mayor comorbilidad se

observa en aquellos en los que la epilepsia se asocia a discapacidad intelectual o en epilepsia refractarias al tratamiento farmacológico (Sillanpää et al., 2016).

El **trastorno por déficit de atención e hiperactividad** (TDAH) es una comorbilidad frecuente que afecta a los niños con epilepsia y que puede presentarse antes de la aparición de las crisis. La prevalencia del TDAH en estudios poblacionales se ha establecido en un 30-40% de los niños con epilepsia (Chou et al., 2013; Cohen et al., 2013), con más frecuencia el tipo inatento (Aaberg et al., 2016; Brikell et al., 2018), sugiriéndose que tanto factores genéticos como ambientales contribuyen a esa comorbilidad (Brikell et al., 2018). A pesar de que su ocurrencia conjunta aumenta la frecuencia de un bajo rendimiento académico (Kwong et al., 2016), el TDAH es frecuentemente infradiagnosticado, atribuyéndose los problemas atencionales a la epilepsia en sí misma o a los efectos de los FAES (Auvin et al., 2018). Como factores de riesgo, distintos estudios han registrado una elevada prevalencia de TDAH en epilepsias complicadas que cursan con graves trastornos de aprendizaje, problemas de lenguaje (Davies et al., 2003), discapacidad intelectual (Reilly et al., 2017) y un pobre control de las crisis (Sherman et al., 2007). Otros factores de riesgo como una temprana aparición de las crisis, tipos específicos de crisis (con excepción de la epilepsia- ausencias infantil) o cambios en el EEG interictal (Auvin et al., 2018), no se han mostrado concluyentes. Pero no debe olvidarse que incluso en las epilepsias infantiles con un buen control de crisis, puede establecerse un diagnóstico de TDAH que pueden condicionar la calidad de vida del niño y su familia (Ramsey et al.,

2016).

La Comisión Pediátrica de la Liga Internacional contra la Epilepsia (Auvin et al., 2018) recomienda que el cribado de TDAH en epilepsia debe ser realizado en todos los niños en los que, la epilepsia se inicia al comienzo de la etapa escolar o en el momento del diagnóstico si son mayores de 6 años, y debe ser repetido anualmente. El déficit de atención debería ser reevaluado después de cambios de FAES y no debería realizarse el cribado hasta 48 horas después de una crisis con estado postictal. La evaluación no debería basarse exclusivamente en cuestionarios o pruebas computarizadas breves como los test de ejecución continua; en estos últimos, la baja velocidad de procesamiento de los niños con epilepsia puede interferir con la ejecución y confundirse con un problema de atención primario (Berl et al., 2015)

La atención del TDAH en epilepsia requiere una combinación de tratamientos, las dificultades ejecutivas pueden abordarse con programas de entrenamiento en habilidades de planificación (MacAllister et al., 2014), junto con asesoramiento a los padres en el manejo de contingencias (Pelham y Fabiano, 2008), así como con apoyos educativos e intervenciones en el aula (Veenman et al., 2017). El uso de fármacos como el metilfenidato o la atomoxetina, no han mostrado exacerbación de las crisis que impida su recomendación (Ravi e Ickowicz; 2016).

La epilepsia y el autismo pueden coexistir, los niños con **trastorno del espectro del autismo** (TEA) tienen epilepsia con mayor frecuencia que niños sin trastornos del neurodesarrollo, por otro lado, hay una incrementada frecuencia de niños con epilepsia que presentan rasgos del espectro

autista o sintomatología que permite su diagnóstico (Besag, 2017). Esta co-ocurrencia probablemente se deba a factores subyacentes que influyen en ambos procesos de enfermedad, su relación continúa siendo debatida. Tanto anomalías genéticas como cromosómicas, condiciones metabólicas o factores ambientales (i.e., la rubéola materna durante el embarazo, el daño cerebral por ictericia neonatal), se han reconocido como predisponentes a ambos: epilepsia y autismo (Besag, 2017). Varias vías biológicas parecen estar implicadas en ambos procesos de la enfermedad, entre ellas la regulación de la transcripción de genes, el crecimiento celular, la función del canal sináptico y el mantenimiento de la estructura sináptica (Lee et al., 2015). De la frecuente asociación de las encefalopatías del desarrollo, incluida la discapacidad intelectual y el trastorno del espectro autista, con la epilepsia infantil, ha surgido el término "encefalopatía epiléptica y del desarrollo" para investigar e identificar las variantes genéticas asociadas con ambas (Specchio y Curatolo, 2021).

En estudios poblacionales, la mediana de la prevalencia general del autismo en epilepsia es del 9%, con un rango en distintos estudios entre 4-60% (Lucmanji et al., 2019). La variabilidad en las cifras se asocia a los criterios para el diagnóstico de TEA, el empleo de criterios actuales DSM-5 (American Psychiatry Association, 2014) eleva las cifras. Sin embargo, la literatura sugiere que los grupos con mayor riesgo de autismo comórbido son los niños con epilepsia fármaco-resistente de inicio temprano, especialmente el síndrome de West (Bitton et al., 2015). No debe sorprender que un síndrome epiléptico que curse con una marcada pérdida de

habilidades se asocie también con autismo, lo que establece la necesidad de identificar precozmente a los pacientes epilépticos con riesgo de TEA para podrían beneficiarse así de una intervención temprana para mejorar potencialmente su evolución a largo plazo (Bitton et al., 2015).

El tratamiento de niños con epilepsia y TEA requiere de un abordaje similar al que ocurre cuando se presentan individualmente, pero con ciertas reservas. El manejo debe incluir que la causa de la epilepsia se investigue adecuadamente, es especialmente importante asegurarse de que los rasgos autistas no sean resultados de una encefalopatía epiléptica con estatus epiléptico en sueño lento o de frecuentes descargas EEG, que pueden ser tratadas (Besag, 2017).

Una significativa proporción de niños y adolescentes pueden experimentar **problemas afectivos y de ansiedad**, comparados con niños sanos, aunque en una proporción menor que en otras enfermedades crónicas, entre un 15 y un 36% de niños con epilepsia presentan sintomatología ansiosa, el diagnóstico de un trastorno depresivo puede hacerse en el 8 al 35% de los casos (Dunn et al., 2016). La presencia de ansiedad y/o depresión complica el manejo de la epilepsia. Son muchos los factores que pueden contribuir a la aparición de esta sintomatología, el curso de la epilepsia como cualquier enfermedad crónica puede hacer que los niños y adolescentes desarrollen un sentido de pérdida de control e incertidumbre acerca de su pronóstico, pueden sufrir aislamiento por sus iguales y rechazo por el estigma social que todavía acompaña a la epilepsia, también pueden estar sometidos a conductas sobreprotectoras por parte de los padres que impiden el desarrollo de

adecuadas habilidades de afrontamiento y, por último, no puede olvidarse que síntomas de ansiedad y depresión pueden ser efectos secundarios adversos de los FAES, sobre todo en politerapia (Plevin y Smith, 2019). En la mayoría de los estudios al respecto, no se ha encontrado relación entre el síndrome epiléptico que se trate de una epilepsia focal o generalizada, o en función de la lateralización del foco epiléptico o la patología de base, salvo con la excepción de la epilepsia del lóbulo temporal de niños y adolescentes con epilepsia refractarias a FAES y candidatos a cirugía de la epilepsia (Barry et al., 2008).

Los síntomas afectivos y de ansiedad en los niños con epilepsia no tienen las características típicas de estas alteraciones psicopatológicas en adultos, aunque si son similares a las que muestran en general los niños; irritabilidad y agresión son manifestaciones de ansiedad y depresión en la infancia (Plevin y Smith, 2019). El diagnóstico es más difícil en los casos en los que la epilepsia va acompañada de discapacidad intelectual.

La epilepsia se asocia con un riesgo significativamente mayor de desarrollar un trastorno depresivo durante la adolescencia, lo que subraya la importancia de la identificación temprana y el manejo adecuado de una depresión comórbida en el adolescente. La relación entre la epilepsia y la depresión es compleja y potencialmente bidireccional, algunos autores han planteado una fisiopatología subyacente común (Coppola et al., 2019). La falta de un diagnóstico y tratamiento precoz de una depresión en el adolescente puede tener implicaciones muy negativas, como el riesgo de ideación o comportamiento suicida. El primer paso que debe considerarse para el tratamiento del

trastorno depresivo en adolescentes con epilepsia es considerar las posibles causas reversibles de la ansiedad y la depresión (como su asociación con un nuevo FAES o el control de las crisis). Hay que prestar mucha atención a la educación del niño/adolescente y su familia, tratando de mejorar los conocimientos sobre la epilepsia, así como de disminuir el estrés de los padres y mejorar el sentido de competencia del niño (Coppola et al., 2019).

Alteraciones neuropsicológicas en poblaciones específicas

- Encefalopatías epilépticas

El concepto de "encefalopatía epiléptica" ha sido elaborado progresivamente por la Liga Internacional contra la Epilepsia. Se define como un proceso de deterioro neurológico provocado por la propia actividad epiléptica y, por tanto, potencialmente reversible con un tratamiento exitoso, aunque de forma variable. La actividad epiléptica que interfiere con la neurogénesis, la sinaptogénesis y la organización de la red normal, así como la activación de la neuroinflamación, se encuentran entre los posibles mecanismos fisiopatológicos que conducen al compromiso neurológico (Kalser y Cross, 2018).

El **síndrome de West** se caracteriza por la presencia de una tríada de síntomas: espasmos infantiles, trazado electroencefalográfico de hipsarritmia y un estancamiento del desarrollo psicomotor, su pronóstico es pobre, aunque el desarrollo inicial de los niños pueda ser normal. En la mayoría de los casos su inicio se produce entre los 3 y 7 meses, es rara su aparición con posterioridad a los 18 meses; en el 90% de los casos se inicia en el primer año de vida (Pavone et al., 2014). El principal factor pronóstico en el síndrome de West es

la etiología, los niños con epilepsias sintomáticas tienen peor pronóstico que aquellos en los que la causa de la epilepsia es desconocida. Otros factores que predicen una evolución más favorable son: la normalidad del desarrollo al inicio de las crisis, una respuesta rápida al tratamiento, la ausencia de crisis focales o espasmos atípicos, un debut de la epilepsia posterior a los 4 meses y la falta de hallazgos asimétricos en el EEG (Riikonen, 2010). El síndrome de West es uno de los síndromes epilépticos más comúnmente asociados con trastornos del espectro del autismo, entre un 9 y un 35 % de los pacientes cumplen criterios para su diagnóstico, una etiología sintomática, anomalías frontales o temporales, descargas epileptiformes persistentes (especialmente en el lóbulo temporal) y una lenta respuesta al tratamiento son factores de riesgo (Bitton et al., 2015). Hay un elevado porcentaje de niños con síndrome de West y autismo en el complejo esclerosis tuberosa, asociado también a la presencia de túberos temporales (Pavone et al., 2014). Estudios de seguimiento informan que sólo un 8% de los niños se ajustan a una escolarización completamente normalizada, el 62% precisan apoyos académicos significativos y el 30% presentan una discapacidad grave con necesidad de apoyo y supervisión constantes (Güveli et al., 2015). Los déficits cognitivos que presentan estos niños se han relacionado con anomalías en la conectividad cerebral. Estudios recientes en niños con síndrome de West de distintas etiologías (Wang et al., 2017) informan de una marcada reducción de la conectividad funcional de las zonas posteriores con otras regiones anteriores y mediales en el seno de la red neural por defecto.

El **síndrome de Dravet** o epilepsia

micoclónica severa de la infancia es un síndrome epiléptico de origen genético con crisis refractarias que se inician en el primer año de vida, retraso en el desarrollo y discapacidad que se observa tras las crisis, los déficits cognitivos persisten hasta la edad adulta (Scheffer et al., 2017). La fisiopatología del síndrome de Dravet continúa investigándose; se debate en qué medida son las crisis no controladas o la canalopatía subyacente las responsables de los déficits. El retraso en el desarrollo se hace más evidente a lo largo del segundo año de vida, a partir del cual se observan alteraciones de conducta, con irritabilidad y agresividad, con un impacto negativo en la adaptación familiar y escolar y en la calidad de vida. No se observa regresión en el desarrollo, como puede verse en el síndrome de West, sino una lenta evolución que determina evolutivamente, al final de la etapa preescolar, una discapacidad intelectual con un rango del CI entre 30 y 69 (Olivieri et al., 2016). La mayoría de los factores relativos a las crisis no correlacionan con el nivel intelectual, pero la presencia conjunta de crisis focales y mioclónicas, la temprana aparición de crisis y crisis de ausencia frecuentes, se asocian con peor pronóstico cognitivo; a diferencia de otras encefalopatías epilépticas, los niños con síndrome de Dravet no presentan rasgos del espectro del autismo (Ragona, 2011). A pesar de lo anteriormente descrito, el síndrome de Dravet puede presentarse con formas más leves de la enfermedad y un desarrollo próximo a la normalidad (cuadros borderline), sin tanta afectación cognitiva. Los niños con síndrome de Dravet presentan un desarrollo del lenguaje receptivo relativamente preservado, frente a dificultades en habilidades visoespaciales y alteraciones en la producción del habla con

dificultades articulatorias que preceden al deterioro generalizado que se observa evolutivamente; para explicarlos, se ha sugerido que existe una debilidad de las vías dorsales cerebrales con relativa preservación de vías ventrales (Battaglia et al., 2016).

El **síndrome de Doose** o epilepsia con crisis mioclónico atónicas es un síndrome electroclínico de la infancia temprana caracterizado por múltiples tipos de crisis (crisis de caída, mioclónicas, mioclónico-atónicas y crisis generalizadas tónico-clónicas) con inicio entre los seis meses y los seis años de vida. El 43% de los niños presentan una mala evolución, como marcadores clínicos se incluyen la presencia de crisis tónicas, crisis focales, estatus epiléptico no convulsivo y edad de inicio temprana (Caraballo et al., 2013). El pronóstico a largo plazo es variable, con casos en los que las crisis cesan y los niños presentan un desarrollo cognitivo normal, entre un 33 y un 44% presentan una discapacidad intelectual usualmente ligera; en algunos casos, junto con la discapacidad intelectual, se observan hiperactividad y conductas agresivas, y en un 17%, rasgos del espectro autista (Caraballo et al., 2013). En otros pacientes hay una evolución hacia una epilepsia refractaria con discapacidad intelectual asociada. El porcentaje de niños con discapacidad intelectual varía en distintas series entre un 30 y un 50% de los casos (Trivisano et al., 2011).

El **síndrome de Lennox-Gastaut** es una encefalopatía epiléptica asociada con crisis refractarias y discapacidad intelectual, que puede ser de grave a profunda. Entre el 20 y el 60% de los niños muestran un retraso en el desarrollo como presentación inicial, seguido por un estancamiento en el que las crisis se hacen más frecuentes

(Arzimanoglou et al., 2009). A los 5 años del debut, entre el 75-90% de los pacientes han desarrollado una discapacidad intelectual (Camfield, 2011) que está presente en el 95% de los adultos con este síndrome (Kim et al., 2015). Su etiología es muy variada (trastornos genéticos, enfermedades neurocutáneas, encefalopatías tras daño hipóxico-isquémico, malformaciones del desarrollo cortical, etc.), una etiología desconocida (Kim et al., 2015) y un inicio menos precoz (Goldsmith et al., 2000) se asocian con mejor pronóstico, por el contrario, un deterioro cognitivo más grave se ha asociado con la presencia de estatus epilépticos no convulsivos (Arzimanoglou et al., 2009). Problemas de conducta como la hipoquinesia con habilidad alterada para persistir en tareas, rasgos del espectro del autismo y características psicóticas, son frecuentes, mientras que en el otro extremo se han descrito hiperactividad y conductas agresivas; evolutivamente persisten conductas perseverativas, lentitud y apatía (Kieffer-Renaux et al., 2001). Los problemas de conducta y la discapacidad intelectual conllevan la necesidad de una educación especial. Los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut presentan una elevada excitabilidad cortical que puede interferir con los mecanismos de desarrollo normales, estudios recientes han mostrado actividad anómala en redes atencionales y en la red neural por defecto (Warren et al., 2019).

- Encefalopatía epiléptica con estatus epiléptico en sueño lento

La encefalopatía epiléptica con estatus epiléptico en sueño lento (ESES) es una condición epiléptica poco frecuente, auto-limitada y dependiente de la edad. Aparece al final de la etapa preescolar o durante los

primeros años escolares, las crisis con las que puede cursar son heterogéneas y presenta un patrón EEG típico que se caracteriza por una actividad epiléptica continua o subcontinua durante el sueño no REM que puede extenderse durante meses o años. Su diagnóstico requiere además la presencia de una variable regresión neuropsicológica, con decremento del CI y alteraciones de conducta que ocurren en conjunción con la aparición del patrón EEG en sueño anómalo (Rubboli et al., 2019). La regresión cognitiva puede ser global o más selectiva, hay una estrecha relación entre localización cortical de las descargas y la función alterada (Tassinari et al., 2009). Las alteraciones de conducta pueden incluir el desarrollo de rasgos autistas o estados psicóticos, se han descrito déficit en el funcionamiento atencional, impulsividad, desinhibición, dificultades para monitorizar y regular el comportamiento, respuestas afectivas disminuidas o escasamente moduladas, apatía, pobre juicio social, inadecuado control de impulsos, autoconciencia alterada y pobres habilidades interpersonales, las alteraciones ejecutivas se expresan de forma variable en niños con ESES y han sido referidas como síndrome frontal epiléptico adquirido (Fournier et al., 2014).

La actividad epileptiforme durante el sueño obstruye las oscilaciones lentas, privando a las sinapsis del cerebro dormido de un “refrigerio” para el día siguiente (Halász et al., 2019). Tassinari denomina síndrome de Penelope a este proceso en el que se desaprende durante el sueño lo aprendido durante el día (Tassinari et al., 2009). El grado de deterioro cognitivo depende de la extensión del periodo patológico en el que el sueño contiene abundante actividad epiléptica interictal, usualmente no hay

déficits residuales si el periodo de descargas es menor de 13 meses, la pérdida cognitiva se produce típicamente si el periodo excede los 18 meses (Kramer et al., 2009), al menos el 50% de los pacientes van a presentar secuelas cognitivas permanentes (Loddenkemper et al., 2011), a pesar del pronóstico favorable de la epilepsia. Los predictores de un pronóstico más favorable incluyen en CI más alto al diagnóstico inicial, la rápida resolución del ESES, una mayor edad de aparición y una etiología genética o desconocida, mientras que una etiología estructural se asocia con peor pronóstico. Sin embargo, la gravedad y duración de la regresión inicial son los factores de riesgo más importantes para el mantenimiento de las alteraciones cognitivas a largo plazo (Arzimanoglou y Cross, 2019; Van Bogaert, 2013).

La naturaleza de las descargas epilépticas interictales en ESES durante el sueño no REM se ha asociado estrechamente a los circuitos tálamo-corticales que estarían implicados en su activación, promoviendo y/o manteniendo su ocurrencia en el contexto de un cerebro inmaduro hiperexcitable (Gibbs et al., 2019). La relación entre ESES y tálamo también se ha sugerido por la frecuente asociación entre daño talámico precoz y la aparición de ESES (Leal et al., 2018), aunque en estos casos el daño precoz se extiende a sustancia blanca y a la corteza. Algunos autores han enfatizado el concepto de “bucle córtico-tálamo-cortical” que parece requerir disfunción cortical, así como sobreexcitación talámica para producir el patrón EEG (Sánchez-Fernández et al., 2013). El estatus epiléptico en sueño lento no sólo se asocia a un daño estructural, ya que se ha descrito como evolución atípica de epilepsias focales idiopáticas,

predisposición genética como mutaciones en el gen GRIN2A, pueden precipitar la aparición de este síndrome (Gibbs et al., 2019).

Estudios de imagen funcional han mostrado que en niños con ESES diferentes etiologías correlacionan con el mismo patrón de activación, en áreas que incluyen las regiones perisilvianas, córtex cingulado, parietal y temporal; la red específica de actividad de punta-onda en sueño lento puede representar un patrón de propagación de la actividad epiléptica, con cambios en la actividad cerebral remota del foco epiléptico en áreas de la red neural por defecto, esta inhibición remota podría explicar los efectos cognitivos que presentan los pacientes con ESES (Siniatchkin y Van Bogaert, 2019).

- Epilepsias infantiles focales idiopáticas

El concepto de epilepsias infantiles focales idiopáticas ha sido propuesto para unificar un espectro de trastornos con características compartidas: transitoriedad, dependencia de la edad, determinación genética, presencia de anomalías epilépticas localizadas y ausencia de lesión (Halász et al., 2019). Incluye la epilepsia rolándica idiopática, el síndrome de Panayiotopoulos, la epilepsia occipital idiopática tipo Gastaut, el síndrome de Landau-Kleffner y el estatus epiléptico eléctrico en sueño. Su prevalencia se sitúa entre el 15-20% de las epilepsias en niños menores de 15 años (Panayiotopoulos, 2007). Aunque su naturaleza no está totalmente aclarada, las características de este espectro muestran un continuo de condiciones de severidad variable y localización en el marco de la red cognitiva perisilviana que soporta la comunicación. La red perisilviana que incluye el opérculo frontal, el giro temporal superior, la región

angular y el final de la cisura de Silvio, así como las fibras que los conectan como el fascículo arcuato están asociados con aspectos esenciales de la comunicación humana como el habla o la lectura.

En la **epilepsia rolándica idiopática** o con puntas centrotemporales, la mejor estudiada por ser uno de los síndromes electroclínicos de la infancia más frecuentes, la presencia de alteraciones cognitivas se sitúa en torno al 20% (Stephen et al., 2020). Se asocia con frecuencia con dificultades lingüísticas que se han puesto en relación con alteraciones en la conectividad cerebral en las áreas implicadas en el procesamiento del lenguaje (Luo et al., 2015). También se han descrito déficits atencionales y ejecutivos, que estudios recientes han relacionado con problemas para desactivar la red neural por defecto, desactivación necesaria para la ejecución óptima de tareas de memoria de trabajo, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento (Bear et al., 2019). Se ha descrito una alta incidencia cercana al 30%, de trastorno por déficit de atención e hiperactividad, la mayor frecuencia de crisis y la presencia de puntas centrotemporales bilaterales se han asociado con dificultades atencionales más acusadas (Stephen et al., 2020). Estudios recientes en el **síndrome de Panayiotopoulos y en la epilepsia occipital idiopática tipo Gastaut** informan de dificultades en el rendimiento académico hasta en un 50% de los casos con menor rendimiento en lectura, escritura y aritmética (Hodges et al., 2016), el síndrome de Panayiotopoulos también se asocia con déficits cognitivos y problemas de conducta internalizados (Fonseca et al., 2020).

En resumen, contrastando con el punto de vista de que las epilepsias rolándicas y el síndrome de Panayiotopoulos tiene una

evolución benigna, publicaciones recientes que analizan grandes muestras de niños, han mostrado alteraciones cognitivas y conductuales asociadas, incluidas alteraciones de lenguaje, almacenamiento, recuperación a largo plazo y rendimiento académico (Wickens et al., 2017) que se vinculan con las evoluciones atípicas de las epilepsias infantiles focales idiopáticas que progresan hacia encefalopatías epilépticas (síndrome de Landau-Kleffner y ESES), que se suponen con una frecuencia aproximada del 6% (Tovia et al., 2011). Tanto el espectro de epilepsias silvianas, como las encefalopatías a las que pueden progresar, comparten un patrón de descargas morfológicamente similar, en ambas se produce una potenciación de las descargas en sueño no REM aunque más acusada en la ESES, el grado de distribución de las anomalías epileptiformes correlaciona con el grado y tipo de alteración cognitiva observada en cada condición (Halász et al., 2019).

- **Epilepsias generalizadas genéticas**

Las epilepsias generalizadas genéticas, previamente denominadas como epilepsias generalizadas idiopáticas, constituyen el 20% de todas las epilepsias, las más frecuentes incluyen la epilepsia ausencias infantil y la epilepsia mioclónica juvenil. Todas se caracterizan por su elevada heredabilidad, y como las epilepsias focales idiopáticas, también han sido consideradas inicialmente benignas (Ratcliffe et al., 2020). El CI en este tipo de epilepsia suele estar en el rango de la normalidad, pero entre 0,5-1 desviaciones típicas por debajo de grupos normativos (Loughman et al., 2014).

En la **epilepsia-ausencias infantil** la mayoría de los pacientes presentan valores intelectuales en rango medio, aunque la

duración de la enfermedad correlaciona negativamente con el CI; también ha sido sistemáticamente descrita una reducida habilidad lingüística que se traduce en un bajo CI verbal y en dificultades con el procesamiento fonológico (Caplan et al., 2008), ambos aspectos del lenguaje declinan con la duración de la enfermedad (Caplan et al., 2009). Otra característica diferencial de estos pacientes es su pobre control atencional, tanto en su modalidad verbal como no verbal, que determina problemas de memoria, de funcionamiento ejecutivo y bajo rendimiento académico (Masur et al., 2013). Al analizar los correlatos neurales de las alteraciones cognitivas en la epilepsia ausencia infantil, como en las epilepsias rolándicas también se ha encontrado una inapropiada activación de la red neural por defecto, que debería desactivarse al realizar tareas cognitivas (Bear et al., 2019).

Los pacientes con **epilepsia mioclónica juvenil** muestran un nivel intelectual en rango medio pero ligeramente más bajo que el grupo control, también los estudios informan de alteraciones consistentes para manipular información previamente aprendida (Loughman et al., 2014). Estudios tempranos informaron de habilidades visoespaciales deficitarias, pero investigación más reciente no lo ha confirmado, por el contrario, si han seguido observando, como estudios previos, niveles más bajos que los grupos control en procesamiento fonológico y fluidez verbal semántica (Sezikli et al., 2018). La memoria de trabajo es otro de los aspectos que se presentan con algún grado de alteración, tanto visoespacial como verbal como deficitarios, por último, la disfunción ejecutiva es muy frecuente en estos pacientes, con un perfil típico caracterizado

por pobre inhibición, dificultades para mantener objetivos, escasa flexibilidad y en tareas que requieren solución de problemas y una baja velocidad de procesamiento, los déficits ejecutivos se han asociado con una ineficaz conectividad fronto-tálamo-cortical (Ratcliffe et al., 2020).

Aportaciones de la neuropsicología en epilepsia

Organismos internacionales y sus comisiones de expertos como la Comisión de Métodos Diagnósticos de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) aconsejan que la evaluación neuropsicológica se incluya en la rutina de cuidados del paciente epiléptico (Wilson et al., 2015). Las dificultades cognitivas y conductuales de los niños con epilepsia pueden estar presentes antes del debut de las crisis y pueden progresar evolutivamente. La evaluación sigue siendo una asignatura pendiente, a pesar de las recomendaciones específicas de la ILAE de un cribado inicial al diagnóstico y de una monitorización evolutiva para prevenir futuras dificultades y evitar su impacto negativo en el desarrollo futuro de los niños epilépticos. En la práctica clínica los niños con epilepsia son remitidos a evaluación neuropsicológica si hay una evidente discapacidad intelectual, si se observa un deterioro cognitivo o académico, o si son candidatos a cirugía de la epilepsia (Fournier, 2019c).

Una evaluación neuropsicológica es el método más efectivo y validado para analizar cognición y conducta en pacientes con epilepsia de una forma objetiva y comprensiva (Wilson et al., 2015). El neuropsicólogo clínico identifica fortalezas y debilidades en el paciente, realiza el seguimiento de la evolución

cognitivo/conductual tras diferentes tratamientos y analiza el impacto de la epilepsia sobre el funcionamiento escolar, social y emocional del niño, modula el impacto emocional del diagnóstico, proporciona información asumible sobre los posibles riesgos cognitivos o conductuales con los que puede asociarse la condición epiléptica específica que presenta el niño o el adolescente y, por último, asesora sobre medidas educativas, rehabilitadoras o tratamientos psicológicos que puedan ser necesarios (Fournier y Pérez-Jiménez, 2014).

La evaluación neuropsicológica basada en la evidencia puede tener un motivo diagnóstico, las alteraciones cognitivas o conductuales pueden proporcionar claves para la localización o lateralización de las crisis, como ocurre en cirugía de la epilepsia (Fournier et al., 2019), o de la naturaleza del síndrome epiléptico. También puede proporcionar información que ayude a diferenciar procesos neurológicos o psicológicos que afecten la presentación clínica de un paciente, ayudando en la toma de decisiones sobre el tratamiento óptimo. En otras ocasiones la evaluación puede ser útil para establecer un pronóstico, cuando se utiliza para documentar un posible deterioro, el impacto de las crisis o de un tratamiento sobre el funcionamiento cognitivo y conductual de un paciente, Proporciona una medida objetiva de la extensión de los déficits, determinando si las alteraciones son globales o específicas de algunos dominios de funcionamiento. En la Tabla 3 se recogen las funciones y objetivos de una evaluación neuropsicológica basada en la evidencia.

Al analizar los resultados de una evaluación neuropsicológica en un paciente epiléptico

es importante recordar los siguientes aspectos:

1. Cuando se presentan crisis frecuentes los niños pueden exhibir una ejecución variable, con habilidades que pueden fluctuar por días.
2. Los FAES pueden tener efectos secundarios adversos generales o específicos, sobre todo en politerapia, que hay que saber reconocer.
3. Las ejecuciones de los niños pueden estar determinadas por una baja velocidad de procesamiento que hay que diferenciar de una baja habilidad

general.

4. Aspectos emocionales como ansiedad o depresión pueden tener un impacto negativo en pruebas atencionales y mnésicas.
5. En la evaluación neuropsicológica deben incluirse medidas de las habilidades académicas de lectura, escritura y aritmética.
6. Es importante evaluar específicamente rapidez de procesamiento y memoria operativa porque tales dificultades contribuyen significativamente a los problemas académicos.

Tabla 3

Funciones y Objetivos de una Evaluación Neuropsicológica Basada en la Evidencia en Niños y Adolescentes con Epilepsia

Ayudar en la detección de trastornos neurológicos

Establecer una línea base del perfil neuropsicológico:

- Identificar cuando existe riesgo de problemas del desarrollo, cognitivos, académicos y psicopatológicos desde el momento en el que se produce la primera crisis.
-

Monitorizar los cambios a nivel cognitivo y conductual a lo largo de la enfermedad

Diagnosticar alteraciones psicopatológicas del niño o adolescente:

- Evaluar su impacto sobre la cognición
 - Evaluar su impacto en la capacidad adaptativa
-

Documentar los efectos cognitivo-conductuales adversos de los tratamientos:

- Derivados del uso de FAES
 - Derivados de otros tratamientos (cirugía de la epilepsia...)
-

La ausencia de hallazgos negativos, en una evaluación concreta, no condiciona que, por los cambios que impone el desarrollo y por el aumento de las exigencias académicas, no se presenten dificultades en el futuro, por lo que incluso en aquellas epilepsias consideradas benignas pueden ser necesarias evaluaciones de seguimiento para garantizar un adecuado soporte al niño

y su familia. En resumen, la evaluación neuropsicológica de un paciente con epilepsia mejora los conocimientos del paciente ayudando en su manejo médico, los datos aportados también ayudan a padres y profesores a entender mejor al niño y las razones de un particular patrón de funcionamiento conductual, social o emocional (Fournier et al, 2019). El papel

de los profesores es muy importante, deben estar involucrados en los procesos de evaluación de los niños epilépticos con riesgo de dificultades académicas (McNelis et al., 2005). La información objetiva y específica que proporciona una evaluación neuropsicológica debe transmitirse al entorno académico, ya que los conocimientos generales sobre epilepsia, y su impacto sobre el rendimiento académico, no pueden aplicarse al caso individual.

Perspectivas de futuro

El cuidado del paciente epiléptico debería realizarse en centros especializados en su

diagnóstico y tratamiento, con inclusión de profesionales formados en Neuropsicología Clínica que completen el rango de diagnósticos y tratamientos que requieren los pacientes. A nivel europeo e internacional, se están haciendo los primeros esfuerzos para homogeneizar los diagnósticos en distintos centros, para lograr un lenguaje común y estándares de evaluación básicos (Helmstaedter y Witt, 2017). En la Tabla 4 se recoge un resumen de las intervenciones para mejorar el pronóstico cognitivo y conductual en niños y adolescentes con epilepsia.

Tabla 4

Intervenciones para Maximizar el Pronóstico Cognitivo y Conductual en Epilepsia Infantil

Maximizar el control de crisis evitando la sobre-medicación

- Enseñar a las familias la importancia de la adhesión al tratamiento con FAES
 - Distinguir los efectos adversos cognitivo-conductuales de los FAES
-

Reconocer y diagnosticar síndromes electroclínicos y su etiología

- Tratamientos de precisión con FAES en función del síndrome
 - Identificar de forma precoz los candidatos a cirugía de la epilepsia
-

Identificar comorbilidades con una evaluación neuropsicológica

- Cribado cognitivo-conductual en las epilepsias de nueva aparición
 - Evaluaciones neuropsicológicas de seguimiento orientadas para cada síndrome:
 - Ajustadas a la edad de niño
 - Que incluyan evaluaciones psicopatológicas, con especial hincapié en TDAH y TEA
-

Atención a las dificultades académicas

- Promover la escolarización más apropiada para el niño
 - Obtener soporte académico para las dificultades de aprendizaje
 - Atención educativa especializada si hay un diagnóstico clínico de TDAH o TEA
-

Soporte por los servicios de salud mental infanto-juvenil

- Cuando estén presentes dificultades emocionales y/o para hacer frente a las dificultades adaptativas producidas por la epilepsia
-

Las dificultades de aprendizaje son un riesgo de una pobre evolución vocacional al

igual que la epilepsia en la infancia, el impacto de ambas puede elevar el riesgo a

largo plazo. En una revisión sistemática reciente (Wo et al., 2017), el 70% de los estudios muestran que los niños con epilepsia tienen niveles en sus ejecuciones académicas más bajos que la población normal. La alta prevalencia de bajo rendimiento académico sugiere que cribados tempranos de dificultades específicas de aprendizaje y problemas de conducta, así como tempranas intervenciones deben ser desarrollados (Almane et al., 2015; Fastenau et al., 2008). Las dificultades académicas en niños con epilepsia se asocian con frecuencia a déficits en memoria de trabajo, pero los programas de entrenamiento de la misma en muestras no clínicas, no han podido demostrar su eficacia para mejorar el rendimiento académico (Kearns y Fuchs, 2013; Melby-Lervåg y Hulme, 2013; Rapport et al., 2013; Redick et al., 2015). En niños con epilepsia sintomáticas, ensayos controlados usando Cogmed (Kerr y Blackwell, 2015) han mostrado efectos positivos inmediatos en memoria de trabajo, sin embargo, tal mejoría no se ha traducido en mejorías en el rendimiento académico (Roberts et al., 2016), es decir, hasta la fecha a pesar de la importancia de la memoria de trabajo en las dificultades escolares, su entrenamiento no puede sustituir la instrucción directa y remedio de dificultades específicas académicas. La evaluación de los correlatos neuropsicológicos de las dificultades académicas en epilepsia constituye un área de investigación en el futuro, puede identificar los factores que contribuyen y ayudar al desarrollo de programas educativos individualizados (Reilly et al., 2014a).

Mientras se aplican nuevas tecnologías, como la secuenciación de siguiente

generación, que faciliten el diagnóstico etiológico de la epilepsia, y hasta que se desarrollen terapias de precisión para los síndromes epilépticos y/o los mecanismos de enfermedad subyacentes con la esperanza de que se controlen simultáneamente las crisis y las comorbilidades cognitivas y conductuales (Symonds et al., 2019), la aproximación neuropsicológica sigue siendo fundamental para manejar adecuadamente las citadas comorbilidades con las que cursa la epilepsia.

Referencias

- Aaberg, K. M., Bakken, I. J., Lossius, M. I., Lund Søråas, C., Håberg, S. E., Stoltenberg, C., Surén, P., y Chin, R. (2016). Comorbidity and childhood epilepsy: A nationwide registry study. *Pediatrics*, *138*(3), e20160921. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-0921>
- Alloway, T. P., y Alloway, R. G. (2010). Investigating the predictive roles of working memory and IQ in academic attainment. *Journal of Experimental Child Psychology*, *106*(1), 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2009.11.003>
- Almane, D., Jones, J. E., Jackson, D. C., Seidenberg, M., Koehn, M., Hsu, D. A., y Hermann, B. P. (2015). Brief clinical screening for academic underachievement in new-onset childhood epilepsy: Utility and longitudinal results. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *43*, 117–121. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.12.002>
- Almane, D. N., Zhao, Q., Rathouz, P. J., Hanson, M., Jackson, D. C., Hsu, D. A., Stafstrom, C. E., Jones, J. E.,

- Seidenberg, M., Koehn, M., y Hermann, B. P. (2018). Contribution of family relatedness to neurobehavioral comorbidities in idiopathic childhood epilepsies. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(7), 653–661.
<https://doi.org/10.1017/S1355617718000243>
- American Psychiatry Association (2014). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5a ed.). Editorial Medica Panamericana.
- Arzimanoglou, A., y Cross, H. J. (2019). Cognitive impairment and behavioral disorders in encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep: Diagnostic assessment and outcome. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 21(S1), 71–75.
<https://doi.org/10.1684/epd.2019.1060>
- Arzimanoglou, A., French, J., Blume, W. T., Cross, J. H., Ernst, J. P., Feucht, M., Genton, P., Guerrini, R., Kluger, G., Pellock, J. M., Perucca, E., y Wheless, J. W. (2009). Lennox-Gastaut syndrome: A consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurology*, 8(1), 82–93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70292-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70292-8)
- Auvin, S., Wirrell, E., Donald, K. A., Berl, M., Hartmann, H., Valente, K. D., Van Bogaert, P., Cross, J. H., Osawa, M., Kanemura, H., Aihara, M., Guerreiro, M. M., Samia, P., Vinayan, K. P., Smith, M. L., Carmant, L., Kerr, M., Hermann, B., Dunn, D., y Wilmshurst, J. M. (2018). Systematic review of the screening, diagnosis, and management of ADHD in children with epilepsy. Consensus paper of the Task Force on Comorbidities of the ILAE Pediatric Commission. *Epilepsia*, 59(10), 1867–1880.
<https://doi.org/10.1111/epi.14549>
- Barry, J. J., Ettinger, A. B., Friel, P., Gilliam, F. G., Harden, C. L., Hermann, B., Kanner, A. M., Caplan, R., Plioplys, S., Salpekar, J., Dunn, D., Austin, J., Jones, J., y Advisory Group of the Epilepsy Foundation as part of its Mood Disorder. (2008). Consensus statement: The evaluation and treatment of people with epilepsy and affective disorders. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 13(Suppl 1), S1–S29.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.04.005>
- Battaglia, D., Ricci, D., Chieffo, D., y Guzzetta, F. (2016). Outlining a core neuropsychological phenotype for Dravet syndrome. *Epilepsy Research*, 120, 91–97.
<https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2015.11.020>
- Bear, J. J., Chapman, K. E., y Tregellas, J. R. (2019). The epileptic network and cognition: What functional connectivity is teaching us about the childhood epilepsies. *Epilepsia*, 60(8), 1491–1507.
<https://doi.org/10.1111/epi.16098>
- Beattie, J. F., Koch, S. A., Bolden, L. B., y Thompson, M. D. (2016). Neuropsychological consequences of sleep disturbance in children with epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 57(Pt A), 118–123.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.037>
- Berg A. T. (2011). Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical picture. *Epilepsia*, 52 (Suppl 1), 7–12.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02905.x>
- Berg, A. T., Coryell, J., Saneto, R. P., Grinspan, Z. M., Alexander, J. J., Kekis,

- M., Sullivan, J. E., Wirrell, E. C., Shellhaas, R. A., Mytinger, J. R., Gaillard, W. D., Kossoff, E. H., Valencia, I., Knupp, K. G., Wusthoff, C., Keator, C., Dobyns, W. B., Ryan, N., Loddenkemper, T., Chu, C. J., ... Koh, S. (2017). Early-life epilepsies and the emerging role of genetic testing. *JAMA Pediatrics* 171(9), 863–871. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1743>
- Berg, A. T., Langfitt, J. T., Testa, F. M., Levy, S. R., DiMario, F., Westerveld, M., y Kulas, J. (2008). Global cognitive function in children with epilepsy: A community-based study. *Epilepsia*, 49(4), 608–614. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01461.x>
- Berg, A. T., Smith, S. N., Frobish, D., Levy, S. R., Testa, F. M., Beckerman, B., y Shinnar, S. (2005). Special education needs of children with newly diagnosed epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 47(11), 749–753. <https://doi.org/10.1017/S001216220500157X>
- Berl, M. M., Terwilliger, V., Scheller, A., Sepeta, L., Walkowiak, J., Y Gaillard, W. D. (2015). Speed and complexity characterize attention problems in children with localization-related epilepsy. *Epilepsia*, 56(6), 833–840. <https://doi.org/10.1111/epi.12985>
- Besag F. M. (2017). Epilepsy in patients with autism: links, risks and treatment challenges. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 14, 1–10. <https://doi.org/10.2147/NDT.S120509>
- Bitton, J. Y., Demos, M., Elkouby, K., Connolly, M., Weiss, S. K., Donner, E. J., Whiting, S., Ronen, G. M., Bello-Espinosa, L., Wirrell, E. C., Mohamed, I. S., Dooley, J. M., y Carmant, L. (2015). Does treatment have an impact on incidence and risk factors for autism spectrum disorders in children with infantile spasms? *Epilepsia*, 56(6), 856–863. <https://doi.org/10.1111/epi.12997>
- Braun, K. P. (2017). Preventing cognitive impairment in children with epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, 30(2), 140–147. <https://doi.org/10.1097/WCO.00000000000000424>
- Brikell, I., Ghirardi, L., D'Onofrio, B. M., Dunn, D. W., Almqvist, C., Dalsgaard, S., Kuja-Halkola, R., y Larsson, H. (2018). Familial liability to epilepsy and attention-deficit/hyperactivity disorder: A nationwide cohort study. *Biological Psychiatry*, 83(2), 173–180. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.08.006>
- Cámara, S., & Fournier, M.C. (2019a). Papel del neuropsicólogo clínico en epilepsia pediátrica. En Fournier, M. C. (Coord.), S. Cámara, J. Melero y F. Robles (Eds.), *Neuropsicología clínica de la epilepsia pediátrica* (pp. 19-22). Síntesis.
- Cámara, S., y Fournier, M.C. (2019b). Factores transitorios que pueden modificar el perfil neuropsicológico. En Fournier, M. C. (Coord.), S. Cámara, J. Melero y F. Robles (Eds.), *Neuropsicología clínica de la epilepsia pediátrica* (pp. 55-64). Síntesis.
- Camfield P. R. (2011). Definition and natural history of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 52(Suppl 5), 3–9. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03177.x>
- Caplan, R., Siddarth, P., Stahl, L., Lanphier, E., Vona, P., Gurbani, S., Koh, S., Sankar, R., y Shields, W. D. (2008). Childhood absence epilepsy: Behavioral,

- cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*, 49(11), 1838–1846. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01680.x>
- Caplan, R., Siddarth, P., Vona, P., Stahl, L., Bailey, C., Gurbani, S., Sankar, R., y Donald Shields, W. (2009). Language in pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 50(11), 2397–2407. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02199.x>
- Caraballo, R. H., Chamorro, N., Darra, F., Fortini, S., y Arroyo, H. (2013). Epilepsy with myoclonic atonic seizures: An electroclinical study of 69 patients. *Pediatric Neurology*, 48(5), 355–362. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.022>
- Chou, I. C., Chang, Y. T., Chin, Z. N., Muo, C. H., Sung, F. C., Kuo, H. T., Tsai, C. H., y Kao, C. H. (2013). Correlation between epilepsy and attention deficit hyperactivity disorder: A population-based cohort study. *PloS One*, 8(3), e57926. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057926>
- Cohen, R., Senecky, Y., Shuper, A., Inbar, D., Chodick, G., Shalev, V., y Raz, R. (2013). Prevalence of epilepsy and attention-deficit hyperactivity (ADHD) disorder: A population-based study. *Journal of Child Neurology*, 28(1), 120–123. <https://doi.org/10.1177/0883073812440327>
- Coppola, G., Operto, F. F., Matricardi, S., y Verrotti, A. (2019). Monitoring and managing depression in adolescents with epilepsy: Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 2773–2780. <https://doi.org/10.2147/NDT.S192714>
- Croft, L. J., Baldeweg, T., Sepeta, L., Zimmaro, L., Berl, M. M., y Gaillard, W. D. (2014). Vulnerability of the ventral language network in children with focal epilepsy. *Brain*, 137(Pt 8), 2245–2257. <https://doi.org/10.1093/brain/awu154>
- Danguécan, A. N., y Smith, M. L. (2017). Academic outcomes in individuals with childhood-onset epilepsy: Mediating effects of working memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(7), 594–604. <https://doi.org/10.1017/S13556177170008X>
- Davies, S., Heyman, I., y Goodman, R. (2003). A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 45(5), 292–295. <https://doi.org/10.1017/s0012162203000550>
- De Weerd, F., Desoete, A., y Roeyers, H. (2013). Working memory in children with reading disabilities and/or mathematical disabilities. *Journal of Learning Disabilities*, 46(5), 461–472. <https://doi.org/10.1177/0022219412455238>
- Dodrill C. B. (2004). Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 5(Suppl. 1), S21–S24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.04>
- Dunn, D. W., Besag, F., Caplan, R., Aldenkamp, A., Gobbi, G., y Sillanpää, M. (2016). Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): Anxiety, depression and childhood epilepsy. *Epileptic Disorders: international epilepsy journal with videotape*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0813>

- Dunn, D. W., Johnson, C. S., Perkins, S. M., Fastenau, P. S., Byars, A. W., de Grauw, T. J., y Austin, J. K. (2010). Academic problems in children with seizures: Relationships with neuropsychological functioning and family variables during the 3 years after onset. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 19(3), 455–461. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.08.023>
- Elger, C.V.E., Helmstaedter, C., y Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 3(11), 663-672. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8)
- Eom, S., Eun, S. H., Kang, H. C., Eun, B. L., Nam, S. O., Kim, S. J., Chung, H. J., Kwon, S. H., Lee, Y. M., Lee, J. S., Kim, D. W., Oh, K. J., y Kim, H. D. (2014). Epilepsy-related clinical factors and psychosocial functions in pediatric epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 37,43–48. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.05.019>
- Estes, B., Fournier, M.C., Cámara, S., García-Fernández, M., Andrés, E. M., Juan Álvarez-Linera, J., Budke, M., Maldonado, M.J., González, J., y Pérez-Jiménez, M. A. (en prensa). Cognitive and behavioral profiles of pediatric surgical candidates with frontal and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*.
- Fastenau, P. S., Johnson, C. S., Perkins, S. M., Byars, A. W., deGrauw, T. J., Austin, J. K., y Dunn, D. W. (2009). Neuropsychological status at seizure onset in children: Risk factors for early cognitive deficits. *Neurology*, 73(7), 526–534. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b23551>
- Fastenau, P. S., Shen J., Dunn, D. W., y Austin, J. K. (2008). Academic underachievement among children with epilepsy: Proportion exceeding psychometric criteria for learning disability and associated risk factors. *Journal of Learning Disabilities*, 41(3), 195–207. <https://doi.org/10.1177/0022219408317548>
- Fastenau, P. S., Shen, J., Dunn, D. W., Perkins, S. M., Hermann, B. P., y Austin, J. K. (2004). Neuropsychological predictors of academic underachievement in pediatric epilepsy: Moderating roles of demographic, seizure, and psychosocial variables. *Epilepsia*, 45(10), 1261–1272. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.15204.x>
- Fonseca Wald, E., Debeij-Van Hall, M., De Jong, E., Aldenkamp, A. P., Vermeulen, R. J., Vles, J., Klinkenberg, S., y Hendriksen, J. (2020). Neurocognitive and behavioural profile in Panayiotopoulos syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 62(8), 985–992. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14417>
- Fournier, M. C. (2019a). Introducción. En M. C. Fournier (Coord.), S. Cámara, J. Melero y F. Robles (Eds.), *Neuropsicología clínica de la epilepsia pediátrica* (pp. 15-18). Síntesis.
- Fournier, M. C. (2019b). Lenguaje y epilepsia. En M. C. Fournier (Coord.), S. Cámara, J. Melero y F. Robles (Eds.), *Neuropsicología clínica de la epilepsia pediátrica* (pp. 85-98). Síntesis.
- Fournier, M.C. (2019c). Aspectos neuropsicológicos en cirugía de la epilepsia pediátrica. En M. C. Fournier (Coord.), S. Cámara, J. Melero y F.

- Robles (Eds.), *Neuropsicología clínica de la epilepsia pediátrica* (pp. 223-236). Síntesis
- Fournier, M.C., García-Fernández, M., Pérez-Jiménez, M. Á., Ugalde-Canitrot, A., Alvarez-Linera, J., Ruiz-Falcó, M. L., y Villarejo-Ortega, F. (2014). Encephalopathy with electrical status epilepticus during sleep: Cognitive and executive improvement after epilepsy surgery. *Seizure* 23(3), 240–243. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.09.002>
- Fournier, M. C., Melero, J., Blanco, M., Robles, F., Budke, M., Garcia-Fernandez, M., Garcia-Peñas, J. J., y Perez-Jimenez, M. Á. (2015). Deterioro neuropsicologico reversible asociado a zonisamida en un paciente pediátrico con esclerosis tuberosa. *Revista de Neurología*, 60(2), 75–80. <https://doi.org/10.33588/rn.6002.2014475>
- Fournier, M.C., y Pérez-Jiménez, M. A. (2014). Evaluación neuropsicológica y cirugía de la epilepsia pediátrica. En J. Pérez-Poveda, C. Bulacio y E. Espinosa (Eds.), *Epilepsia en niños: Clínica, diagnóstico y tratamiento* (pp. 650-721). Editorial Pontificia Universidad Javeriana.
- Fournier, M.C., Robles, F., Melero, J., y Cámara, S. (2019). Procedimientos de evaluación neuropsicológica en epilepsia. En M. C. Fournier (Coord.), S. Cámara, J. Melero y F. Robles (Eds.), *Neuropsicología clínica de la epilepsia pediátrica* (pp. 37-54). Síntesis.
- García-Peñas, J. J., Fournier, M. C., y Domínguez, J. (2014). Epilepsia y cognición: El papel de los fármacos antiepilépticos. *Revista de Neurología*, 58(Suppl 1), S37–S42. <https://doi.org/10.33588/rn.58S01.2013569>
- Gascoigne, M. B., Barton, B., Webster, R., Gill, D., y Lah, S. (2015). Autobiographical memory in children with Idiopathic Generalised Epilepsy. *Neuropsychologia*, 66, 10–17. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.010>
- Gascoigne, M. B., Smith, M. L., Barton, B., Webster, R., Gill, D., y Lah, S. (2019). Accelerated long-term forgetting and behavioural difficulties in children with epilepsy. *Cortex*, 110, 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.03.021>
- Gibbs, S. A., Nobili, L., y Halász, P. (2019). Interictal epileptiform discharges in sleep and the role of the thalamus in encephalopathy related to status epilepticus during slow sleep. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 21(S1), 54–61. <https://doi.org/10.1684/epd.2019.1058>
- Goldsmith, I. L., Zupanc, M. L., y Buchhalter, J. R. (2000). Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: Effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia*, 41(4), 395–399. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00179.x>
- Guo, J., Wu, Q., Zhao, C. W., Xiao, B., y Feng, L. (2018). Dynamic functional disturbances of brain network in seizure-related cognitive outcomes. *Epilepsy Research*, 140, 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.12.005>
- Güveli, B. T., Çokar, Ö., Dörtcan, N., Benbir, G., Demirbilek, V., y Dervent, A. (2015). Long-term outcomes in patients

- with West syndrome: An outpatient clinical study. *Seizure*, 25, 68–71. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.001>
- Halász, P., Bódizs, R., Ujma, P. P., Fabó, D., Y Szűcs, A. (2019). Strong relationship between NREM sleep, epilepsy and plastic functions - A conceptual review on the neurophysiology background. *Epilepsy Research*, 150, 95–105. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.11.008>
- Hamiwka, L. D., y Wirrell, E. C. (2009). Comorbidities in pediatric epilepsy: Beyond "just" treating the seizures. *Journal of Child Neurology*, 24(6), 734–742. <https://doi.org/10.1177/0883073808329527>
- Helmstaedter, C., y Witt, J. A. (2017). How neuropsychology can improve the care of individual patients with epilepsy. Looking back and into the future. *Seizure*, 44, 113–120. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.09.010>
- Hodges, S. L., Gabriel, M. T., y Perry, M. S. (2016). Neuropsychological findings associated with Panayiotopoulos syndrome in three children. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 54, 158–162. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.11.012>
- Holmes G. L. (2014). What is more harmful, seizures or epileptic EEG abnormalities? Is there any clinical data? *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 16 Spec No 1(Spec No 1), S12–S22. <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0686>
- Ibrahim, G. M., Morgan, B. R., Lee, W., Smith, M. L., Donner, E. J., Wang, F., Beers, C. A., Federico, P., Taylor, M. J., Doesburg, S. M., Rutka, J. T., y Snead, O. C., 3rd (2014). Impaired development of intrinsic connectivity networks in children with medically intractable localization-related epilepsy. *Human Brain Mapping*, 35(11), 5686–5700. <https://doi.org/10.1002/hbm.22580>
- Jackson, D. C., Dabbs, K., Walker, N. M., Jones, J. E., Hsu, D. A., Stafstrom, C. E., Seidenberg, M., y Hermann, B. P. (2013). The neuropsychological and academic substrate of new/recent-onset epilepsies. *The Journal of Pediatrics*, 162(5), 1047–1053.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.10.046>
- Jafarpour, S., Hodgeman, R. M., De Marchi Capeletto, C., de Lima, M., Kapur, K., Tasker, R. C., y Loddenkemper, T. (2018). New-onset status epilepticus in pediatric patients: Causes, characteristics, and outcomes. *Pediatric Neurology*, 80, 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.11.016>
- Kalser, J., y Cross, J. H. (2018). The epileptic encephalopathy jungle - from Dr West to the concepts of aetiology-related and developmental encephalopathies. *Current Opinion in Neurology*, 31(2), 216–222. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000535>
- Kearns, D. M., y Fuchs, D. (2013). Does cognitively focused instruction improve the academic performance of low-achieving students? *Exceptional Children*, 79(3), 263–290. <https://doi.org/10.1177/001440291307900200>
- Kerr, E. N., y Blackwell, M. C. (2015). Near-transfer effects following working

- memory intervention (Cogmed) in children with symptomatic epilepsy: An open randomized clinical trial. *Epilepsia*, 56(11), 1784–1792. <https://doi.org/10.1111/epi.13195>
- Kieffer-Renaux V., Kaminska A., y Dulac O. (2001). Cognitive deterioration in Lennox-Gastaut syndrome and doose epilepsy. En I. Jambaqué, M. Lassonde y O. Dulac (Eds.), *Neuropsychology of childhood epilepsy. Advances in Behavioral Biology* (Vol 50, 185-190). Springer. https://doi.org/10.1007/0-306-47612-6_20
- Kim, E. H., Yum, M. S., Kim, H. W., y Ko, T. S. (2014). Attention-deficit/hyperactivity disorder and attention impairment in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 37, 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.05.030>
- Kim, H. J., Kim, H. D., Lee, J. S., Heo, K., Kim, D. S., y Kang, H. C. (2015). Long-term prognosis of patients with Lennox-Gastaut syndrome in recent decades. *Epilepsy Research*, 110, 10–19. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.11.004>
- Kramer, U., Sagi, L., Goldberg-Stern, H., Zelnik, N., Nissenkorn, A., y Ben-Zeev, B. (2009). Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*, 50(6), 1517–1524. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01891.x>
- Kwong, K. L., Lam, D., Tsui, S., Ngan, M., Tsang, B., Lai, T. S., y Lam, S. M. (2016). Self-esteem in adolescents with epilepsy: Psychosocial and seizure-related correlates. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 63, 118–122. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.032>
- Leal, A., Calado, E., Vieira, J. P., Mendonça, C., Ferreira, J. C., Ferreira, H., Carvalho, D., Furtado, F., Gomes, R., y Monteiro, J. P. (2018). Anatomical and physiological basis of continuous spike-wave of sleep syndrome after early thalamic lesions. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 78, 243–255. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.027>
- Lee, B. H., Smith, T., y Paciorkowski, A. R. (2015). Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 47, 191–201. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.017>
- Loddenkemper, T., Fernández, I. S., y Peters, J. M. (2011). Continuous spike and waves during sleep and electrical status epilepticus in sleep. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 28(2), 154–164. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31821213eb>
- Loughman, A., Bowden, S. C., y D'Souza, W. (2014). Cognitive functioning in idiopathic generalised epilepsies: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 43, 20–34. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.012>
- Lukmanji, S., Manji, S. A., Kadhim, S., Sauro, K. M., Wirrell, E. C., Kwon, C. S., y Jetté, N. (2019). The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 98(Pt A), 238–248. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.07.037>

- Luo, C., Zhang, Y., Cao, W., Huang, Y., Yang, F., Wang, J., Tu, S., Wang, X., y Yao, D. (2015). Altered structural and functional feature of striato-cortical circuit in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *International Journal of Neural Systems*, 25(6), Article ID1550027. <https://doi.org/10.1142/S0129065715500276>
- MacAllister, W. S., Vasserman, M., Rosenthal, J., y Sherman, E. (2014). Attention and executive functions in children with epilepsy: What, why, and what to do. *Applied Neuropsychology Child*, 3(3), 215–225. <https://doi.org/10.1080/21622965.2013.839605>
- Málaga, I., Sánchez-Carpintero, R., Roldán, S., Ramos-Lizana, J., y García-Peñas, J. J. (2019). Nuevos fármacos antiepilépticos en Pediatría. *Anales de Pediatría*, 91(6), 415.e1–415.e10. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.09.008>
- Masur, D., Shinnar, S., Cnaan, A., Shinnar, R. C., Clark, P., Wang, J., Weiss, E. F., Hirtz, D. G., Glauser, T. A., y Childhood Absence Epilepsy Study Group (2013). Pretreatment cognitive deficits and treatment effects on attention in childhood absence epilepsy. *Neurology*, 81(18), 1572–1580. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182a9f3ca>
- McNelis, A. M., Dunn, D. W., Johnson, C. S., Austin, J. K., y Perkins, S. M. (2007). Academic performance in children with new-onset seizures and asthma: A prospective study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 10(2), 311–318. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.12.012>
- McNelis, A. M., Johnson, C. S., Huberty, T. J., y Austin, J. K. (2005). Factors associated with academic achievement in children with recent-onset seizures. *Seizure*, 14(5), 331–339. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.04.005>
- Melby-Lervåg, M., y Hulme, C. (2013). Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Developmental Psychology*, 49(2), 270–291. <https://doi.org/10.1037/a0028228>
- Menlove, L., y Reilly, C. (2015). Memory in children with epilepsy: A systematic review. *Seizure*, 25, 126–135. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.10.002>
- Moavero, R., Santarone, M. E., Galasso, C., y Curatolo, P. (2017). Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain & Development*, 39(6), 464–469. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.01.006>
- Mula, M., y Cock, H. R. (2015). More than seizures: Improving the lives of people with refractory epilepsy. *European Journal of Neurology*, 22(1), 24–30. <https://doi.org/10.1111/ene.12603>
- Olivieri, G., Battaglia, D., Chieffo, D., Rubbino, R., Ranalli, D., Contaldo, I., Dravet, C., Mercuri, E., y Guzzetta, F. (2016). Cognitive-behavioral profiles in teenagers with Dravet syndrome. *Brain & Development*, 38(6), 554–562. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2015.12.014>
- Ostrom, K. J., Smeets-Schouten, A., Kruitwagen, C. L., Peters, A. C., Jennekens-Schinkel, A., y Dutch Study Group of Epilepsy in Childhood. (2003). Not only a matter of epilepsy: Early problems of cognition and behavior in

- children with "epilepsy only"--a prospective, longitudinal, controlled study starting at diagnosis. *Pediatrics*, 112(6 Pt 1), 1338–1344. <https://doi.org/10.1542/peds.112.6.1338>
- Panayiotopoulos, C. (2007). *A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment*. Springer-Verlag. <https://doi.org/10.1007/978-1-84628-644-5>
- Pavone, P., Striano, P., Falsaperla, R., Pavone, L., y Ruggieri, M. (2014). Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: what we know in 2013. *Brain & Development*, 36(9), 739–751. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2013.1.0.008>
- Pelham, W. E., Jr, y Fabiano, G. A. (2008). Evidence-based psychosocial treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, 37(1), 184–214. <https://doi.org/10.1080/15374410701818681>
- Plevin, D., y Smith, N. (2019). Assessment and management of depression and anxiety in children and adolescents with epilepsy. *Behavioural Neurology*, 2019, ID2571368. <https://doi.org/10.1155/2019/2571368>
- Puka, K., Khattab, M., Kerr, E. N., y Smith, M. L. (2015). Academic achievement one year after resective epilepsy surgery in children. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 47, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.062>
- Puka, K., y Smith, M. L. (2016a). Academic skills in the long term after epilepsy surgery in childhood. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 62, 97–103. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.003>
- Puka, K., y Smith, M. L. (2016b). Long-term outcomes of behavior problems after epilepsy surgery in childhood. *Journal of Neurology*, 263(5), 991–1000. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8089-0>
- Puka, K., y Smith, M. L. (2016c). Predictors of language skills in the long term after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 63, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.031>
- Qiu, W., Gao, Y., Yu, C., Miao, A., Tang, L., Huang, S., Hu, Z., Xiang, J., y Wang, X. (2016). Structural abnormalities in childhood absence epilepsy: Voxel-based analysis using diffusion tensor imaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 483. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00483>
- Ragona F. (2011). Cognitive development in children with Dravet syndrome. *Epilepsia*, 52(Suppl 2), 39–43. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03000.x>
- Ramsey, R. R., Loiselle, K., Rausch, J. R., Harrison, J., y Modi, A. C. (2016). Predictors of trajectories of epilepsy-specific quality of life among children newly diagnosed with epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 57(Pt A), 202–210. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.02.002>
- Rapport, M. D., Orban, S. A., Kofler, M. J., y Friedman, L. M. (2013). Do programs designed to train working memory, other executive functions, and attention benefit children with ADHD? A meta-analytic review of cognitive, academic, and behavioral outcomes. *Clinical*

- Psychology Review*, 33(8), 1237–1252.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.08.005>
- Ratcliffe, C., Wandschneider, B., Baxendale, S., Thompson, P., Koeppe, M. J., y Caciagli, L. (2020). Cognitive function in genetic generalized epilepsies: Insights from neuropsychology and neuroimaging. *Frontiers in Neurology*, 11, 144.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00144>
- Ravi, M., e Ickowicz, A. (2016). Epilepsy, attention-deficit/hyperactivity disorder and methylphenidate: Critical examination of guiding evidence. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 25(1), 50–58.
- Redick, T. S., Shipstead, Z., Wiemers, E. A., Melby-Lervåg, M., y Hulme, C. (2015). What's working in working memory training? An educational perspective. *Educational Psychology Review*, 27(4), 617–633.
<https://doi.org/10.1007/s10648-015-9314-6>
- Reilly, C., Atkinson, P., Das, K. B., Chin, R. F., Aylett, S. E., Burch, V., Gillberg, C., Scott, R. C., y Neville, B. G. (2014a). Academic achievement in school-aged children with active epilepsy: A population-based study. *Epilepsia*, 55(12), 1910–1917.
<https://doi.org/10.1111/epi.12826>
- Reilly, C., Atkinson, P., Das, K. B., Chin, R. F., Aylett, S. E., Burch, V., Gillberg, C., Scott, R. C., y Neville, B. G. (2014b). Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: A population-based study. *Pediatrics*, 133(6), e1586–e1593.
<https://doi.org/10.1542/peds.2013-3787>
- Reilly, C., Atkinson, P., Das, K. B., Chin, R., Aylett, S. E., Burch, V., Gillberg, C., Scott, R. C., y Neville, B. (2017). Parent- and teacher-reported symptoms of ADHD in school-aged children with active epilepsy: A population-based study. *Journal of Attention Disorders*, 21(11), 887–897.
<https://doi.org/10.1177/1087054714558117>
- Reilly, C., y Fenton, V. (2013). Children with epilepsy: The role of educational psychologist. *Educational Psychology in Practice*, 29(2), 138–151.
<https://dx.doi.org/10.1080/02667363.2013.779573>
- Reilly, C., y Neville, B. G. (2011). Academic achievement in children with epilepsy: A review. *Epilepsy Research*, 97(1-2), 112–123.
<https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.07.017>
- Riccio, C. A., Vidrine, S. M., Cohen, M. J., Acosta-Cotte, D., y Park, Y. (2017). Neurocognitive and behavioral profiles of children with Landau-Kleffner syndrome. *Applied Neuropsychology Child*, 6(4), 345–354.
<https://doi.org/10.1080/21622965.2016.1197127>
- Riikonen, R. S. (2010). Favourable prognostic factors with infantile spasms. *European Journal of Pediatric Neurology*, 14(1), 13–18.
<https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.03.004>
- Roberts, G., Quach, J., Spencer-Smith, M., Anderson, P. J., Gathercole, S., Gold, L., Sia, K. L., Mensah, F., Rickards, F., Ainley, J., y Wake, M. (2016). Academic outcomes 2 years after working memory training for children with low working memory: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*, 170(5), e154568.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.4568>
- Rubboli, G., Huber, R., Tononi, G., Y Tassinari, C. A. (2019). Encephalopathy

- related to status epilepticus during slow sleep: a link with sleep homeostasis?. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 21(S1), 62–70.
<https://doi.org/10.1684/epd.2019.1059>
- Sánchez Fernández, I., Chapman, K. E., Peters, J. M., Harini, C., Rotenberg, A., y Loddenkemper, T. (2013). Continuous spikes and waves during sleep: Electroclinical presentation and suggestions for management [Número especial]. *Epilepsy Research and Treatment*, Article ID 583531.
<https://doi.org/10.1155/2013/583531>
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., y Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521.
<https://doi.org/10.1111/epi.13709>
- Schmitt, B. (2015). Sleep and epilepsy syndromes. *Neuropediatrics*, 46(3), 171–180.
<https://doi.org/10.1055/s-0035-1551574>
- Sezikli, S., Pulat, T. A., Tekin, B., Ak, P. D., Keskinliç, C., y Ataklı, D. (2018). Frontal lobe cognitive functions and electroencephalographic features in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 86, 102–107.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.009>
- Shamshiri, E. A., Tierney, T. M., Centeno, M., St Pier, K., Pressler, R. M., Sharp, D. J., Perani, S., Cross, J. H., y Carmichael, D. W. (2017). Interictal activity is an important contributor to abnormal intrinsic network connectivity in paediatric focal epilepsy. *Human Brain Mapping*, 38(1), 221–236.
<https://doi.org/10.1002/hbm.23356>
- Shanahan, L., Copeland, W. E., Angold, A., Bondy, C. L., y Costello, E. J. (2014). Sleep problems predict and are predicted by generalized anxiety/depression and oppositional defiant disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(5), 550–558.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2013.12.029>
- Sherman, E. M., Slick, D. J., Connolly, M. B., y Eyrl, K. L. (2007). ADHD, neurological correlates and health-related quality of life in severe pediatric epilepsy. *Epilepsia*, 48(6), 1083–1091.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01028.x>
- Sillanpää, M. (2004). Learning disability: Occurrence and long-term consequences in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 5(6), 937–944.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.008>
- Sillanpää, M., Besag, F., Aldenkamp, A., Caplan, R., Dunn, D. W., y Gobbi, G. (2016). Psychiatric and behavioural disorders in children with epilepsy (ILAE Task Force Report): Epidemiology of psychiatric/behavioural disorder in children with epilepsy. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, Advance online publication.
<https://doi.org/10.1684/epd.2016.0810>
- Siniatchkin, M., y Van Bogaert, P. (2019). Pathophysiology of encephalopathy related to continuous spike and waves during sleep: The contribution of neuroimaging. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with*

- Videotape*, 21(S1), 48–53.
<https://doi.org/10.1684/epd.2019.1057>
- Specchio, N., y Curatolo, P. (2021). Developmental and epileptic encephalopathies: What we do and do not know. *Brain*, 144(1) 32–43.
<https://doi.org/10.1093/brain/awaa371>
- Stephen, J., Weir, C. J., y Chin, R. F. (2020). Temporal trends in incidence of Rolandic epilepsy, prevalence of comorbidities and prescribing trends: Birth cohort study. *Archives of Disease in Childhood*, 105(6), 569–574.
<https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-318212>
- Symonds, J. D., Zuberi, S. M., Stewart, K., McLellan, A., O'Regan, M., MacLeod, S., Jollands, A., Joss, S., Kirkpatrick, M., Brunklaus, A., Pilz, D. T., Shetty, J., Dorris, L., Abu-Arafeh, I., Andrew, J., Brink, P., Callaghan, M., Cruden, J., Diver, L. A., Findlay, C., ... Wilson, M. (2019). Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*, 142(8), 2303–2318.
<https://doi.org/10.1093/brain/awz195>
- Tan, Z., Li, Y., Zang, D., Zhang, H., Zhao, C., Jiang, H., Chen, Y., Cao, D., Chen, L., Liao, J., Chen, Q., y Luan, G. (2016). Altered regional homogeneity in epileptic patients with infantile spasm: A resting-state fMRI study. *Journal of X-ray Science and Technology*, 24(2), 285–295.
<https://doi.org/10.3233/XST-160559>
- Tassinari, C. A., Cantalupo, G., Rios-Pohl, L., Giustina, E. D., y Rubboli, G. (2009). Encephalopathy with status epilepticus during slow sleep: "the Penelope syndrome". *Epilepsia*, 50(Suppl 7), 4–8.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02209.x>
- Tavares, T. P., Puka, K., y Smith, M. L. (2015). Emotional functioning: Long-term outcomes after pediatric epilepsy surgery. *Epilepsia*, 56(5), 745–753.
<https://doi.org/10.1111/epi.12956>
- Tononi, G., y Cirelli, C. (2006). Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Medicine Reviews*, 10(1), 49–62.
<https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002>
- Tovia, E., Goldberg-Stern, H., Ben Zeev, B., Heyman, E., Watemberg, N., Fattal-Valevski, A., y Kramer, U. (2011). The prevalence of atypical presentations and comorbidities of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*, 52(8), 1483–1488.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03136.x>
- Triplett, R. L., Velanova, K., Luna, B., Padmanabhan, A., Gaillard, W. D., y Asato, M. R. (2014). Investigating inhibitory control in children with epilepsy: An fMRI study. *Epilepsia*, 55(10), 1667–1676.
<https://doi.org/10.1111/epi.12768>
- Trivisano, M., Specchio, N., Cappelletti, S., Di Ciommo, V., Claps, D., Specchio, L. M., Vigeveno, F., y Fusco, L. (2011). Myoclonic astatic epilepsy: an age-dependent epileptic syndrome with favorable seizure outcome but variable cognitive evolution. *Epilepsy Research*, 97(1-2), 133–141.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.07.02>
- Van Bogaert, P. (2013). Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during slow-wave sleep including Landau-Kleffner syndrome. *Handbook of Clinical Neurology*, 111, 635–640.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00066-X>

- Veenman, B., Luman, M., y Oosterlaan, J. (2017). Further insight into the effectiveness of a behavioral teacher program targeting ADHD symptoms using actigraphy, classroom observations and peer ratings. *Frontiers in Psychology*, 8, 1157. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01157>
- Wang, Y., Li, Y., Wang, H., Chen, Y., y Huang, W. (2017). altered default mode network on resting-state fMRI in children with infantile spasms. *Frontiers in Neurology*, 8, 209. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00209>
- Warren, A., Harvey, A. S., Vogrin, S. J., Bailey, C., Davidson, A., Jackson, G. D., Abbott, D. F., y Archer, J. S. (2019). The epileptic network of Lennox-Gastaut syndrome: Cortically driven and reproducible across age. *Neurology*, 93(3), e215–e226. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007775>
- Wickens, S., Bowden, S. C., y D'Souza, W. (2017). Cognitive functioning in children with self-limited epilepsy with centrotemporal spikes: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 58(10), 1673–1685. <https://doi.org/10.1111/epi.13865>
- Wilson, S. J., y Baxendale, S. (2014). The new approach to classification: Rethinking cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 41, 307–310. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.09.011>
- Wilson, S. J., Baxendale, S., Barr, W., Hamed, S., Langfitt, J., Samson, S., Watanabe, M., Baker, G. A., Helmstaedter, C., Hermann, B. P., y Smith, M. L. (2015). Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology task force, diagnostic methods commission, 2013-2017. *Epilepsia*, 56(5), 674–681. <https://doi.org/10.1111/epi.12962>
- Wirrell, E., Wong-Kissel, L., Mandrekar, J., y Nickels, K. (2012). Predictors and course of medically intractable epilepsy in young children presenting before 36 months of age: A retrospective, population-based study. *Epilepsia*, 53(9), 1563–1569. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03562.x>
- Wo, S. W., Ong, L. C., Low, W. Y., y Lai, P. (2017). The impact of epilepsy on academic achievement in children with normal intelligence and without major comorbidities: A systematic review. *Epilepsy Research*, 136, 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.07.009>