

COMORBILIDAD TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD (TDAH) Y EPILEPSIA

Comorbidity of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and epilepsy

Eduardo Barragán-Pérez,^{1,3} Reyna M. Durón,^{2,4} Andrés Kanner,⁵ Marilisa Mantovani Guerreiro,^{2,6} Eneida Porras,^{2,3} Héctor Rodolfo Benavente,^{2,7} Marisela Hernández,^{2,3} Jaime Ramos⁸

¹Grupo de Expertos Nacionales para el Estudio del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad de México (GENPETDAH, A.C.)

²Mesa de Epilepsia. Liga Latinoamericana Para el Estudio del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (LILAPETDAH)

³Departamento de Neuropediatría, Hospital Infantil de México FG, México

⁴Centro de Neurología y Epilepsia, Centro Médico Lucas, Tegucigalpa, Honduras

⁵Department of Neurological Sciences, Rush Epilepsy Center, Rush University Medical Center, Chicago, Illinois, USA

⁶Departamento de Neurología, Universidad Estatal de Campinas, FCM/Unicamp, Campinas, SP, Brazil

⁷Sociedad Argentina de Neurología Infantil

⁸Departamento de Encefalografía, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México

RESUMEN. Introducción. El presente artículo describe la relación del Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) con la epilepsia de forma bi-direccional. **Fuentes.** Revisión en PubMed sobre datos de esta comorbilidad en las últimas dos décadas. **Desarrollo.** El TDAH puede coexistir con epilepsia y la prevalencia de la comorbilidad es tres a cinco veces mayor. Esto puede deberse al efecto de las crisis epilépticas o al efecto del tratamiento antiepiléptico. Los debates continúan sobre la naturaleza del TDAH en epilepsia, la relevancia de los hallazgos encefalográficos en TDAH y sobre las opciones terapéuticas de esta comorbilidad. Los psicoestimulantes, especialmente el metilfenidato, siguen siendo tratamientos de elección a pesar del riesgo mínimo de aumento de la frecuencia de crisis. Por otro lado, los niños con epilepsia tienen un riesgo significativo de problemas de atención o hiperactividad (30 a 40% de los casos), siendo los problemas de atención más comunes que la hiperactividad. Entre las causas principales se encuentran factores psicosociales y efectos secundarios de medicamentos antiepilépticos. **Conclusión.** El tratamiento incluye intervenciones psicoeducativas y medicamentos. Se discuten las opciones diagnósticas y terapéuticas. **Rev Med Hondur 2010;78(2):59-112.**

Palabras clave: epilepsia, TDAH, inatención, hiperactividad, electroencefalograma, tratamiento.

Debe considerarse que existen múltiples factores que pueden afectar la atención y la modulación del impulso y la actividad física en los pacientes pediátricos con epilepsia y su reconocimiento repercute en los diferentes apoyos terapéuticos que estos necesitan.¹⁻³ El TDAH es una alteración neurobiológica crónica que se origina en la niñez, afectando áreas conductuales y cognitivas en distintas etapas de la vida.⁴⁻⁶ El TDAH se presenta con una incidencia del 5-15% en niños en edad escolar.^{7,8} Sin embargo, existe una gran variedad de enfermedades que pueden cursar con inatención o hiperactividad, entre las cuales se encuentra la epilepsia.^{6,9,10}

Se ha reportado que existe comorbilidad TDAH – epilepsia entre el 20% y 30% de los casos, siendo el subtipo inatento (TDAH-I) el descrito con mayor frecuencia, a diferencia de la población general donde se encuentra el subtipo combinado (TDAH-C) con una predominancia del 54% al 70%.^{8,11,12} Las estadísticas varían según la metodología de los estudios. A este respecto, consideramos que existen básicamente dos formas de ver la asociación entre estos trastornos (Fig. 1). Por un lado, la relación que existe entre el TDAH y la epilepsia¹³ y por otro lado, los problemas de atención que existen en los pacientes con epilepsia.^{2,3} Estos dos puntos serán abordados de manera diferente, ya que al parecer tienen implicaciones diversas.

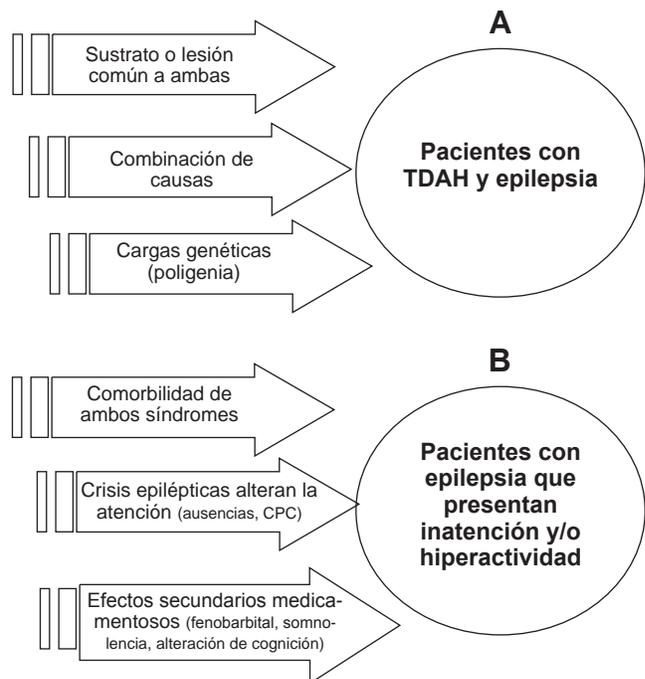


Figura 1. Dos escenarios a considerar para la comorbilidad TDAH/epilepsia.

Recibido 25/3/2010, aceptado con modificaciones 25/04/2010

Correspondencia: Dr. Eduardo Barragán, Hospital Infantil de México.

Correo-E: neurodoc@prodigy.net.mx

PACIENTES CON TDAH EN COMORBILIDAD CON EPILEPSIA

Existe evidencia de una relación bidireccional entre estas dos entidades.^{10,14} Harvey et al repararon en un estudio población realizado en Islandia donde niños con TDAH presentaban un riesgo 2.5 veces mayor de desarrollar epilepsia.¹⁵ El tipo de TDAH asociado con este mayor riesgo fue el TDAH-I.¹⁶ Evaluando desde el punto de vista del grupo de pacientes con TDAH, se ha descrito presencia de epilepsia como comorbilidad en al menos 1% de los casos.^{8,13} Esto parece sugerir que es infrecuente encontrar sintomatología y expresiones fenomenológicas epilépticas en estos pacientes. Dunn ha reportado que entre un grupo de pacientes escolares estadounidenses con TDAH había mayor predisposición de padecer epilepsia que la población general y que en los pacientes tratados por TDAH disminuye este riesgo.¹⁶ A pesar de que se han descrito algunas anomalías en el electroencefalograma (EEG) de los pacientes con TDAH, la presencia de actividad epiléptica franca se reporta de forma aislada. En el Hospital Infantil de México, se ha reportado porcentajes bajos incluso alrededor del 1% del número de pacientes con TDAH que presentaban anomalías epilépticas en el EEG sin correlación clínica.⁸

Hasta la fecha en la literatura mundial se sostiene que el subtipo de TDAH que se asocia más con epilepsia es el TDAH-I.³ Esto puede tener varias explicaciones. Algunas crisis epilépticas de la niñez como la epilepsia de ausencias pueden manifestarse con inatención. Asimismo, los niños que reciben antiepilépticos pueden ser inatentos o aún hiperactivos debido a efecto secundario medicamentoso, así como una prevalencia relativamente alta de TDAH en pacientes con epilepsias generalizadas primarias, incluyendo las ausencias de la infancia y juveniles.^{17,18} La ocurrencia de anomalías epileptiformes en pacientes con TDAH podría sugerir un sustrato común entre este trastorno y la epilepsia, así como un factor de susceptibilidad neuronal para el desarrollo de crisis epilépticas.

Otro aspecto a considerar es que el TDAH y la epilepsia comparten factores similares de riesgo (daño perinatal, enfermedades del neurodesarrollo, neuroinfecciones, etc.).¹⁹ Sin embargo estos hallazgos contradicen el origen biológico-genético de la enfermedad a diferencia de lo reportado en otros estudios, lo cual apoya esta última teoría implicada en la etiología de la enfermedad en cuestión. Los hallazgos previamente reportados son reflejo de que no se consideraron otros factores inherentes a la epilepsia como la edad de inicio, el tipo de crisis y síndrome epiléptico, duración y frecuencia, así como el tipo y asociación de fármacos antiepilépticos, lo cual contribuyen de manera significativa al deterioro cognitivo de los pacientes.²⁰⁻²²

La evidencia indica que en la mayoría de los pacientes con TDAH, en quienes existe una clara sintomatología de neurotransmisores dopaminérgicos y norepinefrínicos, no hay un riesgo alto para la presencia de crisis convulsivas.^{8,12} A pesar de esto, se ha reportado varios hallazgos electrofisiológicos en pacientes con TDAH, especialmente lentificación de los ritmos de fondo, ondas theta en regiones frontales y en la gran mayoría de los casos, actividad epileptiforme en forma de ondas agudas ocasionales. El EEG cuantificado y el mapeo cerebral indican también la presencia de lentificación de la actividad cerebral, principalmente en áreas frontales.^{23,24}

Los potenciales cognitivos de larga latencia muestran amplitudes disminuidas y latencias más prolongadas en los niños con TDAH, especialmente sus componentes N200 y P300.²⁵ Las características de la latencia y amplitud de estas respuestas se han relacionado con la sintomatología del paciente. Por otro lado, el tratamiento con metilfenidato se ha asociado a cambio o normalización de los hallazgos descritos.²⁶⁻²⁸ Sin embargo, no existe evidencia suficiente de un patrón electroencefalográfico específico relacionado al TDAH.

EPILEPSIA EN COMORBILIDAD CON HIPERACTIVIDAD Y TRASTORNOS DE LA ATENCION

Existe una creciente preocupación por los problemas de atención, aprendizaje y conducta en los pacientes pediátricos con epilepsia, especialmente debido al involucramiento de un cerebro en pleno desarrollo. Al parecer los pacientes con epilepsia tienen un mayor riesgo de presentar problemas de atención, aprendizaje y TDAH que la población general. Algunos estudios indican que del 16% al 50% de los niños con epilepsia pueden manifestar bajo rendimiento académico, el cual se ha corroborado con pruebas de inteligencia que muestran disminución en el puntaje en el área verbal y motora y en un 30% en el área de conducta.^{8,11,12,29}

La etapa del desarrollo donde repercute con más frecuencia la epilepsia infantil es en el período escolar.³⁰ Los principales mecanismos cognitivos básicos alterados son: el tiempo de reacción, la atención y la memoria, además de disfunciones corticales específicas.^{31,32} La propia lesión, tal como se ha visto en algunas displasias corticales, puede ser por sí misma responsable de la disfunción.³³ El Cuadro 1 resume el efecto de los diferentes tipos de crisis epilépticas en la atención del paciente con epilepsia.

La atención depende de varias regiones del sistema nervioso central, así la atención sostenida se encuentra ubicada en las regiones frontoparietales, principalmente del lado derecho; la atención selectiva se encuentra en el área cingulada anterior y la atención dividida de manera principal en la corteza prefrontal del lado derecho.³³⁻³⁵ Por lo tanto, cualquier actividad anormal que desajuste el funcionamiento de estas zonas provocará posiblemente una problemática en el funcionamiento de la región reguladora. Esto se ha demostrado en pacientes con epilepsia, los cuales tienden a presentar mayores alteraciones en la capacidad de sostener la atención (mayor en los que presentan una actividad epiléptica del hemisferio derecho o un foco rolándico o central bilateral) así como en pacientes con epilepsias de origen mesial frontal o como indica-

Cuadro 1. Expresión de las crisis epilépticas en la atención del paciente.

Tipo de Crisis	Expresión	Mecanismo
Ausencias	Inatención	Duración y frecuencia de crisis y status de tratamiento
Parciales rolándicas (EBPCT)	Inatención	Interferencia de actividad interictal sobre la actividad hemisférica derecha incluyendo atención
Parciales complejas	Inatención	Duración prolongada, frecuencia y daño estructural hipocampal
Status epilepticus	Inatención	Asociada a daño hipocampal

mos anteriormente, epilepsias generalizadas primarias, las cuales causan trastornos del lóbulo frontal.³⁵

Los pacientes con TDAH más crisis parciales tienden a tener más dificultades en las evaluaciones neuropsicológicas como el TOVA. Se ha demostrado que los niños con una crisis de inicio nuevo son similares a sus controles en la velocidad motriz pero presentan más errores sobre la atención sostenida y se observó que el 39% de los pacientes con epilepsia parcial o crisis concurrentes presentaban impulsividad.³⁶ Algunos autores han descrito que puede existir un incremento en la frecuencia de TDAH en pacientes con epilepsia hasta del 37%, especialmente en las epilepsias generalizadas.

Algunos otros autores han descrito que la frecuencia de TDAH en epilepsia es del 14% y Dunn reporta un 11.4% en la población.¹⁶ Esta frecuencia se incrementa en pacientes con crisis parciales hasta en un 36%, sin diferencia entre sexos como se observa en la población general. Algunos autores refieren que se puede observar síntomas de inatención e hiperactividad hasta en un 58% de los pacientes con epilepsia. Los niños con epilepsia tienen un riesgo mayor para presentar cuadros psicopatológicos, incluyendo diversos problemas conductuales incluyendo el TDAH.^{36,37} La frecuencia de dicho trastorno en la epilepsia es de 3 a 5 veces mayor que en población general.^{16,37}

Un estudio piloto en Honduras (R. Durón y F. Ramírez, no publicado), evaluó los trastornos de atención e hiperactividad en 39 pacientes con epilepsia, con promedio de edad de 8.5 años (rango 3 a 17 años), 64% del sexo masculino. El 80% tenía crisis parciales con o sin generalización secundaria, 18% crisis generalizadas por epilepsia idiopática y en 5% las crisis no estaban completamente clasificadas. El 62% se debía a causas identificadas, 23% la causa era genética y en 15% no se estableció la causa. La Figura 2 muestra la presencia o ausencia de comorbilidad de problemas de atención/hiperactividad con epilepsia. El 77% de pacientes con epilepsia presentaron problemas de inatención y conducta, con causas variando desde el clásico trastorno de TDAH hasta efectos de la lesión cerebral de base que causa la epilepsia, la frecuencia y tipos de crisis (especialmente ausencias y parciales complejas o continuas) y efectos secundarios de antiepilépticos. De los 39 pacientes

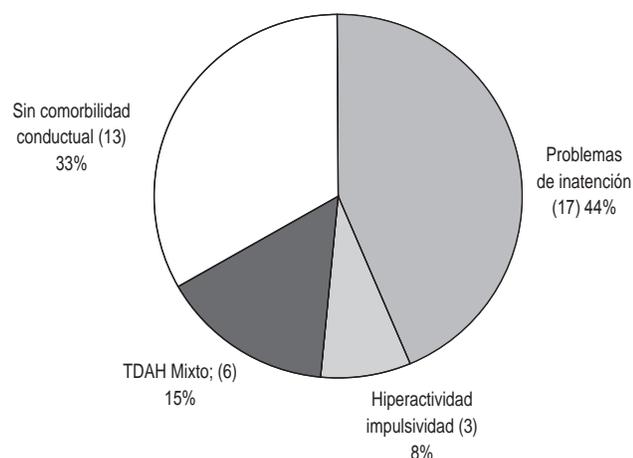


Figura 2. Presencia o ausencia de comorbilidad de problemas de atención/hiperactividad en una muestra de 39 pacientes menores de 18 años con epilepsia en Honduras.

15% tenían criterios DSM-IV para TDAH mixto si se excluían las manifestaciones cognitivo-conductuales por epilepsia, lesiones y medicamentos. No se observó empeoramiento de las crisis en los 3 de 6 pacientes en quienes se usó metilfenidato.

ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

Se han descrito diferentes factores que aumentan el riesgo de presentar TDAH en los pacientes pediátricos con epilepsia,^{8,16,21,22} especialmente en 5 aspectos:

- Demográficos
- Neurológicos
- Tipo de crisis epilépticas
- Aspectos psicosociales
- Efectos de los medicamentos antiepilépticos

Entre los factores demográficos, los varones tienden a tener una mayor incidencia de TDAH, pero de forma poco significativa. No se ha encontrado diferencias sustanciales de tipo racial, social ni geográfica entre las poblaciones estudiadas. Dentro de los factores neurológicos se observa mayor inatención en pacientes con epilepsia con respecto a otro tipo de enfermedades sistémicas, sobre todo con mayor frecuencia de trastornos de aprendizaje (lecto-escritura). Como es de suponer, la frecuencia suele ser mayor en aquellos pacientes con epilepsias sintomáticas.^{8,16}

Al analizar los factores de riesgo dependientes del tipo de epilepsia se observa un mayor riesgo de presentar TDAH en pacientes con epilepsia sintomática, crisis parciales complejas, crisis del lóbulo frontal, y crisis de la epilepsia rolándica derecha y del lóbulo temporal.^{10,16,35,37} Entre los factores directos considerados dentro del tipo de epilepsia se encuentran: Tipo de Crisis, duración y frecuencia. Un hecho aceptado es que los pacientes que padecen crisis generalizadas presentan mayor compromiso de la atención que los individuos con crisis parciales. Las crisis generalizadas al comprometer una mayor cantidad de tejido cerebral, dificultan aquellos procesos necesarios para las tareas que requieren un funcionamiento de la inteligencia global (asociativa multimodal).³⁴ Por otro lado, los sujetos que sufren de más de un tipo diferente de crisis muestran mayor deterioro que los que presentan sólo un tipo.³⁷

Con respecto a la duración de las crisis, se sabe que el estado epiléptico es probablemente el tipo de crisis que produce más deterioro cognitivo, incluso los pacientes con un único o episodio (de 30 minutos o más) muestran mayor deterioro que los sujetos con antecedentes de 100 crisis tónico-clónicas a lo largo de su vida. Al parecer, cuantos más años padezca un paciente de epilepsia, mayor la posibilidad de deterioro cognitivo. La edad de inicio de las crisis es otro factor a evaluarse en los trastornos cognitivos y conductuales.

Los estudios neuropsicológicos y de las funciones intelectuales en personas con epilepsia indican que el comienzo precoz de la enfermedad, con la consiguiente mayor duración de la misma, implica un mayor riesgo de padecer disfunción cognitiva. Entre más temprano comienzan los ataques tónico-clónicos generalizados mayor es el daño a nivel intelectual y neuropsicológico, tanto en epilepsias sintomáticas como en las idiopáticas. No obstante, debe tenerse presente que cuanto más antigua sea la iniciación de la epilepsia, el mayor consumo de medicación anticonvulsivante puede contribuir

al daño de los sistemas cognitivos, por lo que los resultados obtenidos requieren una interpretación cautelosa.

FACTORES PSICOSOCIALES

Dentro de los factores psicosociales, existen situaciones ha considerar, como es el aislamiento que viven muchos pacientes con epilepsia y la asociación incidental de estos trastornos con problemas biológico-genéticos independientes. La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes y afecta a unos 50 millones de personas en el mundo. El comportamiento de esta entidad en muchas personas es clínicamente benigno, pero se ha estigmatizado a estos pacientes produciendo un efecto negativo sobre su identidad social. Esto es especialmente cierto para aquellos que viven en países subdesarrollados (incluyendo América Latina), donde se sigue limitando o privando a las personas con epilepsia de muchas actividades de la vida y de su derecho a desarrollarse integralmente. Muchos pacientes se ven confinados a escuelas especiales por sus problemas de conducta, aprendizaje o personalidad. Tales restricciones y estigma generan más ansiedad y depresión.

FACTORES FARMACOLOGICOS

Los factores farmacológicos son de los más estudiados, reportándose especial problemática con el uso de fenobarbital, benzodiazepinas y topiramato (Cuadro 2).^{31,32,38} Cabe recalcar que todo fármaco antiepiléptico puede causar trastornos cognoscitivos a dosis altas. Asimismo, en estudios neuropsicológicos realizados en voluntarios sanos, la mayoría de estos fármacos mostraron diferencias en varios tests comparados con los que se expusieron a placebo. Varios estudios describen que los medicamentos con efectos gabaérgicos tienden a provocar con mayor frecuencia impactos cognitivos y conductuales, dentro de los cuales se encuentran con mayor frecuencia el topiramato, seguidos de ácido valproico.³⁹ Algunos de éstos (sobre todo a dosis altas) son glutaminérgicos y pueden ayudar en la modulación de la hiperactividad, como la lamotrigina.⁴⁰

Aunque la evidencia no es consistente en todos los estudios, varios autores han reportado que puede ocurrir mejoría de los trastornos de aprendizaje en pacientes con actividad electroencefalográfica anormal sin epilepsia que reciben tratamiento antiepiléptico. No está claro si esto es secundario a un mejoramiento de la actividad epiléptica del paciente, logrando reducir el impacto que genera la misma.⁴¹ Los dos medicamentos antiepilépticos con menos efectos adversos cognitivos en estudios de han demostrado que son la gabapentina y la lamotrigina.⁴⁰ Aldenkamp³¹ describió que un estudio comparativo entre el valproato y la lamotrigina donde

demonstró que el tiempo de reacción ante un estímulo se ve afectado en pacientes voluntarios adultos que toman valproato a diferencia de aquellos que son tratados con lamotrigina. Es importante entender que son estudios que necesitan compararse con estudios aleatorizados, doble ciego con un grupo asignado a placebo para comparar diferencias.

Los medicamentos antiepilépticos (MAE) pueden desarrollar efectos específicos contra los sistemas cognitivos. Generalmente, la politerapia tiene mayor repercusión en la cognición que la monoterapia, siendo la primera responsable de la disfunción en la atención, memoria, agilidad mental y procesamiento de la información. Es de destacar que los peores rendimientos cognitivos atribuidos a los fármacos antiepilépticos (MAE) corresponden al fenobarbital, hidantoínas y benzodiazepinas. Los efectos más citados con respecto al fenobarbital son hiperactividad y disminución de cociente intelectual, pero incluso se describen síntomas depresivos. Con las benzodiazepinas ocurre algo similar que con el fenobarbital, incluso en mayor grado.^{36,38}

UTILIDAD DEL EEG EN TDAH

Las investigaciones a la fecha muestran que la mayoría de los niños con TDAH muestran diferencias en la actividad eléctrica cerebral en comparación con niños normales, mostrando actividad fronto-central lenta en rango theta, la cual se ha asociado con inatención y actividad cortical disminuida.⁴¹ Se ha reportado también que el TDAH-C muestra más actividad theta que el subtipo inatento (con un radio theta/alfa mayor). Estos cambios sin embargo no son específicos del TDAH y por lo tanto no reflejan su causa. Más bien puede reflejar la presencia de un daño cerebral, del cual el TDAH es una consecuencia así como las anomalías electroencefalográficas. Sin embargo, es necesario recalcar que el único uso del EEG en la evaluación del niño con TDAH es la de descartar la presencia de algún tipo de epilepsia, sobre todo de ausencias de la infancia y juveniles.

Aún no se tiene conclusiones definitivas sobre los efectos subclínicos o clínicos de las descargas epileptiformes detectadas en el EEG de muchos pacientes con TDAH y se sigue discutiendo sobre el impacto práctico de este estudio.⁴¹ Estudios con video-EEG realizados en niños con epilepsia mostró que el tipo de descarga electroencefalográfica fue una variable significativa que afectó adversamente la activación cognitiva. Estos efectos se encontraron exclusivamente en crisis generalizadas, especialmente de ausencias. El efecto agudo de las descargas epileptiformes breves agudas también puede ser muy importante, produciendo lentitud en la velocidad de la activación del proceso cognitivo.⁴²⁻⁴⁴ La memoria verbal se ve afectada si existe un foco epileptogénico unilateral de lóbulo temporal, con su consecuente impacto en el aprendizaje verbal y la consolidación de la información verbal.⁴⁵

Estos efectos se presentan más severos en pacientes que tienen crisis continuas y cuando la frecuencia de las crisis es elevada. Otro estudio similar ha encontrado alteraciones en procesos de vigilancia continua en niños con epilepsia. Aldenkamp⁴³ describió que entre más frecuentes las crisis en un niño más impacto sobre la atención, y entre más larga sean las crisis más problemas sobre

Cuadro 2. Efectos de algunos antiepilépticos en la atención y actividad.

Medicamento	Relacionado a:
Fenobarbital	Hiperactividad, inatención
Carbamacepina*	Inatención
Topiramato	Inatención
Benzodiazepinas	Hiperactividad, inatención
Valproato*	Inatención por somnolencia

*A veces puede también mejorar hiperactividad e inatención

la cognición del mismo. En general, los estudios muestran que los principales efectos secundarios que reportan un grupo de individuos que toman antiepilépticos son los problemas de atención y de concentración hasta en más del 60% de los casos.³⁷

Las descargas eléctricas per se, aún subclínicas, pueden interferir con procesos cognitivos, especialmente con los procesos de aprendizaje en los niños.⁴²⁻⁴⁴ Es importante destacar que las descargas intercríticas no generan ninguna manifestación subjetiva ni objetivable por medios de exploración convencionales. No obstante, existe evidencia clínica y experimental, con respecto a la repercusión de los paroxismos subclínicos sobre las funciones cognitivas. Aarts y Binnie⁴² evaluaron el desempeño en tareas cognitivas realizadas de forma concomitante al registro EEG y observaron cómo las descargas intercríticas afectaban selectivamente la función del hemisferio cerebral donde se generaban.

La alteración cognitiva transitoria es fácil de evidenciar cuando ocurren descargas generalizadas punta onda de más de tres segundos de duración.^{42,44} pero también puede ocurrir con descargas más breves, incluso si son focales. Las descargas del hemisferio izquierdo producen interrupción de las tareas verbales, en tanto que las del hemisferio derecho repercuten en tareas visoespaciales. Las descargas originadas en estructuras subcorticales de la línea media, registradas en el EEG como descargas generalizadas, se asocian a disminución en la atención.^{2,4}

Varios autores han reportado que los niños que responden mejor a la terapia estimulante son aquellos que presentan excesiva actividad lenta, apoyando la teoría de que existe hipoactividad cortical en TDAH.⁴⁶ Por otra parte, la medicación estimulante parece "normalizar" el EEG y los potenciales evocados en TDAH, disminuyendo la actividad lenta (theta) e incrementando la actividad rápida (beta).^{41,47}

Otro de los factores que aumenta el riesgo de presentar TDAH en los niños con epilepsia es la eficiencia del sueño, este factor juega un papel importante con respecto a la inatención y trastornos de conducta secundarios a la mala calidad del sueño. Los patrones del sueño en niños con epilepsia los cuales se compararon con un grupo control de niños de la misma edad con diagnóstico de apnea obstructiva del sueño. Es común encontrar alteraciones de sueño y conducta en ambos grupos de pacientes, concluyeron que los problemas de conducta y de atención pueden ser atribuidos a las alteraciones del sueño. El estado epiléptico eléctrico en el sueño lento también se ha asociado con déficit de atención e hiperactividad.

NEUROIMAGEN EN COMORBILIDAD TDAH/EPILEPSIA

El uso específico de la tomografía o la resonancia magnética en la comorbilidad TDAH/epilepsia es la identificación de lesiones subyacentes que expliquen la causa de la epilepsia. Los estudios de neuroimagen funcional en TDAH revelan que las manifestaciones clínicas de estos trastornos no se deben sólo a la disfunción de áreas cerebrales concretas, sino también a alteraciones en el patrón de conectividad. Las investigaciones con neuroimagen funcional en TDAH a la fecha sugieren la presencia de disfunción frontoestriatal ligada a las dificultades para el control inhibitorio, así como alteraciones en la corteza temporal posterior y parietal inferior. Los hallaz-

gos más consistentes en los estudios de neuroimagen de niños con TDAH incluyen significativo menos volumen en la corteza prefrontal dorsolateral, el núcleo caudado, el globo pallidum, cuerpo calloso y cerebelo. Esto sugiere que las alteraciones en TDAH van más allá de lo funcional y son más extensas que lo considerado hasta la fecha. En resumen, el TDAH se ha relacionado con alteraciones en los circuitos fronto-estriato-talámico-cerebelares. Se requiere estudios que evalúen la evolución de estos hallazgos con la edad, así como su implicación clínica.^{49,50}

TRATAMIENTO DE LOS PROBLEMAS DE ATENCIÓN Y CONDUCTA EN PACIENTES CON EPILEPSIA

A pesar de que se han tratado de implementar medidas terapéuticas de apoyo (Vg. terapia conductual), el tratamiento farmacológico sigue siendo la primera opción terapéutica para el control de este tipo de comorbilidades en pacientes con epilepsia.⁵¹ En este sentido, el tratamiento con medicamentos va dirigido al control de las conductas maladaptativas, particularmente aquellas que interfieren con el aprendizaje, la socialización y el desarrollo del individuo. Se han hecho pocos estudios sobre la eficacia y seguridad del uso de los medicamentos convencionales como el metilfenidato y la atomoxetina en pacientes con epilepsia, pero los psicoestimulantes siguen siendo de elección en pacientes con TDAH en comorbilidad con epilepsia. Las observaciones disponibles muestran que aunque no hay un riesgo significativo de aumento de crisis, estos medicamentos pueden disminuir el umbral de crisis⁵² (Fig. 3).

Al menos 15 estudios han demostrado la eficacia del metilfenidato en el control de los síntomas de TDAH, sin exacerbación de las crisis epilépticas o las anomalías en el electroencefalograma.⁵¹⁻⁵⁴ La dosis promedio utilizada es de 0.8 mg/kg/día. El medicamento más utilizado es el metilfenidato de acción corta (10 estudios) y de acción sostenida (5 estudios). Barragán y col. han reportado sobre la eficacia y seguridad del uso de atomoxetina en pacientes con epilepsia, logrando un control adecuado de los síntomas de TDAH sin exacerbación de crisis epilépticas y sin modificación de los niveles séricos de los antiepilépticos utilizados (ácido valproico, carbamazepina y fenitoína).^{26,55} La dosis promedio utilizada fue de 1.1 mg/kg/día.

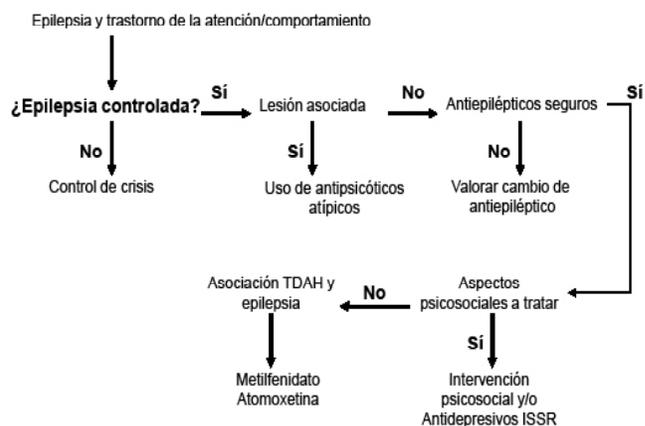


Figura 3. Recomendaciones de abordaje terapéutico en pacientes con epilepsia en comorbilidad con TDAH.

La epilepsia no constituye, por sí misma, una contraindicación para el uso del metilfenidato ya sea en pacientes con epilepsia controlada o refractaria (Fig. 4). Se ha reportado una mayor eficacia del metilfenidato sobre la impulsividad y los trastornos del aprendizaje cuando se empleó el mismo a una dosis baja de 0,3 mg/kg/día, comparado con una dosis mayor de 1 mg/kg/día y con placebo. En el paciente con epilepsia no debe perderse de vista la posibilidad de que el fármaco antiepiléptico utilizado pueda mejorar las crisis y concomitantemente, el déficit de atención.⁵² Por tanto, ante la comorbilidad de epilepsia y TDAH, conviene plantearse la utilización de un fármaco que pueda ser útil para ambos problemas.⁵⁶ Se recomienda que antes de iniciar un tratamiento antiepiléptico se realice una prueba de atención para valorar si el medicamento antiepiléptico puede tener unos efectos beneficiosos o perjudiciales sobre la atención.

El uso de antipsicóticos es necesario a veces en algunos pacientes con epilepsia que presentan graves problemas de hiperactividad, impulsividad y trastornos de conducta.⁵⁷⁻⁶⁰ El antipsicótico atípico risperidona,⁵⁷ ha demostrado ser de gran utilidad en el manejo de estas situaciones, con una dosificación de 0.5 a 1 mg/día. Otro fármaco que ha mostrado algún indicio de mejorar la atención es la gabapentina. Varios autores han comunicado efectos negativos ante el uso concomitante de valproato y metilfenidato, por lo que se recomendaría utilizar con prudencia esta asociación. Debe considerarse que los tratamientos farmacológicos deberán seguirse utilizando con reserva, revisando la evidencia disponible e individualizando los esquemas, pues aún necesitamos conocer más sobre el riesgo de incremento de crisis epilépticas en pacientes pediátricos con epilepsia activa.

CONCLUSIONES

El TDAH es una causa frecuente de problemas neuropsiquiátricos visto en la consulta pediátrica y afecta el rendimiento académico y social de pacientes pediátricos y adolescentes. El impacto

que causa sobre los procesos de adaptabilidad y sus repercusiones sobre la personalidad de los pacientes hace necesario ofrecer un plan terapéutico que facilite la rehabilitación de estos pacientes a su medio familiar, social y académico.

La mayoría de los estudios publicados sobre la comorbilidad de problemas de atención, cognición o conducta con epilepsia frecuentemente no consideran todas las variables etiológicas, predisponentes o exacerbantes de estos trastornos. Los autores de este artículo consideran que el TDAH tiene una etiología biológico-genética y probablemente tenga una misma frecuencia entre los pacientes con epilepsia que en la población general. La inatención es un síntoma aisladamente reportado pero puede documentarse en más de la mitad de los pacientes con epilepsia, independientemente del tipo de la misma. Debido a la ocurrencia de varios sesgos en los estudios de prevalencia y tipos de TDAH entre pacientes con epilepsia, es aún cuestionable que el subtipo inatento sea el más frecuente. Es conveniente descartar otras posibilidades antes de diagnosticar TDAH.

Se conoce más de los trastornos de atención en pacientes adultos con crisis del lóbulo temporal que en pacientes pediátricos, en quienes no está esclarecido el impacto cognitivo de estas crisis. Aunque la frecuencia de anomalías epileptiformes es mayor en niños con TDAH que en niños normales, la utilidad clínica del EEG en este síndrome todavía es motivo de estudio. El EEG no es una herramienta que sea útil de forma aislada en estos casos. Existe evidencia sobre usos del EEG en el diagnóstico, predicción de respuesta a terapia estimulante y efecto de la biofeedback, y falta investigación para probar su utilidad práctica real en TDAH. Cuando existe comorbilidad entre TDAH y epilepsia, la importancia del EEG es mayor para diferenciar la inatención de causa epiléptica de la no epiléptica.

La mayoría de los estudios sobre el impacto farmacológico de los antiepilépticos en el TDAH han sido realizados en poblaciones muy específicas y no como parte de un seguimiento para valorar en realidad el impacto cognitivo, aún no esclarecido para la pobla-

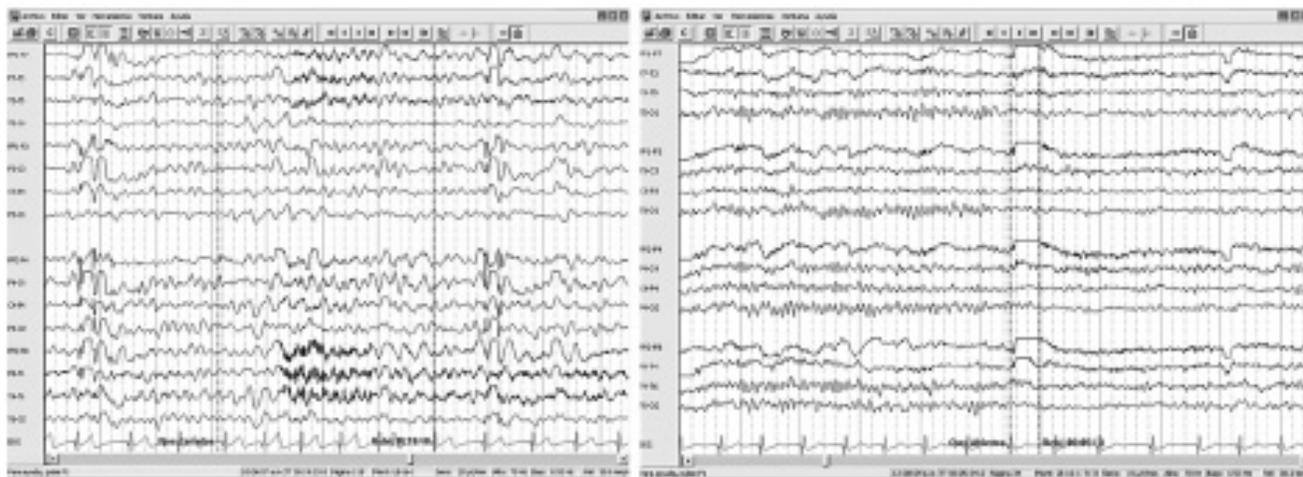


Figura 4. Caso ilustrativo de paciente masculino de 8 años con comorbilidad de epilepsia generalizada idiopática (ausencias y convulsiones) con trastorno de déficit de atención e hiperactividad predominio hiperactivo. **Fig 4a.** muestra EEG con descargas generalizadas de punta onda y desorganización anteroposterior con lentificación difusa, antes del tratamiento con metilfenidato oros. **Fig. 4b.** Muestra estudio de control con mejoría del ritmo de fondo y ausencia de actividad epiléptica.

ción pediátrica. El tratamiento propuesto debe ser multidisciplinario y la piedra angular del tratamiento es el apoyo farmacológico. El metilfenidato y la atomoxetina continúan siendo el tratamiento de primera línea, demostrando su eficacia y seguridad en los pacientes pediátricos con epilepsia.

Es importante la vigilancia por otras complicaciones de la comorbilidad TDAH/Epilepsia:

- Dificultades neurológicas (cognitivas, motoras)

- Discapacidad
- Afectación al autoestima
- Estigma
- Burn-out de los cuidadores

El reconocimiento y tratamiento temprano de estos tipos de trastornos pueden ayudar a mejorar la calidad de vida de estos pacientes, utilizándose el esquema de apoyo terapéutico indicado en caso de tratarse de una comorbilidad con TDAH.

REFERENCIAS

1. Velasco R, Castro C. Trastornos neuropsicológicos en niños con epilepsia. *Rev Neuropsiquiatría* 2002;65:99-103.
2. Artigas J, Brun C, Lorente I. Aspectos psicopatológicos de las epilepsias benignas de la infancia. *Rev Neurol* 1998;26:269.
3. Artigas J. Manifestaciones psicológicas de la epilepsia infantil. *Rev Neurol* 1999;28 (2):S135-S141.
4. Artigas J, Pallares G. Comorbilidad en el TDAH. *Rev Neurol* 2003;36:68-78.
5. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSMIV-TR Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2002.
6. Biederman J, Faraone J, Faraone S, Spencer T, Wilens T. Gender differences in a sample of adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 1994;53:13-29.
7. Pascual Castroviejo I. Guía práctica diagnóstica y terapéutica. Síndrome de déficit de atención con hiperactividad. Barcelona: César Viguera ed, 2001.
8. Barragán E. El niño y el adolescente con Trastorno por déficit de atención, su mundo y sus soluciones. México DF: Ed. Linae, 2003, pp18-21.
9. Cruz G. Trastornos hiperkinéticos. En: *Lecciones de Neurología Pediátrica*. Madrid: Macaypa; 1998, pp237-247.
10. Cantwell D. Attention deficit disorder: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:978-87.
11. Dunn DW, Kronenberger WG. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Semin Pediatr Neurol* 2005;12(4):222-8.
12. ADHD and epilepsy in childhood. Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(1):50-4.
13. Swanson J, Sergeant J, Taylor E, Sonuga E. Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998;351:429-33.
14. Hechtman L. Families of children with attention deficit hyperactivity disorder: a review. *Can J Psychiatry* 1996;41:350-60.
15. Harvey AS, Nolan T, Carlin JB. Community-based study of mortality in children with epilepsy. *Epilepsia* 1993;34(4):597-603.
16. Dunn D. Differential diagnosis and treatment of psychiatric disorders in children and adolescents with epilepsy. *Epil Behav* 2004;(5),S10-S17.
17. Aldenkamp AP, Beitler J, Arends J, van der Linden I, Diepman L. Acute effects of subclinical epileptiform EEG discharges on cognitive activation. *Funct Neurol* 2005;20(1):23-8.
18. Caplan R, Siddarth P, Stahl L, Lanphier E, Vona P, Gurbani S, Koh S, Sankar R, Shields WD. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia* 2008;49(11):1838-46.
19. Lopera F, Palacio L, Jimenez I, Villegas P. Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención. *Rev Neurol* 1999;28:660-64.
20. Tuchman R. Epilepsy, language, and behavior: clinical models in childhood. *J Child Neurol* 1995;9:951-2.
21. Urea A. Deterioro Cognitivo en pacientes pediátricos. *Rev Arg Neuropsicol* 2004;2:1-14.
22. Wendy G, Yi Zhou M, Chavez J. Effect of antiepileptic drugs on reaction time, attention and impulsivity in children. *Pediatrics* 1993;91:1015.
23. Chabot R, Serfontein G. Quantitative electroencephalographic profiles of children with attention deficit disorder. *Biological Psychiatry* 1996;40:951-63.
24. Clarke A, Barry R, McCarthy R. EEG analysis in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A comparative study of two subtypes. *Psychiatry Research* 1998;81:19-29.
25. El Sayed E, Larsson J, Persson H. Altered cortical activity in children with attention deficit/hyperactivity disorder during attentional load task. *J Am Acad Child Adol Psych* 2002;41:811-19.
26. Barragán E, Hernandez J. Efficacy of atomoxetine treatment in children with ADHD and epilepsy. *Epilepsia* 2005;46(Suppl 6).
27. Famularo R, Fenton T. The effect of methylphenidate slows right hemisphere processing in children with attentiondeficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 1999;6:229-39.
28. Clarke A, Barry R, Bond D, Maccarthy, Selikowitz M. Effects of stimulant medications on the EEG of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psycho Pharmacol* 2002;164:277-84.
29. Shaywitz B, Shaywitz S. Learning disabilities and attention disorders. En: Swaiman KF, ed. *Pediatric Neurology*. St. Louis: Mosby, 1994;1119-51.
30. Besag F. Treatment of state learning disability. *Epilepsia* 2001;42(Suppl 1):59-61.
31. Aldekamp A. Tiempo de reacción disminuido con los antiepilépticos. *Epilepsia* 2002;43:19-26.
32. Aldekamp A. Tiempo de impacto de la carbamazepina sobre el tiempo de reacción. *Epilepsia* 1987;28:507-52.
33. Narbona J. Neurobiología del trastorno de la atención e hiperkinesia en el niño. *Rev Neurol* 1999;28:160-65.
34. Etchepareborde M. Abordaje neurocognitivo y farmacológico de los trastornos específicos del aprendizaje. *Rev Neurol* 1999;28(12):81-93.
35. Deonna T, Roulet E, Fontan D, Marcoz J. Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes (BPERS). Relationship to the acquired aphasiaepilepsy syndrome. *Neuropediatrics* 1993;24: 837.
36. Devinsky O. Therapy for neurobehavioral disorders in epilepsy. *Epilepsia* 2004;45(Suppl 2):34-40.
37. Devinsky O. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy Behav*. 2003;4(Suppl. 4):S2-10.
38. Thompson P. Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsia* 1992;33(6):37-40.
39. Trimble & Schmitz. *The Neuropsychiatry of epilepsy*. Cambridge; 2002;16:241-256.
40. Schubert R. Attention deficit disorder and epilepsy. *Pediatr Neurol* 2005;32(1):1-10.
41. Loo S, Barkley R. Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder. *Appl Neuropsychol* 2005;12(2):64-76.
42. Aarts J, Binnie C, Smith A. Selective impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984;107:293-308.
43. Aldenkamp A, Arends J. The relative influence of epileptic EEG discharges, short non convulsive seizures and type or epilepsy on cognitive function. *Epilepsia* 2004;45(1):1-10.
44. Binnie C, Kasteleijn N, Smith A. Interactions of epileptiform EEG discharges and cognition. *Epilepsy Res* 1987; 1: 23-45, 1987.
45. Landau W, Kleffner F. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Pediatrics* 1993;91:1015.
46. Satterfield J, Schell A, Backs R. A cross-sectional and longitudinal study of age effects of electrophysiological measures in hyperactive and normal children. *Biol Psych* 1984;19:973-90.
47. Verbaten M, Overtom C, Koelega H. Methylphenidate influences on both early and late ERP waves of ADHD children in a continuous performance test. *J Abnor Child Psychol* 1994;22:561-78.
48. Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. Sleep and ADHD. *Sleep Med* 2010;11(7):652-8.
49. Carboni-Román A, del Río D, Capilla A, Maestú F, Ortiz T. Bases neurobiológicas

- gicas de las dificultades de aprendizaje. *Rev Neurol* 2006;42 (Supl. 2):S171-S175
50. Seidman LJ, Valera EM, Makris N. Structural brain imaging of attention-deficit / hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:1263-72.
 51. Elia J, Ambrosini P, Rapaport J. Treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *NEJM* 1999;340:780-88.
 52. Aldenkamp AP, Arzimanoglou A, Reijs R, Van Mil S. Optimizing therapy of seizures in children and adolescents with ADHD. *Neurology* 2006;67(12 Suppl 4)
 53. Handen B, Feldman H, Lurier A, Murray P. Efficacy of methylphenidate among preschool children with developmental disabilities and ADHD *J Am Acad Child Adolesc Psychiatr* 1999;38:805-12.
 54. Jonkman L, Kemner C, Verbaten M, Koelega H. Effects of methylphenidate on event-related potentials and performance of attention-deficit hyperactivity disorder children in auditory and visual selective attention tasks. *Biol Psychiatr* 1997;41:690-702.
 55. Barragán E, Garza S, Hernandez J. *Epilepsia* 2004;45 (Suppl 3).
 56. Silva R, Muñoz D, Alpert M. Carbamazepine use in children and adolescents with features of attention-deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996;35:352-8.
 57. Gonzalez-Heydrich J, Pandina G, Fleischer C. No seizure exacerbation from risperidone in youth with comorbid epilepsy and psychiatric disorder: a case series. *J Chil Adolesc Psychopharmacol* 2004;14(2):295-310.
 58. Nevels RM, Dehon EE, Alexander K, Gontkovsky ST. Psychopharmacology of aggression in children and adolescents with primary neuropsychiatric disorders: a review of current and potentially promising treatment options. *Exp Clin Psychopharmacol* 2010;18(2):184-201.
 59. Kronenberger WG, Giauque AL, Lafata DE, Bohnstedt BN, Maxey LE, Dunn DW. Quetiapine addition in methylphenidate treatment-resistant adolescents with comorbid ADHD, conduct/oppositional-defiant disorder, and aggression: a prospective, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007;17(3):334-47.
 60. Turgay A. Treatment of comorbidity in conduct disorder with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Essent Psychopharmacol* 2005;6(5):277-90.

ABSTRACT. Introduction. This article describes the bidirectional relation between Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and epilepsy. **Source.** A search in PubMed was done for data on this comorbidity during the last two decades. **Development.** Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) can coexist with epilepsy and the prevalence of ADHD in epilepsy is three to five times greater than normal. This may be an effect of epileptic seizures or of the antiepileptic treatment. There are ongoing debates about the nature of ADHD in epilepsy, the relevance of encephalographic findings in ADHD, and the treatment options in this comorbidity. Psychostimulants, especially methylphenidate, are still safe treatments of choice, despite a minimal risk of increased seizure frequency. On the other hand, children with epilepsy have a significant risk for problems with attention or hyperactivity (around 30% to 40% of epilepsy cases), being inattention more common. Main causes include psychosocial factors and secondary effects of antiepileptic medications. **Conclusion.** Treatment should include psychoeducational interventions and medication. Diagnostic and therapeutic options are discussed. **Rev Med Hondur** 2010;78(2):59-112.

Key words: epilepsy, ADHD, inattention, hyperactivity, electroencephalogram, treatment