

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL TRASTORNO DE DÉFICIT ATENCIONAL E HIPERACTIVIDAD EN EPILEPSIA

VIVIANA VENEGAS<sup>1, 2</sup>, JOSÉ MARÍA DE PABLO<sup>1</sup>, CARMEN OLBRICH<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Neurocirugía Asenjo, <sup>2</sup>Centro Avanzado de Epilepsia, Clínica Alemana, Santiago de Chile, Chile

**Resumen** La epilepsia y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) son condiciones frecuentes en pediatría y suelen presentarse asociadas en muchos pacientes. Su relación es compleja y comparten comorbilidad psiquiátrica. Los pacientes con ambas condiciones conjuntas, epilepsia y TDAH, se presentan con igual frecuencia en ambos géneros, predominando la presentación inatenta. El déficit cognitivo incrementa el riesgo de asociar TDAH en pacientes con epilepsia. No hay evidencia suficiente para otros factores de riesgo, sin embargo, se puede anticipar su presencia en pacientes con algunos tipos de epilepsia y con modelos neuropsicológicos que evidencian la disfunción de redes subyacentes. Se revisa la relación con el control de crisis, las alteraciones electroencefalográficas y los fármacos antiepilépticos (FAEs). Se describen las recomendaciones para reducir efectos adversos de FAEs. El diagnóstico de TDAH en pacientes con epilepsia debe partir por la sospecha, a través de instrumentos clínicos y valoraciones de funcionamiento cognitivo. El tratamiento multimodal es recomendado para pacientes con TDAH con y sin epilepsia. Los psicoestimulantes se pueden usar con seguridad. La calidad de vida se afecta en pacientes y sus familias, por lo que la educación, pesquisa precoz y referencia para rehabilitación, están encaminadas a resolver las dificultades de estos pacientes. En caso contrario, se generan consecuencias negativas escolares, sociales y emocionales, que pueden ser relevantes y persistentes.

**Palabras clave:** epilepsia, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, diagnóstico, tratamiento, calidad de vida, neuropsicología

**Abstract** *Clinical features of the attentional deficit and hyperactivity disorder in epilepsy.* Epilepsy and attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) are frequent conditions in pediatrics. Their association is frequent and complex, often sharing psychiatric comorbidity. Patients who present epilepsy and ADHD, show equal frequency in both genders, with the inattentive type, as predominant presentation. Cognitive deficit increases the risk of associating ADHD in patients with epilepsy. There is not enough evidence for other risk factors, however there is enough information that allows to anticipate its presence in some types of epilepsy, with neuropsychological models that evidence the underlying network dysfunction. The relationship with frequency and seizure control, electroencephalographic alterations and antiepileptic drugs (AEDs) is also reviewed. Recommendations to reduce adverse effects of AEDs are described. The diagnosis must therefore be based on suspicion, through clinical instruments and assessments of cognitive functioning. Multimodal treatment is also recommended in patients with ADHD with and without epilepsy. Psych stimulants can be used safely. The quality of life of the patients and their families is affected, so it is advisable for them to be supported by a specialized team that could provide education, early assessment and therapy. If they are omitted, the consequences can be negative at school, social environment and emotional development, which could be relevant and become persistent.

**Key words:** epilepsy, attention deficit hyperactivity disorder, diagnostic, therapy, quality of life, neuropsychology

La epilepsia y el síndrome de déficit atencional (TDAH) son frecuentes en la infancia y afectan en forma multidimensional a pacientes y sus familias. El TDAH se define en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5) como un trastorno del neurodesarrollo, lo que traduce un proceso evolutivo y dinámico, con síntomas reconocidos y criterios diag-

nósticos claramente establecidos (*American Psychiatric Association, APA, 2013*)<sup>1</sup>.

La epilepsia por otro lado, se define como un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición a generar crisis epilépticas recurrentes y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición, ampliándose el concepto previamente establecido más allá de la presencia de crisis epilépticas. Una persona padece epilepsia, cuando presenta predisposición a sufrir crisis epilépticas espontáneas, cuando ha presentado más de una crisis epiléptica con un intervalo mayor de 24 horas, sin que exista un factor

causante directo, y/o cuando se presenta una sola crisis epiléptica no provocada, pero con riesgo de recurrencia o frente a un síndrome epiléptico definido<sup>2</sup>.

El objetivo de esta revisión es describir las características clínicas de la compleja asociación entre epilepsia y TDAH.

En epilepsia y TDAH se han informado consecuencias negativas en conducta, aprendizaje y desarrollo social. Ambas comparten frecuentes comorbilidades (Tablas 1 y 2). La comorbilidad psiquiátrica ocurre en más del 60% de niños con TDAH<sup>3</sup>, asimismo, entre un 30-60% de niños con epilepsia cumplen criterios de una o más condiciones psiquiátricas<sup>4</sup>. Estudios poblacionales revelan una tasa de desórdenes psiquiátricos entre 26%-38% en niños con epilepsia controlada, con una mayor prevalencia (56%-58%) en epilepsias complejas. Los factores de riesgo de comorbilidad psiquiátrica en pacientes con epilepsia se han abordado desde diferentes dimensiones. Desde la dimensión psicosocial, y considerando la noción de los determinantes sociales en salud, se describen limitaciones en la participación, restricciones en estilos de vida, estigma, acceso a servicios y trabajo<sup>5</sup>. Los factores de riesgo farmacológico se refieren a la falta de adherencia a fármacos antiepilépticos (FAEs) y politerapia.

Desde una dimensión biológica, la epilepsia presenta un espectro amplio de manifestaciones clínicas, compartiendo fisiopatología con otros desórdenes neurológicos y psiquiátricos. Esta relación implica que cualquiera de ellos puede anteceder o seguir al otro. La relación bidireccional

con epilepsia más estudiada es con depresión, donde los síntomas depresivos, pueden ocurrir antes o después del inicio de las crisis. La relación epilepsia-TDAH también plantea un modelo bidireccional, donde los síntomas de TDAH pueden preceder el inicio de crisis. La prevalencia de TDAH en pacientes con epilepsia se reporta en 30%, superando la prevalencia de estudios poblacionales, entre 5-10%, dependiendo de la metodología de diagnóstico usada<sup>6</sup>. El TDAH ocurre 2.5-5 veces más en pacientes con epilepsia que en aquellos sin epilepsia. Estudios que comparan pacientes con TDAH sin comorbilidad, describen una mayor frecuencia -3 a 7 veces- en sexo masculino y el subtipo combinado, en tanto, aquellos pacientes con TDAH y epilepsia no presentan diferencias por género y el subtipo inatento es el más prevalente<sup>6,7</sup>.

Se describe mayor psicopatología en niños con epilepsia al compararlos con otras enfermedades crónicas y con la población general<sup>8</sup>. La literatura no ha definido el efecto de la asociación epilepsia-TDAH como riesgo aditivo de psicopatología. Las tasas de trastorno de ansiedad y de trastorno oposicionista desafiante en pacientes con epilepsia no fueron diferentes a las tasas publicadas por Biederman (2002) para población general con TDAH<sup>9</sup>.

La *Taskforce* (ILAE) de comorbilidad en epilepsia pediátrica, publicó una revisión<sup>10</sup>, con niveles de evidencia para los factores de riesgo TDAH en niños y adolescentes con epilepsia, como sexo, injuria prenatal, historia familiar TDAH, edad de inicio de epilepsia, discapacidad o nivel cognitivo, tipo de crisis y epilepsia, control y frecuencia

TABLA 1.- Comorbilidad neurológica y psiquiátrica en trastornos por déficit de atención e hiperactividad

Migraña	TDAH
Parálisis cerebral	Trastorno del espectro autista (TEA)
Discapacidad intelectual	Depresión
Trastornos de aprendizaje	Ansiedad
Enfermedad de Alzheimer	Trastorno bipolar
Trastornos de conducta	Psicosis

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TABLA 2.- Comorbilidad neurológica y psiquiátrica en epilepsia

Migraña	Epilepsia
Trastorno de aprendizaje	Trastorno del espectro autista (TEA)
Trastorno de lenguaje	Enfermedad de tics y Gilles de la Tourette
Trastorno del sueño	Trastorno de conducta o disocial
Trastorno por uso de sustancias	Trastorno oposicionista desafiante
Trastorno de ansiedad	Depresión

de crisis y variables asociadas al electroencefalograma (EEG). La injuria prenatal ha correlacionado el uso de ácido valproico durante el embarazo y la presencia de inatención e hiperactividad en la descendencia<sup>11</sup>.

### **Crisis y síndromes epilépticos asociados a trastornos por déficit de atención e hiperactividad**

No hay evidencia concluyente respecto a edad de inicio de crisis y asociación con TDAH en epilepsia, aunque algunos estudios muestran una mayor prevalencia de TDAH en niños con inicio temprano de su epilepsia<sup>12</sup>. Con relación al "nivel cognitivo", varios estudios documentan mayor prevalencia de TDAH en niños con discapacidad intelectual. Una encuesta de salud mental en niños con epilepsia consignó una mayor comorbilidad de TDAH en pacientes con epilepsias refractarias<sup>8</sup>. En otro estudio realizado en niños con epilepsia, el TDAH se presentó en 20% con función cognitiva normal y en 59% con funcionamiento cognitivo menor a lo esperado para su edad<sup>13</sup>.

La literatura científica no reporta una correlación entre tipo de crisis y riesgo de presentar TDAH. Los síntomas atencionales se han estudiado en epilepsias focales, generalizadas y refractarias, y están principalmente vinculados con la etiología subyacente y no con el tipo de crisis o síndrome.

Tradicionalmente se ha descrito que pacientes con epilepsia ausencia de la infancia (EAI) tienen mayor frecuencia de TDAH. La EAI es uno de los síndromes epilépticos más comunes de la infancia (10-17% de los niños con epilepsia), más frecuente en niñas y un pico de incidencia entre los 6-7 años. El clásico estudio multicéntrico del Dr. Glauser, *Childhood Absence Epilepsy Treatment Study* reveló dificultades de atención en 35% de casos, persistiendo el déficit a pesar del buen control de crisis<sup>14</sup>. Crisis de más de 20 segundos, asocian mayor riesgo de trastorno atencional. El perfil neuropsicológico (NS) de niños con EAI reportan dificultades en diferentes funciones cognitivas, pero la variación en la aproximación metodológica y las pruebas usadas, así como la heterogeneidad de grupos estudiados, dificultan la identificación de áreas selectivas y grados de déficit cognitivo en esta población y en los otros tipos de epilepsias<sup>14</sup>.

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) representa al 20-27% de todas las epilepsias generalizadas idiopáticas, se inician entre los 12 y 18 años. Las crisis se presentan predominantemente matinales y pueden ser mioclónicas, tónico-clónico generalizadas y ausencias. A pesar del favorable control de crisis con FAEs crónicos, los pacientes con EMJ pueden mostrar un deterioro de funciones cognitivas asociadas al lóbulo frontal, lo que había sido mencionado desde las descripciones de Janz (1957)<sup>15, 16</sup>. La literatura describe deterioro en múltiples dominios cog-

nitivos (atención sostenida y dividida, control inhibitorio, velocidad de procesamiento, flexibilidad mental, fluencia verbal, memoria inmediata y de trabajo)<sup>14</sup>. Un estudio que evaluó desempeños en test del lóbulo frontal mostró que pacientes con EMJ tenían igual disfunción que pacientes con ELF. La etiología de la disfunción frontal en EMJ no es clara.

La epilepsia benigna con espigas centrotemporales (EBI) es la epilepsia más común en la edad pediátrica. De etiología desconocida, se inicia entre 6 -13 años, predomina en varones. Presenta buen pronóstico, con crisis que remiten en la adolescencia. Aunque se llama benigna, los pacientes suelen presentar desórdenes psiquiátricos y déficits cognitivos, los cuales son variados, destacando el deterioro en funciones ejecutivas (FE) y habilidades atencionales. Un estudio que evaluó el funcionamiento neurocognitivo en pacientes con EBI, reveló bajos desempeños en procesos de aprendizaje verbal y memoria auditiva-verbal y en algunas FE<sup>17</sup>. El TDAH es la comorbilidad más frecuente en EBI, se presenta entre 30-50% de pacientes. Existe una superposición entre el déficit ejecutivo/atencional observado en EBI y TDAH. El perfil de pacientes con EBI y TDAH, difiere de los niños con solo TDAH, ya que presenta un mayor número de subdominios comprometidos<sup>18</sup>.

La epilepsia del lóbulo frontal (ELF) es otra epilepsia focal donde se ha estudiado TDAH. La corteza prefrontal está vinculada a redes neuronales relacionadas con FE. En algunos pacientes se presenta impulsividad, desinhibición y excitación/irritabilidad. La coocurrencia de TDAH en niños con ELF lesional es conocida, por ejemplo, ELF secundaria a esclerosis tuberosa frecuentemente asocia TDAH. Asimismo, hasta un 67% de niños con ELF no lesional presentan síntomas de TDAH. Si el foco es predominio izquierdo la disfunción ejecutiva es mayor.

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) asocia dificultades de memoria y déficit en algunas FE, relacionadas con una disfunción secundaria del lóbulo frontal. Los procesos atencionales manifiestan una leve interferencia, con mayor impacto si el foco es izquierdo. La etiología de los déficits es motivo de debate, proponiéndose la hipótesis de la "corteza nocífera", que sugiere que la corteza epileptogénica afecta áreas extratemporales relacionadas con funciones ejecutivas, a través de la propagación de las descargas a redes temporofrontales<sup>14</sup>.

Otras condiciones relevantes son las encefalopatías epilépticas, donde se presenta un deterioro cognitivo global, con dificultades en FE, hiperactividad, inatención y descontrol de impulsos.

Existen reportes que afirman que las crisis frecuentes son un factor de riesgo de TDAH en niños con epilepsia. En epilepsia refractaria, la asociación con TDAH alcanza al 60%<sup>14</sup>.

Respecto a las anomalías en el electroencefalograma (EEG), la evidencia es insuficiente para relacionarlas con

la gravedad del TDAH. Un estudio que evaluó EEGs de niños con criterios de TDAH, encontró espigas rolándicas en 5.6% de ellos, lo que es significativamente superior al 3.5% observado en niños sanos<sup>19</sup>. Dificultades cognitivas y problemas conductuales se han asociado a descargas interictales independiente de la presencia de crisis. Baglietto (2001) encontró una mejoría significativa en las puntuaciones del CI y de atención sostenida en niños con espigas rolándicas benignas, al momento de la remisión de las descargas interictales<sup>20</sup>. El posible rol terapéutico de los FAEs es controversial. Un estudio retrospectivo demostró que una proporción de pacientes con EBI presentaba déficits verbales y problemas de atención visuoespacial persistentes a pesar del control de crisis y remisión de alteraciones en EEG. Los pacientes con mayor frecuencia de descargas epileptiformes interictales durante el sueño NREM tuvieron mayor probabilidad de desarrollar un déficit cognitivo persistente, que aumenta en forma considerable en pacientes con epilepsia con punta onda continua del sueño (ESES)<sup>19</sup>.

Los FAEs pueden afectar la función cognitiva por efecto supresor de excitabilidad neuronal o por estimulación de neurotransmisión inhibitoria. Los principales efectos adversos son enlentecimiento psicomotor, disminución de velocidad de procesamiento, dificultades en atención visual y memoria a largo plazo. Los resultados más deficitarios en las evaluaciones son con los FAEs clásicos, como fenobarbital, fenitoína, benzodiacepinas, ácido valproico y carbamazepina. Entre los nuevos FAEs, tiagabina, topiramato y zonisamida también reportan déficits cognitivos. El levetiracetam y lamotrigina no mostraron dificultades con el nivel de atención. El sultiame es eficaz en reducir la frecuencia de espigas, pero mostró deterioro en múltiples dominios cognitivos, incluyendo memoria y atención. Para reducir efectos adversos se recomienda, tratar la comorbilidad asociada a epilepsia, titular lentamente al iniciar un FAE, usar la dosis más baja posible, preferir monoterapia, evitar FAEs con eventos adversos conocidos, evitar interacciones farmacocinéticas adversas y confirmar el diagnóstico de crisis si hay refractariedad a FAEs. Algunos pacientes se controlan mejor, con menos efectos secundarios, con politerapia aditiva en dosis baja.

### **Consideraciones prácticas en el diagnóstico y tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en pacientes con epilepsia**

Se debe sospechar la presencia de TDAH, en niños con epilepsia abordando el diagnóstico a través de una aproximación clínica. El uso de cuestionarios estructurados facilita esta tarea. La evaluación NS valora funcionamiento cognitivo, optimizando las intervenciones de rehabilitación

requeridas. Los exámenes complementarios neurofisiológicos no son indicados de rutina para el diagnóstico de TDAH. El electroencefalograma es útil ante sospecha de crisis, o en evoluciones atípicas del funcionamiento cognitivo.

El tratamiento del TDAH en pacientes con epilepsia no difiere del indicado en pacientes sin epilepsia. El enfoque multidimensional, con medidas de apoyo no farmacológico y farmacológico mejora el pronóstico. El apoyo psicoterapéutico, permite sistematizar las actividades escolares y familiares. El apoyo farmacológico con psicoestimulantes, como el metilfenidato, presenta eficacia y seguridad demostrada, incluso en pacientes con epilepsias refractarias. Sobre el 70% de los niños responde al metilfenidato. No hay evidencia que agrave o induzca epilepsia<sup>21</sup>. Puede provocar privación de sueño y reducir niveles plasmáticos de algunos FAEs, predisponiendo de esta forma a la recurrencia de crisis. Respecto a la atomoxetina, los estudios concluyen que no aumenta riesgo de crisis.

**En conclusión**, el TDAH es una condición frecuente en pacientes con epilepsia. El diagnóstico de la asociación requiere sospecha y pesquisa sistemática. No hay diferencias por género en pacientes con epilepsia y TDAH. El subtipo más frecuentemente reportado en epilepsia es el TDAH predominio inatento, así la presencia de un TDAH combinado se relacionaría con inicio precoz de crisis, mayor déficit cognitivo y mayor refractariedad. En la asociación epilepsia y TDAH es frecuente encontrar problemas cognitivos. En esta revisión se observa un perfil cognitivo heterogéneo para los distintos síndromes epilépticos, predominando alteraciones atencionales y ejecutivas. La calidad de vida se deteriora con menores habilidades adaptativas, como ocurre en niños con epilepsia más TDAH. La investigación futura en epilepsia y TDAH requiere un análisis que, aparte de describir perfiles cognitivos, correlacione los subtipos de TDAH clínicamente reconocidos, para entender las diferencias entre síndromes epilépticos y asimismo sus repercusiones en la funcionalidad del paciente. La aplicación de baterías NS más estandarizadas podría reducir la heterogeneidad en las metodologías de evaluación y así ayudar a definir perfiles neurocognitivos comunes entre los distintos síndromes epilépticos.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

### **Bibliografía**

1. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth edition (OMS). Washington DC: American Psychiatric Publishing 2013. Section II. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, 59-65.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55: 475-82.

3. Larson K, Russ SA, Kahn RS, Halfon N. Patterns of comorbidity, functioning, and service use for US children with ADHD, 2007. *Pediatrics* 2011; 127: 462-70.
4. Dharmadhikari AS, Sinha VK. Psychiatric comorbidity in children with epilepsy: A cross-sectional 5 years rural prevalence study. *J Neurosci Rural Pract* 2017; 8: 179-84.
5. Szaflarski M. Social determinants of health in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2014; 41: 283-9.
6. Hermann B, Jones J, Dabbs K, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain* 2007; 130: 3135-48.
7. Dunn D, Austin J, Harezlak J, Ambrosius W. ADHD and epilepsy in childhood. *Dev Med & Child Neurol* 2003; 45: 50-4.
8. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 292-5.
9. González-Heydrich J, Hamoda H, Luna L, et al. Elevated rates of ADHD in mothers of children with comorbid ADHD and Epilepsy. *Neuropsychiatry* 2012; 2: 385-91.
10. Auvin S, Wirrell E, Donald K, et al. 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* 2018; 59: 1867-80.
11. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav* 2011; 22: 240-6.
12. Danhofer P, Pejčochová J, Dušek L, Rektor I, Ošlejšková H. The influence of EEG-detected nocturnal centrotemporal discharges on the expression of core symptoms of ADHD in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BCECTS): A prospective study in a tertiary referral center. *Epilepsy Behav* 2018; 79: 75-81.
13. Reilly C, Atkinson P, Das KB, et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 2014; 133: 1586-93.
14. Vidaurre J, Twanow JDE. Attention deficit hyperactivity disorder and associated cognitive dysfunction in pediatric epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2017; 24: 282-91.
15. Janz D, Christian W. Impulsiv-Petit mal. *Deutsche Zeitschrift f. Nervenheilkunde* 1957; 176: 346-86.
16. Wandschneider B, Thompson P, Vollmar C, Koepp M. Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: A comprehensive review of neuropsychological and imaging data. *Epilepsia* 2012; 53: 2091-8.
17. Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olofsson O, Eeg-Olofsson KE. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 813-8.
18. Lima EM, Rzezak P, Dos Santos B, et al. The relevance of attention deficit hyperactivity disorder in self-limited childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsy Behav* 2018; 82: 164-9.
19. Holtmann M, Becker K, Kentner-Figura B, Schmidt M. Increased frequency of rolandic spikes in ADHD children. *Epilepsia* 2003; 44: 1241-4.
20. Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 407-12.
21. Mulas F, Roca F, Ros-Cervera G, Gandía-Benetó R. Manejo farmacológico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad con metilfenidato y atomoxetina en un contexto de epilepsia. *Rev Neurol* 2014; 58: 43-9.