

## LA EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL Y LAS DISFUNCIONES NEUROCOGNITIVAS Y EJECUTIVAS ASOCIADAS

VERÓNICA CAMPANILLE<sup>1</sup>, NATALIA SIERRA<sup>2</sup>, ANALÍA CALLE<sup>1</sup>,  
RICARDO BERNATER<sup>1</sup>, ALEJANDRO THOMSON<sup>1</sup>, SANTIAGO O'NEILL<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Neurociencias, Centro de Epilepsia, <sup>2</sup>Neurología Cognitiva,  
Hospital Universitario Fundación Favaloro, Argentina

**Resumen** La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) es un trastorno benigno con buena respuesta a la medicación antiepiléptica. Evaluaciones neuropsicológicas revelaron trastornos cognitivos leves. El objetivo de este estudio es determinar el desempeño cognitivo y síntomas anímicos de la EMJ comparados con controles normales. Se evaluaron en forma prospectiva 30 pacientes con EMJ y 29 controles pareados por edad, género, y escolaridad. Se analizaron las características clínicas de la EMJ. Se administró una batería cognitiva completa, un cuestionario auto-administrado de dificultades ejecutivas (DEX), un inventario de depresión validado para epilepsia NDDI-E, escala de depresión de Beck (BDI), escala de ansiedad (GAD-7) y escala de riesgo de suicidio (MINI). Sin diferencias significativas en edad y escolaridad entre EMJ y controles. Tiempo medio de evolución de la enfermedad, 18 años. El 53% presentó tres tipos de crisis, mioclonías, ausencias y convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Hubo diferencias significativas con mayores fallas en atención, funciones ejecutivas, un puntaje significativamente mayor en el DEX en pacientes con EMJ. Se encontró un mayor puntaje en el NDDI-E, BDI y GAD-7 en EMJ. No se hallaron diferencias en el riesgo de suicidio respecto a controles. El estudio confirma que la EMJ presenta mayores fallas en el funcionamiento atencional y las habilidades ejecutivas relacionadas con la flexibilidad e inhibición, siendo en la mayoría de los casos los pacientes conscientes de sus dificultades. Conocer estas dificultades permitirá un mejor abordaje terapéutico, y mejorar síntomas muchas veces desestimados.

**Palabras clave:** epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia generalizada, funciones cognitivas, funciones ejecutivas, depresión, ansiedad

**Abstract** *Juvenile myoclonic epilepsy and associated neurocognitive and executive dysfunctions.* Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is a benign disorder with a good response to antiepileptic drugs. Neuropsychological evaluations revealed mild cognitive deficits. The objective of this study is to determine the cognitive profile and mood symptoms in JME compared to normal controls. 30 patients with JME and 29 controls matched for age, gender, and education level were prospectively evaluated. The clinical characteristics were analysed. They were given a complete cognitive battery, a self-administered questionnaire of executive difficulties (DEX), the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E), Beck Depression Inventory (BDI), Generalized Anxiety Disorder Scale (GAD-7) and suicide risk scale (MINI). No significant differences in age and education were observed between JME and controls. Average time of evolution of the disease 18 years, 53% have three types of seizures: myoclonic, absence seizures and tonic-clonic seizures. Significant differences were found with greater failures in attention, executive function, a significantly higher score values in DEX in JME subjects. A higher score was found in the NDDI-E; BDI and GAD-7. No differences were found in the risk of suicide with respect to controls. The study confirms that JME presents greater failures in attentional functioning and executive skills related to flexibility and inhibition, with patients being aware of their difficulties in most cases. Knowing these difficulties would allow a better therapeutic approach to improve symptoms usually dismissed.

**Key words:** juvenile myoclonic epilepsy, generalized epilepsy, cognitive functions, executive functions, depression, anxiety

### PUNTOS CLAVE Conocimiento actual

- La epilepsia mioclónica juvenil se considera genética y generalizada. El concepto de una actividad eléctrica que ocupa todo el cerebro se reemplazó por el de una alteración de redes neuronales que afectan al tálamo y la corteza frontal. Las evaluaciones neuropsicológicas revelaron trastornos cognitivos leves, que pueden afectar la vida cotidiana.

### Contribución del artículo al conocimiento actual

- Los pacientes en este estudio presentaron compromiso cognitivo con fallas en el funcionamiento atencional y las habilidades ejecutivas relacionadas con la flexibilidad e inhibición, compatibles con disfunción del lóbulo frontal. Los afectados son conscientes de sus dificultades.

Desde su descripción inicial en 1957, la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) ha sido reconocida como un síndrome epiléptico común en todo el mundo. Representa el 5-11% de todas las epilepsias. Las características típicas incluyen: edad de inicio de las crisis entre los 10 y 25 años, fotosensibilidad y la tríada de mioclonías, crisis tónico-clónicas generalizadas y ausencias, de las cuales solo las mioclonías son un criterio obligatorio. Hasta un 80% de los afectados pueden controlar sus crisis con el uso de valproato de sodio y un tercio de los mismos tienen la posibilidad de suspender los fármacos antiepilépticos. Las características del electroencefalograma interictal estándar consisten en descargas generalizadas de espiga-onda o poliespigas de 4-6 Hz con predominio en región fronto-central<sup>1-5</sup>. Se la considera una epilepsia genética generalizada, cuya etiología multifactorial es compleja y heterogénea<sup>6</sup>. Además, el concepto de epilepsia generalizada donde la actividad eléctrica ocupa todo el cerebro de inicio difuso y sincrónico bilateral sin lateralización o focalización ha cambiado en los últimos años y se lo ha reemplazado por el de una alteración de sistemas o redes neuronales; donde no está claro la organización, secuencia y la relación de las descargas epilépticas que afectan al tálamo, precúneo y corteza frontal<sup>7</sup>.

En la EMJ se observan alteraciones en las funciones ejecutivas del lóbulo frontal similares a los pacientes con lesión del mismo lóbulo, que afectan el normal desempeño en la vida cotidiana<sup>8-10</sup>. Detectaron fallas frontales en las pruebas que requerían flexibilidad mental y formación de conceptos y razonamiento abstracto<sup>11</sup>. También se vieron involucradas funciones ejecutivas que requieren la coordinación de varios subsistemas fuera de los límites de los lóbulos frontales como la denominación, memoria verbal y visual<sup>12</sup>.

Este perfil cognitivo con algunas fallas en áreas vinculadas a los lóbulos frontales, se ha descrito como un síndrome disejecutivo con fallas en la fluencia verbal fonológica y las habilidades de planificación asociado como

resultado a largo plazo en la evolución de la epilepsia como también a las descargas epilépticas de espigas y poliespiga-onda interictales<sup>13, 14</sup>. También los trastornos de la memoria verbal y visual en la EMJ los vincularon a la edad más joven de inicio de la epilepsia, antecedentes familiares y a las crisis de AS<sup>15</sup>.

Estas fallas de las funciones ejecutivas, respaldarían el modelo tálamo-fronto-cortical de la EMJ<sup>16</sup>. Además, los enfermos con EMJ pueden tener comorbilidad psiquiátrica, como trastornos del estado de ánimo, síntomas de ansiedad, trastornos adaptativos, trastornos de conducta alimentaria entre otros, correspondiendo el 23% a trastornos de ansiedad y el 19% a trastornos del ánimo<sup>17, 18</sup>.

Cada vez hay más pruebas que la EMJ no es un síndrome electro-clínico homogéneo<sup>19, 20</sup> por lo que determinar el perfil cognitivo y los síntomas psiquiátricos sería importante para el manejo de los mismos<sup>21</sup>. El objetivo de este estudio es determinar el desempeño cognitivo y síntomas anímicos de los pacientes con EMJ comparados con controles sanos.

## Materiales y métodos

Estudio observacional analítico transversal prospectivo, de casos y controles.

Se evaluaron en forma prospectiva 30 pacientes con EMJ y 29 controles pareados por edad, género, y escolaridad desde julio de 2018 hasta julio de 2019. Neurólogos especialistas del centro de epilepsia realizaron a los pacientes una entrevista neurológica donde se pesquisaron, fecha de diagnóstico y tipo de crisis. Se excluyeron los que tenían otras enfermedades neurológicas concomitantes y enfermedades psiquiátricas activas en tratamiento. Se realizó una entrevista a controles y se excluyeron aquellos con enfermedades activas, tratamientos farmacológicos actuales y/o síntomas cognitivos.

Neuropsicólogos del Centro de la Memoria administraron una batería cognitiva estándar que incluyó: Mini examen del estado mental (MMSE)<sup>22, 23</sup>; Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT)<sup>24</sup>; Dígitos adelante y atrás<sup>25, 26</sup>; Fluencia fonológica y semántica<sup>27</sup>; Test del Trazo-parte A y B (TMT a y b)<sup>28</sup>; Figura compleja de Rey copia y diferido (FCR copia y dif)<sup>29</sup>. Evaluación Frontal de INECO (IFS)<sup>30</sup> y un cuestionario auto-administrado de dificultades ejecutivas (DEX)<sup>31</sup>. Sumado a esto los participantes completaron un inventario de depresión validado para epilepsia (NDDI-E)<sup>32</sup>; escala de depresión de Beck (BDI)<sup>33</sup>; inventario de ansiedad (GAD-7)<sup>34</sup>; y escala de riesgo de suicidio (MINI)<sup>35</sup>.

Se calcularon pruebas t de student. Se utilizó el programa SPSS para el análisis estadístico. Se estableció la significancia estadística en  $p < 0.05$ .

Todos los procedimientos realizados en el estudio estuvieron de acuerdo con los estándares éticos en cumplimiento de la declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores modificaciones, y recibieron la aprobación del comité de ética de nuestra Institución. Se requirió consentimiento informado por escrito para el estudio.

## Resultados

Sin diferencias significativas en edad, sexo y escolaridad entre EMJ y controles (Tabla 1). Edad media de inicio de la

TABLA 1.— Datos demográficos de la epilepsia mioclónica juvenil y el grupo control. Edad, sexo y escolaridad en número y porcentaje

Edad Media años	Sexo	Escolaridad
EMJ 32 a. DS 11 (R19-59)	EMJ 67% ♀	EMJ Secundario: 5 16.7% Terciario: 7 23.3% Universitaria: 18 60.0% Total: 30 100% Media años de escolaridad: 14.1 DS 3.5
Grupo control 35 a. DS 7 (R 23-51)	Grupo control 58% ♀	Grupo control Secundario: 8 27.6 % Terciario: 1 3.4 % Universitario: 20 69.9% Total: 29 100% Media años de escolaridad:15.7 DS 3.4
P 0.1529		P 0.0759

EMJ: epilepsia mioclónica juvenil

epilepsia 15 años, R 9-30. Tiempo medio de evolución de la epilepsia 18 años, R1-47. 16 epilepsias (53%) presentó tres tipos de crisis, mioclonías, ausencias y convulsiones tónico-clónicas generalizadas; 11 (37%) dos tipos de crisis, mioclonías y convulsiones tónico-clónicas generalizadas; y 3 (10%) dos tipos de crisis, mioclonías y ausencias. El electroencefalograma de control fue normal en 21 de ellos (70%) y anormal en 9 (30 %). Una resonancia magnética de cerebro se realizó en 28 pacientes (93%) y fue informada normal. En tratamiento con ácido valproico, 14 EMJ (47 %); topiramato 9 (30 %); lamotrigina 4(13%); levetiracetam 3 (10%). Las crisis están controladas en 22 del grupo (73 %); permanecen con crisis 8 (27%).

En la evaluación cognitiva se encontraron diferencias significativas con controles, con un peor desempeño en los pacientes con EMJ, en el test IFS que evaluó funciones ejecutivas ( $t = -2.7$   $p = 0.0085$ ); en el TMT-A que midió habilidades motoras, viso-espaciales de búsqueda visual y atención sostenida ( $t = 3.6$   $p = 0.006$ ) y TMTB que midió funciones ejecutivas que implican flexibilidad mental y atención dividida ( $t = 2.6$   $p = 0.1616$ ). Así mismo se observaron diferencias significativas, con un peor desempeño en pacientes con EMJ en la prueba de Dígitos Adelante que midió la amplitud atencional y la memoria de trabajo simple (específicamente el almacén fonológico con su bucle articulatorio) ( $t = -3.6$ ,  $p = 0.0145$ ); la fluidez verbal fonológica ( $t = -2.6$ ,  $p = 0.0110$ ) y semántica ( $t = -2.7$ ,  $p = 0.0096$ ) que midió capacidad de búsqueda activa de material verbal y velocidad de procesamiento. Las EMJ presentan un puntaje significativamente mayor

en el cuestionario auto-administrado DEX, los pacientes son más conscientes de sus fallas ejecutivas ( $t = 3.18$ ,  $p = 0.0164$ ). Las restantes pruebas neuropsicológicas administradas que midieron la memoria episódica (RAVLT y FCR), la memoria de trabajo más compleja (dígitos atrás), y las habilidades visuoespaciales (FCR) no presentaron diferencias significativas (Tablas 2 y 3). El tiempo de evolución prolongado, entre 18 y 47 años, se correlacionó con menor amplitud (*span*) atencional, menor puntaje en dígitos adelante ( $r = 0.51$ ,  $p < 0.05$ ).

En la evaluación de los síntomas anímicos se encontraron diferencias significativas con controles, con depresión en las escalas de evaluación en los pacientes con EMJ, mayor puntaje en las escalas NDDI-E ( $p = 0.0029$ ) yBDI ( $p = 0.0003$ ); el 80% compatible con depresión leve. También hubo diferencias significativas en la escala GAD-7 ( $p = 0.0080$ ) con mayor ansiedad en los pacientes con EMJ. Sin diferencias en el riesgo de suicidio ( $p = 0.4764$ ) respecto a controles.

## Discusión

En la EMJ se ha observado particularmente mayores dificultades de las funciones ejecutivas y atencionales asociada a un compromiso de circuitos neuronales del lóbulo frontal<sup>36</sup>. Esto es avalado por un aumento de la excitabilidad cortical somatosensorial y motor en el registro del potencial evocado somato sensitivo en la EMJ<sup>37</sup>.

En la EMJ se determinó un perfil cognitivo similar a aquellos con epilepsia del lóbulo frontal<sup>38, 39</sup>. Este estudio

TABLA 2.— Resultados de las evaluaciones cognitivas para ambos grupos: 30 pacientes con epilepsia mioclónica juvenil y 29 controles para todos los test

Test	Grupo	Media	p
MMSE	EMJ	29.4 ± 1.1	NS 0.3854
	Controles	28.4 ± 5.7	
IFS	EMJ	25.5 ± 2.9	*0.0085
	Controles	27.2 ± 1.5	
RAVLT Inm	EMJ	44.3 ± 11.7	NS 0.2337
	Controles	47.5 ± 7.3	
RAVLT Dif	EMJ	8.8 ± 3.4	NS 0.1616
	Controles	10.1 ± 2.7	
TMTa	EMJ	36.4 ± 10.8	*0.0006
	Controles	26.9 ± 8.4	
TMTb	EMJ	81.5 ± 25.9	*0.1616
	Controles	65.5 ± 20.5	
Dígitos adelante	EMJ	6.2 ± 1.5	*0.0145
	Controles	7.1 ± 1.2	
Dígitos Atrás	EMJ	5.7 ± 2.5	NS 0.7410
	Controles	5.9 ± 1.3	
FCR Copia	EMJ	36.6 ± 9.6	NS 0.1982
	Controles	34.2 ± 1.8	
FCR Dif	EMJ	24.7 ± 11.2	NS 0.3110
	Controles	22.5 ± 3.9	

EMJ: epilepsia mioclónica juvenil; MMSE: mini examen del estado mental; IFS: evaluación frontal de Ineco, RAVLT inm: test de aprendizaje verbal de Rey inmediato; RAVLT dif: test de aprendizaje verbal de Rey diferido; TMT a: test del trazo a, TMT b: test del trazo b, FCR copia: figura compleja del Rey copia; FCR dif: figura compleja del Rey diferido

\*p <.05; NS no significativo

TABLA 3.— Resultados de las evaluaciones cognitivas y escalas de estados de ánimo para ambos grupos: 30 pacientes con epilepsia mioclónica juvenil y 29 controles para todos los test

Test	Grupo	Media	p
FVF	EMJ	13.6 ± 3.8	*0.0110
	Controles	16.8 ± 5.2	
FVS	EMJ	18.6 ± 5.3	*0.0096
	Controles	25.2 ± 11.9	
DEX	EMJ	22.5 ± 15.1	*0.0164
	Controles	9.8 ± 7.0	
NDDIE	EMJ	10.6 ± 4.0	*0.0029
	Controles	7.7 ± 1.8	
BDI	EMJ	9.9 ± 7.6	*0.0003
	Controles	3.3 ± 3.5	
GAD-7	EMJ	5.4 ± 4.3	*0.0080
	Controles	2.5 ± 2.7	
SUICIDIO	EMJ	0.5 ± 1.9	NS 0.4764
	Controles	0.2 ± 0.8	

EMJ: epilepsia mioclónica juvenil; FVF: fluencia verbal fonológica; FVS: fluencia verbal semántica; DEX: cuestionario auto-administrado de dificultades ejecutivas; NDDIE: inventario de depresión validado para epilepsia; BDI: escala de depresión de Beck, GAD-7: inventario de ansiedad

\*p <.05; NS no significativo

confirma lo observado por otros autores, mostrando que, a pesar de tratarse de una epilepsia generalizada genética y benigna, los pacientes presentan fallas en el funcionamiento atencional simple y en las habilidades ejecutivas específicamente aquellas que requieren de la flexibilidad y búsqueda activa de palabras<sup>40-45</sup>.

Se detectaron diferencias significativas en la memoria de trabajo simple y no en la memoria de trabajo compleja. Otras investigaciones hallaron un deterioro en la memoria de trabajo utilizando neuroimágenes y para justificar el déficit de la función del lóbulo frontal a través de la conectividad reducida entre el área motora suplementaria y la corteza frontal polar<sup>46, 47</sup>. Los mismos resultados no se obtuvieron usando las mismas técnicas, y concluyeron que tanto las lesiones estructurales como las funcionales deben ser interpretadas con cuidado y que las alteraciones de la memoria de trabajo pueden ser parcialmente responsables de déficits frontales ya que hay una activación de múltiples sitios encefálicos en donde se almacena temporalmente la información de la memoria activa<sup>48</sup>.

Así como han informado otros autores<sup>49</sup> las fallas ejecutivas de los pacientes con EMJ fueron observadas también por pruebas de *screening* ejecutivo. Al igual que lo ya descrito, el desempeño en tareas de memoria verbal y visual<sup>50, 51</sup> es similar a la de personas de su edad y escolaridad. Las pruebas de memoria episódica administradas (RAVLT y FCR) no presentaron diferencias significativas con el grupo control.

El mayor tiempo de evolución de la EMJ se relacionó con mayores fallas atencionales (demostrado con una menor amplitud atencional). Este hallazgo marca la importancia del diagnóstico temprano para establecer tratamiento adecuado (farmacológico y no farmacológico) para reducir el impacto cognitivo de los pacientes<sup>52, 53</sup>. Los neurólogos se han abstenido de llamar a la EMJ benigna por la larga duración de la enfermedad, agravación de la epilepsia por carbamacepina o fenitoína entre el 10-15 %; porcentaje de recurrencia durante la edad adulta entre el 80-90% en 2 años, incluso en aquellos que han pasado muchos años sin crisis epilépticas con dosis baja de fármacos antiepilépticos apropiados<sup>54</sup>. La mayoría de los pacientes, 53% presentaron tres tipos de crisis, factor que puede haber contribuido a las fallas cognitivas encontradas, aunque no es posible ponderar el efecto de cada una en particular. Los tratamientos más usados con el 77% fueron el ácido valproico y el topiramato; el primero produce enlentecimiento psicomotor dosis dependiente y el segundo déficits de atención y memoria. Esos factores pueden haber contribuido a las fallas encontradas, como lo referido por otros autores<sup>16, 55</sup>, aunque no se determinó la concentración de fármacos antiepilépticos. Se descartan lesiones estructurales por las resonancias normales en el 93%. El 73% de las EMJ no tenía crisis con el tratamiento y el electroencefalograma de control fue normal

en el 70%, ambas características no consideradas causas de los hallazgos cognitivos.

Es importante destacar que, de acuerdo a los resultados del estudio, estas fallas en las funciones ejecutivas y atencionales, no han sido hallazgos aislados en las evaluaciones cognitivas, sino que los pacientes tienen real conciencia de las mismas. Esto puede demostrarse con las diferencias significativas observadas en el DEX entre los pacientes y los controles. El compromiso subjetivo y objetivo en las funciones ejecutivas, tiene grandes implicancias en el manejo y tratamiento de estos pacientes. Ignorar dichas alteraciones puede impedir el correcto abordaje del paciente, menor adherencia al tratamiento y mayores dificultades en la vida cotidiana, independientemente de la frecuencia de crisis.

El deterioro cognitivo se considera leve en la EMJ y a menudo pasa desapercibido, a diferencia de las encefalopatías epilépticas con crisis mioclónicas, tónicas, ausencias y convulsiones tónico-clónicas generalizadas donde el deterioro cognitivo es grave y progresivo<sup>56</sup>.

Si bien el síndrome disejecutivo fue descrito como el perfil cognitivo de la EMJ<sup>13, 14</sup>, otro estudio, evidencia un perfil cognitivo diferente entre los pacientes con EMJ y sus parientes sin epilepsia comparados con controles normales; las fallas cognitivas son más globales y no se limitan a las áreas del funcionamiento ejecutivo<sup>57</sup>. Esto desestimaría referirse a un determinado perfil sino de características o fallas cognitivas predominantes.

Las escalas de depresión, ansiedad y suicidalidad utilizadas, indicaron puntajes superiores para depresión y ansiedad comparados con los controles normales y no hubo diferencia en la escala del riesgo de suicidio. La depresión, la ansiedad, el déficit de atención y los trastornos psicóticos tienen una alta prevalencia en las personas con epilepsia comparadas con otros trastornos crónicos en la población general<sup>58</sup>. Se estima que la comorbilidad psiquiátrica en pacientes con EMJ es heterogénea y varía de acuerdo a la metodología de la evaluación, la cronicidad de la epilepsia, la calidad de vida. La prevalencia de depresión en la EMJ se encuentra entre el 16.3 y el 49% en diferentes estudios<sup>59</sup>.

Se sugieren mecanismos patogénicos comunes entre la epilepsia, los trastornos depresivos y también la ansiedad que podrían explicar esta comorbilidad relativamente alta. Su relación es bidireccional, peor evolución de la epilepsia asociado a depresión y aumento de riesgo de epilepsia en personas con trastornos del ánimo<sup>60</sup>. Tanto la depresión como la ansiedad no son características y exclusivas de la EMJ sino de todas las epilepsias, por lo tanto, no constituye un rasgo o patrón de la EMJ.

Conclusiones: el estudio confirma que, a pesar de tratarse de una epilepsia generalizada relativamente benigna, los pacientes con EMJ presentan compromiso cognitivo con fallas ejecutivas, compatibles con disfunción del lóbulo frontal. Si bien estas alteraciones habían sido

observadas previamente, existió una clara correlación entre las fallas objetivadas y las quejas referidas. Se observó mayor puntaje para depresión y ansiedad en los pacientes con EMJ. Estos resultados tienen grandes implicancias para el manejo de los pacientes. Reconocer estas alteraciones, ayudaría a mejorar el desempeño de los pacientes en la vida cotidiana y mejorar su calidad de vida.

**Agradecimientos:** Al equipo de Neurología Cognitiva de la Fundación Favaloro: Antonella Domínguez, Irina Aragón, Florencia Di Nardo por su colaboración en la realización de las evaluaciones neurocognitivas. Por su revisión a la Dra. María Fontela y al Dr. Juan Blas Marcos Couto. Agradecemos igualmente a Marina Drake y al Dr. Alfredo Thomson por el apoyo logístico

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

### Bibliografía

1. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985; 72:449-59.
2. Yacubian EM. Juvenil myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure* 2017; 44:48-52.
3. Vijai J, Cherian PJ, Stłaja PN, Anand A, Radhakrishnan K. Clinical characteristics of a South Indian cohort of juvenile myoclonic epilepsy probands. *Seizure* 2003; 12:490-6.
4. Jayalakshmi SS, Srinivasa Rao B, Sailaja S. Focal clinical and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2010; 122:115-23.
5. Murthy JM, Rao CM, Meena AK. Clinical observations of juvenile myoclonic epilepsy in 131 patients: a study in South India. *Seizure* 1998; 7:43-7.
6. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. "Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes". *Epilepsia* 1985; 26:268-78.
7. Holmes MD, Jason Q, Tucker DM. Evidence that juvenile myoclonic epilepsy is a disorder of frontotemporal corticothalamic networks. *NeuroImage* 2010; 49: 80-93.
8. Malagold S, Campanille V, Lekhuniek E, Muchnik S, Gori H. Neuropsychological aspects in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: (Suppl.3), S135.
9. Ure JA. Deterioro cognitivo en pacientes epilépticos. *Revista Argentina de Neuropsicología* 2004; 2: 1-14.
10. Hommet C, Sauerwein HC, De Tótol B, Lassonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 85-96.
11. Devinsky O, Gershengorn J, Brown E, Perrine K, Vazquez B, Luciano D. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10:243-6.
12. Pascalicchio TF, de Araujo Filho GM, da Silva Noffs MH, et al. Neuropsychological profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy: a controlled study of 50 patients. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 263-7.
13. Piazzini A, Turner K, Vignoli A, Canger R, Canevini MP. Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 657-62.
14. Pulsipher DT, Seidenberg M, Guidotti L, et al. Thalamofrontal circuitry and executive dysfunction in recent-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 1210-9.
15. Sonmez F, Atakli D, Sari H, Atay T, Arpacı B. Cognitive function in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 329-36.
16. Wandschneider B., Thompson PJ, Vollmar C, Koepp MJ. Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review of neuropsychological and imaging data. *Epilepsia* 2012; 53: 2091-8.
17. De Araujo Filho GM, Pascalicchio TF, Sousa PS, Lin K, Ferreira Guilhoto LM, Yacubian EM. Psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy: A controlled study of 100 patients. *Epilepsy Behav* 2007;10: 437-41.
18. Trinka E, Kienpointner G, Unterberger I, et al. Psychiatric Comorbidity in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 2086-91.
19. Mori S., Crain BJ, Chacko VP, van Zijl PC. Three-dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1999; 45: 265-9.
20. Thomas RH, Chung SK, Hamandi K, Rees MI, Kerr MP. Translation of genetic findings to clinical practice in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 26: 241-6.
21. Caeyenberghs K, Powell HWR, Thomas RH, et al. Hyperconnectivity in juvenile myoclonic epilepsy: A network analysis. *NeuroImage Clin* 2015; 7: 98-104.
22. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-Mental State" a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psych Res* 1975; 12: 189-98.
23. Butman J, Arizaga R, Harris P, et al. El "Mini - Mental State Examination" en español. Normas para Buenos Aires. *Rev Neurol Arg* 2001; 26:11-5.
24. Burin DI, Arizaga R A. Test Auditivo Verbal de Rey - versión Buenos Aires (TAVR - BA). Validez y fiabilidad para adultos mayores en Capital Federal. III Congreso Nacional de Neuropsicología, Buenos Aires 1998.
25. Wechsler D. WAIS-III. Escala de inteligencia para adultos de Wechsler, 3th ed. Buenos Aires: Paidós; 2002.
26. Wechsler, D. WMS-IV: Wechsler Memory Scale, 4th ed. Madrid: Pearson; 2013.
27. Butman J, Allegri R, Harris P, Drake M. Fluencia verbal en español: datos normativos en Argentina. *Medicina (B Aires)* 2000;60: 561-4.
28. Partington JE, Leiter RG. Partington's pathways test. *Psychological Service Center Bulletin* 1949; 1, 9-20.
29. Meyers JE, Meyers K R. Rey complex figure test under four different administration procedures. *Clinical Neuropsychologist* 1995; 9: 63-7.
30. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, López P, Manes F. INECO Frontal Screening (IFS): a brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15: 777-86.
31. Simblett SK, Badham R., Greening K., Adlam A., Ring H., Bateman A. Validating independent ratings of executive functioning following acquired brain injury using Rasch analysis. *Neuropsychol Rehabil* 2012; 22: 874-89.
32. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 399-405.
33. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-71.
34. Spitzer RL, Kroenke K., Williams JBW, Löwe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1092-7.
35. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) according to the SCID-P and its reliability. *Eur Psychiatry* 1997; 12: 232-41.
36. Baykan B, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: a focused review. *Seizure* 2017; 49: 36-41.

37. Kochen S, Parrilla S. Estado de excitabilidad cortical cerebral en la epilepsia mioclónica juvenil. *Medicina (B Aires)* 1991; 51: 41-4.
38. McCagh J, Fisk JE, Baker GA. Epilepsy, psychosocial and cognitive functioning. *Epilepsy Res* 2009; 86: 1-14.
39. Ratcliffe C, Wandschneider B, Baxendale S, Thompson P, Koepp MJ, Caciagli L. Cognitive function in genetic generalized epilepsies: insights from neuropsychology and neuroimaging. *Front Neurol* 2020; 11: 144.
40. Schmitz B, Yacubian EM; Feucht M, Hermann B, Trimble M. Neuropsychology and behavior in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 28: S72-3.
41. Wandschneider B, Centeno M, Vollmar C, et al. Risk-taking behavior in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 2158-65.
42. De Toffol B, Van der Linden M, Rolland J. Frontal lobe dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 170-1.
43. Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, Gobbi G. Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. *Epilepsia* 2006; 47: 107-10.
44. Lavandier N, De Toffol B, Gillet P, Hommet C, Corcia P, Autret A. Syndrome dysexécutif, épilepsie myoclonique juvénile et anomalies paroxystiques intercritiques. *Rev Neurol* 2002; 158: 164-5.
45. Gershengorn J, Perrine K, Luciano D, Vazquez B, Devinsky O. Frontal lobe functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33: S140-1.
46. Swartz BE, Halgren E, Simpkins F, Syndulko K. Primary memory in patients with frontal and primary generalized epilepsy. *J Epilepsy* 1994; 7: 232-41.
47. Vollmar C, O'Muircheartaigh J, Symms MR, et al. Altered microstructural connectivity in juvenile myoclonic epilepsy: the missing link. *Neurology* 2012; 78: 1555-9.
48. Roebing R, Scheerer N, Uttner I, Gruber O, Kraft E, Lerche H. Evaluation of cognition, structural, and functional MRI in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2456-65.
49. Moghaddam HJ, Hoseini MD, Khaleghi MR, et al. Evaluating executive functions in patients with juvenile myoclonic epilepsy using frontal assessment battery. *Behav Neurol* 2020; 8710373. doi: 10.1155/2020/8710373.
50. Iqbal N, Caswell HL, Hare DJ, Pilkington O, Mercer S, Duncan S. Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: a preliminary controlled experimental video-EEG case series. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 516-21.
51. Wandschneider B, Kopp UA, Kliegel M, et al. Prospective memory in patients with juvenile myoclonic epilepsy and their healthy siblings. *Neurology* 2010; 75: 2161-7.
52. Rayner G, Wrench JM, Wilson SJ. Differential contribution of objective memory and mood to subjective memory complaints in refractory focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 359-64.
53. Dodrill CB, Wilensky AJ. Neuropsychological abilities before and after 5 years of stable antiepileptic drug therapy. *Epilepsia* 1992; 33: 327-34.
54. Koepp MJ, Thomas RH, Wandschneider B, Berkovic SF, Schmidt D. Concepts and controversies of juvenile myoclonic epilepsy: still an enigmatic epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 819-31.
55. Aldenkamp AP, Vermeulen J. Efectos de los fármacos antiepilépticos en la cognición. *Rev Neurol* 2002; 34: 851-6.
56. Caraballo RH, Chamorro N, Darra F, Fortini S, Arroyo H. Epilepsy with myoclonic atonic seizures: an electroclinical study of 69 patients. *Pediatr Neurol* 2013; 48: 355-62.
57. Iqbal N, Caswell H, Muir R, et al. Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: an extended study. *Epilepsia* 2015; 56: 1301-8.
58. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48: 2336-44.
59. Swinkels WAM, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Psychiatric comorbidity in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 37-50.
60. Ribot R, Kanner AM. Neurobiologic properties of mood disorders may have an impact on epilepsy: should this motivate neurologists to screen for this psychiatric comorbidity in these patients? *Epilepsy Behav* 2019; 98: 298-301.