

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Cognición en epilepsia generalizada idiopática: estudio clínico y de vídeo-electroencefalograma**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Belén Abarrategui Yagüe**

Directores

**Jorge Matías-Guiu Guía**  
**Irene García Morales**

**Madrid, 2018**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**Cognición en Epilepsia Generalizada Idiopática:  
estudio clínico y de vídeo-electroencefalograma**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Belén Abarrategui Yagüe**

DIRECTORES:

**Prof. Jorge Matías-Guiu Guía**

**Dra. Irene García Morales**

Madrid, 2017



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina**



**Cognición en Epilepsia Generalizada Idiopática:  
estudio clínico y de vídeo-electroencefalograma**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Belén Abarrategui Yagüe**

DIRECTORES:

**Prof. Jorge Matías-Guiu Guía**

**Dra. Irene García Morales**

**Madrid, 2017**



Me gustaría expresar mi profundo agradecimiento a todas las personas que me han apoyado o ayudado en la realización de este proyecto:

A Irene García Morales, por su confianza en mí y por transmitirme siempre su energía e ilusión. Por su generosa ayuda y sus enseñanzas sobre las que se asienta este trabajo.

A Jorge Matías-Guiu, por su apoyo profesional y como director de esta tesis.

A Maria Eugenia García, Aida Orviz, Marta Fernández, Beatriz Parejo y Cristina Batz, por su ayuda y su apoyo en varios momentos de la preparación de esta memoria.

A Jordi Matías-Guiu Antem, por su ayuda en el diseño del proyecto, por sus consejos y su disposición durante toda la investigación.

A Clara Villanueva, María Valle y Teresa Rognoni, por su ayuda a lo largo de todo este periodo.

A Elza Marcia Yacubian, Luciana Rodrigues y el equipo de Epilepsia de la Universidad Federal de Sao Paulo, por su acogida, su generosidad, y sus enseñanzas, muy relevantes en la redacción de esta memoria.

Al equipo de Epidemiología del Hospital Clínico San Carlos, por sus consejos y su ayuda.

A todos los adjuntos del Hospital Clínico San Carlos que han sido mis maestros, y a los residentes y exresidentes de los que también he aprendido.

A todos los clínicos e investigadores que se han esforzado en transmitir su conocimiento a través de los cursos, artículos y libros sobre los que asienta mi conocimiento sobre epilepsia.

A todos los pacientes que han participado en el estudio.

A mis padres.



# INDICE

IX Listado de abreviaturas

X Índice de tablas

XI Índice de figuras

XII Índice de anexos

<b>1. <u>Introducción</u></b>	15
1.1. Definición de epilepsia y clasificación vigente	17
1.2. Introducción histórica a la Epilepsia Generalizada Idiopática	19
1.3. Descripción de las Epilepsias Generalizadas Idiopáticas	22
1.4. Cognición en Epilepsia Generalizada Idiopática	32
1.5. Factores relacionados con la cognición en Epilepsia Generalizada Idiopática	39
<b>2. <u>Hipótesis y objetivos</u></b>	47
<b>3. <u>Material y Métodos</u></b>	51
3.1. Diseño de la investigación	53
3.2. Población y ámbito del estudio	53
3.3. Periodo del estudio	54
3.4. Protocolo del estudio	54
3.5. Grupo control	65
3.6. Análisis estadístico	65
<b>4. <u>Resultados</u></b>	69
4.1. Descripción de la muestra	71
4.2. Evaluación cognitiva: Resultados	78
4.3. Factores relacionados con la cognición: clínicos	85
4.4. Vídeo-EEG, activación con praxias y relación con los resultados cognitivos	104
4.5. Comorbilidad psiquiátrica y rasgos de impulsividad	113

<b>5. <u>Discusión</u></b>	111
5.1. Características de la muestra de pacientes	121
5.2. Resultados del estudio cognitivo	125
5.3. Perfiles neuropsicológicos en los distintos síndromes	134
5.4. Factores clínicos	136
5.5. Factores relacionados con el EEG	144
5.6. Factores psiquiátricos	150
<b>6. <u>Conclusiones</u></b>	157
<b>7. <u>Resumen</u></b>	163
<b>8. <u>Summary</u></b>	175
<b>9. <u>Bibliografía</u></b>	185
<b>10. <u>Anexos</u></b>	201

## **Listado de abreviaturas**

AE, actividad epileptiforme  
ANP, activación neuropsicológica  
CPFDL, córtex prefrontal dorsolateral  
DMN, *default mode network* o red por defecto  
EAI, Epilepsia de Ausencias Infantiles  
EAJ, Epilepsia de Ausencias Juveniles  
EEG, electroencefalograma  
EGI, Epilepsia Generalizada Idiopática  
EGI-TCG, Epilepsia Generalizada Idiopática con Crisis Tónico Clónicas Generalizadas únicamente  
ELI, Estimulación Lúmnica Intermitente  
EMJ, Epilepsia Mioclónica Juvenil  
FAE, fármaco antiepiléptico  
Hz, Herzios  
HV, hiperventilación  
ILAE, Liga Internacional contra la Epilepsia  
IP, inducción con praxias  
PO, punta-onda  
POMA, síndrome de Mioclonías Periorales con Ausencias  
PPO, polipunta-onda  
RMf, Resonancia Magnética Funcional  
RFP, respuesta fotoparoxística  
SG, sustancia gris  
VOSP, *Visual Object and Space Perception Battery*  
VPA, ácido valproico  
WAIS, *Wechsler Adult Intelligence Scale* o Escala Weschler de Inteligencia para adultos

## **Indice de tablas**

### **Introducción**

- 1.1. Estudios cognitivos en pacientes con EMJ
- 1.2. Resultados del metanálisis de estudios cognitivos en EGI, por Loughman et al 2015 (modificado)
- 1.3. Hallazgos en estudios de morfometría basada en vóxels

### **Material y métodos**

- 3.1. Protocolo de activación neuropsicológica (ANP)
- 3.2. Protocolo de Estimulación Lumínica Intermitente

### **Resultados**

- 4.1. Variables clínico-demográficas en función del síndrome clínico
- 4.2. Distribución de los pacientes en función del control de crisis y del síndrome
- 4.3. Tratamiento en función del síndrome clínico
- 4.4. Edad y escolaridad de cada grupo frente a controles
- 4.5. Resultados de la evaluación cognitiva en pacientes y controles
- 4.6. Resultados en los test cognitivos en función del síndrome y en controles
- 4.7. Correlaciones de la edad de inicio y la duración de la epilepsia
- 4.8. Variables demográficas y clínicas en pacientes con o sin farmacorresistencia
- 4.9. Resultados del estudio cognitivo en pacientes con o sin farmacorresistencia
- 4.10. Variables clínicas en función del número de crisis TCG en la vida X
- 4.11. Variables clínicas en función del tratamiento con o sin VPA

- 4.12. Resultados test cognitivos en función del tratamiento con o sin VPA
- 4.13. Frecuencia y dosis de FAES en pacientes con y sin actividad epileptiforme en el vídeo-EEG
- 4.14. Resultados del estudio cognitivo en pacientes con y sin activación durante el protocolo ANP
- 4.15. Resultados del test y variables clínicas en función de la presencia de actividad epileptiforme durante Torre de Londres
- 4.16. Resultados del estudio de síntomas psiquiátricos en pacientes con y sin activación durante el protocolo ANP
- 4.17. Puntuaciones en los test de ansiedad en pacientes y controles
- 4.18. Puntuaciones en test de de ansiedad en función del síndrome
- 4.19. Puntuaciones de los test de depresión (Beck) e impulsividad (Barratt)
- 4.20. Correlaciones entre impulsividad y resultados cognitivos en el grupo de pacientes con EAI/EAJ

## **Discusión**

- 5.1. Resultados del metanálisis de estudios cognitivos en EGI

## **Indice de Figuras**

### **Introducción**

- 1.1. Portada de la monografía de Herpin, 1867
- 1.2. Imagen de la primera página del artículo de Castells y Mendilaharsu, 1958
- 1.3 Ejemplo de EEG en EGI
- 1.4. Conectividad intrínseca según análisis independiente de componentes, “red de control ejecutivo y red de saliencia”

### **Material y métodos**

3.1. Tángram

3.2. Imagen de la plantilla del test Five points

## **Resultados**

4.1. Distribución de los pacientes en función del síndrome

4.2. Distribución de los pacientes en función del control de crisis

4.3. Frecuencia de farmacoresistencia en función del síndrome

4.4. Magnitud de la diferencia ( $d$  de Cohen) entre las medias de pacientes y controles en la evaluación cognitiva

4.5. Diferencias del grupo global y cada subgrupo de pacientes frente a controles

4.6. Frecuencia de activación de la actividad epileptiforme en función del método

4.7. Activación EEG durante el protocolo ANP

## **Índice de anexos**

1. Test empleados en la evaluación cognitiva. Breve descripción, explicación de subíndices y funciones cognitivas que evalúan

2. Cuestionario de síntomas disejecutivos (DEX)

3. Test de ansiedad-estado (STAI-E)

4. Inventario de Depresión en Trastornos Neurológicos en pacientes con Epilepsia (NDDI-E)

5. Test de Impulsividad de Barratt (BIS-11)

6. Correlaciones entre las dosis de LEV y VPA, el número de FAE previos y el número de crisis TCG en la vida, con los resultados de test neuropsicológicos

7. Descripción del grupo de pacientes con activación con praxias

8. Correlaciones de los test de ansiedad, depresión e impulsividad con los test neuropsicológicos





# **1. Introducción**



### 1.1. Definición de epilepsia y clasificación vigente.

La definición de epilepsia propuesta por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en 2014 comprende tres acepciones o situaciones definitorias de epilepsia:

“1. Al menos dos crisis no provocadas que ocurren con más de 24 horas de diferencia.

2. Una crisis no provocada unida a una probabilidad de presentar nuevas crisis que sea al menos similar al riesgo de recurrencia tras dos crisis no provocadas (al menos 60%), en los 10 años posteriores.

3. Diagnóstico de un determinado síndrome epiléptico.

La epilepsia se considera resuelta en las personas con un síndrome epiléptico edad-dependiente cuando hayan superado la edad de susceptibilidad, o en aquellas que hayan permanecido libres de crisis durante 10 años, sin medicamentos antiepilépticos durante al menos cinco.” (Fisher et al., 2014)

La probabilidad mayor al 60% a la que se refiere el segundo supuesto puede estar indicada por una etiología sintomática remota unida a un electroencefalograma (EEG) con actividad epileptiforme, o por otros supuestos cuyo riesgo debe estimarse en cada caso (Fisher et al., 2014).

Esta definición fue propuesta como “definición práctica” u “operativa”, sin invalidar la definición “conceptual” propuesta previamente: “trastorno o alteración del cerebro caracterizada por la predisposición mantenida a generar crisis epilépticas, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas psicológicas y sociales de esta condición”. (Fisher et al., 2005)

La nueva Clasificación de Epilepsias de la ILAE (Scheffer et al., 2017), en el primer documento publicado, diferencia tres niveles:

1. Tipo de epilepsia: focal; generalizada; generalizada y focal combinadas; o desconocida.

2. Síndrome: este nivel debe emplearse sólo en los pacientes que tengan un síndrome reconocible. Se hace especial referencia a la Epilepsia Generalizada Idiopática (EGI), grupo de cuatro síndromes: Epilepsia de Ausencias Infantiles (EAI); Epilepsia de Ausencias Juveniles (EAJ); Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ); y Epilepsia con Crisis Tónico-Clónicas Generalizadas únicamente (EGI-TCG), previamente denominada Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas al despertar.

3. Etiología: estructural, genética, infecciosa, metabólica, immune y desconocida. Se especifica que puede clasificarse como genética la epilepsia de un paciente en quien, a pesar de no haber determinado la alteración genética concreta, se reconoce un síndrome característicamente de origen genético, como en el grupo de EGI. Así, se acepta también la denominación de Epilepsia Generalizada Genética.

## 1.2. Introducción histórica a la Epilepsia Generalizada Idiopática

Las primeras referencias a la EGI son del siglo XVIII, en el año 1770, cuando Tissot describe en su monografía *Traité de l'épilepsie* el caso de un paciente que a los 7 años de edad comienza presentar *petit accès* acompañados de un movimiento de los párpados, presentando 4 meses después crisis convulsivas o *grands accès*.

Más adelante, ya en el siglo XIX, se acuñan los términos *absences* (Calmeil en 1824) y *petit mal* (Esquirol en 1838), y se da una descripción más precisa (Gowers en 1881) de lo que conocemos como ausencias. Décadas después, ya en el siglo XX, se describe la característica alta frecuencia de las ausencias infantiles (*picnolepsia*, Sauer en 1916), y la alta eficacia de la hiperventilación (HV) para desencadenarlas (Brain en 1924). La asociación de las ausencias con descargas de punta-onda (PO) generalizada a 3 Hz en el EEG fue demostrada por Gibbs en 1935, completando así la descripción del síndrome electroclínico de ausencias infantiles (Loiseau, 2002).

A su vez, a finales del siglo XIX, Gowers estudiaba la relación de las crisis convulsivas con el sueño, llegando a identificar que en algunos pacientes éstas ocurrían al despertar. La relación de las crisis con el ciclo circadiano se continúa estudiando en décadas posteriores; y en 1953, Janz propone la entidad *epilepsy with grand mal on awakening*, frente a las epilepsias con crisis durante el sueño o de distribución aleatoria. Describía ya su característica aparición en torno a la adolescencia, la combinación con ausencias y la susceptibilidad a desencadenantes como la privación

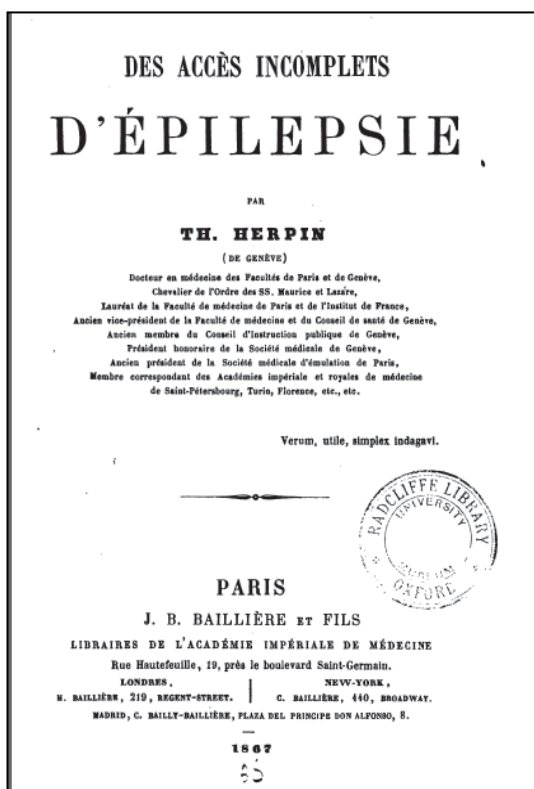
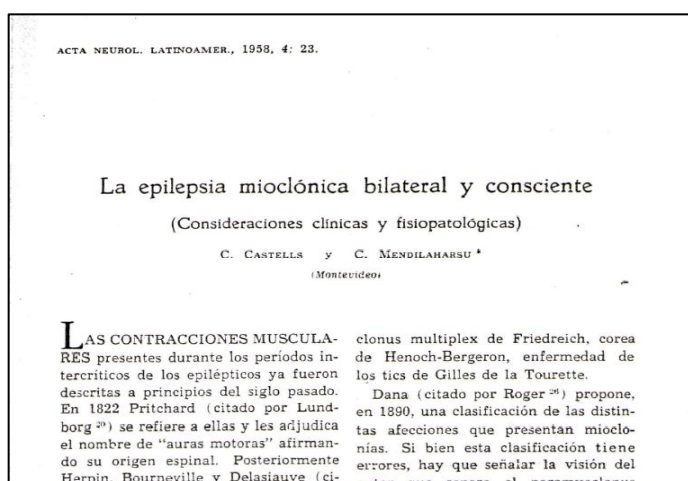


Figura 1.1. Portada de la monografía de Herpin, 1867

de sueño o el alcohol (Wolf, 2005).

Por otro lado, en Suiza en 1867, Herpin describe el caso de un joven de 15 años con inteligencia normal, que meses antes de su primer ataque convulsivo comenzó a presentar sacudidas bruscas y violentas que afectaban a todo el cuerpo y le provocaban caídas. Describía mioclonías o *accès incomplets d'épilepsie* (figura 1.1). Posteriormente, en 1899, en su tesis doctoral *De la myoclonie épileptique*, Rabot describe en 5 adolescentes la combinación de mioclonías al despertar con crisis TCG. Más adelante, Janz y Christian (1957) hacen una descripción electroclínica completa de lo que llamaban *impulsive petit mal* en 47 pacientes. Prácticamente a la vez, en Uruguay, Castells y Mendilaharsu (1958) publican una detallada serie de 70 pacientes con “epilepsia mioclónica bilateral y consciente” (figura 1.2.). El término Epilepsia Mioclónica Juvenil fue acuñado por Lund (1976).



**Figura 1.2. Imagen de la primera página del artículo de Castells y Mendilaharsu, 1958**

Generalizada Idiopática como:

“forma de epilepsia en las que todas las crisis son inicialmente generalizadas (ausencias, mioclonías y tónico-clónicas) con una expresión en EEG generalizada bilateral, sincrona y simétrica. Los pacientes tienen un estado interictal normal, sin alteraciones neurológicas ni neurorradiológicas. El EEG interictal muestra una actividad de fondo normal, con descargas generalizadas de punta,

La reunión de estos tres síndromes en un grupo reconociendo sus rasgos comunes se consolidó con la difusión de la Clasificación de Epilepsias de 1989 (Comission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy, 1989), que define la Epilepsia

punta-onda, polipunta o polipunta-onda a más de 3 Hz, que se incrementan con el sueño lento. Los síndromes difieren principalmente en la edad de inicio. No se encuentra otra etiología que la predisposición genética”.

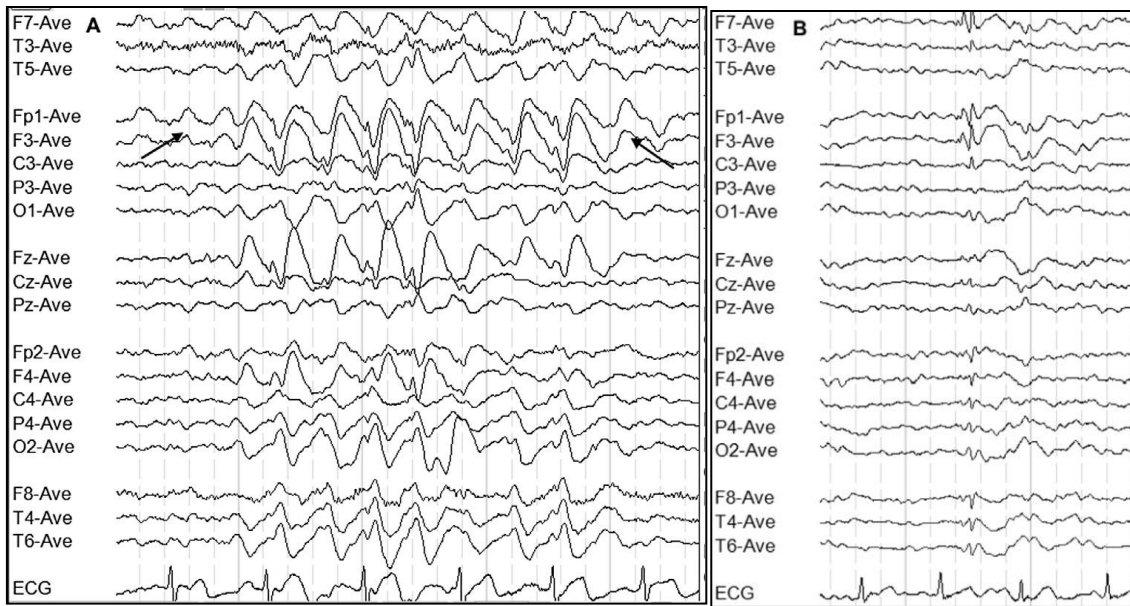
Esta misma clasificación reconoce como EGI los síndromes: convulsiones benignas neonatales familiares, convulsiones benignas neonatales, epilepsia mioclónica benigna de la infancia, epilepsia de ausencias infantiles (EAI) ó picnolepsia, epilepsia de ausencias juveniles (EAJ), Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ) o impulsive petit mal; y epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas (TCG) al despertar (posteriormente rebautizada como con crisis TCG únicamente (EGI-TCG) (Berg et al., 2010). Durante estas tres décadas, varios autores han descrito la existencia de otros síndromes menos frecuentes pero estrechamente ligados a la EGI, proponiendo su clasificación conjunta (Panayiotopoulos, 2005): Mioclonías periorales con ausencias (POMA), Síndrome de Jeavons, o crisis TCG con ausencias fantasma. Además, en la propuesta de clasificación de 2010 de Berg et al., se explica la posibilidad de reconocer en la clasificación la “EGI de fenotipo variable”. Sin embargo, en el primer documento publicado de la Clasificación de 2017 (Scheffer et al., 2017), se reconocen como EGI sólo los siguientes cuatro tipos: EGI-TCG, EAI, EAJ y EMJ.

### **1.3. Descripción de las Epilepsias Generalizadas Idiopáticas**

Las EGI constituyen aproximadamente un cuarto de todos los casos de epilepsia, afectando a ambos sexos y a todas las razas (Jallon & Latour, 2005). Se caracterizan por la aparición de crisis TCG, mioclonías y ausencias típicas, en una combinación variable en función del síndrome. Suelen debutar en la segunda y tercera décadas de la vida (salvo la EAI, con pico a los 6-7 años de edad (Panayatopoulos, 2010). Es característica la precipitación de crisis por factores como estrés, ansiedad, privación de sueño, alcohol, y de forma menos frecuente, concentración en tareas que exigen coordinación visuomotora (Yacubian & Wolf, 2014). Las mioclonías y crisis TCG ocurren especialmente al despertar, aunque esta cronodependencia puede perderse con el paso de los años. Es característica la presencia de rasgos reflejos en una proporción de los pacientes diferente en función del síndrome, siendo el más frecuente la fotosensibilidad. El pronóstico y otros rasgos diferentes en función del síndrome se revisan más adelante.

El diagnóstico suele ser sencillo y se apoya en el EEG. El hallazgo característico es la descarga de PO o polipunta-onda (PPO) generalizada a 3-4 Hz, que puede aparecer espontáneamente en vigilia y que se activa con el sueño no REM, así como con HV y Estimulación Lumínica intermitente (ELI) con distinta frecuencia en función del síndrome.

Aunque los hallazgos del EEG son típicos y homogéneos en este tipo de epilepsia, con frecuencia puede encontrarse algún dato atípico en la morfología de algunas de sus descargas (punta superpuesta sobre la onda, ondas sin punta visible). En más del 20% además se observan alteraciones focales en el EEG como asimetría de las descargas generalizadas, descargas focales, o inicio focal de las descargas (Seneviratne, Hepworth, Cook, & Souza, 2016).



**Figura 1.3 (modificado de Seneviratne et al., 2016) Ejemplo de EEG en EGI: descarga de PO a 3 Hz con asimetría de las descargas (A) o descargas focales (B)**

Clínicamente, también pueden observarse alteraciones focales siendo común que el paciente presente mioclonías unilaterales o asimétricas (Oguni et al., 1994), o que al inicio de una crisis tónicoclónica describan una versión cefálica (Seneviratne, Cook, & D'Souza, 2014). En el estudio de Seneviratne et al. (2015), muestran que con una entrevista con preguntas dirigidas, hasta un 50% de los pacientes con EGI describen síntomas focales antes de una crisis TCG, como dificultad para emitir lenguaje, aura visual e incluso una sensación epigástrica ascendente..

Estos datos focales, clínicos y EEG, son más frecuentes en pacientes con EAJ y EMJ (Seneviratne et al., 2015) y no deben equivocarse con la coexistencia de una epilepsia focal si el síndrome es característico globalmente. La verdadera coexistencia de epilepsia generalizada y focal es excepcional, ocurriendo en menos del 1% de casos de EGI (Jeha, Morris, & Burgess, 2006).

Respecto a las ausencias típicas, caracterizadas por la interrupción profunda de la consciencia de inicio y fin súbitos, se describe que pueden acompañarse de un movimiento lento de los ojos, retropulsión cefálica, parpadeo lento o automatismo muy sutil. Sin embargo, la presencia de mioclonías palpebrales o periorales prominentes, del tronco u automatismos

estereotipados debe hacer considerar que se trate de ausencias en el contexto de otro síndrome (Jeavons, POMA) o de crisis focales con alteración de consciencia (Panayatopoulos, 2010).

### 1.3.1. Descripción clínica de los síndromes

#### 1.3.1.1. Epilepsia con crisis TCG únicamente

Este tipo de EGI, que suele debutar en la adolescencia (pico a los 16-17 años), se caracteriza por la presencia de crisis TCG de predominio al despertar, tras desencadenantes como privación de sueño o alcohol (Commission for Classification and Terminology of the ILAE, 1989). Característicamente, con el paso de los años, la distribución circadiana de las crisis se vuelve más aleatoria y los precipitantes de las crisis pueden ser menos obvios. Habitualmente la frecuencia de crisis no es alta, estrechamente dependiente de esos desencadenantes (Wolf, 1992).

El pronóstico a largo plazo se considera habitualmente benigno, aunque los estudios son escasos. En un trabajo publicado con un seguimiento medio 22,2 años en 40 pacientes (Camfield & Camfield, 2010), el 92% alcanzaron libertad de crisis, y el 75% lograron retirar el tratamiento. Sin embargo, se han publicado casos de pacientes que recaen con crisis TCG de forma puntual o repetida después de más 20 años de libertad de crisis, incluso por encima de los 80 años de edad (Nguyen Michel et al., 2011) .

#### 1.3.1.2. Epilepsia Mioclónica Juvenil

Se caracteriza por la presencia de mioclonías sin pérdida de consciencia preferentemente al despertar, que pueden afectar a la musculatura distal de los brazos, provocando torpeza, pero también extenderse a la musculatura axial o de los miembros inferiores provocando caídas (Commission for Classification and Terminology of the ILAE, 1989).

En la evolución de la enfermedad, una minoría de los pacientes presentan sólo mioclonías (8-17%) (Janz, 1985), mientras que en la mayoría se combinan con TCG, y en aproximadamente un 20% también con ausencias.

Estas son típicamente más breves y con una alteración de conciencia más leve que en EAI o EAJ (Panayiotopoulos, Obeid, & Waheed, 1989)

El debut de las mioclonías suele preceder a la primera crisis TCG (Janz, 1985), aunque el orden opuesto o el debut simultáneo también es posible. El estudio de Martínez-Juárez et al. (2006) analizó los fenotipos de 257 pacientes de forma prospectiva, describiendo cuatro grupos: EMJ clásica (72%); EAI que evoluciona a EMJ (18%); EMJ con ausencias de la adolescencia (7%); y EMJ con crisis astáticas (3%).

En cuanto al pronóstico, existen series de largo seguimiento, como la del grupo de Janz (Senf, Schmitz, Holtkamp, & Janz, 2013), que analiza la evolución de 66 pacientes tras un periodo medio de seguimiento de 44,6 años (rango 20-69), cuando la media de edad de los pacientes era de 59 años. El 59% llevaba cinco años libre de crisis antes del último contacto, y el 16,7% incluso sin tratamiento. De los pacientes que sí habían tenido crisis en los últimos cinco años (41%, prácticamente todos ellos con tratamiento), casi la mitad (16,7%) reconocía haber pasado previamente periodos sin crisis mayores a cinco años. El grupo de Trinka (Höfler et al., 2014) analiza su serie de 175 pacientes en un momento más temprano de la evolución (media de seguimiento de ocho años, media de edad de los pacientes 38 (rango 14-87)). En este caso, sólo el 15% llevaba más de cinco años libre de crisis (no aclara en cuántos pacientes la duración era mayor de cinco, ya que el rango es 3-73) y el 31% más de dos años. Ambos trabajos son retrospectivos y la libertad de crisis se basó en la anamnesis, sin haberse realizado estudios con vídeo EEG prolongado que pudieran detectar mioclonías o ausencias sutiles que pasaran desapercibidas.

#### 1.3.1.3. Epilepsia de ausencias infantiles

Se caracteriza por la aparición en niños/as (pico a los 5-7 años) con un desarrollo normal, de ausencias típicas breves (4-20 segundos) y frecuentes (decenas a lo largo del día) (Comission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy, 1989). Varios autores han hablado de 10 años como límite superior de edad de debut en este síndrome, aunque con escaso consenso (Panayiotopoulos, 2008).

En el 65-82% de los casos las ausencias remiten en torno a los 12 años; en torno al 15% evolucionan a EMJ; y por último alrededor del 10% persisten en la vida adulta, con una combinación variable de ausencias y TCG. El debut con más de ocho años, la imposibilidad para controlar las ausencias en el primer año, los status de ausencia, la historia familiar de crisis TCG, y la fotosensibilidad indican una mayor probabilidad de que las crisis persistan en la vida adulta (Nabbout et al., 2017).

#### 1.3.1.4. Epilepsia de ausencias juveniles

Este tipo de EGI se caracteriza por un inicio más tardío de las ausencias que suelen comenzar en torno a la pubertad (pico a los 12 años), y a diferencia de las que se inician en la infancia, tienen una frecuencia baja (espaniolépticas) (ILAE, 1989). Trinká y otros autores señalan el gran solapamiento entre EAI y EAJ, con pacientes no clasificables en ninguno de los síndromes por presentar ausencias picnolépticas cerca de la adolescencia, o espaniolépticas por debajo de los 8-10 años. Dado que además, no encuentran diferencias en el pronóstico de remisión en la vida adulta entre ambos síndromes (ni separados en función de la edad de inicio ni en función del patrón de ausencias), defienden la conveniencia de considerar ambos como variantes dentro de un mismo continuo biológico (Trinká et al., 2004).

Cerca del 80% de los pacientes clasificados en los estudios como EAJ presentan también crisis TCG; y una quinta parte mioclonías esporádicas (Panayiotopoulos, Obeid, & Waheed, 1989), que sin embargo son diferentes al patrón frecuente y matutino de la EMJ. También se describe que uno de cada cinco pacientes presenta status de ausencias. En la evolución, un 19% evolucionan a EMJ (Trinká et al., 2004), siendo las tasas de remisión descritas de un 37-62% según los distintos estudios publicados (Seneviratne, Cook, & D'Souza, 2012).

#### 1.3.2. Diferencias en EEG en función del síndrome

Aunque comparten las características básicas que definen al grupo de EGI, existen algunos rasgos diferenciales entre los síndromes. La presencia de descargas de morfología típica, sin elementos irregulares, es más frecuente en

epilepsias de ausencias, especialmente EAI. En ésta, puede detectarse un ritmo delta occipital (OIRDA), que se ha relacionado con buen pronóstico y que no debe confundir con un rasgo de epilepsia focal. La HV desencadena ausencias en aproximadamente el 90% de los pacientes con EAI sin tratamiento (Dalby, 1969). Las PPO son más habituales en EMJ. En ésta, la frecuencia de la PO es típicamente mayor que en los síndromes de ausencias, si bien un estudio reciente (Seneviratne, Hepworth, Cook, & D'Souza, 2016b) no encontró diferencias significativas (EMJ 3.8, EGI-TCG 3.5, EAI 3.4 Hz, EAJ 3.2). Este mismo estudio mostró que la persistencia de actividad epileptiforme (AE) es más baja en EGI-TCG y mayor en EAJ, en la que además las descargas tienen una mayor duración.

### 1.3.3. Ausencias en el adulto

Para el grupo de pacientes cuya epilepsia debutó en la infancia como EAI o en la pubertad como EAJ y persiste en la vida adulta sin evolucionar a EMJ no existe una denominación de gran consenso en la literatura. Trinká propone la denominación de EGI con crisis TCG y ausencias picnolépticas o no picnolépticas (Trinka et al., 2004). Sin embargo, no todos los pacientes asocian TCG; en un trabajo posterior, el mismo autor habla de “epilepsias de ausencias de la infancia que persisten en el adulto” (Trinka, 2005).

Al avanzar hacia la edad adulta, particularmente a partir de la cuarta década, existe una tendencia a que la alteración de conciencia en las ausencias sea más leve, se hagan más breves y menos frecuentes. Así, la descripción semiológica en adultos es más variada –“como en trance; lento; lejos de las cosas con sensación de irrealidad” (Panayiotopoulos et al., 1992)-, lo que puede dificultar el diagnóstico en algunos pacientes.

### 1.3.4 Rasgos reflejos

La presencia de rasgos reflejos es característica de EGI, especialmente EMJ. Se han descrito cuatro principales: fotosensibilidad, sensibilidad al cierre ocular, inducción por praxias y mioclonías periorales inducidas por tareas lingüísticas (Wolf et al., 2015).

La fotosensibilidad se define por la aparición de una respuesta fotoparoxística (RFP) o descargas de PO generalizada provocadas por la ELI. Las descargas tienen frecuentemente un inicio y predominio occipital. . El porcentaje de pacientes con fotosensibilidad varía según el tipo de EGI. Un 25% de los pacientes con EMJ tiene fotosensibilidad, aunque menos del 10% lo percibe como rasgo reflejo en la vida diaria (Panayatopoulos 2010). En EGI-TCG se describe en 13-33% y en EAJ en torno al 8% (Wolf, 1992). De los niños que debutan con un síndrome de EAI, hasta el 18% presentan fotosensibilidad, indicando un peor pronóstico de resolución, y para algunos autores, implicando que no se trata de una EAI pura.

La sensibilidad al cierre ocular se define como la aparición de descargas de PO generalizada en los dos segundos posteriores al cierre ocular (Wolf et al., 2015). La manifestación clínica es una mioclonía de los párpados, que puede ir acompañada o no de ausencias clínicas. Aparece en el 15-20% de los pacientes con EMJ (Beniczky et al., 2012), mientras que en otras EGI no se ha descrito la frecuencia. La sensibilidad al cierre ocular se puede acentuar durante la ELI, pero es un concepto diferente a la RFP. Los pacientes con síndrome de Jeavons, cuya clasificación dentro de EGI es defendida por varios autores (Panayiotopoulos, 2005), presentan la triada de sensibilidad al cierre ocular, mioclonias palpebrales con o sin ausencias y fotosensibilidad (Appleton, Panayiotopoulos, Acomb, & Beirne, 1993).

La activación o inducción con praxias (IP) se define como la provocación de crisis epilépticas o actividad epileptiforme por tareas que exigen actividad mental compleja involucrando coordinación visuomotora y toma de decisiones, como jugar al ajedrez, cálculo, dibujo y escritura (Inoue et al., 1994). El razonamiento visuoespacial o el imaginar un acto motor, sin necesidad de llevarlo a cabo, pueden ser activadores en parte de los pacientes (Inoue & Zifkin, 2004). El fenómeno se ha conocido mediante el registro EEG de numerosos pacientes a los que sistemáticamente se planteaban tareas mentales y manuales, y en parte de los cuales éstas provocaban crisis o activación de las descargas.

En 1980, Okuma propuso un detallado protocolo de activación neuropsicológica (ANP) que incluía habla, lectura, escritura, cálculo, dibujo y diseño de figuras con piezas. Numerosos autores adaptaron este primer

protocolo para el estudio de largas series de pacientes, entre las que destacó la serie japonesa de Matsuoka (Matsuoka et al., 2000). Estudió 480 pacientes con distintos tipos de epilepsia. Analizó la activación o inhibición de las descargas en EEG durante el protocolo ANP respecto a la actividad epileptiforme basal en vigilia, definiendo un método de cálculo de la activación utilizado ampliamente a partir de este estudio. En esta serie heterogénea, 38 pacientes (8%) presentaron inducción de la AE durante el protocolo ANP, la mayoría de los cuales (36) tenían EGI, especialmente EMJ (22). Quince pacientes de la serie presentaron mioclonías, ocho ausencias y uno, una crisis parcial simple. El fenómeno de IP, característico de EGI, ha sido descrito en todos los subtipos pero especialmente la EMJ y la EAJ. Otras características hoy día bien definidas de la IP son la asociación con un peor pronóstico de control de crisis, la persistencia del rasgo reflejo a lo largo de la vida (sin la tendencia a mejorar con el paso de los años característica de la fotosensibilidad), y el aumento de la capacidad inductora de las praxias en condiciones de estrés (Yacubian & Wolf, 2014).

En la serie de Matsuoka (2000) observaron que las tareas que implicaban concentración y un movimiento dirigido de la mano (escritura, dibujo, construcción con piezas, cálculo escrito), eran las más activadoras. Las llamaron tareas de “programación- acción”, en oposición a las de “pensamiento” (cálculo mental, lectura).

Aunque las tareas de “programación-acción” son las que realmente se adaptan a la definición de praxia (“actos motores aprendidos”), y por esto parte de los autores excluyen del concepto de IP a las tareas que implican sólo pensamiento, en la literatura es mayoritario el uso del término inducción con praxias para referirse de forma genérica a la activación durante distintas tareas de los protocolos neuropsicológicos.

Además de la clasificación en tareas de “pensamiento” o de “programación-acción”, Guaranha et al. (2009) sugirió otra manera de dividir estas actividades, en función de si se relacionan con capacidades visuoespaciales (rompecabezas, dibujo) o con el lenguaje (lectura, escritura), independientemente de si se acompañan o no de un acto motor.

### 1.3.5. Tratamiento

Varios fármacos antiepilépticos (FAE) son considerados más eficacias en la EGI, si bien la menor cantidad de ensayos clínicos en comparación con epilepsias focales hace que exista escasa evidencia de nivel I (Beydoun & D'Souza, 2012a). El ácido valproico (VPA) es el más eficaz, manteniéndose como una opción de primera línea en varones, pero tendiendo a evitarse en mujeres debido a su potencial teratogénico y a otros efectos adversos como el síndrome de ovario poliquístico. Se consideran así mismo eficaces lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV), topiramato (TPM), perampanel (PER) y zonisamida (ZNS) (Beydoun & D'Souza, 2012b)(French et al., 2015)(Marinas et al., 2009). La LTG puede empeorar las mioclonías en el 8% de los pacientes (Biraben, Allain, Scarabin, Schüick, & Edan, 2000), y este efecto debe vigilarse pero no contraindica su uso en la EMJ. El resto tienen un espectro que abarca tanto ausencias, como mioclonías y TCG, aunque la eficacia no es homogénea en los tres tipos de crisis.

Además, existen otros fármacos con utilidad específica en un tipo de crisis, que son ineficaces en otros (Panyatopoulos, 2010): la etosuximida tiene una indicación restringida a ausencias, sin mostrar eficacia en otras crisis. El clonacepam tiene un papel específico y restringido a las mioclonías que no se controlan con otros fármacos, pero no es eficaz en otro tipo de crisis. El fenobarbital, cuya prescripción casi se ha abandonado en nuestro entorno por sus efectos adversos, se considera de gran eficacia en las crisis TCG.

Por otro lado, los bloqueantes del sodio clásicos (carbamacepina, oxcarbacepina, fenitoína), pueden en algunos casos ayudar a controlar las crisis TCG refractarias, asociados a un fármaco de primera línea, fundamentalmente VPA. Sin embargo, debe tenerse en cuenta su potencial para empeorar ausencias y mioclonías, desencadenando incluso estatus (Thomas, Valton, & Genton, 2006)(Genton, Gelisse, Thomas, & Dravet, 2000). La lacosamida, cuyo mecanismo de acción en los canales de sodio es diferente, está siendo estudiada en un ensayo clínico por su potencial eficacia en crisis TCG, a la vez que se analiza su efecto sobre ausencias y crisis TCG (Wechsler et al., 2017).

Por último, ciertos FAE son fundamentalmente deletéreos en EGI (tiagabina y vigabatrina); y otros, como gabapentina y pregabalina, que con cierta frecuencia se pautan con otra indicación como ansiedad o dolor neuropático, no son eficaces y, en algunos casos pueden empeorar las mioclonías (Panyatopoulos, 2010).

## **1.4 Cognición en Epilepsia Generalizada Idiopática**

### **1.4.1 Aspectos generales**

Característicamente los pacientes con EGI no presentan retraso psicomotor, discapacidad intelectual ni déficit focales (Panayotopoulos, 2010). Sin embargo, su cognición y neuropsicología suscitaron interés desde las primeras descripciones de los síndromes. Janz (1957), en su primeras referencias a este tipo de epilepsia, describe ya que los pacientes con EMJ tienen una personalidad caracterizada por “inestabilidad, falta de disciplina (...), credulidad, poca fiabilidad”. Este conjunto de rasgos, junto a las dificultades para la planificación y toma de decisiones descritas posteriormente, sugería a los autores una disfunción en el lóbulo frontal.

En esta línea de investigación, en los años 90 comenzaron a publicarse estudios de neuropsicología en EMJ, todos ellos basados en la hipótesis de que estos pacientes presentaban una alteración específica en las funciones ejecutivas, aunque algunos estudios restringían la evaluación sólo a éstas sin explorar otros dominios cognitivos.

Las funciones ejecutivas son “aquellas que permiten generar, programar y llevar a cabo nuevos planes de acción” (Owen, 2004). Se han propuesto varios modelos conceptuales para estructurarlas, la mayoría a partir de de los cuatro ejes descritos por Luria (Lezak, 2005). Gran parte de las funciones ejecutivas son: atención; memoria de trabajo; planificación; inhibición (autocontrol comportamental e inhibición de estímulos interferenciales no necesarios), flexibilidad cognitiva, fluencia gráfica, fluencia verbal y abstracción. Están frecuentemente interrelacionadas y superpuestas durante la realización de cualquier tarea, siendo difícil encontrar test que evalúen funciones ejecutivas de forma independiente. A pesar de ello, en el diseño de un estudio cognitivo es necesario analizar qué test se aproximarán más a cada una de las funciones para que el estudio sea variado, suficiente pero no excesivo, y se integre en una evaluación cognitiva completa del resto de áreas, intentando que esté siempre adecuado al nivel cultural de la población de estudio.

### 1.4.2. Revisión de publicaciones sobre evaluación cognitiva en EGI

La mayor parte de los trabajos se han realizado en grupos de pacientes con EMJ. Estos se exponen en la tabla 1.1. Dado que las funciones ejecutivas se evalúan extensamente en cada trabajo, en la tabla especificamos los test concretos que mostraron diferencias y los que no; además, en la tabla se señalan aparte, con el objetivo de simplificar la información: atención y memoria de trabajo; fluencia verbal (que en algunos estudios aparece junto a funciones de lenguaje); y capacidades visuoestructurivas.

**Tabla 1.1. Estudios cognitivos en pacientes con EMJ**

<b>Autor, año</b>	<b>Muestra</b>	<b>Funciones con resultado inferior en pacientes (<math>p &lt; 0,05</math>)</b>	<b>Funciones sin resultado significativo</b>
Valente 2016	57 EMJ y 44 controles Monoterapia con VPA	Atención y memoria de trabajo <sup>1</sup> , funciones ejecutivas <sup>2</sup> ( <i>Stroop</i> , <i>TMT</i> , <i>WCST</i> ), fluencias, memoria	No se evalúan otras funciones
Iqbal 2015	22 EMJ, 22 hermanos y 44 controles Tratamiento heterogéneo	Funciones ejecutivas ( <i>grooved pegboard</i> ), fluencias	Funciones ejecutivas ( <i>Brixton</i> , <i>Stroop</i> , <i>Matrices</i> ), , visuoconstructivo, lenguaje, memoria
Thomas 2014	60 EMJ refractaria (frente a datos normativos) Tratamiento heterogéneo	Atención y memoria de trabajo, funciones ejecutivas ( <i>color-word interference D-KEFS</i> , <i>Aritmética</i> , <i>Codificación</i> , <i>Semejanzas</i> ), fluencias, memoria visual, memoria verbal inmediata, nominación, CI	Memoria verbal a largo plazo, funciones ejecutivas ( <i>Matrices</i> )
Moschetta 2012	42 EMJ y 42 controles Tratamiento con VPA (no se especifica)	Atención y memoria de trabajo, funciones ejecutivas ( <i>Stroop</i> , <i>TMT</i> , <i>WCST</i> , <i>Matching Familiar Figures</i> ), CI	No se evalúan otras funciones
Kim 2012	27 EMJ y 31 controles Tratamiento heterogéneo	Atención y memoria de trabajo, funciones ejecutivas ( <i>Stroop</i> , <i>TMT</i> ), fluencias	No se evalúan otras funciones
O'Muirheartaigh 2010	28 EMJ y 24 controles Tratamiento heterogéneo	Funciones ejecutivas ( <i>TMT</i> , <i>semejanzas</i> ), fluencias, memoria visual	Atención y memoria de trabajo, fluencia categorial, memoria verbal, CI, función ejecutiva ( <i>response inhibition</i> , <i>Aritmética</i> )
Roebing 2009	19 EMJ y 19 controles Tratamiento heterogéneo	Fluencias	Atención y memoria de trabajo, memoria episódica, funciones ejecutivas ( <i>5 points</i> )
Pulshiper 2009	20 EMJ, 51 controles (primos), 12 controles con BCTE	Funciones ejecutivas ( <i>Color word interference DKEFS</i> )	Fluencias, funciones ejecutiva ( <i>sorting test DKEFS</i> )

Piazzini 2008	50 EMJ, 40 ELF, 40 ELT, 40 controles Tratamiento heterogéneo	Funciones ejecutivas ( <i>WCST</i> ), Fluencia verbal	No se evalúan otras funciones
Kim 2007	27 EMJ y 27 controles Sin tratamiento	Atención y memoria de trabajo, fluencias, funciones ejecutivas ( <i>TMT</i> )	Memoria, CI
Pascalichio 2007	50 EMJ y 50 controles Tratamiento con VPA	Atención y memoria de trabajo, funciones ejecutivas ( <i>Stroop</i> , <i>TMT</i> , <i>Aritmética</i> ), fluencias, memoria, nominación, CI	Visuoperceptivo, funciones ejecutivas ( <i>Semejanzas</i> , <i>Matrices</i> ) información
Sonmez 2004	35 EMJ y 35 controles Monoterapia con VPA	Funciones ejecutivas ( <i>Stroop</i> ), fluencias, memoria, visuoconstructivo	Orientación visuoespacial, atención y memoria de trabajo, nominación, CI
Devinsky 1997	15 EMJ y 15 ELT Tratamiento heterogéneo	Funciones ejecutivas ( <i>TMT</i> , <i>WCST</i> )	Funciones ejecutivas ( <i>grooved pegboard</i> , <i>Booklet categories</i> ), fluencias

ELF, epilepsia del lóbulo frontal; ELT, epilepsia del lóbulo temporal; TMT Trail Making Test; WCST Wisconsin Card Sorting Test; DKEFS, Delis–Kaplan Executive Function System; CI coeficiente intelectual

<sup>1</sup> atención y memoria de trabajo hace referencia a digit span directo o inverso o equivalentes (el resto de test que evalúan funciones relacionadas se especifican dentro de funciones ejecutivas)

<sup>2</sup> se especifican los test. *Stroop* y *Color word interference* miden velocidad de procesamiento y capacidad de inhibición de estímulo visual; *TMT* mide atención sostenida, atención alternante y capacidad visuoespacial; *WCST*, *Booklet categories* y *Brixton* miden razonamiento abstracto y flexibilidad cognitiva; *Matching Familiar Figures* mide atención sostenida, capacidad visuoperceptiva e impulsividad; *Grooved pegboard* mide coordinación visual-manual; *Matrices*, *Codificación*, *Semejanzas* y *Five points* ver página 62 o Anexo 1

De todos los trabajos realizados destacan, en cuanto a tamaño muestral, metodología e idoneidad y extensión de la evaluación cognitiva, el de Thomas et al. (2014) y Pascalichio et al. (2007). Ambos encuentran resultados inferiores en los pacientes con EMJ (frente a controles sanos en el caso de Pascalichio, y datos normativos en el caso de Thomas), con diferencias estadísticamente significativas en atención, funciones ejecutivas (mayor parte de las evaluadas), y fluencia verbal. También encuentran diferencias estadísticamente significativas en memoria y en nominación, aunque de menor magnitud. Asimismo, el Cociente Intelectual (CI) está por debajo del grupo de comparación en ambos trabajos. Sin embargo, la capacidad visuoperceptiva y el razonamiento abstracto visuoespacial (*matrices*) no se encuentran afectados.

Todos los trabajos que han estudiado funciones ejecutivas han encontrado diferencias con el grupo control. La magnitud de las diferencias no es grande, lo que explica que en los estudios con menor tamaño muestral

(Roebing 2009, tabla 1.1.) una mayor proporción de test no alcancen significación estadística.

En cuanto a la memoria, se encuentran diferencias en una proporción menor de trabajos. Son aquellos con mayor tamaño muestral (más de 30 pacientes: Valente, Thomas, Pascalicchio y Sonmez), lo que sugiere que la magnitud de las diferencias sea menor en este área.

En cuanto a las capacidades visuoespaciales, los escasos estudios que las evalúan muestran una tendencia uniforme a presentar resultados normales tanto en orientación visuoespacial (*líneas de Benton*), como en capacidad visuoperceptiva (*figuras incompletas*) y de razonamiento abstracto visuoespacial (*matrices*).

La evaluación del lenguaje se realiza en una minoría de estudios y no hay resultados uniformes. Sin embargo, la fluencia verbal, estrechamente relacionada con las funciones ejecutivas, muestra inferioridad con significación estadística en la mayor parte de los estudios.

En cuanto a la evaluación cognitiva de pacientes con síndromes diferentes a la EMJ, el número de publicaciones es mucho menor. Loughman, Bowden & D'Souza (2014) publicaron un metanálisis de estudios cognitivos en EGI de distintos tipos. En éste concluyen que globalmente existen diferencias frente a controles en todas las áreas cognitivas excepto la visuoespacial, con mayor evidencia en EMJ y menor en el resto de síndromes. Los autores señalan también que las diferencias de mayor magnitud se encuentran en la velocidad de procesamiento, seguido de las funciones ejecutivas, memoria de trabajo, capacidad cognitiva global, y por último memoria.

El metanálisis analiza once estudios de EMJ, cuatro de EAI (niños y adolescentes), dos de EGI-TCG y ocho de EGI sin especificar síndrome. No encontró trabajos en EAJ que pudieran ser incluidos. Concluye que no existen datos suficientes para diferenciar una mayor o menor afectación en determinadas áreas en función del síndrome analizado.

Revisando publicaciones individuales en grupos heterogéneos de pacientes con EGI (tabla 1.2.), apenas existen trabajos que evalúen muestras

de pacientes con los cuatro síndromes. Se encontró un único trabajo de estas características, publicado por los mismos autores del metanálisis (Loughman, Bowden & D'Souza, 2016), que describe diferencias significativas en el grupo global de pacientes frente a controles en todos los dominios cognitivos salvo en memoria de trabajo, pero sin diferencias entre los distintos síndromes. En contraste con estudios previos y con el metanálisis, en este trabajo la memoria episódica presentó las diferencias de mayor magnitud.

Existen trabajos que analizan los resultados cognitivos de pacientes con EGI comparando dos grupos con diferentes síndromes. Así, en el estudio de Levav, el grupo de 24 pacientes con EAI (que mezcla niños y adultos jóvenes, con una media de edad de 16 +/- 11,9) presentó peores resultados que los 11 pacientes con EMJ y que los controles en atención visual sostenida y coordinación visuomotora. Además de este trabajo, otros autores han señalado también la presencia de alteraciones cognitivas en pacientes con ausencias. En la serie clínica de 12 adultos con ausencias (de debut tanto antes como después de los 10 años) de Michelucci et al. (1996), los autores refieren un "cierto grado de alteración cognitiva con olvidos y enlentecimiento mental" en los 3 pacientes más mayores (45-53 años); lo que relacionan con ausencias frecuentes y episodios repetidos de status. En la serie clínica de Gastaut (Gastaut, Zifkin, Mariani, & Puig, 1986) de 26 pacientes, refieren que observan un "enlentecimiento psicomotor" en más de un tercio del grupo, no relacionado con la duración o gravedad de la epilepsia ni con los fármacos, y que aparece mayoritariamente en mujeres. Estas observaciones no se han trasladado a estudios cognitivos formales.

En cuanto a los pacientes con EGI- TCG, los trabajos de evaluación cognitiva están limitados por el pequeño tamaño de la muestra (Henkin & Shabtai, 2007) ó por restringir la evaluación a funciones ejecutivas (Gelziniene et al., 2011) (tabla 1.2).

**Tabla 1. 2. Estudios cognitivos en pacientes con EGI (varios síndromes)**

Loughman 2016	75 (10 EAI, 21 EAJ, 20 EMJ, 23 EGI-TCG, 2 inespecífico) frente a datos normativos Tratamiento heterogéneo	Atención, funciones ejecutivas ( <i>Concept formation, Analysis synthesis, Visual matching</i> <sup>1</sup> ), conocimiento adquirido, memoria	Memoria de trabajo
Chowdhury 2014	36 EGI <sup>2</sup> (heterogéneo), 38 controles (hermanos), 40 controles sanos Tratamiento heterogéneo	Atención y memoria de trabajo; funciones ejecutivas ( <i>matrices</i> ), fluencias, CI entre pacientes y controles Mismas diferencias entre familiares y controles (salvo CI, éste sin diferencias)	Funciones ejecutivas ( <i>TMT, Stroop</i> )
Gelziniene 2011	59 adolescentes (14-17) EGIs heterogéneo (29 JME 30 EGI-TCG) 59 controles sanos	Funciones ejecutivas (5 <i>points, TMT y Stroop</i> ), fluencias	No se evalúan otras funciones
Henkin 2005	24 adolescentes (11-16) con EGI (12 EAI o 12 EGI-TCG) y 20 controles Monoterapia con VPA	Atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas ( <i>codificación, finger tapping</i> <sup>3</sup> ), fluencias, memoria	Visuoconstructivo y memoria visual
Levav 2002	35 EGI* (11 EMJ o 24 CAE), 78 controles familiares, 60 controles sanos, 30 controles con ELT	Atención, memoria de trabajo, funciones ejecutivas ( <i>WCST, aritmética, digit cancellation test, CPT</i> <sup>4</sup> )	Memoria, funciones ejecutivas ( <i>Codificación, Stroop, TMT</i> )

Abreviaturas: TMT Trail Making test, WCST Wisconsin Card Sorting Test, CPT Continuous performance Test

<sup>1</sup>Evalúan razonamiento abstracto y velocidad de procesamiento, preceden de la batería Woodcock Johnson III Tests of Cognitive Abilities

<sup>2</sup> EMJ 8, EAJ 5, EAI 4, EGI-TCG 11, mioclonías palpebrales con ausencias 1, EGI no clasificada 7

<sup>3</sup>Evalúa destreza manual

<sup>4</sup>CPT mide atención sostenida; *digit cancellation test* mide atención e inhibición

### 1.4.3. Capacidad cognitiva general en pacientes con EGI

El CI es una aproximación desarrollada en el campo de la Psicología sobre las capacidades cognitivas generales de un individuo, que se pueden dividir en verbales y manipulativas, o inteligencia “cristalizada” y “fluida” (Cattell, 1943). Las capacidades verbales tienen que ver con la memoria semántica, la capacidad de razonamiento usando palabras y la educación del individuo. Las capacidades manipulativas tienen que ver con la capacidad de análisis, resolución de problemas y la lógica. La medida del CI se ha estandarizado a partir de la escala WAIS, que comprende 13 subtest, parte de

los cuales se consideran medida del CI verbal (CI-V), y el resto del CI manipulativo (CI-M). Existen fórmulas abreviadas para la estimación del CI empleando distinto número de subtest y con distintos grados de fiabilidad. Los test están validados en español y se dispone de datos normativos obtenidos a partir de una amplia muestra poblacional, publicados con la versión española del WAIS-III en 1999, y en 2012 con WAIS- IV.

Los resultados de los trabajos comentados en el apartado anterior muestran que, de forma global, los pacientes con EGI tiene un CI Total (CI-T) inferior a la media. El metanálisis de Loughman et al. (2014) encontraba que el tamaño del efecto era “mediano” para las capacidades verbales (“inteligencia cristalizada”) y “grande” para las manipulativas (“inteligencia fluida”).

## **1.5. Factores relacionados con la cognición en Epilepsia Generalizada Idiopática**

La presencia de déficit en funciones ejecutivas en familiares de pacientes con EGI, demostrada en estudios de familias (Chowdhury et al., 2014), sugiere una posible base genética de las alteraciones cognitivas. Sin embargo, hay pocos trabajos que analicen en este grupo de pacientes la influencia de otros factores sobre la cognición. Estos se revisan en los siguientes apartados: etiopatogenia y factores de la evolución de la enfermedad; actividad epileptiforme; comorbilidad psiquiátrica y fármacos.

### **1.5.1. Etiopatogenia y factores de la evolución de la enfermedad**

La etiopatogenia de la EGI, en especial de la EMJ, ha sido estudiada en profundidad desde el punto de vista de neuroimagen estructural y funcional, y los hallazgos se intentan relacionar con la fisiopatología tanto de la epilepsia como de las alteraciones neuropsicológicas.

Como precedente, en los años 80 existió una gran controversia con la publicación de Meencke y Janz (1984) sobre el hallazgo de microdisgenesias en lóbulos frontales en estudios necrópsicos de ocho pacientes con EMJ. Lyon y Gastaut (1985) negaron su relevancia clínica, al haberse demostrado en estudios de necropsia de controles sanos que este tipo de micromalformaciones son frecuentes. Posteriormente, varios autores han argumentado a favor de Janz, basándose en las alteraciones morfométricas frontales descritas en estudios de resonancia magnética (RM). Sin embargo, la relación de éstas con las microdisgenesias no se ha demostrado.

Los estudios de RM con volumetría han centrado sus regiones de interés en tálamo y lóbulos frontales. Se han estudiado grupos heterogéneos de EGI, describiendo menor tamaño del tálamo en la EMJ (Pulsipher et al., 2009); aumento de volumen del tálamo anterior en adultos con ausencias (Betting et al., 2006); o sin diferencias en tamaño en las estructuras estudiadas (Seneviratne et al., 2014). Así mismo, los estudios de morfometría basada en

vóxel han mostrado diferencias en la sustancia gris (SG) en el tálamo y distintas regiones del lóbulo frontal (tabla 1.3.).

**Tabla 1.3. Hallazgos en estudios de morfometría basada en vóxeles**

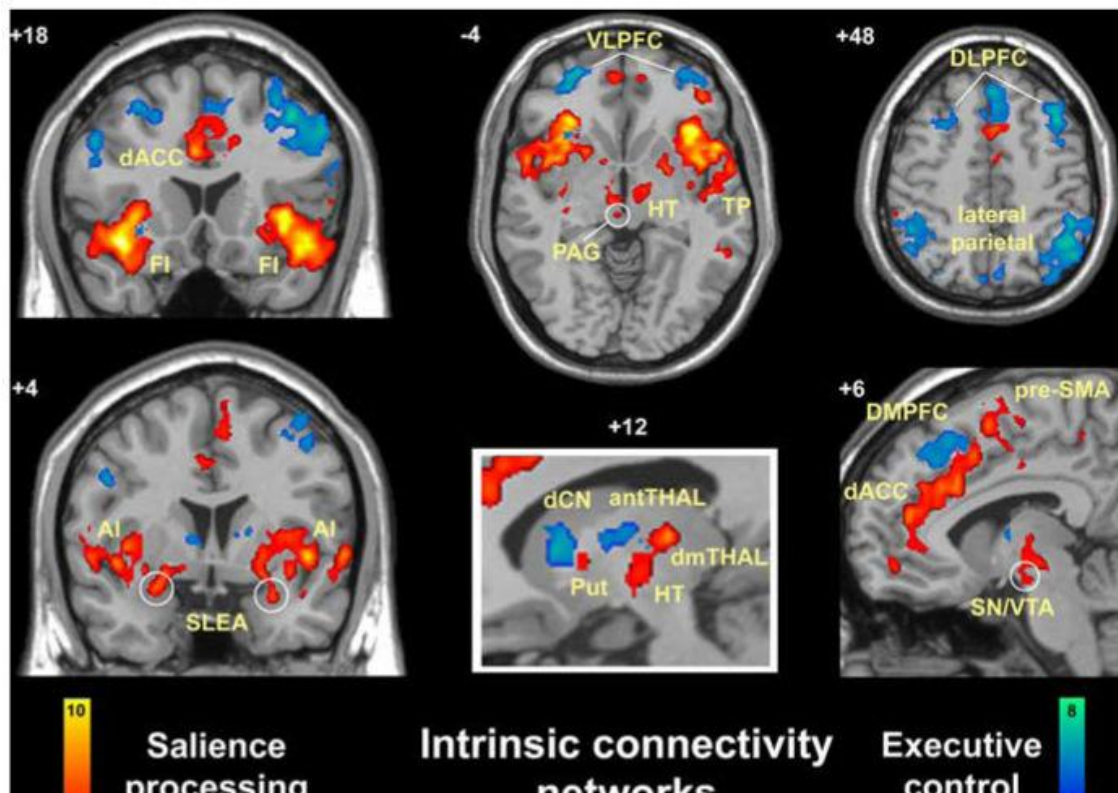
Autor, año	Muestra de pacientes	Hallazgos principales
Braga 2015	32 EGI	Reducción SG cingulado anterior
O'Muircheartaigh 2011	28 EMJ	Reducción de SG en Área Motora Suplementaria y cingulado posterior
Roebing 2009	19 EMJ	Sin diferencias
Ciumas 2006	19 IGE-TCG	Reducción SG córtex frontoparietotemporal, ganglios basales, tálamo y cerebelo
Tae 2006	19 EMJ	Reducción SG prefrontal (en volumetría, aumento de volumen frontal)
Chan 2006	13 EAI	Reducción de SG en tálamo, giro subcalloso frontal. Reducción de SB frontobasal y cingular
Helms 2006	43 EGI	Reducción SG y volumen tálamo
Kim 2007	25 EMJ	Reducción de SG tálamos. Aumento de SG frontomedial
Lin 2009	60 EMJ	Reducción de SG tálamos, ínsula, cerebelo. Aumento SG frontal superior, orbitofrontal, giro frontal medial
Pardoe 2008	44 EAI	Reducción SG tálamo
Woermann 1999	20 EMJ	Aumento SG frontomesial

SG sustancia gris, SB sustancia blanca. Basada en la revisión de Seneviratne et al (2014)

El hallazgo más consistente es el de la reducción de la SG en el tálamo en pacientes con distintos síndromes. En cambio, los hallazgos en lóbulos frontales son más heterogéneos (reducción de la SG en cingulado, incremento frontomedial).

Las regiones en las que estos estudios describen alteraciones con mayor frecuencia no se sitúan en el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) ni en córtex parietal posterior, que se consideran los centros principales de la red implicada en la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas (Mesulam, 1998), y cuya alteración podría relacionarse de forma más sencilla con la disfunción ejecutiva descrita en este grupo de pacientes.

Sin embargo, en la última década varios estudios de resonancia magnética funcional (RMf) en individuos sanos han ilustrado cómo las tareas que exigen atención, memoria de trabajo y toma de decisiones coactivan, no sólo el CPFDL y el córtex parietal posterior, sino también el cíngulo anterior y el córtex orbitofrontal e insular (“red de saliencia”), que sí pueden tener alteraciones volumétricas en pacientes con EGI, como han demostrado diferentes estudios (tabla 1.4.). . La activación de estas dos regiones (figura 1.4), estrechamente relacionadas con el sistema límbico, parece menos específica del tipo de tarea (se observa en otras situaciones que exigen un esfuerzo), teniendo una cierta correlación con el nivel de ansiedad (Seeley et al., 2007).



**Figura 1.4. Conectividad intrínseca según análisis independiente de componentes, “red de control ejecutivo y red de saliencia”.** De Seeley et al., 2007, con permiso de los autores. *AI*, Anterior insula; *antTHAL*, anterior thalamus; *dCN*, dorsal caudate nucleus; *dmTHAL*, dorsomedial thalamus; *DMPFC*, dorsomedial prefrontal cortex; *HT*, hypothalamus; *PAG*, periaqueductal gray; *Put*, putamen; *SLEA*, sublenticular extended amygdala; *SN/VTA*, substantia nigra/ventral tegmental area; *TP*, temporal pole; *VLDFC*, ventrolateral prefrontal cortex.

Por otro lado, en pacientes con EGI se han hecho varios estudios de RMf que analizan la conectividad de estas redes implicadas en la cognición. Wei et al (2016) encuentra, en un grupo de 27 pacientes con EGI-TCG, que existe una alteración en la conectividad entre el CPFDL y el cíngulo anterior (mayor conectividad cuantitativa e inversión en la relación temporal de la activación de ambas áreas en pacientes respecto a los controles). Esta “desorganización cortical” es señalada como el sustrato de un peor rendimiento en memoria de trabajo y atención sostenida.

La influencia que ejercen la duración de la epilepsia, la edad de inicio u otras variables relacionadas sobre estas alteraciones volumétricas y de conectividad no se ha descrito. Clínicamente, es posible analizar la influencia de estas variables en la cognición; sin embargo, los estudios de neuropsicología en EGI analizan en pocos casos estos aspectos. El metanálisis de Loughman et al. (2014) sí analizó algunos de estos aspectos, sin encontrar una relación entre los resultados de los test y la edad de inicio o los tratamientos empleados para la epilepsia.

### 1.5.2. Efecto de la actividad epileptiforme

#### 1.5.2.1 Actividad epileptiforme intercrítica

La afectación cognitiva transitoria (*Transient cognitive impairment*, TCI) fue descrita por primera vez por Schwab (1939), al observar que incluso durante las descargas generalizadas en EEG que no constituían una crisis con clara interrupción de la actividad, la capacidad del individuo para responder a un determinado estímulo empeoraba, aumentando la latencia de respuesta. No se ha podido determinar una duración crítica definida a partir de la cual las descargas generalizadas producen de forma constante una afectación cognitiva. Evaluando la velocidad de respuesta con un método de alta sensibilidad (estímulos auditivos desencadenados de forma automática al detectarse en el EEG), Porter y Penry (1973) demostraron que más del 50% de las descargas de PO generalizada asocian un tiempo de reacción aumentado al inicio de la descarga. En cuanto a las bases anatomofuncionales de esta afectación cognitiva, varios estudios con RMf han mostrado que tanto durante

las ausencias (Bai et al., 2010) como durante la actividad epileptiforme generalizada intercrítica (Yang et al., 2013), se produce una profunda disminución de la actividad en regiones orbitofrontales/frontopolares mediales, cíngulo y precuneus/parietal lateral. Éstas áreas coinciden en gran parte con la “*default mode network*” (DMN) o el conjunto de áreas con mayor actividad durante el reposo mental, relacionadas con el nivel de atención basal en vigilia. La desactivación del estado basal de atención que reside en la DMN, junto a una imposibilidad para la percepción de estímulos sensoriales explicaría el TCI durante las descargas de actividad epileptiforme ictales e interictales.

En cuanto a la repercusión en el rendimiento cognitivo global de estas descargas, algunos autores han estudiado la actividad epileptiforme intercrítica como covariable de los resultados en test neuropsicológicos. Lavandier (2002) encuentra un peor rendimiento en el razonamiento abstracto, formación de conceptos y flexibilidad cognitiva en aquellos pacientes que tenían actividad epileptiforme en vigilia, mientras que otros estudios no encuentran ninguna correlación (Wandschneider, Thompson, Vollmar, & Koepp, 2012).

La actividad epileptiforme durante el sueño tiene, en otros tipos de epilepsias, un claro efecto deletéreo sobre las funciones cognitivas. El paradigma de esto es el síndrome de Landau-Kleffner, en el que un status epiléptico durante el sueño provoca un déficit cognitivo reversible con tratamientos que controlan esa actividad epileptiforme continua. En la EGI, las descargas se activan con el sueño no REM, entremezclándose con sus elementos fisiológicos y modificando con frecuencia su arquitectura (Seneviratne et al., 2016c). Sin embargo, éste se trata de un hallazgo frecuente, también en pacientes con buena evolución, libres de crisis y sin quejas cognitivas, lo que sugiere que en el caso de las EGI la influencia de la actividad epileptiforme durante el sueño tiene una menor relevancia.

#### 1.5.2.2 Inducción con praxias

En los casos en los que las praxias desencadenan mioclonías o ausencias, resulta probable que el rendimiento en la actividad que se esté realizando disminuya. Sin embargo, no se ha estudiado formalmente si en ausencia de crisis, la IP condiciona un peor rendimiento en tareas ejecutivas o

una percepción subjetiva de que la capacidad es peor. El estudio de Carvalho et al (2016) compara el rendimiento cognitivo en la EMJ en función de cuatro fenotipos de rasgos reflejos, uno de los cuales es la IP. Sin embargo, la evaluación no se realiza con vídeo-EEG para controlar si los propios test neuropsicológicos están o no produciendo una activación de las descargas.

Cierta información interesante al respecto proviene de estudios de RMf. Vollmar et al. (2012) presentaron a 30 pacientes con EMJ y 26 controles sanos un paradigma que exigía atención y memoria de trabajo con progresión creciente. Observaron que al aumentar la dificultad de la tarea, los pacientes con EMJ presentaban una mayor activación simultánea del área motora suplementaria y del área motora primaria, postulando que este hallazgo podría explicar la inducción de mioclonías mediante la concentración o las praxias. Describieron también una menor desactivación de la DMN durante la tarea que en los controles, señalando también que esta “desorganización cortical” podría ser la causa de un peor rendimiento cognitivo y la base de la comentada disfunción ejecutiva.

Un estudio posterior mostró que también los familiares de primer grado de estos pacientes mostraban similar patrón de activación entre áreas motoras y áreas cognitivas prefrontales, siendo éste un argumento a favor de la base genética de estas alteraciones (Wandschneider et al., 2014).

### 1.5.3. Comorbilidad psiquiátrica

Los problemas de la esfera psiquiátrica más frecuentes en pacientes con epilepsia son los trastornos del ánimo y la ansiedad, aunque la prevalencia de psicosis es también mayor que en la población general (Lin, Mula, & Hermann, 2012; Rai et al., 2012; Tellez-Zenteno, Patten, Jetté, Williams, & Wiebe, 2007).

El trabajo de Akanuma et al. (2008) mostró una frecuencia de trastornos psiquiátricos del 26.1% en su serie de 157 pacientes con EGI. Los diagnósticos más frecuentes fueron trastornos del ánimo (13.4%) y trastornos de ansiedad o somatomorfos (7,6%).

Varios estudios han analizado las alteraciones cognitivas asociadas a la depresión, mostrando una afectación predominante en atención alternante. Otras funciones ejecutivas (memoria de trabajo, velocidad de procesamiento).se ven afectadas con menor homogeneidad cuando se analizan los diferentes estudios. En cuanto la memoria episódica, algunos autores sugirieron que las alteraciones mnésicas se explicaban por la existencia de un déficit motivacional, afectándose más la evocación y menos la capacidad de reconocimiento, que exigiría un esfuerzo menor (Weingartner, Cohen, Murphy, Martello, & Gerdt, 1981). Sin embargo, hay un mayor número de trabajos que muestran la afectación de ambos aspectos de la memoria (Austin, Mitchell, & Goodwin, 2001).

En el caso de la ansiedad, se ha podido demostrar que disminuye la memoria de trabajo, limitando así la capacidad para ejercitar tareas ejecutivas más complejas. Afecta al procesamiento sensitivo de estímulos visuales y auditivos, optimizando la detección de los estímulos que se identifiquen como hostiles, pero empeorando el rendimiento en otras tareas que precisan atención, memoria de trabajo, percepción o manejo de otras aferencias sensoriales, por lo que limita los recursos de las funciones ejecutivas. (Vytal, Cornwell, Letkiewicz, Arkin, & Grillon, 2013).

En cuanto a los trastornos de la personalidad, en la EMJ la prevalencia se ha señalado entre 9% (Salas Puig et al., 1990), y 20-23% ( De Araújo et al., 2007) (Trinka et al., 2006), siendo la mayoría de los trastornos encontrados de tipo Cluster B (antisocial, límite, histriónica, narcisista). En la serie de EGI de Akanuma et al. (2008), los trastornos de personalidad estuvieron presentes en 4.46%, y no encontraron diferencias significativas entre la EMJ y otros síndromes.

#### 1.5.4. Fármacos

Entre los FAE actualmente empleados como primera línea en EGI, el LEV y la LTG tienen un buen perfil cognitivo, con una frecuencia muy baja de efectos adversos y un efecto de mejoría en algunos estudios (Park & Kwon, 2008), si bien en el caso del LEV el rendimiento cognitivo puede verse indirectamente afectado por los efectos adversos neuropsiquiátricos

(irritabilidad, letargia, depresión) que experimentan en torno a 8% de los pacientes (Stephen, Kelly, Parker, & Brodie, 2011). En el caso del VPA el perfil no es constantemente benigno (Eddy, Rickards, & Cavanna, 2011). Se considera menos deletéreo en el plano cognitivo que el fenobarbital (Vining et al., 1987)(Eddy et al., 2011), la fenitoína, y la carbamacepina (Forsythe, Butler, Berg, & McGuire, 1991) y TPM (de Araujo Filho, Pascalicchio, Lin, Sousa, & Yacubian, 2006) y algunos estudios han encontrado que presenta efectos adversos sólo cuando se emplea en politerapia y en relación con determinadas dosis. Otros, sin embargo, describen leves efectos sobre la atención y la coordinación visuomotora reversibles con la retirada (Eddy et al., 2011).

Por último, en un porcentaje del 1.3-6% de los pacientes adultos pueden aparecer como efecto adversos idiosincrásico un síndrome de parkinsonismo, enlentecimiento psicomotor y problemas de memoria que es reversible con la retirada (Ristić, Vojvodić, Janković, Sindelić, & Sokić, 2006).

En cuanto al TPM, hasta el 30% de pacientes en determinadas series tiene quejas de enlentecimiento psicomotor y anomia; otras quejas frecuentes son de atención y memoria. En evaluaciones cognitivas, el TPM condiciona un impacto negativo en los resultados de test de capacidades verbales, a una dosis mediana de 300 mg/24 h. (Thompson, Baxendale, Duncan, & Sander, 2000).

## **2. Hipótesis y objetivos**



Tras la revisión y análisis de la literatura, las hipótesis formuladas fueron:

1. La Epilepsia Generalizada Idiopática se acompaña de un perfil neuropsicológico característico
2. Este perfil neuropsicológico tiene rasgos diferenciales en función del síndrome clínico y se ve influido por otras variables clínicas, electroencefalográficas o psiquiátricas
3. El vídeo-EEG es un elemento esencial en el estudio neuropsicológico de pacientes con Epilepsia Generalizada Idiopática, especialmente en aquellos con inducción por praxias

A partir de estas hipótesis, los objetivos planteados fueron:

1. Describir el perfil neuropsicológico de un grupo de pacientes con Epilepsia Generalizada Idiopática
2. Identificar diferencias entre síndromes desde el punto de vista del estudio neuropsicológico
3. Analizar las variables clínicas, electroencefalográficas o psiquiátricas que puedan influir en los diferentes perfiles neuropsicológicos
4. Analizar el fenómeno de la inducción por praxias, su influencia sobre la cognición y el papel del vídeo-EEG en su estudio



### **3. Material y métodos**



### **3.1. Diseño de la investigación**

Se llevó a cabo un estudio descriptivo transversal de una serie de casos.

### **3.2. Población y ámbito del estudio**

El estudio se llevó a cabo en la Unidad de Epilepsia (servicio de Neurología) del Hospital Clínico San Carlos.

Los casos del estudio se reclutaron de manera consecutiva entre aquellos pacientes que acudían a la consulta monográfica de epilepsia del Hospital Clínico San Carlos y que cumplían todos los criterios de inclusión:

- Edad entre 18 y 52 años
- Castellano como lengua materna, habiendo nacido o al menos cursado escolarización en España
- Diagnóstico de Epilepsia Generalizada idiopática en base a los criterios de la ILAE de 1989
- Uno o más EEG o vídeo-EEG mostrando más de una descarga de punta-onda o polipunta-onda generalizada
- RM normal.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Comorbilidad psiquiátrica con alguno de los siguientes diagnósticos: esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo
- Comorbilidad médica o antecedentes neurológicos que pudieran afectar a la cognición
- Crisis exclusivamente nocturnas
- Tratamiento con más de 100 mg/24 h de topiramato
- Sospecha de coexistencia de epilepsia focal y generalizada
- Negativa a la realización de cualquiera de las partes del protocolo de estudio.

Todos los pacientes fueron informados y firmaron su consentimiento para participar en el estudio.

Para reunir el grupo control, se hizo una búsqueda de voluntarios entre los familiares de pacientes del hospital, personal sanitario y familiares de éstos, cuya edad estuviese entre 18 y 52 años, cuya lengua materna fuese el castellano (habiendo nacido o al menos cursado escolarización en España), y que no tuvieran ninguno de los siguientes criterios de exclusión:

- Antecedentes personales o familiares de epilepsia o crisis febriles
- Diagnóstico de esquizofrenia, trastorno bipolar o trastorno obsesivo-compulsivo
- Comorbilidad médica o antecedentes neurológicos que pudieran afectar a la cognición.

Una vez reunidas dos terceras partes del grupo control, se calculó la media y desviación estándar de edad y la mediana y rango intercuartílico de escolaridad, para asegurar que estos parámetros fueran similares a los del grupo de pacientes mediante una selección adecuada del resto de sujetos control.

### **3.3. Periodo del estudio**

El período de reclutamiento comprendió entre marzo de 2014 y octubre de 2016.

### **3.4. Protocolo del estudio.**

En todos los pacientes se hizo la siguiente evaluación:

- Anamnesis
- Exploración neurológica general

- Vídeo-EEG de 24 horas con protocolos de activación: Hiperventilación (HV), Estimulación Lumínica Intermitente (ELI), Activación Neuropsicológica (ANP) y privación de sueño
- Evaluación neuropsicológica durante la monitorización Vídeo-EEG
- Evaluación de comorbilidad psiquiátrica y rasgos de impulsividad.

#### 3.4.1. Anamnesis:

Se hizo un historia clínica completa, con especial atención a: antecedentes personales de factores predisponentes para epilepsia; antecedentes familiares de epilepsia; historia psiquiátrica; e historia personal de epilepsia: edad de inicio, tipos de crisis, control actual de las crisis, desencadenantes y tratamiento farmacológico.

Mediante los datos obtenidos de la anamnesis y del historial previo se definió el síndrome que tenía cada paciente, basándonos en la Clasificación de la ILAE (Comission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy, 1989,) (Scheffer et al., 2013): EMJ; EGI- TCG; EAI; o EAJ. Los pacientes que tenían uno de estos dos últimos síndromes se trataron como un único grupo, “EAI o EAJ que persiste en el adulto”. Con el objetivo de simplificar la redacción, a lo largo del estudio el grupo es denominado como “EAI o EAJ”, o como “EAI/EAJ”.

En cuanto al control de crisis, se recogió la presencia o ausencia de crisis en los últimos cinco años y en el último año; la presencia de criterios de farmacorresistencia; y la frecuencia de cada tipo de crisis en el último año.

La farmacorresistencia se definió en base a los criterios de la ILAE (Kwan et al., 2009), como “el fracaso de dos terapias correctamente indicadas y adecuadamente toleradas para alcanzar una libertad de crisis mantenida”. Los cambios de tratamientos por efectos adversos o mala tolerancia no se consideraron un fracaso terapéutico. Las crisis en relación directa con factores desencadenantes como privación de sueño o enfermedad febril intercurrente sí constituyeron fracasos de tratamiento, pero no aquellas derivadas del

incumplimiento terapéutico. La "libertad de crisis mantenida" según la definición corresponde con 12 meses o un periodo de tiempo al menos tres veces mayor al de libertad de crisis pre-tratamiento (debiendo escogerse el criterio temporal que sea más prolongado) (Kwan et al., 2009).

En cuanto a la frecuencia de crisis, en el caso de las TCG se recogió el número de crisis en el último año. Para las mioclonías y ausencias, se recogió la frecuencia en el último año referida por el paciente, codificándola en la siguiente escala ordinal: 1= frecuencia menor que mensual; 2= frecuencia mensual, o mayor que mensual pero menor que semanal; 3= frecuencia semanal o mayor que semanal pero menor que diaria; 4= diaria.

Además, en el caso de las crisis TCG se recogió el número aproximado de episodios a lo largo de la vida, que se clasificó en: menos de 5 crisis; 5-10 crisis; o más de 10 crisis en la vida.

Por último, se recogió el tratamiento actual, las dosis, y el número de fármacos probados a lo largo de la vida.

3.4.2. Exploración neurológica general: Con el objetivo de cribar la presencia de datos focales que no hubieran sido estudiados, se hizo una evaluación de pares craneales, sistema motor, sistema sensitivo, coordinación y marcha.

#### 3.4.3. Vídeo- EEG de 24 horas

El vídeo-EEG se realizó con en un equipo de 32 canales (XLTEK), con electrodos de oro colocados con colodión en las posiciones del Sistema Internacional 10-20. Se colocaron además dos electrodos adicionales en las posiciones F9, FT9 y T9 y F10, FT10 y T10 que cubren la región temporal anterior inferior. Se utilizaron también electrodos de electrocardiograma. Una enfermera de vídeo-EEG comprobaba la impedancia de los electrodos, la calidad del registro de EEG y la imagen de vídeo durante todo el estudio. La

enfermera presentaba y explicaba también los protocolos de activación de vídeo-EEG a los pacientes: HV, ELI y ANP.

El registro vídeo-EEG comenzaba en torno a las 11 de la mañana. A lo largo del día se realizaba la evaluación cognitiva y psiquiátrica, siempre en la habitación de vídeo-EEG y sin interrumpir el registro, que era continuo durante las 24 horas. Por la tarde, el paciente realizaba el protocolo de ANP que le presentaba la enfermera.

**Tabla 3.1. Protocolo de activación neuropsicológica (ANP)**

---

Cálculo escrito (sumas, restas, multiplicaciones y divisiones): 15 minutos
Cálculo mental (problemas que requieren sumas, restas, multiplicaciones y divisiones): 10-15 minutos
Lectura (novela): 10 minutos en voz alta y 5 en silencio
Escritura (resumen de lo leído): 15 minutos
Tángram: 30 minutos (por la noche y al despertar)
Crucigramas y sudokus: 30 minutos

---

Una vez finalizado y tras un breve descanso, se realizaba el protocolo de HV, y 5-10 minutos después, el de ELI. Por la noche, se hacía una privación parcial ligera de sueño, instando al paciente a dormir una hora menos de lo habitual. Por la mañana, al despertar, se repetía el protocolo de HV, ELI, y una parte del protocolo de ANP (tángram).

El protocolo de ANP utilizado se expone en la tabla 3.1. Se basó en el publicado por Matsuoka (2000). Este y otros

autores (Inoue, 2004) observaron que las tareas espaciales complejas que

**Figura 3.1. Tángram. Estructura de las siete piezas del rompecabezas y ejemplos de figuras**



requerían una solución secuencial y movimientos de las manos tenían una mayor capacidad de inducción de la actividad epileptiforme. Por ello, nuestro protocolo incluyó dos periodos de concentración con el tángram, un rompecabezas compuesto por siete piezas poligonales con las que deben formarse figuras, siguiendo una guía que propone en primer lugar figuras sencillas pero posteriormente de una gran complejidad (figura 3.1).

Además del tángram, el protocolo ANP incluye otro tipo de actividades: cálculo, lectura y escritura, crucigramas y sudokus (tabla 3.1.).

Las actividades del protocolo ANP puede dividirse de dos maneras:

1. En función de las capacidades cognitivas que implican: actividades visuoespaciales (tángram) o actividades relacionadas con el lenguaje (lectura y escritura). Los crucigramas y sudokus pueden implicar ambos tipos de capacidades, por lo que no se clasificaron en ninguna de las dos categorías, al igual que el cálculo.
2. En función de si implican un movimiento de las manos o no: tareas de “programación-acción” (escritura, cálculo escrito, tángram, crucigramas y sudokus); y tareas de “pensamiento” (lectura y cálculo mental) (Matsuoka et al., 2005).

Estas dos clasificaciones se utilizaron posteriormente en el análisis de los patrones de activación electroencefalográfica de los pacientes.

Aunque en sentido estricto sólo las tareas de “programación-acción” se ajustarían al concepto de “praxia”, en la literatura se ha extendido el término “inducción con praxias” para referirse de forma genérica a la activación con variadas tareas neuropsicológicas (como las utilizadas en nuestro protocolo). Por tanto, en la redacción de la tesis se decidió utilizar el término “inducción” o “activación con praxias” para referirse de forma general a la activación durante cualquier actividad del protocolo de ANP.

El protocolo de ELI (tabla 3.2.) se basó en el consenso internacional publicado por Trenité (1999). La HV se realizó siguiendo las recomendaciones de la ILAE (Flink et al., 2002): ojos cerrados, indicando respirar profundamente

durante 3 minutos, observando atentamente los cambios clínicos y en el EEG durante el protocolo y en los minutos posteriores.

### **Tabla 3.2. Protocolo de Estimulación Lumínica Intermitente**

- 
- Lámpara a 30 cm del paciente, que debe mirar directamente a la lámpara
  - Mínima iluminación que permita ver al paciente
  - Flashes en trenes de 10 segundos de duración; separación 10 segundos entre trenes.
  - Estimular primero con ojos abiertos, tras 5 segundos pedir que cierre los ojos hasta el inicio del siguiente tren de flashes.
  - Secuencia de frecuencias de 1,2,4,6,8,10,12,14,16,18,20,30 Hz, primero ascendente y después descendente.
  - Duración aproximada de 6 minutos
- 

Posteriormente, el registro vídeo-EEG fue revisado de principio a fin en páginas de 10 segundos, con montajes bipolar longitudinal y referencial average. La velocidad utilizada para el análisis fue 30 mm/seg y los filtros de baja y alta frecuencia fueron de 1 y 70 Hz. Se analizó la actividad de fondo, la actividad epileptiforme intercrítica, y la presencia de crisis, definidos según los criterios reconocidos internacionalmente (Noachtar et al., 1999).

En el caso de la actividad epileptiforme intercrítica se analizó el predominio topográfico de las descargas; la presencia de asimetrías; y la persistencia tanto en vigilia como durante el sueño y durante cada método de activación. Para esto nos basamos en los criterios de Matsuoka et al. (2000): en aquellos pacientes sin descargas en vigilia en reposo, la presencia de más de una descarga durante cualquiera de los métodos (HV, ELI, ANP) se consideró activación. En los pacientes que sí tenían descargas en vigilia basal, se hizo un cálculo aproximado de la persistencia tras examinar el registro completo de vigilia en reposo (descargas/minuto). Si las descargas/minuto durante cualquier método de activación eran del doble o más que las de vigilia en reposo, se consideraba activación.

#### 3.4.4. Evaluación cognitiva

Se realizó una evaluación cognitiva completa que comprendía 17 test neuropsicológicos. La duración aproximada era de 2 horas. Se realizaba con el paciente a solas, tras haber realizado junto a los acompañantes, si estaban presentes, la anamnesis y exploración.

La evaluación se diseñó con una selección de test que cubrieran la evaluación de todas las capacidades cognitivas; que tuvieran una sensibilidad adecuada para la evaluación de una población joven; y por último, que preferiblemente dispusieran de datos normativos disponibles en población española.

De los test seleccionados, ocho pertenecen a la batería del proyecto Neuronorma (Pena-Casanova et al., 2009); siete a la batería WAIS-III (Weschler 1999); y uno pertenece a la batería Escala de Memoria de Weschler-III (WMS-III, Weschler, 2004). Cada test se aplicó en base a las normas de la fuente que se cita. El test Five points, no comprendido en las baterías anteriores, se aplicó en base a la publicación de Tucha (Tucha, Aschenbrenner, Koerts, & Lange, 2012), que ofrece datos normativos para dos de las puntuaciones, procedentes de población alemana y ajustados a edad y escolaridad, dado que aún no se han publicado los datos normativos en españoles.

El proyecto Neuronorma evaluó a 179 personas de nacionalidad española entre 18 y 49 años, obteniendo los datos normativos ajustados a edad, escolaridad y sexo. De esta batería utilizamos: Digit Span o Span verbal; Span visuoespacial o cubos de Corsi; Stroop; Torre de Londres; Nominación de Boston; Orientación de líneas de Benton; Fluencia verbal; Figura de Rey-Osterrieth; y los subtest de decisión de objeto y siluetas progresivas de Visual Object and Space Perception Battery (VOSP).

Los test de la batería WAIS-III disponen de datos normativos en población española ajustados a la edad publicados en 1999. Se utilizó esta versión por motivos de disponibilidad, a pesar de que existe una posterior, con

datos normativos más actualizados (WAIS-IV, 2012). Los test empleados fueron: Digit Span o span verbal, Clave de números o codificación, Semejanzas; Matrices; Aritmética; Información y Figuras Incompletas.

Aunque la batería WAIS-III comprende 13 test cuyas puntuaciones se utilizan para el cálculo del Cociente Intelectual, en nuestro estudio empleamos siete, con la intención de evitar una evaluación excesivamente prolongada. El cálculo del CI-T y el CI-M se hizo mediante la fórmula de Ward (Ryan 1999). Además, se hizo una aproximación no validada al CI verbal empleando la fórmula de Ward (que calcula el CI-V a partir de Digit Span, Aritmética, Semejanzas y Vocabulario) pero sustituyendo el test Vocabulario por el test Información. Tras el cálculo del CI Total la interpretación se hizo en base a los siguientes rangos (Weschler, 1999): menor o igual a 69 = CI muy bajo; 70-79= CI inferior; 80-89= CI normal-bajo; 90-109= CI medio; 110-119= CI normal-alto; 120-129 = CI superior; mayor o igual a 130= CI muy superior.

Por último, de la batería WMS-III se utilizó la Lista de palabras. Se dispuso de los datos normativos ajustados a la edad en población española publicados en 2004. También existe una versión posterior de la batería (WMS-IV), con datos normativos más actualizados (2013), pero se utilizó la primera por motivos de disponibilidad.

Los test empleados se exponen a continuación, siguiendo el orden que figuran en las distintas tablas de resultados. Se exponen también las funciones cognitivas evaluadas por cada test, en base a las fuentes citadas. El anexo 1 explica con más detalle cada test.

1. Digit Span verbal directo: capacidad de atención (modalidad verbal);  
Digit Span verbal inverso: memoria de trabajo (modalidad verbal)
2. Span visual directo (Cubos de Corsi): capacidad de atención (modalidad visuoespacial); Span visual inverso (Cubos de Corsi): memoria de trabajo (modalidad visuoespacial)
3. Codificación (WAIS): velocidad de procesamiento visuomotor
4. Stroop: velocidad de lectura (Palabras); velocidad de procesamiento visual de colores (Colores); resistencia a la interferencia, atención selectiva e inhibición cognitiva (Palabras-Colores). Índice de Stroop:

indicador de la resistencia a la interferencia; se considera mejor indicador que la puntuación Palabras-Colores, ya que corrige la influencia de la velocidad de lectura

5. Torre de Londres: planificación, resolución de problemas

6. Five Points Test: flexibilidad

cognitiva, capacidad de producción gráfica (figura 3.2)

7. Semejanzas (WAIS): razonamiento abstracto verbal, formación de conceptos

8. Matrices (WAIS): razonamiento abstracto visuoespacial

9. Aritmética (WAIS): concentración, razonamiento numérico

10. Boston: capacidad de nominación

11. Fluencia verbal: fluencia fonémica (letra P) y de letra excluida (A). Miden flexibilidad mental, capacidad de producción verbal e inhibición de respuesta

12. Figura de Rey-Osterrieth:

capacidad de planificación, visuoconstructiva y memoria visual

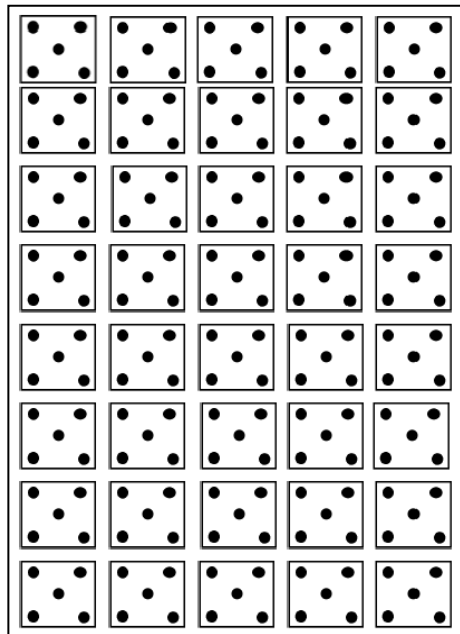
13. Lista de palabras de Weschler: aprendizaje, memoria verbal, interferencia cognitiva

14. Información (WAIS): memoria semántica, conocimiento adquirido

15. Test de orientación de líneas de Benton: percepción y orientación espacial

16. Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) subtest de decisión de objeto y siluetas progresivas: capacidad visuoperceptiva.

17. Figuras incompletas (WAIS): percepción visual, distinción entre elementos esenciales y no esenciales.



**Figura 3.2. Imagen de la plantilla para el test Five Points**

El estudio cognitivo se completaba con el test de síntomas de disfunción ejecutiva DEX (Wilson, 1996), en el que el paciente se autoevalúa puntuando de 0 (nunca) a 4 (siempre) los síntomas presentados en 20 ítems. Algunos

ejemplos de estos ítems son “tengo dificultad para hacer planes y pensar en el futuro” “tengo dificultad para comportarme en determinadas situaciones” o “me cuesta mantenerme atento” (Anexo 2).

Todos los test se corrigieron recogiendo las puntuaciones brutas de cada paciente. Posteriormente, se calcularon las puntuaciones escalares en base a los datos normativos (en el caso del test Five points eran percentiles).

#### 3.4.5. Evaluación de comorbilidad y síntomas psiquiátricos

Se seleccionaron test autoaplicados que evaluaran los trastornos psiquiátricos más frecuentes en epilepsia (ansiedad y depresión), que examinaran distintos aspectos de cada uno de ellos, complementándose, y que preferiblemente hubieran sido empleados en la literatura previa en epilepsia. También se escogió un test de impulsividad, Barratt, dada la relevancia que se ha dado a este rasgo de personalidad en EGI, su potencial relación con la cognición, y la interesante estructura de la escala, que divide la impulsividad en distintos rasgos. Los test se exponen a continuación:

- Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad (ISRA) (MiguelTobal & Cano-Vindel, 2002): este doble test evalúa la ansiedad mediante dos sistemas, el primero de los cuales examina los sistemas de expresión de la ansiedad:
  - o Respuestas cognitivas (pensamientos negativos, inseguridad): ISRA C
  - o Respuesta fisiológicas (palpitaciones, sudoración): ISRA F
  - o Respuestas conductuales o motoras (evitación, movimientos repetitivos): ISRA M

La segunda parte de ISRA estudia la propensión a la ansiedad en cuatro tipos de situaciones: de evaluación (F1), interpersonales (F2), ante estímulos de carácter fóbico (F3) o en la vida cotidiana (F4). Se trata de un instrumento de evaluación cualitativa y cuantitativa de síntomas de ansiedad, no de un test diagnóstico, por lo que no hay una puntuación de corte diagnóstica.

- State-Trait Anxiety Inventory (Spielberg, 1970): es un cuestionario doble que evalúa la ansiedad como estado emocional transitorio (“ansiedad-estado” o STAI-E) y como rasgo o propensión estable a percibir las situaciones como amenazadoras (ansiedad “rasgo” o STAI-R). En nuestro estudio se utilizó sólo el cuestionario de ansiedad-estado, con el objetivo de evaluar el nivel de ansiedad durante la realización de nuestro estudio, y dado que los rasgos de ya se estudiaban con el test ISRA. Al igual que ISRA, no existe una puntuación de corte diagnóstica (Anexo 3).

- Inventario de depresión en trastornos neurológicos en paciente con epilepsia (NDDI-E) (Gilliam et al., 2006): se trata de un test de cribado de depresión mayor para pacientes con epilepsia que consta de 6 ítems. Fue especialmente diseñado para diferenciar los síntomas depresivos de aquellos relacionados con reacciones adversas de FAE o con alteraciones cognitivas asociadas a la epilepsia. El instrumento ha sido validado al español (Di Capua et al., 2012), y la depresión mayor se considera presente cuando la puntuación es mayor de 13 (Anexo 4).

- Beck Depression Inventory-II (Beck, 1996): este test evalúa síntomas psicológicos, cognitivos y somáticos que aparecen en los cuadros depresivos, siendo consistente con criterios DSM-IV. En una proporción de los pacientes con epilepsia, la depresión no cumple estos criterios, por lo que el BDI-II en este contexto se considera más adecuado como herramienta para medir gravedad de síntomas depresivos que como instrumento diagnóstico. Los rangos que se han sugerido son: depresión leve 14-19 puntos, depresión moderada 20-28 puntos y depresión grave > 28 puntos (Sanz) no depresión 0-9 puntos; depresión leve 10-18 puntos, depresión moderada 19-29 puntos y depresión grave > 30 puntos (Beck et al., 1988).

- Barratt Impulsive Scale-11 (Patton 1995): esta escala evalúa síntomas de impulsividad divididos en 3 subescalas: Barratt C o impulsividad cognitiva (“pienso las cosas cuidadosamente”, “resuelvo los problemas experimentando”); Barratt M o impulsividad motora (“se me hace difícil estar quieto”, “actúo impulsivamente”); y Barratt INP o impulsividad no planeada

(“termino lo que empiezo”; “planifico el futuro”). No existe punto de corte (Anexo 5).

### **3.5. Protocolo en controles**

En el diseño del estudio se incluyó un grupo control de 21 sujetos. El tamaño era similar a cada uno de los subgrupos de pacientes (en función del síndrome), considerándose éste el mínimo para permitir comparaciones válidas.

Aunque se disponía de los datos normativos de la mayoría de las puntuaciones, la inclusión de un grupo control de similar edad, sexo, escolaridad y nivel sociocultural pretende aumentar la validez del estudio neuropsicológico, dado que todos los sujetos fueron evaluados por la misma investigadora. Además, se consideró importante para mejorar la fiabilidad de las comparaciones de los resultados del Five points test (los datos normativos son alemanes) y del WAIS-III (los datos normativos son de hace 18 años).

En los controles se realizó la misma evaluación cognitiva y de comorbilidad psiquiátrica que en los pacientes.

### **3.6. Análisis estadístico.**

El análisis estadístico se llevo a cabo con el programa SPSS Statistics para Windows versión 22 (SPSS Inc).

En primer lugar se hizo un análisis descriptivo de la muestra de pacientes y controles. Las variables cualitativas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron como media  $\pm$  desviación típica en caso de seguir una distribución normal, o como mediana [rango intercuartílico] si no seguían esta distribución. Para comprobar la distribución de las variables se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. En el caso del CI-T, CI-V y CI-M se expresó siempre como media  $\pm$  desviación típica por convención.

En segundo lugar se hizo un análisis comparativo entre pacientes y controles de los resultados del estudio cognitivo y del estudio de comorbilidad y síntomas psiquiátricos.

En este análisis se estudió además la magnitud de las diferencias o tamaño del efecto mediante el cálculo de la *d de Cohen* (número de desviaciones típicas ponderadas que hay de diferencia entre los resultados de los dos grupos), cuyos rangos se interpretan en la literatura como: 0,2-0,5 = efecto pequeño; 0,5-0,8= efecto mediano; > 0,8 efecto grande.

En la última parte se estudió la influencia de las variables clínicas, de las variables del estudio vídeo-EEG y de los síntomas psiquiátricos en el rendimiento cognitivo de los pacientes.

Para la comparación de variables cualitativas se utilizó el test chi cuadrado. Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó el test T student en las variables que seguían una distribución normal, y el test U de Mann Whitney si no seguían esta distribución o si se trataba de subgrupos con n menor de 30.

Para la comparación entre más de dos grupos se utilizó el test Kruskal-Wallis. Las variables en las que se obtuvo un resultado significativo se compararon posteriormente grupo por grupo con el test U de Mann Whitney.

Para el cálculo de las correlaciones se empleó el coeficiente de correlación de Spearman (Rho de Spearman). En función del coeficiente, las correlaciones se interpretaron de la siguiente forma: muy baja (0,01-0,19); baja (0,2-0,39); moderada (0,4-0,69); alta (0,7-0,89) y muy alta (0,9-0,99).

El análisis multivariable se hizo mediante ecuaciones de regresión lineal múltiple. Las variables dependientes fueron los test en los que se había identificado diferencias significativas. Las variables independientes fueron aquellas que habían mostrado una relación significativa en el análisis univariado con el test en cuestión. De cada modelo explicativo se expuso el coeficiente de determinación corregido  $R^2$  o porcentaje de varianza de la variable dependiente que el modelo era capaz de explicar, así como los coeficientes de regresión parcial no estandarizados (B) y estandarizados ( $\beta$ )

para expresar la contribución parcial de cada variable, y la p de cada variable significativa. Sólo se consideraron válidos los modelos de regresión que cumplieran los requisitos de linealidad, normalidad de los residuos, no colinealidad y homoscedasticidad.

Para las comparaciones entre el grupo global de pacientes y el grupo control se emplearon las puntuaciones brutas, ya que el grupo control presentaba similar edad y escolaridad que los pacientes.

Las comparaciones dentro del grupo de pacientes se hicieron empleando las puntuaciones escalares, para así corregir las diferencias en edad y escolaridad que surgían al dividir el grupo; asimismo, las correlaciones y regresiones lineales emplearon las escalares. Finalmente, la comparación de subgrupos de pacientes y el grupo control se hizo también con las puntuaciones escalares, para una mayor homogeneidad en la presentación de los resultados.

Todos los contrastes de hipótesis realizados fueron de tipo bilateral. Se utilizó un nivel de significación de  $\alpha = 0,05$ , por lo que se rechazó la hipótesis nula y se consideraron estadísticamente significativos los contrastes de hipótesis cuando el p-valor era menor de 0,05. Se consideró que existía una tendencia a la significación estadística cuando el p-valor era menor de 0,1.



## **4. Resultados**

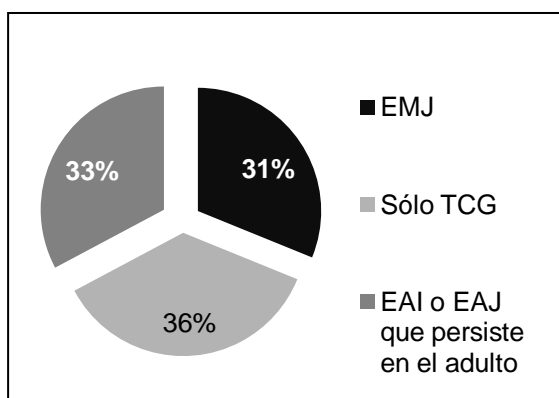


## **4.1. Descripción de la muestra**

### **4.1.1. Características demográficas y síndromes clínicos**

Entre 2014 y 2016 se evaluaron 61 pacientes, de los cuales 34 eran mujeres (55,7%) y 27 hombres (44,3%). La media de edad fue de 32,3 +/- 9,7 años (rango 18-53).

La mediana de escolaridad fue de 14 años [12-16]. La epilepsia había debutado a una edad mediana de 13 años [11-17]; y la duración en el momento del estudio era de 18 años [8-25] (rango 1-49).



**Figura 4.1. Distribución de los pacientes en función del síndrome**

La historia de la

enfermedad era característica de EMJ en 19 pacientes y de EGI-TCG en 22 casos. Otros 20 pacientes presentaban una EAI o EAJ que persistía en el adulto (figura 4.1), que en 10 de los casos había debutado como EAJ, y en otros 10 como EAI.

presentaban una combinación de crisis TCG y mioclonías; dos pacientes referían sólo mioclonías; una paciente ausencias y mioclonías (predominando estas últimas) y cuatro habían presentado los tres tipos de crisis. En ninguno de los pacientes con EMJ el debut clínico había sido inicialmente como una EAI.

De los 19 pacientes con EMJ, la mayor parte (12/19)

De los 22 pacientes con EGI-TCG, 15 referían un claro predominio matutino (al despertar), mientras que en el resto no existía predominio horario o éste se había perdido en los últimos años. Cuatro pacientes habían presentado crisis durante el sueño, pero en ningún caso éste era el horario predominante.

De los 20 pacientes con EAI/EAJ, 13 habían sufrido crisis TCG asociadas a las ausencias en el curso de la enfermedad; seis habían presentado sólo ausencias; y un paciente había presentado ausencias,

**Tabla 4.1. Variables clínico-demográficas en función del síndrome clínico**

Variables	EMJ (19)	EAI/EAJ (20)	EGI-TCG (22)	p*
Edad	33,0 ± 8,1	34,4 ± 10,7	29,9 ± 10,0	0,302
Escolaridad	14 [11- 15]	12 [12- 16]	15 [13- 17]	0,145
Edad debut	14 [12- 16]	9,5 [6,2- 13]	15,5 [12,7- 20]	0,000
Duración	18 [14- 25]	24,5 [11,2- 37]	8 [4- 21]	0,006

\*La p se refiere a la comparación entre grupos mediante la prueba de Kruskal Wallis

TCG y mioclonías (siendo estas últimas infrecuentes y sin predominio horario).

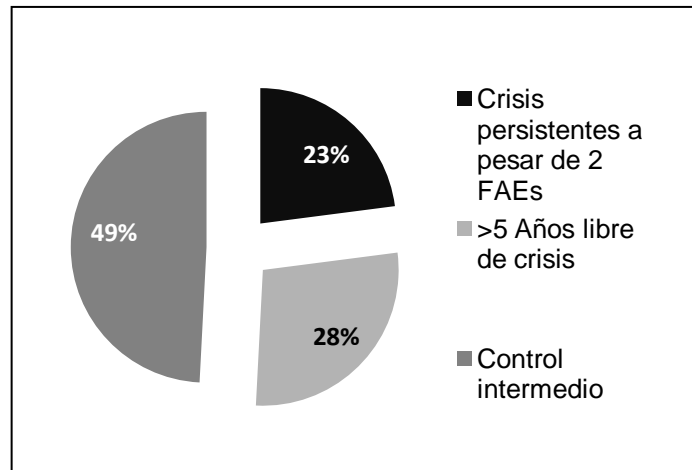
Entre los 10 pacientes cuya epilepsia había comenzado como EAI (edad actual 39,6 +/- 9,3 años), seis tuvieron crisis TCG durante la adolescencia/vida adulta (acompañando a las ausencias, que persistieron en los seis), mientras que los otros cuatro únicamente tuvieron ausencias.

Entre los 10 pacientes cuya epilepsia había debutado como EAJ (edad actual 29,2 +/- 9,6 años), la mayoría (siete) tuvieron ausencias y TCG; dos sólo ausencias; y uno ausencias, TCG y mioclonías.

#### 4.1.2 Tipos de crisis y control de las mismas

Globalmente, 44 pacientes (72,13%) tenían epilepsia activa (crisis en los últimos 5 años), 32 (52,5%) habían tenido crisis en el último año, y 14 (22,9%) cumplían los criterios de farmacorresistencia (ver métodos).

Por tanto, aproximadamente una cuarta parte de la muestra tenía epilepsia farmacorresistente (14), una cuarta parte epilepsia de curso favorable

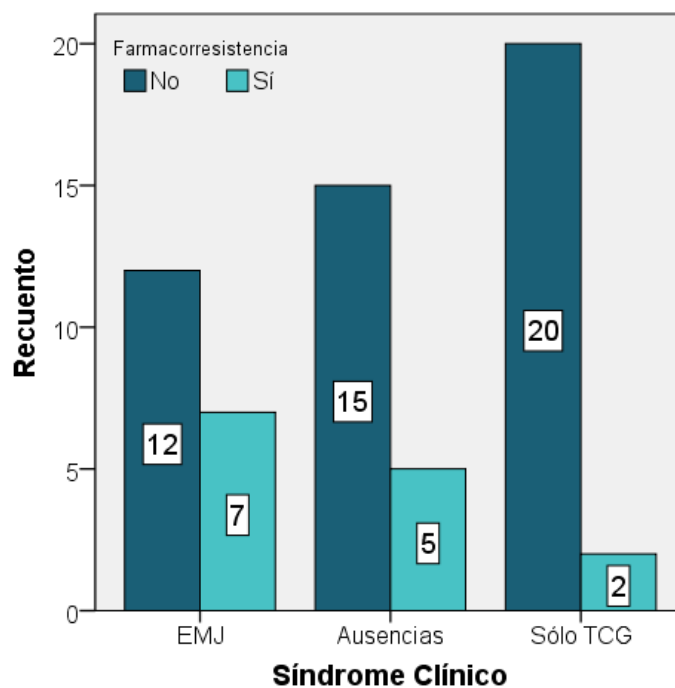


**Figura 4.2 Distribución de los pacientes en función del control de crisis**

con libertad de crisis durante más de 5 años (17), y la mitad se encontraba en una situación intermedia (30) (figura 4.2.).

La proporción de farmacorresistencia fue diferente en función del síndrome clínico: menor en el grupo de EGI-Sólo TCG (9,1%), intermedia en EAI/EAJ (25%), y mayor en el grupo con EMJ (36,8%) (figura 4.3.).

En los 14 pacientes farmacorresistentes, las crisis que persistían eran



**Figura 4.3. Frecuencia de farmacorresistencia en función del síndrome.** EMJ; EAI o EAJ que persiste en el adulto (en la figura “ausencias”); y EGI-Sólo TCG

las siguientes: mioclonías (4), ausencias (7) y TCG (8). La suma supera 14 ya que en cuatro pacientes con EMJ persistía más de un tipo de crisis.

La proporción de pacientes libres de crisis en los últimos 5 años y con un control de crisis intermedio fue también variable en función del síndrome. El grupo de EGI-TCG contenía una mayor proporción de pacientes en situación intermedia (con crisis en últimos 5 años pero no en el último año, o con crisis en el último año pero sin los dos fallos terapéuticos que definen la farmacorresistencia), coincidiendo con una menor duración mediana de la epilepsia (tabla 4.2).

**Tabla 4.2. Distribución de los pacientes en función del control de crisis y del síndrome**

	5 años libre de crisis	Condiciones intermedias	Farmacorresistencia
EMJ	31,6%	31,6%	36,8%
EAI/EAJ	30,0%	45,0%	25,0%
EGI-Sólo TCG	22,7%	68,2%	9,1%

Entre los pacientes con crisis TCG en el último año, la mediana del número de crisis fue de 2 [1-4]. En aquellos con mioclonías, cuya frecuencia se había medido en una escala ordinal, la mediana fue de 2[1-3], lo que correspondía con una frecuencia mensual de mioclonías, o mayor a mensual pero menor que semanal. La frecuencia de ausencias referida por los pacientes obtuvo la misma mediana que las mioclonías.

La descripción de los síndromes clínicos se completa con los hallazgos en Vídeo- EEG en el apartado 4.4.

#### 4.1.3. Exploración neurológica

La exploración neurológica general no mostró alteraciones en ninguno de los pacientes.

#### 4.1.4 Tratamientos

La mediana de FAES probados previamente fue de 2 [1-4]. En el momento del estudio, 37 pacientes (60,7%) estaban en tratamiento con monoterapia, y 23 (37,7%) en politerapia. Un paciente (1,6%) no tomaba tratamiento. La mitad de los pacientes (30 pacientes, 49,2 %) estaban en tratamiento con VPA, con una dosis diaria mediana de 1100 mg [875-1525]. El segundo fármaco en frecuencia fue LEV (26 pacientes, 42,6%), con una dosis diaria mediana de 1375 mg [1000-3000], seguido de LTG (19 pacientes, 31,1 %, 200 mg [150-400]); ESM (4 pacientes, 6,5%, 750 mg [187-1125]); LCM (4 pacientes, 6,5%, 200 mg [200-275]); y ZNS (3 pacientes, 4,9%, 200,150 y 300 mg). Cinco pacientes tomaban benzodiazepinas (dos de ellos loracepam 1 mg, y tres clonacepam 0,5 o 1 mg).

**Tabla 4.3. Tratamiento en función del síndrome clínico**

Variables	EMJ (19)	EAI/EAJ (20)	EGI-TCG (22)	P*
Dosis VPA: mg/día	950 [600- 1150]	1550 [1287- 2000]	1000 [850- 1300]	0,015
Dosis LEV: mg/día	1500 [1000- 3000]	1000 [875- 3000]	1500 (1000- 2750]	0,779
Nº FAES en la vida	2 [1- 4]	3,5 [2- 5]	1 [1- 3]	0,001

\*La p se refiere a la comparación entre grupos mediante la prueba de Kruskal Wallis

#### 4.1.5. Factores desencadenantes

Los pacientes refirieron como factores desencadenantes más frecuentes la privación de sueño (37 pacientes) y el estrés o la ansiedad (18 pacientes). Cuatro pacientes referían notar que sus crisis se desencadenaban con actividades manuales que exigieran concentración. Además, dos pacientes referían que la luz intensa les provocaba crisis o una sensación premonitoria de ir a tener una crisis.

#### 4.1.6. Antecedentes personales y familiares

Cinco pacientes tenían antecedentes de crisis febriles. Antes del debut de epilepsia, ocho pacientes (13,1%) referían haber tenido algún traumatismo craneoencefálico leve, de los cuales cuatro incluso con pérdida de conciencia.

En cuanto a antecedentes familiares, en total 25 pacientes (41%) referían algún antecedente de epilepsia. En nueve casos (14,7%) era un familiar de primer grado, en cuatro (6,6%) de segundo grado, y en 12 (19,7%) de tercer grado. Cuatro pacientes (6,6%) referían un antecedente familiar de crisis febriles (hasta tercer grado).

Los antecedentes relativos a comorbilidad psiquiátrica se presentan en el apartado 4.5.

#### 4.1.7. Controles

Los 21 controles tenían una media de edad de 33,2 +/- 9,0. Doce eran mujeres (57,1%). La mediana de escolaridad en años fue de 14 [12-17,5]. Estos datos fueron similares a los del grupo global de pacientes (media de edad 32,3 +/- 9,7, mujeres 55,7%, mediana de escolaridad 12 [14-16],  $p > 0,6$  en todas las comparaciones). Tampoco hubo diferencias significativas en edad o escolaridad entre controles y cada uno de los grupos de EMJ, EAI/EAJ o EGI-TCG (tabla 4.4).

**Tabla 4.4. Edad y escolaridad de cada grupo frente a controles**

VARIABLES	Controles	JME n= 19	Ausencias n= 20	EGI- TCG n= 22	p*
Edad	33,2+/-9	33,1 +/- 8,1	34,4 +/- 10,6	29,9 +/- 10	0,450
Escolaridad	14 [12-17,5]	14 [11- 15]	12 [12- 16]	15 [13- 17]	0,237

\*La p se refiere a la comparación entre los cuatro grupos que se exponen mediante la prueba de Kruskal Wallis

La procedencia de los controles fue la siguiente:

- Acompañantes (no familiares) de pacientes con epilepsia: 2
- Familiares de pacientes hospitalizados en neurología (no epilepsia): 3
- Auxiliares de enfermería: 2
- Estudiantes de enfermería: 3

- Residentes de neurología: 2
- Informáticos: 2
- Familiares de personal sanitario: 2
- Personal administrativo: 3
- Nutricionista (personal de cocina): 1
- Investigador (externo a neurología): 1

## 4.2. Evaluación cognitiva

Los 61 pacientes fueron estudiados con el protocolo de test neuropsicológicos que se detalla en el apartado 3.4., el cual fue posteriormente aplicado también en los 21 controles. Los resultados se presentan a continuación.

### 4.2.1 Resultados de la evaluación y comparación con controles

El grupo de pacientes obtuvo puntuaciones medias inferiores a los controles a lo largo de toda la evaluación cognitiva (tabla 4.5.). Las diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) en los test que se exponen a continuación, junto a las funciones que exploran (ver métodos 3.4.4 ): Span visuoespacial inverso (memoria de trabajo, modalidad visuoespacial);

**Tabla 4.5. Resultados de la evaluación cognitiva en pacientes y controles**

Test		Pacientes		Controles		P
C	CI Total	99,2	+/- 13,1	109,5	+/- 10,2	,002
	CI Verbal	100,6	+/- 14,5	107,8	+/- 10,7	,043
	CI Manipulativo	97,7	+/- 11,7	109,6	+/- 9,6	,000
Atención y funciones ejecutivas	Span verbal directo	5,6	+/- 1,0	5,9	+/- 1,3	,226
	Span visuoespacial directo	5,5	+/-1,0	5,8	+/- 0,8	,234
	Puntuación total visuoespacial directo	7,7	+/- 1,7	8,1	+/- 1,4	,315
	Span verbal inverso	4,6	+/- 1,1	4,6	+/- 1,0	,936
	Span visuoespacial inverso	5,1	+/- 1,2	5,6	+/- 0,7	,010
	Puntuación total visuoespacial inverso	7,1	+/- 1,9	8,1	+/- 1,3	,011
	Codificación (WAIS)	66,5	+/- 15,6	78,0	(16,6)	,005
	Stroop P	106,5	+/- 14,6	119,2	+/- 12,5	,001
	Stroop C	73,5	+/- 13,1	78,9	+/- 10,9	,103
	Stroop P-C	48,0	+/- 12,8	53,3	+/- 9,9	,101
	Índice interferencia Stroop	3,8	[-3,0 - 10,2]	7,1	[6,0-8,7]	,356
	TOL tiempo de latencia (s)	38	[27,5-57]	54	[30-66]	,255
	TOL total correctos	4	[2-6]	6	[2,5-6,5]	,283
	TOL exceso de movimientos	34,4	+/- 17,2	30,6	(18,7)	,397
	TOL tiempo de ejecución (s)	228	[191-291]	233	[199-272]	,781
Figura Rey: Tiempo de Copia	145	[120-176]	110	[85-140]	,008	
Figura Rey: Puntuación Copia	34	[32-35]	34	[34-35]	,187	

	Five points: Dibujos 1er minuto únicos	16,2	+/- 5,0	19,3	+/- 4,7	,014
	Five points: Dibujos únicos 1er+2º min	26,9	+/- 8,7	31,4	+/- 6,1	,035
	Five points: Número de repeticiones	1	[0-2]	1	(0-2)	,860
	Five points: Estrategia	18	[11-32]	28	[22-33,7]	,011
	Índice Estrategia 5 points	0,58	+/- 0,28	0,70	+/- 0,13	,016
	Semejanzas (WAIS)	20,2	+/- 4,2	22,3	+/- 3,9	,048
	Matrices (WAIS)	16,7	+/- 4,3	19,8	+/- 2,8	,001
	Aritmética (WAIS)	13,2	+/- 4,2	15,9	+/- 3,7	,011
	Fluencia fonémica (P)	15,7	+/- 4,4	17,7	+/- 4,6	,081
	Fluencia de exclusión de letra (A)	10,3	+/- 4,3	11,0	+/- 3,9	,551
	Boston	52,9	+/- 5,3	54,3	+/- 3,1	,252
Memoria	Palabras Weschler- Primer intento	6	[5-7]	6	[5-6]	,888
	Palabras Weschler- Total palabras	36,3	+/- 3,4	36,3	+/- 3,9	,951
	Palabras Weschler- Contraste*	1	[0-2]	1	[0,5-2]	,996
	Palabras Weschler: % Retención 30'	88,8	[81,8-100]	91,6	[83,3-100]	,459
	Figura Rey (memoria inmediata 3')	22,8	+/- 4,7	23,5	+/- 5,5	,591
	Figura Rey (memoria diferida 30')	22,8	+/- 4,6	22,8	+/- 5,2	,963
	Figura Rey Reconocimiento	20,2	+/- 2,3	20,8	+/- 1,3	,357
	Información (WAIS)	16,9	+/- 5,0	20,4	+/- 3,3	,006
Visuoespacial	Orientación de líneas de Benton	25,0	+/- 3,3	26,5	+/- 2,7	,065
	Selección figuras (VOSP)	17,9	+/- 1,4	17,8	+/- 1,4	,682
	Siluetas progresivas (VOSP)	7,5	+/- 2,4	6,8	+/- 2,1	,237
	Figuras incompletas (WAIS)	20,4	+/- 2,3	21,4	+/- 1,6	,060

P, palabras; C, colores; TOL, Torre de Londres; En todos los test una puntuación mayor implica mejor resultados salvo en TOL movimientos totales, TOL tiempo de ejecución, Five points número de repeticiones, y siluetas progresivas (VOSP). En TOL tiempo de latencia, una puntuación mayor se puede considerar más favorable (mejor planificación, menor impulsividad).

Codificación (coordinación visuomotora); Stroop-Palabras (atención sostenida, velocidad de procesamiento visual y lectora); Figura de Rey -Tiempo de copia (velocidad visuconstructiva); Five points test -dibujos en el Primer minuto; Primer y Segundo minuto; Estrategia; e Índice de estrategia (flexibilidad cognitiva, capacidad de estrategia y de producción gráfica); Semejanzas (razonamiento abstracto verbal y formación de conceptos); Aritmética (razonamiento numérico); Matrices (razonamiento abstracto visuoespacial); e Información (memoria semántica y conocimiento adquirido).

Además de estos resultados con diferencias estadísticamente significativas, el grupo de pacientes presentó resultados inferiores con una

tendencia a la significación estadística ( $p < 0,05-0,1$ ) en Fluencia fonémica (capacidad de producción verbal), Líneas de Benton (orientación visuoespacial) y Figuras Incompletas (razonamiento visual, y distinción entre elementos esenciales y no esenciales).

Los test que evaluaban atención (Span verbal y visuoespacial directo) obtuvieron medias inferiores, sin mostrar una tendencia a la significación estadística, al igual que las puntuaciones de planificación y resolución de problemas del test Torre de Londres; velocidad en la identificación de colores (Stroop C) e inhibición cognitiva (Índice de Stroop y Stroop PC); nominación (Boston); memoria episódica visual (Figura de Rey); memoria episódica verbal (lista palabras de Weschler); y función visuoperceptiva (uno de los dos test de VOSP, Siluetas progresivas)

El test de capacidad visuoconstructiva (copia de la Figura de Rey) y el segundo test aplicado de función visuoperceptiva (Selección de figuras) obtuvieron en los pacientes una mediana similar a la de los controles.

Ninguna puntuación fue superior en el grupo de pacientes con diferencias estadísticamente significativas o tendencia a la significación estadística.

En cuanto a capacidades cognitivas globales, el CI-T calculado se encontró dentro del rango definido como medio (90-109) tanto en los pacientes ( $99,2 \pm 13,1$ ) como en el grupo control ( $109,5 \pm 10,2$ ), siendo inferior en los pacientes. La comparación entre ambos grupos mostró diferencias significativas en CI-T, CI-V y CI-M. La diferencia fue de mayor magnitud en el subíndice manipulativo (con una diferencia de medias de 11,9 puntos) que en el subíndice verbal (diferencia de medias de 7,2 puntos).

## 4.2.2. Magnitud de las diferencias entre pacientes y controles

### 4.2.2.1. Tamaño del efecto: $d$ de Cohen

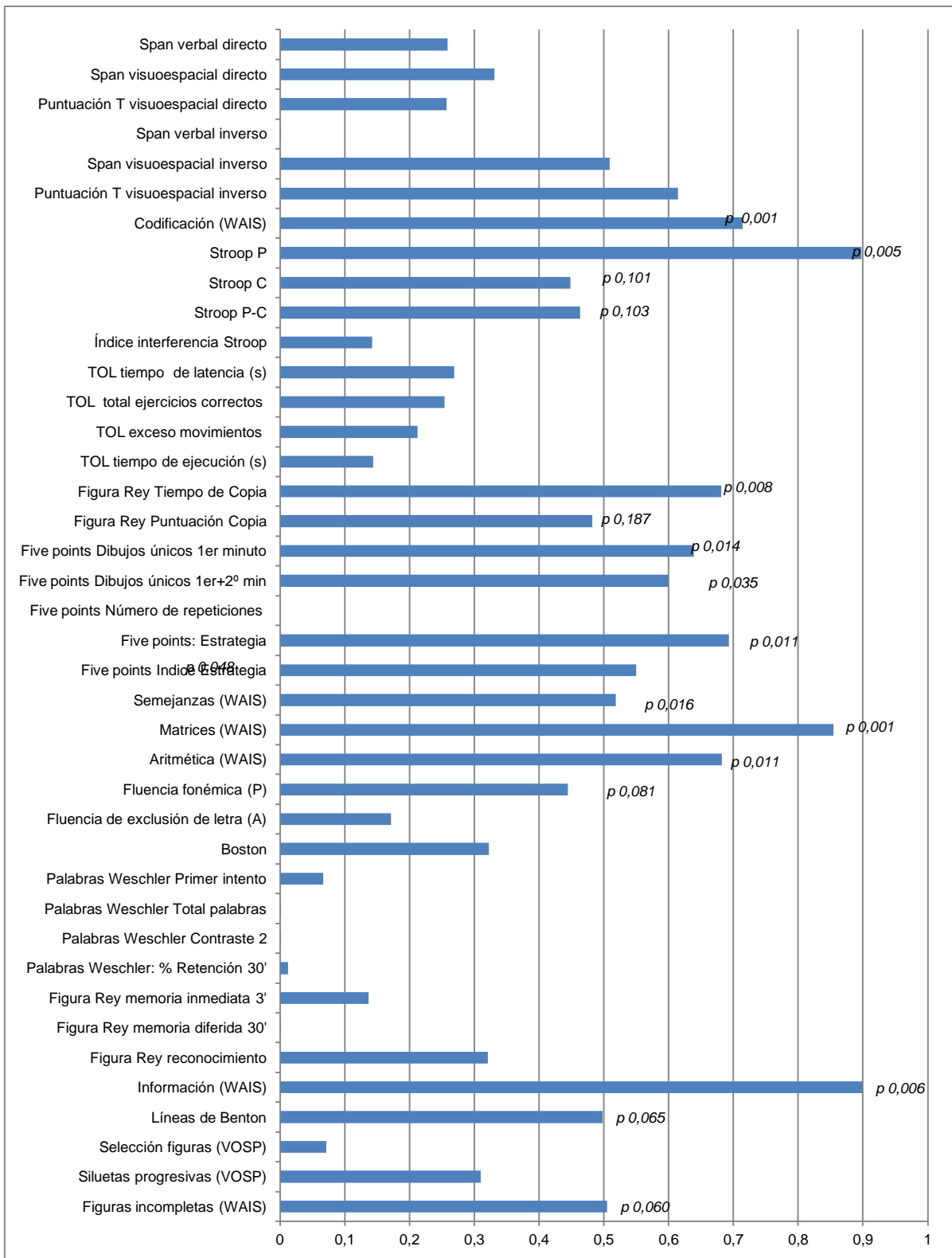
Se calculó el tamaño del efecto de las diferencias en los resultados entre pacientes y controles, expresándolo con el índice  $d$  de Cohen (ver Métodos 3.6) (figura 4.4).

Las diferencias que habían resultado significativas en la comparación entre pacientes y controles presentaron índices  $d$  comprendidos entre 0,934 (Stroop P) y 0,509 (Span visuoespacial inverso). Es decir, la puntuación media del grupo de pacientes en esos test se situó entre 0,5 y 0,9 desviaciones estándar ponderadas por debajo de la media del grupo control.

Según la clasificación de Cohen empleada en literatura previa de neuropsicología en EGI (Loughman et al., 2014), estos índices corresponderían con una magnitud de las diferencias o tamaño del efecto “mediano” ( $d$  0,5-0,8) o “grande” ( $d > 0,8$ ).

Analizando el conjunto completo de test neuropsicológicos (mostrarán o no diferencias estadísticamente significativas) (figura 4.4), la magnitud de las diferencias fue mayor en los test Stroop P (velocidad de procesamiento en la lectura,  $d=0,934$ ), Información (conocimiento adquirido,  $d= 0,899$ ) y Matrices (razonamiento abstracto visuoespacial,  $d= 0,854$ ).

La magnitud de las diferencias fue intermedia ( $d$  0,5-0,8) en los test Span visuoespacial inverso (memoria de trabajo), Codificación (coordinación visuomotora), Figura de Rey-tiempo de Copia (velocidad visuoconstructiva), Five points test (flexibilidad cognitiva, capacidad de estrategia y de producción gráfica); Semejanzas (razonamiento abstracto verbal y formación de conceptos); Aritmética (razonamiento numérico); Benton (orientación visuoespacial  $d=0,5$ ) y Figuras Incompletas (razonamiento visual,  $d= 0,5$ )



**Figura 4.4. Magnitud de la diferencia (d Cohen) entre las medias de pacientes y controles en la evaluación cognitiva.** Se expresa la p de la comparación en los test cuya diferencia mostró significación estadística o una tendencia a la significación

En tercer lugar, la magnitud fue “pequeña” ( $0,2 < d < 0,5$ ) en los test Fluencia Fonémica (capacidad de producción verbal,  $d = 0,45$ ); Span verbal y visual directo (atención); Torre de Londres (planificación y resolución de problemas); Boston (nominación); Figura de Rey-memoria visual (reconocimiento); y Siluetas progresivas (capacidad visuoperceptiva).

Por último, no había diferencias o éstas eran de una magnitud mínima en el test de inhibición fonémica, en el segundo test aplicado de función visuoperceptiva (Selección de figuras) y en memoria episódica (salvo el reconocimiento en Figura de Rey como se expone más arriba).

Además, se calculó el tamaño del efecto de las diferencias en el CI, obteniendo que esta era grande en el caso del CI T ( $d = 0,877$ ) y CI-M ( $d = 1,111$ ) y mediano en el caso del CI-V ( $d = 0,565$ ).

#### 4.2.2.2. Proporción de individuos con resultado deficitario en uno y otro grupo

Tomando como referencia uno de los test que había mostrado diferencias con mayor tamaño de efecto y uno de los test con diferencias significativas de menor tamaño, se midió el porcentaje de pacientes y controles que obtuvieron puntuaciones deficitarias. En primer lugar se hizo considerando deficitarias las puntuaciones inferiores a 2 DE respecto a la media del grupo control (rango habitualmente considerado patológico) y en segundo lugar por debajo de 1,5 DE (abarcando el rango que suele considerarse límite y el rango patológico).

En el caso del test Información ( $d = 0,899$ ), el porcentaje de pacientes con puntuación inferior a 2 DE respecto a la media del grupo control (es decir, por debajo del valor 13,7) fue de 24,6% (15/61), mientras que el porcentaje de controles bajo ese mismo valor fue de 4,7% (1/21). Por debajo de 1,5 DE respecto a la media del grupo control, (es decir, por debajo del valor 15,3) se encontraron los resultados del 37% de los pacientes (23/61) y del 9,5% de los controles (2/21).

Por tanto, en las funciones medidas por este test (memoria semántica, nivel cultural adquirido), el grupo de pacientes mostró tener un porcentaje de

individuos afectados (incluyendo los valores límite de entre -1.5 y 2 DE) cerca de cuatro veces mayor que el grupo control (37% frente a 9,5%), implicando a aproximadamente un tercio de los pacientes.

En el caso del test Semejanzas, que obtuvo diferencias significativas de la menor magnitud ( $d=0,518$ ), se encontró que por debajo de 2 DE respecto a la media del grupo control (por debajo de la puntuación 14,7) quedaron el 4,9 % de los pacientes (3/61) y ninguno de los controles. Por debajo de 1,5 DE respecto a la media del grupo control (por debajo del valor 16,6) quedaron el 15% de los pacientes (9/61) y el 9,5% de los controles (2/21).

Por tanto, en razonamiento abstracto verbal, la función cognitiva relacionada con el test que mostraba diferencias de la menor magnitud, el grupo de pacientes mostró tener un porcentaje de individuos afectados (incluyendo los valores límite de entre -1.5 y 2 DE) 1,6 veces mayor (15% frente a 9,5%) que el grupo control, si bien esta proporción de individuos implica a menos de una quinta parte de los pacientes.

#### 4.2.2.3. Quejas subjetivas

La media de puntuación de los pacientes en la autoevaluación del cuestionario de disfunción ejecutiva DEX fue de 19,7 +/- 12,5. Esta media no presenta diferencias significativas con la de grupo control (20,3 +/- 8,6,  $p=0,856$ ).

En comparación con la de los datos normativos españoles publicados (Pedrero-Pérez et al., 2011), en los que la media de las puntuaciones de hombre y mujeres es de 18,40, tampoco presenta diferencias significativas ( $p=0.435$ ).

Si se seleccionan los pacientes que obtuvieron una puntuación inferior a 1.5 DE por debajo de la media en alguno de los test, la puntuación de DEX aumenta: 21,1 +/- 13.67, pero la diferencia tampoco alcanza significación estadística frente a los datos normativos ( $p = 0,296$ ).

### **4.3. Factores relacionados con la cognición: clínicos**

Tras haber expuesto y analizado el perfil neuropsicológico de los pacientes con EGI, se examinó la influencia de varios factores clínicos en el mismo.

En primer lugar se abordó la relación con el tipo de síndrome epiléptico, por lo que se exponen los resultados de los test en los tres grupos (EMJ, EAI o EAJ, EGI- TCG), examinando los rasgos peculiares del perfil cognitivo de cada uno.

Posteriormente, se analizó la influencia de otros factores relacionados con el curso de la enfermedad: tipos de crisis; edad de inicio y duración; farmacorresistencia y control de las crisis; y tratamiento farmacológico.

#### **4.3.1 Síndrome**

Los resultados de los test neuropsicológicos en cada síndrome se ilustran en la tabla 4.6.

En capacidades cognitivas globales, se observa que la media del CI-T del grupo con EGI-TCG (103,7 +/-14,5 ) se acercó a la del grupo control (109,5 +/-10,2), sin diferencias significativas ( $p=0,139$ ) mientras que el CI-T de los pacientes con EAI/EAJ (94,6 +/- 9,8) y con EMJ (98,2+/-12,9) fue inferior al del grupo control con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,000$  y  $p=0,004$ ).

Por otro lado, a pesar de estas diferencias, el CI-T de los tres grupos de pacientes se situó dentro del rango medio (90-109).

Al examinar los resultados de cada uno de los grupos, se observa que globalmente el grupo con EGI-TCG presenta puntuaciones más elevadas que los otros dos grupos en toda la evaluación neuropsicológica (equivalentes a mejores resultados).

#### 4.3.1.1 Epilepsia Generalizada Idiopática con Crisis Tónico-Clónicas únicamente

La evaluación cognitiva de este grupo mostró medianas inferiores a los controles varios test de funciones ejecutivas, pero con diferencias de menor magnitud que el grupo global de EGI (tabla 4.7).

Las diferencias alcanzaban significación estadística en una puntuación aislada (Figura de Rey-tiempo de copia,  $p=0,034$ ), y mostraban una tendencia a la significación estadística en varios test: Stroop-P (velocidad de lectura), Five points test en la puntuación Dibujos en el primer minuto (flexibilidad cognitiva y fluencia gráfica), y Matrices (razonamiento abstracto visuoespacial). El test Información (memoria semántica y conocimiento adquirido) también mostró en estos pacientes un resultado inferior con tendencia a la significación estadística.

Las medianas del grupo de EGI-TCG fueron similares a las del grupo control en el test Benton (orientación visuoespacial) y en el Span verbal y visual directos (atención); y superaron a éstas en la Figura de Rey (puntuación de memoria visual) y en la Lista de palabras de Weschler (memoria verbal), sin significación ni tendencias estadísticas.

El CI-M de este grupo ( $101,2 \pm 13$ ), a pesar de encontrarse en el centro del rango normal, era inferior al de los controles ( $109,6 \pm 9,6$ ) con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,021$ ), mientras que el CI-T y CI-V eran más similares a los del grupo control ( $p=0,139$  y  $p=0,250$ ).

#### 4.3.1.2. Epilepsia Mioclónica Juvenil

La comparación de los pacientes con EMJ frente a controles mostró, al igual que el grupo global (figura 4.5; tabla 4.7), resultados inferiores en varias funciones ejecutivas. Las diferencias frente a controles eran estadísticamente significativas en los siguientes test: Figura de Rey en la puntuación Tiempo de copia (velocidad visuoespacial); Stroop P (velocidad de procesamiento); Five points en las puntuaciones Primer minuto, Primer y segundo minuto y

**Tabla 4.6. Resultados en los test cognitivos en función del síndrome y en el grupo control (parte 1)**

Test	EMJ		EAI/EAJ		EGI- TCG		p <sub>1</sub>	Controles		p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>	p <sub>4</sub>
CI Total	98,2	+/- 12,9	94,5	+/- 9,8	103,7	+/- 14,5	0,080	109,5	+/- 10,2	0,004	0,000	0,139
CI Verbal	100,2	+/- 14,3	95,7	+/- 10,8	105	+/- 16,4	0,123	107,8	+/- 10,7	0,066	0,001	0,525
CI manipulativo	96,1	+/- 11,3	95,2	+/- 10,3	101,2	+/- 13	0,201	109,6	+/- 9,6	0,000	0,000	0,021
Span verbal D	8	(8,0 -10,0)	8	(8,0 -10,0)	10	(8,0 -10,8)	0,268	10	(8,0 -10,0)	0,675	0,473	0,445
Span vis. D	11	(8,0 -11,0)	9	(5,3 -11,0)	10	(8,8 -10,0)	0,366	10	(9,0 -11,5)	0,858	0,184	0,362
Puntuación total visual D	9	(7,0 -10,0)	7,5	(6,0 -10,0)	9	(7,8 -10,3)	0,514	9	(7,0 -10,0)	0,730	0,256	0,951
Span verbal I	11	(9,0 -11,0)	8	(8,0 -11,0)	10	(7,8 -11,3)	0,438	10	(7,5 -11,0)	0,363	0,867	0,728
Span visuoespacial I	12	(6,0 -12,0)	7	(6,0 -12,0)	9	(6,0 -12,0)	0,454	12	(8,0 -12,0)	0,147	0,011	0,219
Puntuación total visual I	8	(7,0 -11,0)	7,5	(6,0 -9,0)	8	(6,8 -10,3)	0,264	9	(8,0 -10,5)	0,284	0,007	0,188
Clave de números	9	(6,0 -10,0)	9	(6,3 -10,0)	10	(8,8 -12,0)	0,017	11	(9,0 -12,5)	0,002	0,001	0,297
Stroop P	7	(5,0 -11,0)	8	(6,0 -11,0)	10	(6,8 -11,0)	0,337	11	(9,5 -13,5)	0,002	0,022	0,071
Stroop C	9	(7,0 -12,0)	8,5	(5,0 -10,8)	10,5	(7,8 -13,0)	0,201	10	(8,3 -13,0)	0,130	0,031	0,780
Stroop P-C	10	(8,0 -12,0)	8,5	(6,0 -11,0)	8,5	(6,0 -13,3)	0,61	12	(8,5 -14,0)	0,217	0,028	0,214
Ínterferencia Stroop	5,7	(-1,1 -8,2)	6	(-2,5 -10,5)	3,6	(-5,0 -13,1)	0,605	7,1	(0,1 -11,8)	0,536	0,216	0,669
TOL t de latencia (s)	10	(9,0 -12,3)	10,5	(10,0 -12,0)	12	(10,0 -13,0)	0,201	10	(9,0 -12,0)	0,830	0,424	0,068
TOL total correctos	10,5	(8,0 -13,0)	9	(8,0 -10,0)	10,5	(8,0 -13,0)	0,825	13	(8,5 -13,0)	0,608	0,224	0,411
TOL movimientos totales	9	(7,8 -12,0)	8,5	(6,0 -10,0)	10	(7,8 -11,0)	0,263	10	(7,0 -12,0)	0,921	0,173	0,815
TOL t de ejecución (s)	9,5	(7,8 -13,0)	9	(7,3 -10,8)	11	(10,0 -12,0)	0,143	10	(8,5 -11,0)	0,691	0,263	0,334
TOL t de resolución (s)	11	(8,8 -12,3)	9	(7,0 -10,8)	10	(9,0 -13,0)	0,049	10	(9,5 -13,0)	0,966	0,025	0,630
Figura Rey: t de Copia	10	(7,5 -10,0)	10	(8,8 -12,0)	10	(9,0 -10,8)	0,623	12	(10,0 -13,5)	0,009	0,054	0,034
Figura Rey: Puntuación	10	(9,0 -12,0)	9	(7,3 -11,0)	11	(9,0 -12,0)	0,155	11	(10,0 -12,0)	0,228	0,027	0,736
5 points: Dibujos 1er min*	14	(12,0 -17,0)	16	(13,5 -19,8)	17	(14,0 -20,0)	0,137	18	(16,0 -20,8)	0,011	0,180	0,093
5 points: Dibujos 1er+2º*	23	(19,0 -31,0)	26,5	(22,3 -30,0)	28,5	(21,0 -33,0)	0,283	29,5	(27,0 -35,5)	0,024	0,093	0,137
5 points: Repeticiones *	1	(0 -2,0)	1	(0,0 -2,0)	1	(,0 -2,3)	0,957	1	(,0 -2,0)	0,849	0,966	0,782
5 points: Estrategia*	15	(11,0 -34,0)	18	(10,8 -28,0)	21,5	(12,3 -36,3)	0,463	28	(22,3 -33,8)	0,012	0,009	0,226
Índice Estrategia 5 points*	0,6	(0,5 0,9)	0,6	(0,3 -0,8)	0,7	(,4 -,9)	0,629	0,67	(,6 -,8)	0,129	0,056	0,473

**Tabla 4.6. Resultados en los test cognitivos en función del síndrome y en el grupo control (2ª parte)**

Test	EMJ	EAI/EAJ	Sólo TCG	p <sub>1</sub>	Controles	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>
Semejanzas	11 (9,0 -12,0)	10 (9,0 - 12,0)	11,5 (9,0 -13,3)	0,292	12 (10,5 - 13,0)	0,167	0,009	0,546
Matrices	9 (7,0 -10,0)	8 (7,3 - 10,0)	10 (7,8 -12,3)	0,271	11 (10,0 - 12,0)	0,006	0,000	0,090
Aritmética	10 (7,0 -13,0)	9,5 (6,3 - 11,8)	12 (10,0 -13,3)	0,072	13 (10,5 - 15,0)	0,024	0,004	0,236
Fluencia fonémica P	9 (6,0 -10,0)	9,5 (8,3 - 10,0)	10 (7,8 -11,0)	0,209	10 (9,0 - 12,5)	0,054	0,208	0,797
Fluencia Inhibición A	10 (8,0 -12,2)	9 (8,0 - 10,0)	9,5 (8,8 -11,0)	0,707	10 (8,5 - 12,0)	0,887	0,279	0,580
Boston	10,5 (9,0 -11,0)	10 (7,0 - 11,5)	10 (9,0 -14,0)	0,533	11 (9,0 - 14,0)	0,463	0,112	0,766
Palabras W.- 1er intento	9 (5,0 -11,0)	10 (8,0 - 11,0)	10,5 (8,0 -13,0)	0,36	9 (8,0 - 11,0)	0,516	0,936	0,374
Palabras W.- Total	8 (6,0 -11,0)	8 (7,0 - 9,8)	9,5 (7,8 -11,0)	0,301	9 (7,0 - 11,0)	0,444	0,437	0,516
Palabras W.- Contraste 2	10 (6,0 -11,0)	8 (6,0 -10,0)	8 (6,0 -10,0)	0,661	8 (6,0 - 10,5)	0,591	0,690	0,580
Palabras W.: %Retención 30'	9 (7,8 --12,2)	10,5 (8,0 -13,0)	11 (8,0 -13,0)	0,656	12 (9,0 - 13,0)	0,237	0,468	1,000
Figura Rey 3'	10 (9,0 -11,0)	11 (9,0 -12,0)	10 (9,0 -12,0)	0,951	10 (9,5 - 13,0)	0,668	0,864	0,785
Figura Rey 30'	10 (9,0 -11,5)	11 (9,0 -12,0)	10,5 (9,0 -12,0)	0,879	10 (9,0 - 12,5)	0,943	0,683	0,654
Figura Rey Reconoc.	9 (8,0 -10,0)	9 (9,0 -10,0)	10 (8,0 -11,0)	0,668	9,5 (9,0 - 10,0)	0,338	0,613	0,710
Información (WAIS)	9 (8,0 -11,0)	9 (7,0 -11,0)	10 (8,0 -12,0)	0,722	12 (10,5 - 12,5)	0,024	0,007	0,070
Líneas de Benton	11 (8,0 -12,0)	8 (7,0 -9,3)	12 (9,0 -13,0)	0,004	12 (9,5 - 13,0)	0,340	0,001	0,902
VOSP Selección figuras	10 (9,0 -13,0)	10 (9,0 -13,0)	10 (9,0 -13,0)	0,903	10 (9,0 - 13,0)	0,515	0,928	0,511
VOSP Siluetas prog.	8,5 (6,8 -12,0)	8,5 (6,8 -12,0)	8 (6,3 -11,8)	0,921	9 (8,0 - 12,0)	0,399	0,306	0,195
Figuras incompletas	11 (9,0 -12,0)	11 (10,0 -12,8)	11 (8,0 -13,0)	0,765	11,5 (9,0 -13,3)	0,681	0,468	0,622

D, Directo; I, Inverso.

Se exponen las puntuaciones escalares según los datos normativos de las fuentes referidas en Métodos (apartado 3.4.4); p<sub>1</sub>, obtenida con la comparación entre los tres grupos de pacientes (Kruskal Wallis). En los test que se obtuvo una p < 0,05 se hicieron posteriores comparaciones grupo por grupo que se exponen en el texto; p<sub>2</sub>, Comparación entre EMJ y controles; p<sub>3</sub> Comparación entre EAI/EAJ y controles; p<sub>4</sub> Comparación de EGI-Sólo TCG y controles (U de Mann Whitney en los 3 casos). En el caso de CI-T, CI-V y CI-M se expresan las medias y DE; las comparaciones se hacen entre los grupos indicados con T Student y ANOVA.

Estrategia (flexibilidad cognitiva, estrategia y capacidad de producción gráfica); Aritmética (razonamiento matemático); Codificación (coordinación visuomotora); y Matrices (razonamiento abstracto visuoespacial). La Fluencia fonémica mostró una tendencia a la significación.

Aparte de las funciones ejecutivas, este grupo presentó también un resultado inferior en el test Información (memoria semántica y conocimiento adquirido).

En cambio, no se observó en los pacientes con EMJ ninguna diferencia con tendencia a la significación en razonamiento abstracto verbal (Semejanzas); memoria de trabajo (Span visuoespacial inverso); planificación

Test	EMJ	EA/EAJ	EGI-Sólo TCG	Grupo Global
Span visuoespacial I				
Puntuación total visual I				
Codificación (WAIS)				
Stroop P				
Stroop C				
Stroop P-C				
TOL t de latencia				
TOL t de resolución				
Figura Rey: t de Copia				
Figura Rey: puntuación				
5 points: Dibujos 1er min*				
5 points: Dibujos 1er+2º*				
5 points: Estrategia*				
Índice Estrategia 5 points*				
Semejanzas (WAIS)				
Matrices (WAIS)				
Aritmética (WAIS)				
Fluencia semántica				
Fluencia fonémica				
Información (WAIS)				
Líneas de Benton				
Figuras incompletas				
CI-T				
CI-V				
CI-M				

**Figura 4.5. Diferencias del grupo global y cada subgrupo de pacientes frente a controles.** Las casillas con tinta negra corresponden a diferencias con  $p < 0,01$ ; tinta gris oscuro  $p < 0,05$  y gris claro  $p < 0,1$ .

y resolución de problemas (Torre de Londres); orientación visuoespacial (Benton); capacidad visuoperceptiva (VOSP); atención (Span visual o verbal directos) o memoria episódica (Figura de Rey o Lista de palabras Weschler).

En cuanto al CI, el grupo con EMJ obtuvo una puntuación inferior estadísticamente significativa a controles en CI-T (98,2 +/- 12,9 frente a 109,5 +/-10,2) y CI-M (96,1 +/- 11,3 frente a 109,6 +/-9,6). La diferencia en el CI-V (100,2 +/-14,3 frente a 107,8 +/-10,7) mostraba una  $p= 0,065$ .

4.3.1.3. Epilepsia de ausencias infantiles o juveniles que persiste en el adulto

La comparación de EAI/EAJ ( $n = 20$ ) y controles mostró diferencias estadísticamente significativas en un mayor número de test:

En funciones ejecutivas, se encontraron diferencias en Five points-Estrategia (alteración de la flexibilidad cognitiva y estrategia), Aritmética (razonamiento matemático), Codificación (coordinación visuomotora) y Matrices (razonamiento abstracto visuoespacial), test que habían mostrado alteración también en el perfil del grupo con EMJ.

Además, otros test de funciones ejecutivas presentaron resultados significativamente inferiores sólo en este grupo: Torre de Londres en la puntuación Tiempo de resolución (velocidad en la planificación y resolución de problemas); Semejanzas (razonamiento abstracto verbal y formación de conceptos); y Figura de Rey en la Puntuación de la copia (capacidad visuoconstructiva). La afectación de la velocidad de procesamiento visual se podía demostrar en un mayor número de test (Stroop P, Stroop C, Stroop PC).

La inferioridad estadísticamente significativa en el test Información, hallazgo general en nuestra muestra de pacientes con EGI, también aparecía en este grupo.

Además, el grupo con ausencias mostraba un resultado inferior frente a controles con significación estadística en orientación visuoespacial (Líneas de Benton), no presente en otros grupos.

El CI también fue inferior en los pacientes con EAI o EAJ con una diferencia estadísticamente significativa (CI-T 94,6 +/-9,8 frente a 109,5 +/-10,2,  $p=0,000$ ; CI-V 95,7 +/- 10,8 frente a 107,8 +/-10,7,  $p=0,002$ ; CI-M 95,3 +/-10,3 frente a 109,6 +/-9,6,  $p=0,000$ ).

#### 4.3.1.4 Comparación entre los síndromes

Se realizó una comparación estadística entre los resultados de los tres grupos de pacientes en función del síndrome (Kruskall Wallis y posteriormente T de Student grupo por grupo), hallándose las siguientes diferencias estadísticamente significativas:

- Los pacientes con EAI/EAJ presentaban resultado inferiores al grupo de EMJ en el test Benton ( $p= 0,006$ ), y en el tiempo de resolución de la Torre de Londres ( $p=0,038$ ). En comparación con el grupo de EGI- TCG, obtenían resultados inferiores en el test Benton ( $p= 0,003$ ), en el tiempo de resolución Torre de Londres ( $p=0,035$ ), en Aritmética ( $p=0,029$ ) y en Codificación ( $p= 0,011$ ). Además, su CI fue significativamente inferior al grupo de EGI- TCG en la puntuación CI Total ( $p= 0,027$ ) y CI verbal ( $p= 0,034$ ).
- Los pacientes con EMJ presentaban un resultado inferior al del grupo de EGI-TCG en Aritmética ( $p=0,020$ ).

Las comparaciones y correlaciones que se exponen a partir de aquí se restringieron a los test que habían mostrado diferencias significativas o tendencia estadística frente a controles bien en el grupo global, o bien en alguno de los síndromes (figura 4.5).

#### 4.3.2. Tipos de crisis

Se compararon las puntuaciones de los pacientes con EGI que habían presentado crisis TCG con las de aquellos que no tenían este antecedente. La mayor parte de los pacientes sí habían tenido crisis TCG ( $n = 51$  frente a  $n=10$ ).

Este antecedente no condicionó puntuaciones medianas inferiores de forma constante, y no se encontraron diferencias significativas en los test.

Veinte pacientes tenían un antecedente de mioclonías, de los cuales 19 eran EMJ, por lo que esta comparación era equivalente a la que se ha expuesto con el síndrome. De la misma forma, 24 pacientes tenían antecedentes de ausencias, de los cuales 20 pertenecían al grupo EAI/EAJ, por lo que los resultados fueron similares a esta comparación.

Se compararon los resultados del subgrupo de pacientes con antecedente de los tres tipos de crisis frente al resto, a pesar de que la n era pequeña (5 frente a 56). El grupo con los tres tipos de crisis obtuvo resultados inferiores estadísticamente significativos en CI manipulativo (88,4 +/- 2,1 frente a 98,5 +/- 11,8,  $p= 0,040$ ) y en coordinación visuomotora medida con el test Codificación (6 [4-8] frente a 9,5 [7-11],  $p= 0,016$ ).

#### 4.3.3. Edad de debut

Se estudiaron las correlaciones de la edad de debut con los resultados de los pacientes en los test cognitivos.

La edad de debut de la epilepsia mostró correlaciones positivas (mayor edad de debut correspondiendo con mejores resultados) de intensidad débil y moderada (ver Métodos 3.6.) con varios test, que mostraban significación estadística (tabla 4.7).

Con cada uno de estos test que mostraba una correlación significativa con la edad de debut se llevó a cabo un análisis de regresión lineal múltiple. En cada caso, la variable dependiente era el resultado del test, y las variables independientes eran la edad de debut y aquellas otras (duración de epilepsia, toma de VPA, impulsividad con test Barratt) que habían mostrado una asociación significativa con dicho test en un análisis previo univariado.

En la tabla 4.7. se observa que la edad de debut de la epilepsia presentaba una correlación moderada con el CI-T y el CI-V, y débil con el CI-M (tabla 4.7).

**Tabla 4.7. Correlaciones de la edad de inicio y la duración de la epilepsia**

Test	Edad de debut R	Duración epilepsia r
Span visuoespacial I	,213	-,161
Puntuación total visual I	0,157	-0,049
Codificación (WAIS)	,286*	-0,141
Stroop P	0,103	-0,054
Stroop C	,175	-,010
Stroop P-C	-0,06	-0,089
TOL t de latencia	,026	-,023
TOL t de resolución	,268*	-,012
Figura Rey: t de Copia	0,05	-0,212
Figura Rey: puntuación	0,291*	-,342***
5 points: Dibujos 1er min	0,108	-0,048
5 points: Dibujos 1er+2 <sup>o</sup> *	0,094	0,048
5 points: Estrategia*	0,205	-,361***
Índice Estrategia 5 points*	0,154	-0,317*
Semejanzas (WAIS)	,275*	0,006
Matrices (WAIS)	,311*	-0,203
Aritmética (WAIS)	,390**	-0,209
Fluencia semántica	,398*	-,291
Fluencia fonémica	,074	,235
Información (WAIS)	0,24	-0,168
Líneas de Benton	,310*	-0,231
Figuras incompletas	,195	,010
CI-T	,484***	-,263*
CI-V	,439***	-0,248
CI-M	,363***	-0,166

\*p<0,05; \*\*p<0,01; Se empleó Rho de Spearman. En 5 points estrategia e índice de estrategia se emplearon puntuaciones brutas

El análisis de regresión en el caso del CI-T demostró que su relación lineal con la edad de debut era significativa tras un análisis covariado por duración de la epilepsia, síndrome, número de FAES previos e impulsividad. En este modelo de regresión, las únicas variables que mostraron una relación lineal significativa con el CI Total fueron la edad de inicio ( $B= 0,749$ ,  $\beta= 0,343$ ,  $p=0,009$ ) y la impulsividad ( $B= -0,204$ ,  $\beta= -0,273$ ,  $p=0,036$ ), que explicaban juntas un 17,6% de la varianza del CI-T ( $p=0,003$ ). De forma independiente, la edad de inicio explicaba un 15,7% de la varianza del CI-T ( $B= 0,892$ ,  $\beta= 0,396$ ,  $p=0,002$ ).

En el caso del CI-V, la edad de inicio fue la única variable que presentó una relación lineal significativa en el

análisis de regresión múltiple covariado por síndrome, número de FAES previos y nivel de ansiedad según la puntuación en el test ISRA. La edad de inicio explicaba un 10,6% de la varianza del CI-V ( $B=0,811$ ,  $\beta=0,328$ ,  $p=0,013$ ).

En cuanto al CI-M, en el modelo de regresión la edad de inicio se analizó junto a las variables síndrome, toma de VPA e Impulsividad según la puntuación del test Barratt, resultando significativas tanto la toma de VPA ( $B= -7,317$ ;  $\beta -0,311$   $p= 0,009$ ); como la Impulsividad ( $B= -0,243$ ,  $\beta -0,345$ ,  $p= 0,004$ ) como la edad de inicio ( $B=0,592$ ;  $\beta 0,305$ ;  $p= 0,001$ ), y explicando juntas

un 30,8% de la varianza del CI-M ( $p=0,000$ ). De forma independiente, la edad de inicio explicaba un 11,6% del CI-M ( $B= 0,643$ ;  $\beta 0,340$   $p=0,007$ ).

En los tres modelos de regresión lineal, la edad de inicio mostraba un efecto significativo sobre el CI independientemente de la pertenencia a uno u otro síndrome. Sin embargo, si se excluía del análisis a los pacientes con EAI, el efecto de la edad de debut sobre el CI en una regresión lineal simple perdía la significación estadística (CI -TI  $R^2= 7,2\%$ ,  $p=0,059$ ; CI-V  $R^2= 4,9\%$ ,  $p=0,120$ ; CI-M  $R^2= 6,4\%$ ,  $p=0,074$ ).

Esto implica que el efecto de la edad de inicio sobre el CI en la muestra de EGI se debía principalmente a que los pacientes con EAI que persiste en el adulto ( $n=10$ ), de debut a menor edad, obtuvieron peores resultados. Este grupo presentó la única puntuación de CI-T de la muestra que correspondía con un rango normal-bajo ( $89 \pm 9,8$ ), y que era menor que la del resto de pacientes con EGI ( $p= 0,022$ ).

En el resto de la muestra, la edad de debut no tuvo un efecto significativo sobre el CI-T ( $p=0,059$ ).

Dentro del grupo de EAI, las correlaciones del CI-TI y CI-M con la edad de inicio mostraban un coeficiente de correlación moderado, pero que no alcanzaba significación estadística: CI-T  $r=0,524$ ,  $p=0,091$ ; CI-M  $r=0,494$ ,  $p=0,073$ ; CI-V  $r= 0,299$ ,  $p= 0,236$ .

Analizando en conjunto el grupo de EAI o EAJ que persisten en el adulto, la correlación de la edad de inicio con el CI-T era positiva, significativa y de grado moderado ( $r=0,528$ ,  $p=0,012$ ), al igual que con el CI-M ( $r= 0,513$ ,  $p=0,010$ ). La correlación del CI-V no era significativa ( $r=0,289$ ,  $p=0,122$ ).

Así, el CI Total de los pacientes con EAJ ( $99 \pm 7,6$ ) superaba en 10 puntos al de aquellos con EAI ( $89 \pm 9,8$ ). Además, el CI-T de los pacientes con EAJ no mostraba diferencias significativas con el de aquellos con EMJ o EGI-Sólo TCG ( $p=0,626$ ), a diferencia del de los pacientes con EAI, que sí era inferior ( $89 \pm 9,8$  frente a  $101,2 \pm 13,9$ ,  $p= 0,022$ ).

Por otro lado, la edad de inicio obtuvo también correlaciones positivas débiles con los test Aritmética y Matrices.

En el caso de Aritmética, el análisis de regresión mostró que la edad de inicio explicaba un pequeño porcentaje de la varianza del test, del 8% ( $p=0,027$ ), pero que al igual que en el análisis del CI, esto se basaba fundamentalmente en un peor resultado en el grupo de EAI: al excluir a estos, la edad de debut no explicaba un porcentaje significativo de la varianza ( $R^2 = 5\%$ ,  $p= 0,114$ ).

En cambio, en el caso de Matrices, la regresión mostraba un efecto significativo de la edad de inicio ( $B=0,140$ ,  $\beta=0,332$ ,  $p=0,007$ ) y de la toma de VPA ( $B=-1,356$ ,  $\beta=-0,262$ ,  $p= 0,031$ ), que juntos explicaban un 15,9% de la varianza ( $p=0,002$ ). De forma independiente en una regresión simple, la edad de inicio explicaba un 11,8% de la varianza del test Matrices ( $B= 0,145$ ,  $\beta=0,344$ ,  $p=0,007$ ), y este efecto se mantenía a pesar de excluir del análisis a los pacientes con EAI que persiste en el adulto ( $R^2 = 8,5\%$ ,  $B= 0,138$ ,  $\beta=0,292$   $p=0,038$ ).

Ningún otro test mostró en el análisis multivariado una relación significativa con la edad de inicio.

#### 4.3.4 Duración de la epilepsia

En cuanto a la duración de la enfermedad, ésta mostró correlaciones negativas débiles (mayor duración correspondiendo con peor resultado) estadísticamente significativas con el CI Total y con las puntuaciones Figura Rey-Puntuación Copia, Five points-Estrategia e Índice de Five points (tabla 4.7) En el análisis multivariado, el efecto de la duración en el CI-T no fue significativa ( $p=0,766$ ).

En el caso de la capacidad visuoconstructiva, evaluada con Figura de Rey- Puntuación Copia, la relación con la duración de la epilepsia desaparecía al corregir la influencia del síndrome: los pacientes con EAI/EAJ tenían peor capacidad visuoconstructiva y mayor duración mediana de la epilepsia; al

analizar la correlación con la duración dentro del propio grupo ( $r=-0,354$ ,  $p=0,125$ ), o excluyendo el grupo de ausencias ( $r=-0,247$ ,  $p=0,081$ ), la correlación con la duración perdía la significación estadística

Las puntuaciones del test Five points Estrategia e Índice de Five Points eran puntuaciones brutas, ya que no se disponía de datos normativos, por lo que las correlaciones con la duración se analizaron mediante regresión múltiple junto a las variables edad y escolaridad. Ambas mostraron un efecto no significativo en el resultado de las puntuaciones de Five points (edad y Estrategia  $p=0,698$ ; edad e Índice  $p=0,781$ ; escolaridad y Estrategia  $p=0,762$ ; escolaridad e Índice  $p=0,465$ ), modificando menos del 10% el coeficiente B de la variable duración. La duración sí que mostraba una relación significativa con los resultados peores de los test, explicando un 15,8% de la varianza de Five Points Estrategia ( $B=-0,430$ ,  $\beta=-0,397$ ,  $p=0,002$ ) y un 10,3% en el caso de Índice de 5 points ( $B=-0,008$ ,  $\beta=-0,321$ ,  $p=0,012$ ). No se encontraron en estos dos test otras variables con efecto sobre el resultado. En este caso el síndrome con mayor afectación era la EMJ, no coincidiendo con el síndrome de mayor duración, por lo que no fue una variable de confusión.

#### 4.3.5. Farmacorresistencia y control de las crisis

Se compararon en primer lugar las características clínicas de los pacientes que cumplían criterios de farmacorresistencia ( $n=14$ ) frente a los que no los cumplían ( $n=47$ ) (tabla 4.8.). El grupo de pacientes farmacorresistentes era de mayor edad ( $p=0,099$ ), tenía una epilepsia de mayor duración ( $p<0,05$ ), una mayor proporción de antecedente de ausencias ( $p<0,05$ ), y una mayor proporción de antecedente de mioclonías, sin tendencia a la significación estadística.

**Tabla 4.8. Variables demográficas y clínicas en pacientes con o sin farmacorresistencia**

	No Farmacorresistentes		Farmacorresistentes		P
Edad (años)	30,0	(25,0- 35,0)	35,5	(29,3- 45,3)	,099

Escolaridad (años)	14,0	(12,0- 16,0)	14,0	(9,8- 15,0)	,244
Edad debut (años)	14,0	(12,0- 18,0)	13,0	(6,5- 14,5)	,108
Duración (años)	16,0	(7,0- 23,0)	25,0	(19,0- 30,3)	,013
Antecedente de ausencias		31,90%		71,40%	,008
Antecedentes de mioclonías		27,70%		50,00%	,118
Antecedente de TCG		83,00%		85,70%	,808
Toma de VPA		44,70%		64,30%	,198
Dosis de VPA	1000,0	(700- 1400)	1500,0	(1100- 2200)	,015
Toma de LEV		34,00%		57,00%	,120
Dosis de LEV	1125,0	(1000,0- 3000,0)	2000,0	(1000,0- 3000,0)	,646

La comparación de resultados en la evaluación cognitiva entre ambos grupos mostró puntuaciones inferiores en los pacientes farmacorresistentes con significación estadística en los siguientes test: Benton (10,5 [8-12] frente a 8 [6-11],  $p= 0,021$ ); Figura Rey- Copia (11 [9-12] frente a 9 [7,8-11],  $p= 0,044$ ).

En el caso de la capacidad visuoconstructiva (Figura de Rey-Puntuación de la Copia), test en el que el grupo con peores resultados era EAI/EAJ, la farmacorresistencia condicionaba una inferioridad en las puntuaciones del grupo de pacientes frente al de controles que mantenía la significación estadística a pesar de excluir de la comparación a los pacientes con EAI/EAJ (11 [9-12] frente a 9 [8-11],  $p 0,023$ ). Ni la duración de la epilepsia (ver 4.3.4.) ni la toma de VPA (ver 4.3.6.) tenían un efecto significativo en el resultado del test, lo que conjuntamente sugiere una asociación independiente de la farmacorresistencia con el resultado del test de praxis visuoconstructiva.

En el caso del test de orientación visuoespacial Benton, también había mostrado resultados significativamente peores el grupo de EAI/EAJ. Sin embargo, el efecto de la farmacorresistencia condicionando un peor resultado en el test se mantenía realizando el análisis dentro del grupo de EAI/EAJ (farmacorresistentes 6,5 [4,5-7] frente a no 8,5 [8-10],  $p 0,003$ ) y también dentro del grupo de EMJ (farmacorresistentes 9 [7,25-11] frente a no 12 [10-12,8],  $p 0,041$ ). En el grupo de EGI-TCG sólo 2 pacientes eran farmacorresistentes, por lo que el análisis no tiene valor. Estos resultados sugieren que tanto el tipo de síndrome como la farmacorresistencia influyeron sobre el resultado del test Benton.

**Tabla 4.9. Resultados del estudio cognitivo en pacientes con o sin farmacorresistencia**

Test	No farmacorresistentes		Farmacorresistentes		P
Span Visual Inverso T	8,0	(7,0- 10,0)	7,5	(5,0- 11,0)	,849
Codificación	10,0	(7,0- 11,0)	9,0	(6,0- 9,3)	,130
Figura Rey: puntuación copia	11,0	(9,0- 12,0)	9,0	(7,8- 11,0)	,044
Figura Rey: tiempo copia	10,0	(9,0- 11,0)	9,5	(5,0- 11,8)	,552
Stroop P	10,0	(6,0- 11,0)	7,0	(5,5- 10,0)	,086
Stroop C	9,0	(8,0- 12,0)	9,0	(3,5- 10,3)	,105
Stroop PC	10,0	(7,0- 12,0)	10,0	(6,0- 12,5)	,904
TOL tiempo de latencia	11,0	(10,0- 12,0)	10,5	(9,0- 12,8)	,619
TOL tiempo de resolución	9,0	(8,0- 12,0)	10,5	(7,3- 12,5)	,945
Five points: Estrategia	18,0	(13,0- 34,0)	14,5	(9,8- 27,3)	,276
Five points: Índice	0,6	(,4- ,9)	0,5	(,4- ,7)	,410
Five points: Dibujos 1er minuto	24,0	(9,0- 41,0)	14,0	(8,0- 49,0)	,565
Five points: Dibujos 2º minuto	22,0	(8,0- 50,0)	31,0	(8,8- 57,3)	,637
Semejanzas	11,0	(9,0- 12,0)	11,0	(9,0- 13,5)	,663
Aritmética	11,0	(7,0- 13,0)	10,0	(6,8- 14,3)	,705
Matrices	9,0	(8,0- 11,0)	8,0	(7,0- 11,3)	,382
Información	10,0	(8,0- 11,0)	9,0	(7,0- 11,5)	,745
Fluencia fonémica: P	10,0	(7,0- 11,0)	9,0	(6,8- 11,0)	,959
Benton	10,5	(8,0- 12,0)	8,0	(6,0- 11,0)	,021
CI	99,0	(89,5- 107,5)	90,0	(86,5- 107,5)	,341
CI Verbal	100,0	(94,0- 109,0)	92,0	(87,5- 112,5)	,444
CI manipulativo	98,0	(89,0- 106,0)	96,0	(86,5- 104,5)	,600

La farmacorresistencia tuvo por tanto un efecto negativo sobre el resultado del test Benton independiente del tipo de síndrome. La farmacorresistencia no se ajustaba correctamente como variable ficticia a un modelo de regresión lineal; sin embargo, el síndrome si lo hacía, permitiendo un análisis multivariado junto con las variables edad de debut, la dosis de VPA, y el número de fármacos previos. Esto permitió analizar que el tipo de síndrome, de forma independiente, explicaba el 21% de la varianza ( $B = 1,645$ ,  $\beta = 0,458$ ,  $p=0,001$ ), mientras que ninguna de las demás variables tenían un efecto significativo (edad de debut  $p= 0,631$ ; número de FAE previos  $p=0,146$ ; dosis de VPA  $p= 0,266$ ).

Tras el análisis de la farmacorresistencia, se estudió la correlación entre el número de crisis TCG en el último año y los resultados de los test, sin obtenerse correlaciones estadísticamente significativas.

Profundizando en la influencia de las crisis TCG, se analizó el número de TCG a lo largo de la vida. Dada la dificultad para obtener este dato de forma exacta, se dividió la muestra en 3 grupos: menos de 5 (n= 28); 5-10 (n= 15); y más de 10 (n=13). Las medianas de ambos grupos no siguieron una tendencia constante en todos los test. Se obtuvo puntualmente una diferencia estadísticamente significativa en el test Torre de Londres, favorable al grupo con más crisis, y una tendencia a la significación en Aritmética, con peor resultado en los pacientes con más de 10 crisis.

**Tabla 4.10. Resultados en función del número de crisis TCG en la vida**

Test	Menos de 5 (n=28)		5-10 (n= 15)		>10 crisis (n=13)		p
CI total	103,5	[89,3 - 109,8]	102,0	[86 - 110]	96,0	[89 - 101]	,520
CI verbal	101,0	[94 - 113,5]	105,0	[88 - 108]	94,0	[88,5 - 103]	,411
CI manipulativo	98,0	[89 - 105]	100,0	[86 - 107,5]	94,0	[87 - 106]	,821
Span Visual inverso	8,0	[6 - 12]	10,0	[6 - 12]	8,0	[6 - 12]	,968
Visual inverso Total	7,0	[6 - 10]	8,0	[6,3 - 10]	8,0	[5 - 10]	,965
Clave de números	9,0	[7 - 11]	10,0	[9 - 11]	9,0	[6 - 10]	,357
Stroop P	10,0	[6,3 - 11]	7,5	[6 - 10,8]	9,0	[5,5 - 10,5]	,590
Stroop C	10,0	[7 - 12,5]	8,5	[5,5 - 11,8]	9,0	[8 - 10,5]	,897
Stroop PC	10,0	[7 - 13]	9,0	[6,25 - 12,8]	10,0	[6 - 11]	,577
TOL-t de latencia	10,5	[10 - 12,8]	11,0	[10 - 12]	11,0	[9 - 13]	,830
TOL-t de resolución	9,0	[7 - 12]	9,0	[8 - 11]	11,0	[10 - 13]	,029
Figura de Rey: Tiempo	10,0	[9 - 10,8]	10,0	[7,8 - 12]	9,5	[7 - 10,3]	,495
Figura de Rey: copia	10,0	[8 - 12]	10,5	[9 - 12]	11,0	[9 - 12]	,835
5 points test: dibujos 1'	19,0	[8,5 - 39]	21,5	[10 - 61,3]	19,0	[3,5 - 51]	,896
5 points test: 1' y 2'	20,0	[8,5 - 50,5]	34,0	[9,3 - 62,8]	23,0	[1 - 55,5]	,707
5 points test: Estrategia	18,0	[11 - 30]	23,5	[14,3 - 34,8]	13,0	[8,5 - 26,5]	,264
Indice 5 points test	0,6	[0,4 - 0,9]	0,7	[0,4 - 0,9]	0,6	[0,4 - 0,7]	,557
Semejanzas	10,5	[9 - 12]	11,0	[9 - 12,8]	11,0	[9,5 - 12]	,740
Matrices	9,0	[7,5 - 11]	10,0	[7 - 11]	8,0	[7 - 10]	,496
Aritmética	11,0	[8 - 13]	10,5	[8,3 - 12]	7,0	[6 - 12,5]	,220
Fluencia fonémica	9,0	[7 - 10,5]	10,0	[7,3 - 11]	9,0	[7,5 - 11]	,942
Información	10,0	[7,25 - 12]	10,0	[8 - 11,8]	9,0	[7,5 - 11]	,763
Benton	10,0	[8 - 12]	10,0	[7 - 12]	10,0	[8 - 13]	,908

Tampoco la frecuencia de ausencias mostró un efecto sobre los resultados.

### 4.3.6 Tratamiento

En primer lugar se abordó la influencia del tratamiento con VPA. Se dividió la muestra de pacientes en dos grupos en función de si tomaban o no VPA como tratamiento. Entre ambos grupos no existían diferencias significativas en cuanto a variables clínicas, excepto en farmacorresistencia, cuya frecuencia era doble en el caso del grupo con VPA (tabla 4.11.).

**Tabla 4.11. Variables clínicas en función del tratamiento con o sin VPA**

	VPA	No toma de VPA	P
Edad	32,7 +/- 10,2	31,9 +/- 9,4	,729
Escolaridad	14 (12- 15)	15 (12- 17)	,194
Edad debut	13,5 (11,7- 17)	13,5 (11- 17)	,783
Duración	19 (11- 25)	16 (7- 24)	,525
Farmacorresistencia	9/30 (30%)	5/31 (16,1%)	,198

La comparación bivariada mostró peores resultados en el grupo que tomaba VPA en tres de los test (tabla 4.12): Span Visual inverso (Span y Puntuación Total;  $p = 0,030$  y  $p = 0,005$ ), Codificación ( $p = 0,000$ ) y Matrices ( $p = 0,020$ ). El CI-M también mostró una diferencia significativa entre aquellos que tomaban y no tomaba VPA ( $p = 0,005$ ).

Los cuatro resultados se analizaron mediante regresión lineal múltiple. El efecto de la toma de VPA en el resultado de CI-M se explicó en el apartado 4.3.3.

En el caso de la memoria de trabajo medida con el test Span visuoespacial inverso, el análisis multivariado confirmó la asociación de la toma de VPA ( $p = 0,009$ ), con los peores resultados en el test. La toma de VPA ( $B = -1,803$ ,  $\beta = -0,332$ ,  $p = 0,009$ ), junto a la impulsividad "cognitiva" (Barratt C;  $B = -0,167$ ,  $\beta = -0,319$ ,  $p = 0,012$ ), explicaba un 20,6% de la varianza ( $p = 0,001$ ).

El análisis multivariado confirmaba asimismo una relación significativa de la toma de VPA con los peores resultados en la coordinación visuomotora con el test Codificación ( $p = 0,001$ ) y en el razonamiento abstracto visuoespacial con el test Matrices ( $p = 0,031$ ).

**Tabla 4.12. Resultados test cognitivos en función del tratamiento con o sin VPA**

Test	Tratamiento sin VPA		Tratamiento con VPA		P
Span Visual Inverso	12,0	(6,0 -12,0)	6,0	(6,0 -12,0)	,030
Span Visual Inverso T	9,0	(7,0 -11,0)	7,0	(5,0 -9,0)	,005
Codificación	10,0	(9,0 -11,0)	8,0	(6,0 -9,3)	,000
Figura Rey: puntuación copia	11,0	(9,0 -12,0)	9,5	(8,0 -12,0)	,638
Figura Rey: tiempo copia	10,0	(9,0 -11,0)	9,5	(6,8 -10,3)	,089
Stroop P	9,0	(7,0 -11,0)	7,0	(5,5 -11,0)	,376
Stroop C	10,0	(8,0 -13,0)	8,5	(6,0 -11,0)	,058
Stroop PC	10,0	(6,0 -13,0)	10,0	(6,0 -12,0)	,834
TOL tiempo de latencia	10,0	(10,0 -12,0)	11,0	(9,5 -12,5)	,929
TOL tiempo de resolución	9,0	(8,3 -12,0)	10,0	(7,5 -12,0)	,923
5 points: Estrategia	18,0	(13,0 -34,0)	17,5	(11,0 -28,0)	,462
5 points: Índice	0,5	(,4 -,9)	0,6	(,5 -,8)	,554
5 points: Dibujos 1er minuto	24,0	(10,0 -45,0)	19,0	(7,5 -43,5)	,422
5 points: Dibujos 2º minuto	23,0	(13,0 -62,0)	18,0	(1,8 -51,8)	,177
Semejanzas	11,0	(9,0 -12,0)	11,0	(9,0 -12,5)	,782
Aritmética	10,0	(8,0 -13,0)	10,5	(7,0 -13,3)	,971
Matrices	10,0	(8,0 -11,0)	8,0	(7,0 -10,0)	,020
Información	9,0	(7,0 -11,0)	10,0	(8,5 -12,0)	,109
Fluencia fonémica: P	10,0	(7,0 -11,0)	9,0	(7,0 -10,0)	,149
Benton	10,0	(8,0 -12,0)	10,0	(8,0 -12,0)	,709
CI Total	103,0	(88,5 -110,0)	97,0	(88,0 -105,0)	,219
CI Verbal	98,0	(89,5 -110,0)	100,0	(90,0 -110,5)	,994
CI manipulativo	104,0	(94,0 -111,0)	94,0	(87,0 -102,0)	,005

En el test Codificación, el análisis multivariado mostraba una relación lineal significativa de la toma de VPA ( $B = -2,048$ ,  $\beta = -0,408$ ,  $p = 0,001$ ) y de la impulsividad medida con el test Barrat T ( $B = -0,066$ ,  $\beta = -0,433$ ,  $p = 0,001$ ), que juntos explicaban un 36,1% de la varianza de la puntuación; mientras que las otras dos variables analizadas no tenían un efecto significativo (síndrome,  $p = 0,087$ ; edad de debut  $0,112$ ). La dosis de VPA no resultaba significativa ( $p = 0,258$ ).

En el caso del test Matrices, la regresión mostraba un efecto significativo de la toma de VPA ( $B = -1,356$ ,  $\beta = -0,262$ ,  $p = 0,031$ ) y de la edad de inicio ( $B = 0,140$ ,  $\beta = 0,332$ ,  $p = 0,007$ ), que juntos explicaban un 15,9% de la varianza del test ( $p = 0,002$ ). La exclusión de la variable toma de VPA provocaba una modificación de  $R^2$  del 6,8%. En el modelo se analizó también el número de

FAES en la vida, que no tenía un efecto significativo ( $p=0,085$ ), por lo que fue excluido.

Sin embargo, a pesar de la asociación estadísticamente significativa entre la toma de VPA y un peor resultado en estos test, ninguno de ellos mostraba una correlación significativa con la dosis del fármaco (tabla en anexo 6).

En segundo lugar, se compararon los grupos de tratamiento con o sin LEV. En cuanto a variables clínicas, la edad era mayor en el grupo de 26 pacientes que tomaban LEV frente a los 35 que no lo tomaban (35 [30-45] frente a 29 [21-33],  $p=0,002$ ). También la duración de la enfermedad era mayor en aquellos en tratamiento con LEV (23 [16,5-34,3] frente a 13 [7-22],  $p=0,004$ ). De los 26 pacientes cuyo tratamiento incluía LEV, 8 tomaban también VPA; mientras que de los 35 que no estaban en tratamiento con LEV, 22 tomaban VPA.

La comparación de resultados en los test cognitivos mostró una distribución poco constante de los resultados, que eran mejores en el grupo de LEV en aproximadamente la mitad de los test y peores en la otra mitad; las diferencias alcanzaban un nivel de  $p<0,05$  favorable al grupo sin LEV en 5 points estrategia (LEV no 24 [15-34] frente a LEV sí 14 [10-22],  $p=0,047$ ), mientras no eran favorables al grupo con LEV con diferencias significativas en ningún test. La dosis no se correlacionó de forma significativa con ninguna variable (anexo 6).

El número de fármacos a lo largo de la vida mostró correlaciones negativas débiles con CI-T ( $r=-0,275$ ,  $p=0,037$ ); CI-V ( $r=-0,284$ ,  $p=0,031$ ); Matrices ( $r=-0,293$ ,  $p=0,022$ ); Figura Rey copia ( $r=-0,262$ ,  $p=0,041$ ) y Benton ( $r=0,357$ ,  $p=0,007$ ), que mostraron no ser significativas en el análisis ajustado al resto de variables, como se ha ido mostrando en los apartados previos. La politerapia en el momento del estudio no condicionó diferencias estadísticamente significativas en los resultados frente a la monoterapia.

#### 4.3.7. Síntesis de resultados (factores clínicos)

En resumen, una edad de debut más temprana mostró una asociación significativa con un peor resultado en el test Matrices (razonamiento abstracto visuoespacial). Una edad de debut más temprana también se relacionó con peores capacidades cognitivas globales (CI-T, CI-V y CI-M), pero en este caso el efecto sólo se debió a un peor resultado en el grupo de pacientes con EAI, ya que la relación perdía la significación estadística al excluir este grupo.

La mayor duración de la enfermedad mostró una asociación lineal significativa con peores resultados en las puntuaciones del test Five Points “Estrategia” e “Índice de Five Points” (capacidad de producción gráfica y estrategia).

La farmacoresistencia mostró una relación significativa con los peores resultados obtenidos en la copia de la Figura de Rey (praxis visuoconstructiva), y en el test de Líneas de Benton (orientación visuoespacial).

El tratamiento con VPA mostró una relación significativa con menores puntuaciones en CI-M, peores resultados en el Span visuoespacial (memoria de trabajo), en el test Matrices (razonamiento abstracto visuoespacial), y en Codificación (coordinación visuomotora).

En todas estas relaciones los citados factores clínicos eran significativos pero explicaban un porcentaje pequeño de la varianza 10-20% (con la única excepción de Codificación, en el que la toma de VPA junto a la impulsividad explicaba un 36%).

Por último, el síndrome condicionó resultados inferiores con diferencias estadísticamente significativas en el grupo con EAI/EAJ en el test de orientación visuoespacial Benton, en la velocidad de resolución del test Torre de Londres, en Aritmética y en la puntuación de CI. Estos pacientes también presentaban resultados peores en praxis constructiva (en la copia de la Figura de Rey), pero la diferencia no alcanzó significación estadística.

#### **4.4. Vídeo-EEG, activación con praxias y relación con los resultados cognitivos**

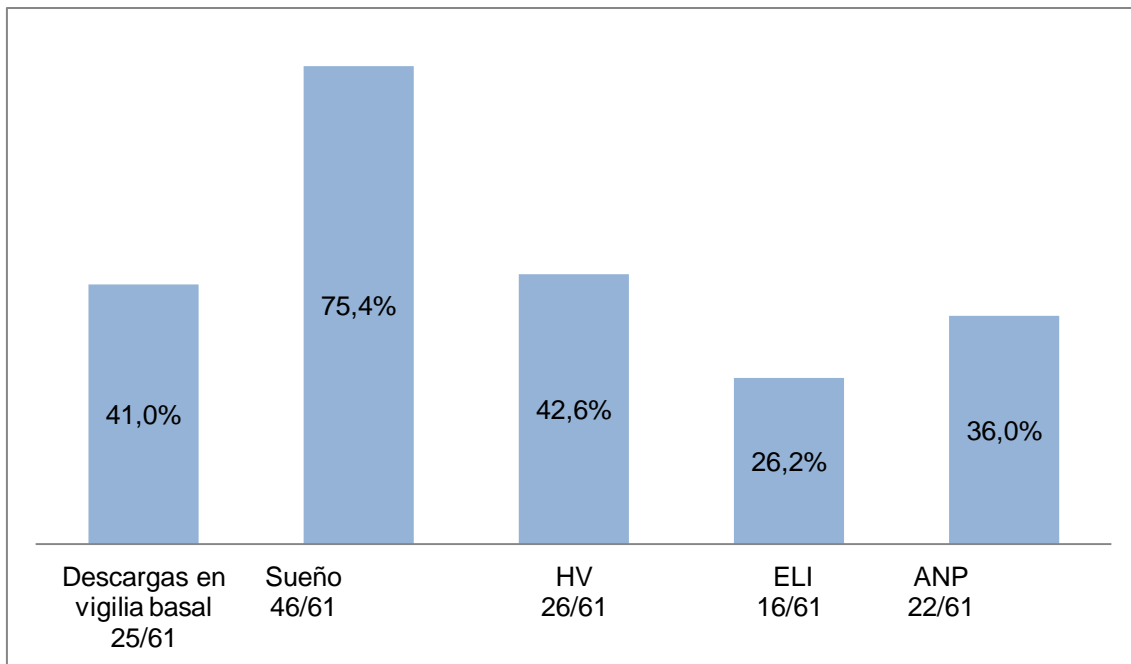
##### **4.4.1 Descripción de los hallazgos en vídeo-EEG**

Todos los pacientes fueron monitorizados con vídeo-EEG realizándose los protocolos descritos en Métodos (apartado 3, tabla 3.1 y 3.2). La prueba fue de 24 h en 59 de los 61 pacientes. En los 2 restantes, el estudio fue de 5h. En estos dos casos, el vídeo-EEG se realizó tras privación parcial de sueño para aumentar así su sensibilidad, y se registró aproximadamente 1 hora de sueño, tras la cual se realizaron los protocolos de activación (Métodos, tabla 3.1 y 3.2) y el estudio neuropsicológico (Métodos, apartado 3.4.).

Todos los pacientes tomaban tratamiento antiepiléptico en la fecha de realización de la prueba, con la excepción de un único paciente que lo había abandonado meses antes. La medicación habitual no se modificó para el estudio.

El registro vídeo-EEG detectó AE con morfología de PO o PPO generalizada en 52 pacientes (85,2%) y fue normal en nueve. Veinticinco pacientes (41%) presentaban descargas en vigilia basal, antes de la realización de los métodos de activación. Durante el sueño, se detectó AE en 46 pacientes (75,4%). En los 46, la persistencia de las descargas en el sueño era mayor del doble que en vigilia, es decir, el sueño producía la activación de las descargas (ver Métodos, apartado 3.4.3). Después del sueño, el método de activación más efectivo fue la HV (42,6%). El protocolo de ANP fue más efectivo (36%) que la ELI (26,2%) (figura 4.6.).

Si analizamos cada síndrome por separado, las tasas de activación con la HV fueron: en EMJ, 7/19 (36,8%); en EAI/EAJ, 11/20 (55%); en EGI-TCG, 7/22 (31,8%). Con la ELI, las frecuencia de aparición de una respuesta fotoparoxística fue la siguientes: en EMJ, 6/19 (31,6%); en EAI/EAJ 5/20 (25%); en EGI- TCG, 6/22 (27,3%).



**Figura 4.6. Frecuencia de activación de la actividad epileptiforme en función del método**

En 20 pacientes (38,5% de los estudios vídeo- EEG que presentaron AE) se registraron puntas focales frontales además de generalizadas; asimismo, en 19 pacientes (36,5%) se observó una asimetría de amplitud en la inspección visual (mayor al 30% entre ambos lados en un montaje referencial *average*) afectando a más del 75% de las descargas. En total 25 pacientes (48%) presentaban asimetrías ya que cumplían uno o ambos de los criterios mencionados.

En los nueve casos en los que el registro vídeo-EEG fue normal se revisaron EEG antiguos, confirmando la presencia de actividad epileptiforme generalizada. Esto permitió la inclusión de los pacientes en el estudio, pero la actividad epileptiforme de EEG antiguos no se analizó en relación a la evaluación cognitiva. Los nueve estudios vídeo-EEG normales eran de 24 h. Sólo uno de los nueve pacientes había presentado crisis en el último año. Cinco tenían una EGI-TCG, dos EMJ y dos EAI/EAJ que persistía en el adulto. Un paciente con EGI-TCG había abandonado el tratamiento tras cinco años sin crisis. Su mediana de duración de la epilepsia en años (18,5 [8-26,5]) no mostraba diferencias con respecto al grupo que sí tenía AE (17 [7,5-23,5],

p=0,699). Tres pacientes estaban tomando VPA, tres LEV, y dos estaban en biterapia con ambos fármacos. Las proporciones de pacientes en tratamiento con VPA o LEV no diferían significativamente con las de los pacientes cuyo vídeo-EEG sí tenía AE. En cuanto a las dosis, la mediana de LEV fue tres veces mayor en los pacientes con vídeo-EEG normal, pero la diferencia no alcanzaba diferencias significativas (tabla 4.13).

**Tabla 4.13. Frecuencia y dosis de FAES en pacientes con y sin actividad epileptiforme en el vídeo-EEG**

	Levetiracetam		Ácido Valproico	
	n/N (%)	Dosis Mediana (RIQ)	N (%)	Dosis Mediana (RIQ)
VEEG Con AE (52)	19/52 (36,5)	1000 [1000-2750]	25/52 (48,1)	1250 [850-1700]
VEEG Normal (9)	5/9 (55,6)	3000 [1125-3000]	5/9 (55,6)	1000 [850-1250]
p	0,281	0,374	0,679	0,416

#### 4.4.2. Activación con praxias

Durante el protocolo de ANP, se observó activación de las descargas en 22 pacientes (36%), con inducción de crisis en seis de ellos (9,8%): en tres mioclonías, en dos ausencias y en uno una crisis clónico-TCG.

De los 22 pacientes, el diagnóstico era de EMJ en ocho, EAI en ocho, EAJ en cuatro, y EGI-TCG en dos. Teniendo en cuenta la composición de la muestra de pacientes, las tasas de activación en cada síndrome fueron las siguientes: EMJ 42,1% (8 pacientes de 19); EAI/EAJ 60% (12 pacientes de 20); EGI-Sólo TCG 9% (2 pacientes de 22).

La tabla (anexo 7) muestra una descripción detallada de los casos con activación durante el protocolo ANP.

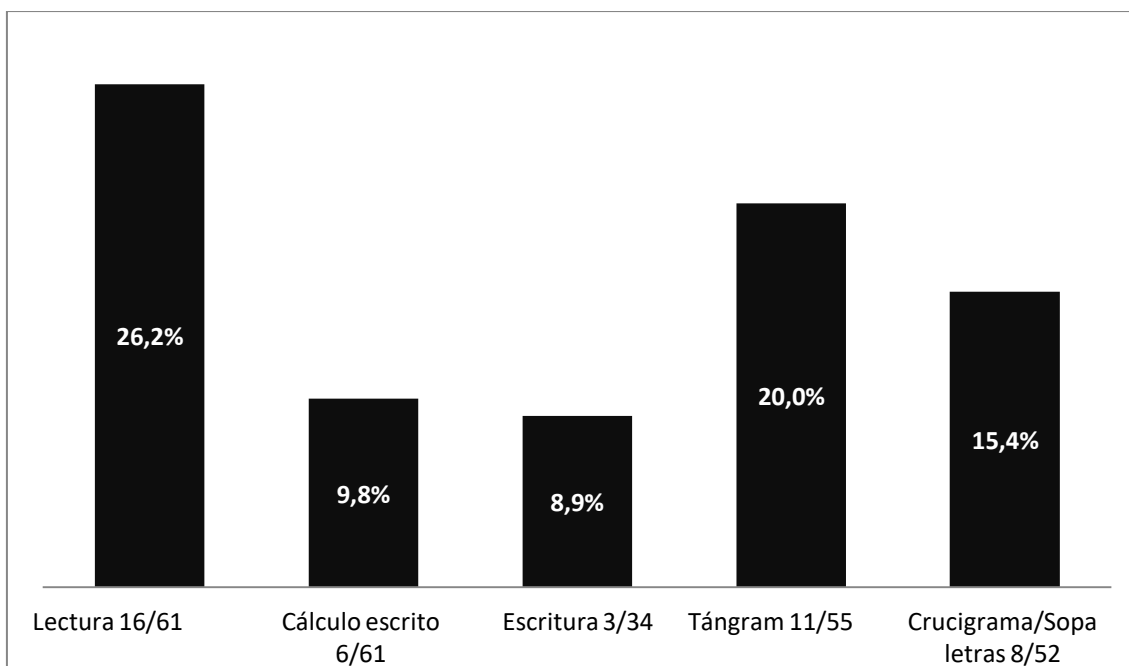
Trece de los 22 pacientes (59%) eran mujeres. La media de edad fue de 34,9 +/- 11 años, algo mayor que la del grupo que no mostraba activación durante el protocolo ANP (30,9 +/- 8,7, p 0,199). La edad de debut (12,5 [7,7-17]) era ligeramente inferior al resto del grupo (14 [12-17], p 0,130); y la

duración de la enfermedad (24 [10-34] años), superior a la del resto de pacientes (16 [8-23],  $p = 0,062$ ).

El 36,4% (8/ 22) de los pacientes con activación durante el protocolo cumplía el criterio de fármaco-resistencia, frente al 15,4 % (6/39) en el resto del pacientes ( $p = 0,061$ ). El porcentaje de enfermos en politerapia (54,5%, 12/22), era mayor que en pacientes sin activación (28,2%, 11/39), sin alcanzar tampoco significación estadística ( $p = 0,101$ ). Ni el porcentaje de toma de VPA, que era del 40,9% (9/22), ni la dosis (1250 [950-1950]) diferían de forma significativa con el resto de pacientes (53,8% -21/39- y 1000 [800-1550];  $p = 0,332$  y  $p = 0,533$ ).

Sólo tres de los pacientes con activación, los tres con EMJ, habían expresado una queja subjetiva en relación con la activación con praxias. Una cuarta paciente, que no mostró activación durante el protocolo ANP, también expresó quejas subjetivas que no se pudieron confirmar durante el estudio.

Dentro del protocolo ANP, la tarea que provocó activación en un mayor número de pacientes fue la lectura, seguida del tángram. El porcentaje de



**Figura 4.7. Activación EEG durante el protocolo ANP**

activación de cada tarea individual del protocolo ANP se ilustra en la figura 4.7., teniendo en cuenta el número de pacientes que había completado cada una de las tareas.

Si dividimos el protocolo ANP en tareas de “programación- acción” (tángram, cálculo escrito, escritura, crucigramas) y tareas de “pensamiento” (lectura y cálculo mental), las primeras produjeron una activación en 17 pacientes (27,9%), y un número similar (17) se activó con las segundas (concretamente 14 con lectura, dos con lectura y cálculo mental, y uno con cálculo mental). Doce pacientes presentaron ambos tipos de activación.

Dividiendo de un modo alternativo el protocolo ANP en tareas de lenguaje y preferentemente visuoespaciales, 16 pacientes (26%) habrían presentado activación con alguna de las primeras (lectura o lectura y escritura), mientras que 14 (22,9%) lo habrían hecho con alguna de las segundas (tángram, Torre de Londres). Ocho pacientes se activaban con ambos tipos de tarea.

Durante la evaluación cognitiva, el EEG registró descargas en diez de los 61 pacientes estudiados. En cuatro de ellos las descargas aparecieron durante varios test con componente visuoespacial; en tres sólo con el test Torre de Londres; en dos con la prueba de aritmética; y en uno durante la lista de palabras de Weschler. El test individual durante el cual se produjeron más descargas fue Torre de Londres.

En 11 pacientes (18,6%) se registró una activación durante el tecleo del móvil, tarea en la que tiene un papel el lenguaje, el movimiento fino de las manos al teclear y el estímulo luminoso de la pantalla. Ninguno había referido una queja subjetiva, si bien en una paciente se registraron mioclonías durante el tecleo que no fueron percibidas por ella. Estos casos se ilustran en la tabla del anexo 7 para comparar su perfil de activación con el resto de pacientes. Dos de los casos únicamente presentaron activación con el móvil; en dos se observó activación también con la ELI; en cuatro con praxias; y en tres con ELI y praxias.

#### 4.4.3. Influencia de factores relacionados con la actividad epileptiforme en el rendimiento cognitivo

En primer lugar se analizó el efecto de la AE en el rendimiento cognitivo a lo largo del registro vídeo-EEG. Los pacientes que tenían descargas en vigilia basal, sin precisar la realización de ningún método de activación (n=25), no presentaron peores resultados en la evaluación cognitiva que el resto de pacientes. Tampoco la activación de las descargas con los tres métodos de activación (HV, ELI y ANP) (n=10) condicionó una

**Tabla 4.14. Resultados del estudio cognitivo en pacientes con y sin activación durante el protocolo ANP**

Test	Grupo con activación	Grupo sin activación	P
CI total	99 [90-109]	98 [87-107]	,778
CI verbal	103 [92-111]	97 [88-109]	,481
CI manipulativo	97 [91-104,5]	100 [87-108]	,787
Span Visual inverso Total	9 [8-11]	7 [6-9]	,028
Clave de números	9 [7,75-10]	9 [7-11]	,580
Figura de Rey: copia	9,5 [8-11,25]	11 [9-12]	,298
Figura de Rey: Tiempo	10 [9-11]	10 [8-12]	,856
Stroop P	8 [6-11]	10 [6-11]	,925
Stroop C	7 [9-12]	7,5 [9-11,25]	,689
Stroop PC	9,5 [6-11]	10 [7-13]	,233
5 points test: dibujos 1'	13,5 [7,5-55]	24 [10-33]	,641
5 points test: dibujos 1' y 2'	14,5 [4-25-57,25]	25 [11-54]	,461
5 points test: Estrategia	17 [12,5-32,5]	18 [10-29]	,928
Índice 5 points test	0,58 [0,42-0,81]	0,60 [0,36-0,88]	,816
TOL-tiempo de latencia	10 [9-11,5]	11 [10-12,8]	,562
TOL-ejercicios correctos	10 [8-11,5]	10 [8-13]	,615
TOL-exceso de movimientos	9 [6-10,25]	9 [7-11]	,075
TOL-tiempo de ejecución	9 [7-10]	11 [9-12]	,010
TOL-tiempo de resolución	9 [7,5-11,5]	10 [9-12]	,185
Semejanzas	11 [9-12,5]	11 [9-12]	,913
Aritmética	10,5 [8,5-13]	10 [7-13]	,597
Información	10 [8-12,5]	9 [8-11]	,595
Matrices	9 [7-11]	9 [7-11]	,970
Benton	10 [8-12]	10,5 [8-12]	,720
Dex	18 [45-29,5]	16 [10-27]	,243

tendencia a presentar peores resultados frente a los pacientes con vídeo-EEG normal ó descargas sólo durante el sueño (n= 23), ni frente a aquellos en situación intermedia (n= 28). La AE durante el sueño tampoco condicionó ninguna tendencia a la inferioridad en los resultados.

Posteriormente se analizó el grupo de pacientes con activación durante protocolo ANP (n=22)(tabla 4.14.)

No se encontraron diferencias significativas en los test neuropsicológicos en función de la activación o no activación con las tareas de “programación-acción”, ni tampoco en función de la activación con el protocolo ANP en general, con una única excepción. En el Span visuoespacial inverso los pacientes con activación durante el protocolo ANP (aunque no durante el test) presentaron una mejor puntuación con una diferencia estadísticamente significativa.

Sin embargo, dado que en la evaluación cognitiva se había observado una mayor activación con los test visuoespaciales, se analizaron todas las puntuaciones de éstos. Se observó que en el test Torre de Londres, el grupo de pacientes con activación con praxias presentaba un tiempo de ejecución de la prueba significativamente mayor que el resto ( $p=0,010$ ), si bien el número de ejercicios correctos no era menor ni cometían un mayor exceso de movimientos (tabla 4.16).

La diferencia de medianas era mayor cuando la comparación se restringía a aquellos casos con activación exclusivamente durante tareas visuoespaciales (8,5 [6,5-10] frente a 10,5 [9-12],  $p=0,006$ ).

Teniendo en cuenta que la presencia de descargas durante un test, puede influir en su ejecución, se realizó un análisis excluyendo a los pacientes que habían tenido descargas durante el propio test de la Torre de Londres (n=6). Este análisis mostró que se perdía la diferencia comentada previamente. La n (22 menos 6) quedaba reducida a 16, y la diferencia de medianas, 9 [7-10] frente a 11 [9-12], obtenía una  $p=0,108$ . Tampoco aquellos con activación en ANP preferentemente visuoespacial, pero que no mostraron actividad

epileptiforme durante Torre de Londres, obtenían un resultado significativamente inferior ( $p=0,085$ ).

Por otro lado, analizando el grupo de pacientes que tuvieron descargas de AE generalizada durante el test Torre de Londres ( $n=6$ ) y comparándolos con el resto ( $n=55$ ), se observaba que en los primeros el tiempo de ejecución total fue mayor, hicieron un mayor número de movimientos innecesarios y un mayor número de ejercicios que ocuparon más de un minuto, con diferencias estadísticamente significativas (tabla 4.15.). No existía ninguna diferencia clínica relevante entre ambos grupos.

**Tabla 4.15. Resultados del test y variables clínicas en función de la presencia de actividad epileptiforme durante Torre de Londres**

	Con actividad epileptiforme		Sin actividad epileptiforme		P
TOL total correctos	8,5	[6- 10,8]	10	[8- 13]	,170
TOL movimientos	6,5	[5,8- 8,3]	9,5	[7,8- 11]	,044
TOL t de latencia (s)	10	[8,3- 12]	11	[10- 12]	,335
TOL t de ejecución (s)	8	[4,3- 8,3]	10	[9- 12]	,005
TOL t de resolución (s)	7,5	[3,5- 11,8]	10	[9- 12]	,165
TOL ejercicios lentos	1	[0,7- 2,5]	0	[0- 1]	,015
Edad	31	[18,8- 42]	32	[25- 38]	,743
Escolaridad	13,5	[11,3- 15,3]	14	[12- 16]	,337
Edad de debut	12,5	[6,5- 15]	13	[11- 17]	,472
Duración	21	[4- 31]	18	[8- 25]	,865
VPA (mg/día)	1000	[750- 2000]	1200	[850- 1550]	,955
LEV (mg/día)	3000	[3000- 3000]	1250	[1000- 3000]	,242

#### 4.4.4 Síntomas psiquiátricos en el grupo con activación por praxias

En el estudio de ansiedad realizado mediante los test ISRA y STAI, el grupo de pacientes con IP ( $n=22$ ) presentó puntuaciones medianas más elevadas de forma casi constante (tabla 4.16). Las diferencias mostraron una tendencia estadística en las puntuaciones ISRA Total, ISRA motor-conductual e ISRA F3 (ansiedad en situaciones de relación interpersonal).

Los resultados de impulsividad fueron ligeramente más altos en los pacientes con activación por praxias, con diferencias poco significativas. Los síntomas depresivos fueron prácticamente similares entre ambos grupos.

**Tabla 4.16. Resultados del estudio de síntomas psiquiátricos en pacientes con y sin activación durante el protocolo ANP**

Test	Grupo sin IP	Grupo con IP	p
Barratt T	39 [28-53]	43 [33-56]	,495
Barratt- cognitivo	12 [10-17]	14,5 [12-17,5]	,273
Barratt- motor	12 [8-17]	12 [8-16,5]	,840
Barratt- impulsividad no planeada	14 [10-18]	18, [9-22]	,240
STAI-Estado	14 [8,5-21,5]	12 [7-23]	,785
ISRA Total	16 [11-30]	28 [15-38]	,063
ISRA C	7 [3-11]	10 [5,5-16,5]	,175
ISRA F	4 [2-7,75]	7 [2,5-11,5]	,189
ISRA M	6 [3-9]	8[5,5-11,5]	,069
F1 ISRA	11 [7,5-13]	13 [7,5-16,5]	,355
F2 ISRA	2 [1,25-3]	3,5 [2-4,75]	,091
F3 ISRA	2,5 [1-6]	3 [1-7]	,834
F4 ISRA	1,5 [0-3]	2 [1-3]	,584
BECK	5 [1-9]	4 [0-9]	,939
NDDI	9 [8-12,5]	11 [9-13]	,215

## **4.5. Comorbilidad psiquiátrica y rasgos de impulsividad**

### **4.5.1. Descripción general: antecedentes personales psiquiátricos**

Doce de los 61 pacientes (19,7%) tenían algún antecedente de depresión y/o ansiedad que había precisado tratamiento farmacológico. El antecedente de depresión fue referido de forma más frecuente (nueve de estos 12 pacientes, 14,7% del total) que el de ansiedad (siete de estos 12 pacientes, 11,5% del total)

Dos de estos pacientes habían tenido un intento autolítico. En uno de los casos tuvo una relación temporal directa con el inicio de tratamiento antiepiléptico con LEV, que fue retirado de inmediato.

No hubo pacientes con otros diagnósticos psiquiátricos.

Tres pacientes estaban tomando en el momento del estudio un inhibidor de la recaptación de serotonina (escitalopram) y uno un antidepresivo dual (recaptación de serotonina y noradrenalina, venlafaxina).

### **4.5.2. Estudio de la ansiedad**

La evaluación de la ansiedad a través del cuestionario ISRA mostró en los pacientes niveles más elevados de ansiedad que en el grupo control. Esto fue así tanto en la puntuación global, como en las puntuaciones de ansiedad

con expresión cognitiva, fisiológica y conductual-motora (ISRA C, F y M), aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística (tabla 4.17).

**Tabla 4.17. Puntuaciones en los test de ansiedad en pacientes y controles**

	Pacientes		Controles		p
ISRA T	19	(8,5- 25,5)	17,5	(13- 34)	,338
ISRA C	8,0	(3- 14,5)	7	(4- 12,5)	,552
ISRA F	4,0	(2- 9,5)	3	(1- 8,5)	,289
ISRA M	6	(4- 9,5)	5	(3- 8,5)	,200
F1	11	(7,5- 14)	9	(7- 13,75)	,212
F2	3	(2- 4)	2	(1- 3)	,116
F3	2,5	(1- 6,75)	2,5	(1- 5,75)	,789
F4	2	(0,25- 3)	1	(0,25- 1,75)	,161
STAIE	13,5	(8- 22,25)	12	(8,5- 15)	,372

En cuanto a la ansiedad situacional, evaluada en la segunda parte del test ISRA, los pacientes obtuvieron una

mediana similar a los controles en el índice de ansiedad ante estímulos de carácter fóbico (F3), mientras que la mediana fue superior en ansiedad ante situaciones de evaluación (F1), situaciones interpersonales (F2), y de la vida cotidiana (F4), sin alcanzar tampoco estas diferencias significación estadística.

El estado de ansiedad (STAI-E) durante la evaluación presentó una mediana mayor en los pacientes que en los controles, sin resultar estadísticamente significativa la diferencia.

En cuanto a los distintos síndromes, el grupo con EAI/EAJ presentaba mayores niveles de ansiedad de forma prácticamente constante (tabla 4.18).

De esta manera, al comparar cada grupo de pacientes frente a los controles, los pacientes con EAI/EAJ obtenían puntuaciones superiores con significación estadística en los índices de ansiedad situacional F1, F2 y F4, y con una tendencia a la significación en la puntuación global de ansiedad ISRA T, en la expresión cognitiva de la ansiedad (ISRA C) y en su expresión motora-conductual (ISRA M). Sin embargo, los pacientes con EMJ y con EGI-Sólo TCG presentaban niveles de ansiedad parecidos a los de los controles (tabla 4.18).

**Tabla 4.18. Puntuaciones en los test de de ansiedad en función del síndrome**

Test	EMJ	EAI/EAJ	EGI-TCG	P <sup>1</sup>	P <sup>2</sup>	P <sup>3</sup>
ISRA T	16 [11,3- 30,8]	29 [14,5- 41]	17 [12,5- 29,5]	,679	,065	,989
ISRA C	6 [2,3- 10,8]	13,5 [4,5- 21]	8 [3- 13]	,389	,064	,744
ISRA F	6 [3,3- 9,8]	5,5 [2,75- 13]	3 [1- 6]	,135	,113	,652
ISRA M	7,5 [2,5- 8,8]	7 [4,75- 11,5]	6 [3- 9]	,469	,084	,549
F1	11 [6- 17]	14 [10- 18]	11 [7- 13]	,581	,024	,877
F2	2 [2- 4]	3,5 [2- 4,25]	3 [1- 3]	,451	,032	,403
F3	1 [1- 6]	5 [1- 7,25]	2 [0- 5]	,622	,275	,966
F4	1 [0- 3]	2 [1- 4]	2 [0- 2]	,861	,019	,293
STAIE	8 [6,3- 18,3]	13 [8,8- 18,5]	16 [9- 23]	,452	,428	,136

P1 EMJ frente a controles; p2 EAI/EAJ frente a controles; p3 EGI-TCG frente a controles

#### 4.5.3. Relación entre ansiedad y rendimiento cognitivo

El análisis de la relación entre los niveles de ansiedad y el rendimiento en los test cognitivos mostró únicamente correlaciones débiles negativas (a

mayor nivel de ansiedad, peor rendimiento en los test cognitivos) entre la puntuación obtenida en el CI-V y el nivel de ansiedad fisiológica ISRA F ( $r = -0,322$ ,  $p = 0,023$ ); y entre la puntuación en Información y la ansiedad conductual-motora ISRA M ( $r = -0,293$ ,  $p = 0,035$ ), que un posterior análisis de regresión lineal no fueron significativas ( $p = 0,123$  en el caso de CI-V en una regresión multivariada con la edad de inicio e ISRA-F;  $p = 0,421$  en una regresión lineal simple en el caso de Información e ISRA-M).

La correlación entre ansiedad y rendimiento cognitivo se estudió también dentro del grupo con EAI/EAJ, en el que los niveles de ansiedad eran mayores. En este grupo se encontraron varias correlaciones estadísticamente significativas de grado moderado, que también en todos los casos fueron negativas:

- Entre la puntuación en coordinación visuomotora (Codificación) y el estado de ansiedad (STAI- E), con  $r = -0,717$
- Entre la velocidad de procesamiento visual con inhibición de estímulos de interferencia (Stroop PC) y la ansiedad ante situaciones de evaluación (ISRA-F1) con  $r = -0,531$ , o ante situaciones interpersonales (ISRA-F2) con  $r = -0,565$
- Entre la capacidad de estrategia y producción gráfica (Índice de Five Points) y la ansiedad ante estímulos de carácter fóbico (ISRA-F3), con  $r = -0,511$
- Entre la orientación visuoespacial (Benton) y la ansiedad motora-conductual (ISRA M) con  $r = -0,503$ , o el estado de ansiedad (STAI- E), con  $r = -0,620$ .

También la puntuación obtenida en el cálculo del CI mostraba correlaciones negativas moderadas (mayores índices de ansiedad, menor puntuación en el CI) estadísticamente significativas con los índices de ansiedad. Tanto el resultado en el CI-T como en CI-M y CI-V se correlacionaron con el nivel de ansiedad motora-conductual (ISRA M), con  $r = -0,684$ ,  $r = -0,509$  y  $r = -0,588$  respectivamente. Además, el CI-T y CI-M se correlacionaron con el estado de ansiedad (STAI E), con  $r = -0,650$  y  $r = -0,625$

respectivamente; por último, el CI-V lo hizo con la ansiedad ante situaciones interpersonales (ISRA-F2) con  $r=-0,594$  (anexo 8).

#### 4.5.4. Evaluación de la depresión

La frecuencia de depresión mayor, definida como una puntuación superior a 13 en el cuestionario NDDI-E, fue del 16,9% (10 de 59 pacientes, ya que en este caso dos pacientes no entregaron el cuestionario). De estos 10 pacientes, cuatro tenían una EMJ, cuatro EAI/EAJ y dos EGI-TCG. Ninguno de los controles puntuaba más de 13, y la diferencia de proporciones con la prueba de Chi cuadrado mostraba una  $p = 0,061$ .

Además, cuatro de los pacientes habían tenido en el pasado un síndrome depresivo que habían superado en el momento del estudio, obteniendo todos ellos una puntuación en el NDDI-E inferior a 14.

Por tanto, en total el 23,73% (14 de 59) de los pacientes con EGI tenían en la actualidad o habían tenido en el pasado una depresión mayor (prevalencia a lo largo de la vida).

Tomando como parámetros los rangos de gravedad de síntomas depresivos del test Beck, de estos 10 pacientes uno sufría una depresión grave, cinco tenían depresión leve, y cuatro no tenían depresión.

**Tabla 4.19. Puntuaciones de los test de depresión (Beck) e impulsividad (Barratt)**

Test	Controles	Pacientes (grupo global)	JME	Ausencias	EGI-TCG
Beck	3,5 [2-6,7]	4,5 (1-9) $p= 0,975$	2 (0-7) $p=0,297$	7 (0-10,5) $p= 0,835$	5,5 (1,25-9,7) $p= 0,438$
Barratt Total	38 [33-43]	40 [32-53] ,435	36,5 [23-48] ,763	42 [33,5-60] ,260	42,5 [32,5-51,5] ,314
Impulsividad cognitiva	13 [11-16]	13 [10-17] ,628	13,5 [9,3-17,8] 0,715	15 [12,5-20] 0,148	12 [10-16,3] ,675
Impulsividad motora	11 [9-15]	12 [8-17] ,867	9 [6-13,5] 0,273	13 [10-19,5] 0,327	12,5 [8,817] ,628
Impulsividad no planeada	14 [12-15]	15 [10-20] ,275	12,5 [6-21,3] 0,524	16 [9,5-21] 0,195	16 [11,7-18,3] ,070

Se muestran las  $p$  de las comparaciones frente a controles con U de Mann Whitney. La comparación Kruskal Wallis entre síndromes obtuvo los siguientes valores  $p$ : Beck 0,300; Barratt T 0,416; Barratt C 0,329; Barratt M 0,196; y Barratt INP 0,305.

La mediana de la puntuación Beck era superior en el grupo de pacientes, pero la diferencia no era estadísticamente significativa (tabla 4.19.), como tampoco lo era entre los subgrupos.

En cuanto a la relación con el rendimiento cognitivo, no se encontraron correlaciones significativas entre la gravedad de los síntomas depresivos medidos con el test Beck y los resultados de los test cognitivos.

#### 4.5.5. Estudio de la impulsividad

La impulsividad y sus distintos rasgos, evaluados por el cuestionario autoaplicado Barratt, mostraron puntuaciones ligeramente más elevadas en el grupo global de pacientes que en el grupo control, sin que las diferencias mostraran significación estadística.

Las puntuaciones fueron más elevadas en el subgrupo de ausencias, como se observa en la tabla 4.19, mientras que en los pacientes con EMJ fueron más bajas, atribuyéndose los pacientes puntuaciones menores que los controles.

#### 4.5.6. Relación entre impulsividad y rendimiento cognitivo

Todas las correlaciones entre impulsividad y rendimiento cognitivo fueron negativas (mayor impulsividad, peores resultados en los test), pero en su mayoría de grado débil, aunque varias obtenían  $p < 0,05$  (anexo 8).

Alcanzó significación estadística y grado moderado la correlación entre la puntuación de impulsividad global (Barrat T) y la coordinación visuomotora en el test Codificación ( $r = 0,404$ ), y entre la puntuación de impulsividad no planificada (Barratt INP) con el mismo test ( $r = -0,450$ ). Un posterior análisis multivariado de regresión confirmaba una relación lineal significativa del resultado en Codificación con la impulsividad medida con el test Barrat T ( $B = -0,066$ ,  $\beta = -0,433$ ,  $p = 0,001$ ) y con la toma de VPA ( $B = -2,048$ ,  $\beta = -0,408$ ,  $p = 0,001$ ), que juntos explicaban un 36,1% de la varianza de la puntuación.

También las puntuaciones del CI mostraron relación con la impulsividad a nivel global, cognitiva y no planificada: se encontraron correlaciones significativas negativas débiles con el CI-T (Barrat T  $r = -0,341$ ; Barratt C  $r = -0,296$ ; Barratt INP  $r = -0,335$ ) y con el CI-M (Barrat T  $r = -0,380$ ; Barratt C  $r = -0,306$ ; y Barratt INP  $r = -0,455$ ).

En el análisis de regresión múltiple ajustado por las variables clínicas, en el caso del CI-T la puntuación Barratt T ( $B = -0,204$ ,  $\beta = -0,273$ ,  $p = 0,036$ ), junto a la edad de inicio ( $B = 0,749$ ,  $\beta = 0,343$ ,  $p = 0,009$ ), explicaba un 17,6% de la varianza. De forma independiente en una regresión lineal simple, la impulsividad explicaba un 9,2% de la varianza del CI-T ( $p = 0,027$ ).

En cuanto al CI-M, en el modelo de regresión resultaron significativa tanto la Impulsividad con Barrat T ( $B = -0,243$ ,  $\beta = -0,345$ ,  $p = 0,004$ ), como la toma de VPA ( $B = -7,317$ ;  $\beta = -0,311$   $p = 0,009$ ); y la edad de inicio ( $B = 0,592$ ;  $\beta = 0,305$ ;  $p = 0,001$ ), explicando juntas un 30,8% de la varianza del CI-M ( $p = 0,000$ ). De forma independiente en una regresión lineal simple, la impulsividad explicaba un 15,9% del CI-M ( $p = 0,003$ ).

Las correlaciones entre impulsividad y resultados en test cognitivos se estudiaron dentro del subgrupo de ausencias, obteniéndose coeficientes negativos en todas las correlaciones, que en este caso fueron de mayor fuerza (grado moderado), con significación estadística en Codificación, CI-T y CI-M (tabla 4.20).

**Tabla 4.20. Correlaciones entre impulsividad y resultados cognitivos en el grupo de pacientes con EA/EAJ**

	Impulsividad Total		Cognitiva		Motora		No planeada	
	r	P	R	P	R	p	r	p
Codificación	-0,67	0,03	-0,64	0,005	-0,52	0,033	-0,63	0,007
CI T	-0,512	0,043	-0,472	0,065	-0,22	0,41	-0,53	0,037
CI M	-0,5	0,039	-0,448	0,072	-0,23	0,375	-0,62	0,008

Se reseña el coeficiente Rho de Spearman o r, y la p de cada correlación

# 5. Discusión



A continuación se discuten los resultados más relevantes del presente trabajo sobre la cognición en pacientes con EGI, en el cual se analiza la influencia de distintos rasgos de la epilepsia, el tipo de síndrome, las características del EEG y la comorbilidad psiquiátrica de los pacientes.

El estudio realizado es uno de los primeros que evalúa desde el punto de vista cognitivo y con vídeo-EEG simultáneo a un grupo heterogéneo de pacientes con EGI, y el primero en población hispanohablante según lo publicado en la literatura.

### **5.1 Características de la muestra de pacientes**

La muestra del estudio se compuso de 61 pacientes con EGI y un grupo control de 21 sujetos sanos, de similar edad y escolaridad que los casos, a los que se realizó la misma evaluación cognitiva y neuropsiquiátrica. Los pacientes se dividieron en 3 grupos en función del síndrome. Dado que nuestro estudio no tenía como objetivo reflejar la epidemiología de la EGI, los tres grupos fueron de tamaños homogéneos para facilitar las comparaciones entre síndromes. Sin embargo, no reflejaron la distinta prevalencia de cada uno de ellos.

En series de pacientes adultos con epilepsia, la EMJ es el síndrome más frecuente, constituyendo el 5-10% de todas las epilepsias, y mostrando una incidencia poblacional de 1 por cada 100.000 habitantes (Jallon & Latour, 2005). Aunque esta incidencia poblacional se ve superada por la de la EGI-TCG (1,8/100.000) (Jallon & Latour, 2005), en series clínicas la proporción de pacientes con EGI-TCG es menor, describiéndose incluso un paciente con este síndrome por cada tres pacientes con EMJ (Genton and Wolf, 2005). Esto se puede explicar por el curso en general más benigno de la EGI-TCG, ya que los pacientes cuyas crisis se controlan con facilidad permanecen menos en las unidades especializadas y por tanto no se reflejan en los estudios.

En cuanto a la EAI, se trata de un síndrome frecuente en la infancia (12-15% de las epilepsias infantiles), pero su tasa de remisión (50-65%) hace que

en la literatura se considere un síndrome excepcional en el adulto. Sin embargo, la investigación clínica al respecto no es extensa, y la superposición con el síndrome de EAJ dificulta encontrar cifras exactas de frecuencia. Respecto a la EAJ, se ha estimado que constituye entre el 0,2-2,4% de las epilepsias del adulto, aunque algunos autores consideran que probablemente esté infradiagnosticada (Jallon & Latour, 2005). En nuestro estudio, dado que la muestra fue seleccionada de una unidad especializada perteneciente a un hospital terciario, que atiende anualmente a casi 4.700 pacientes con epilepsia, no resultó excepcional encontrar casos de epilepsia de ausencias en el adulto.

La duración de la epilepsia de los pacientes de nuestro estudio fue de 18 [8-25] años. Este rango intercuartílico indica que sólo una pequeña proporción de los pacientes tenía una epilepsia de reciente diagnóstico: únicamente en un 25% la duración era inferior a 8 años. Esto se debe a que la edad mínima de inclusión en el estudio fue de 18 años, mientras que estas epilepsias se inician generalmente en la adolescencia (en nuestra muestra la edad media de debut fue de 13 [11-17]). Por otro lado, el amplio rango (1-49) y variada distribución (RIQ [8-25]) de la duración de la epilepsia en nuestros pacientes nos permitió estudiar la asociación de esta variable con la evaluación cognitiva, uno de los objetivos de nuestro estudio.

En cuanto a la farmacoresistencia, la tasa en nuestro grupo de pacientes fue del 22,9%, mayor a la que muestra la literatura (15%) (Faught, 2004). Entre los distintos síndromes, encontramos una mayor frecuencia de farmacoresistencia en la EMJ (36,8%), seguido de la EAI/EAJ (25%) y por último en la EGI-TCG (9,1%). En trabajos previos, este orden entre síndromes se mantiene, pero con cifras de farmacoresistencia en general inferiores con respecto a nuestra muestra. En la EMJ, la tasa se ha estimado en torno a un 10-20% (Gelisse et al., 2001) (Genton & Gelisse, 2001). En el caso de ausencias en adultos, las publicaciones son escasas, pero han señalado tasas del 18% (Wolf, 1984). En la EGI-TCG tampoco se ha analizado extensamente este aspecto, pero se pueden encontrar datos al respecto en el trabajo de Nicolson et al. (2004). En éste, un 22% de los pacientes con EGI-TCG no lograba permanecer un año libre de crisis. Sin embargo, no emplean exactamente el mismo criterio de farmacoresistencia (Kwan, 2009).

Las razones de que estas cifras sean más elevadas en nuestros pacientes pueden provenir, por una parte, de la disponibilidad de monitorización de vídeo-EEG prolongada, que favorece la detección de ausencias no percibidas por los pacientes, disminuyendo los casos de “falsa libertad de crisis”; y por otra, del hecho de que continuar con crisis puede haber favorecido la aceptación de los pacientes para participar en el estudio.

Adicionalmente, para analizar el curso evolutivo de la epilepsia, se consideró de interés la valoración de otros parámetros como el número de fármacos utilizados con anterioridad o la dosis de VPA. Estas variables complementan la información dada por la farmacorresistencia, que por definición deja de cumplirse cuando un paciente está un año libre de crisis, sin tener en cuenta si para ello ha precisado politerapia a altas dosis o si hubo una gran dificultad previa para controlar las crisis.

De este modo, en nuestra muestra los pacientes con EMJ presentaron la mayor tasa de farmacorresistencia (36,8%). Sin embargo, los pacientes con EAI/EAJ habían tomado un mayor número de fármacos, con una mediana de 3,5 [2-5] frente a 2 [1-4] en EMJ y 1 [1-3] en EGI-TCG, ( $p=0,001$ ). Asimismo, este grupo precisaba también una dosis más elevada de VPA para controlar las crisis, con una mediana de 1550 mg/día [1287-2000], frente a 950 [600-1150] en EMJ y 1000 [850-1300] en EGI-TCG ( $p=0,015$ ). Estos detalles sugieren que las EGI de ausencias, cuando persisten en la vida adulta, son también epilepsias de difícil control, observación que coincide con lo señalado por algunos autores (Michelucci et al., 1996).

## **5.2. Resultados del estudio cognitivo**

### **5.2.1. Perfil neuropsicológico de los pacientes con EGI**

En el presente trabajo se estudió desde el punto de vista cognitivo a un grupo de 61 pacientes con EGI, mediante una evaluación completa que incluyó atención; funciones ejecutivas; memoria episódica; lenguaje; capacidad visuoespacial y visuoperceptiva; y capacidades cognitivas globales (CI). Los resultados se compararon con los de un grupo control de 21 sujetos con similar distribución de sexo, edad y escolaridad.

El estudio encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (siendo los resultados de los pacientes inferiores), que fueron de mayor magnitud en varias funciones ejecutivas y en el nivel de conocimiento adquirido; y diferencias con tendencia a la significación y de magnitud intermedia en otras funciones ejecutivas y en la capacidad de orientación visuoespacial.

Además, observamos que en otras funciones los resultados de los pacientes eran inferiores, pero con diferencias de pequeña magnitud que no llegaban a mostrar una tendencia a la significación. Esto era así en los test de atención, planificación y resolución de problemas; nominación; uno de los índices de memoria visual (reconocimiento) y uno de los de función visuoperceptiva.

Sin embargo, también se encontraron puntuaciones prácticamente similares en ambos grupos en el resto de los índices de memoria y en el segundo test de función visuoperceptiva que fue realizado.

En las capacidades cognitivas globales, ambos grupos obtuvieron una puntuación en rango medio, aunque fue superior en los controles, con diferencias significativas frente a los pacientes de mayor magnitud en la puntuación total y en el CI-M, respecto al CI-V.

El metanálisis publicado por Loughman et al. (2014) analizó varios estudios cognitivos en EGI de diversos tipos (tabla 5.1). Nuestros hallazgos son congruentes con este metanálisis al encontrar una magnitud de las diferencias mayor (efecto “grande”) en velocidad de procesamiento, inteligencia fluida (CI-M) y capacidad cognitiva global (CI-T); “grande o mediana” en las distintas funciones ejecutivas incluyendo memoria de trabajo; y un tamaño del efecto “pequeño” en capacidades visuoespaciales. En la memoria episódica describen un efecto “mediano-pequeño”, que en nuestro caso fue aún menor.

**Tabla 5.1. Resultados del metanálisis de estudios cognitivos en EGI, por Loughman et al 2015 (modificado)**

Área cognitiva	N de trabajos analizados	Proporción de estudios con diferencias	Tamaño del efecto
Memoria episódica	16	38%	0,42 (0,20–0,63) "pequeño-mediano"
Velocidad de procesamiento	19	84%	0,88 (0,66-1,10) "grande"
Memoria de trabajo	18	61%	0,69 (0,48-0,90) "mediano-grande"
Visuoespacial	4	50%	0,28 (0,17-0,72) "pequeño"
Funciones ejecutivas <sup>1</sup>	19	>50%	0,72 (0,51-0,94) "mediano-grande"
Capacidad cognitiva global <sup>2</sup>	8	38%	0,64 (0,34-0,94) "mediano-grande"
Inteligencia cristalizada <sup>3</sup>	12	50%	0,61 (0,46-0,75) "mediano"
Inteligencia fluida <sup>4</sup>	15	40%	0,72 (0,46-0,97) "grande"

<sup>1</sup> aclaran que se refiere a "inhibición, estrategia, flexibilidad cognitiva"; <sup>2</sup> "CI total o equivalentes"; <sup>3</sup> corresponde a CI verbal; <sup>4</sup> corresponde a CI manipulativo

En cuanto a las publicaciones individuales, existen dos trabajos recientes que estudiaron una muestra de pacientes con EGI y sus distintos síndromes (Chowdhury et al., 2014)(Loughman et al., 2016). Estos autores encuentran diferencias significativas, al igual que nuestro estudio, en funciones ejecutivas, conocimiento adquirido, y capacidades cognitivas globales. Ninguno de los dos evalúa función visuoperceptiva o visuoespacial. Por otro lado, uno de ellos (Loughman) encuentra diferencias en la memoria episódica, que son de mayor magnitud que en el resto de funciones que evalúa.

Los hallazgos en cada una de estas funciones cognitivas se discuten en los siguientes apartados.

### 5.2.2 Magnitud y relevancia de las diferencias frente a controles

La magnitud de las diferencias medida mediante la  $d$  de Cohen fue útil en nuestro estudio para comparar los resultados de los pacientes en las distintas áreas cognitivas. Sin embargo, la división en “efecto grande, mediano o pequeño” es arbitraria, dado que la relevancia de las diferencias depende del contexto.

Por ello, en nuestro estudio, para ilustrar con mayor claridad el significado de las diferencias obtenidas, se describió la proporción de pacientes con resultados alterados en diferentes test. Se consideraron alterados los resultados cuando la diferencia estaba por debajo de 1.5 DE respecto a la media del grupo control, rango habitualmente considerado “límite o patológico” en neuropsicología. Tomando el ejemplo de uno de los test con diferencias de mayor magnitud entre pacientes y controles (Información,  $d=0,899$ ), un 37% de los pacientes presentaba un resultado alterado, frente a un 9,5% de los controles. En el ejemplo de uno de los test que obtenía diferencias significativas pero de menor magnitud (Semejanzas, magnitud “mediana”,  $d=0,518$ ), quedaron por debajo de 1,5 DE el 15% de los pacientes y el 9,5% de los controles.

Dada la distribución normal de los resultados de la mayoría de los test empleados (tabla 4.5.), incluidos Semejanzas e Información, estas proporciones se pueden extrapolar al resto del grupo: en aquellas funciones en las que se encontraron diferencias consideradas de magnitud “grande”, aproximadamente un tercio de los pacientes muestran afectación en dicha función. En aquellas funciones con diferencias de magnitud “mediana”, la proporción de pacientes con un resultado alterado se encuentra entre el 15% y 30%.

Esta estimación muestra que las alteraciones de funciones cognitivas encontradas en nuestro trabajo y la literatura previa, aun siendo características, no forman parte de forma constante en el cuadro clínico. Por tanto, hay que destacar la importancia de individualizar y conocer qué características de los pacientes hacen más probable una afectación cognitiva. La identificación de estos “pacientes de riesgo” puede ayudar en la práctica clínica a atender a las

dificultades que puedan referir en los estudios o en el ámbito laboral, a planificar evaluaciones neuropsicológicas adecuadas o a intervenir sobre aquellos factores modificables.

Otro aspecto de interés en cuanto a la relevancia de las alteraciones cognitivas en la EGI es la percepción subjetiva de los pacientes.

En nuestro estudio, a pesar de haber obtenido resultados inferiores en la evaluación cognitiva, los pacientes no identificaron una repercusión significativa en su vida cotidiana, por lo que refleja el autocuestionario DEX, en el que obtuvieron puntuaciones medias sin diferencias con el grupo control.

Una posible explicación a este hallazgo sería una falta de reconocimiento (“insight”) del problema. En este sentido, varios estudios realizados en pacientes con síndromes frontales fuera del ámbito de la epilepsia emplean el cuestionario DEX mediante autoevaluación, pero además, hacen una segunda evaluación por parte de los familiares. Las puntuaciones que éstos otorgan suelen ser mayores que las de los pacientes, apoyando la teoría de una falta de reconocimiento (Burgess, Alderman, Evans, Emslie, & Wilson, 1998). La autoevaluación de los síntomas por parte de los pacientes llevada a cabo en nuestro trabajo podría haber supuesto una reducción de la sensibilidad del test. Sin embargo, en el único estudio encontrado que emplea una auto y heteroevaluación del test DEX en pacientes con EGI, en concreto con EMJ (Iqbal et al., 2015), las puntuaciones en la autoevaluación por parte de los pacientes fueron mayores que las reflejadas por sus familiares (26,1 en autoevaluación frente a 18,1 evaluado por un familiar), sugiriendo que en este contexto el test autoaplicado tiene una sensibilidad adecuada.

### 5.2.3. Análisis de las distintas funciones cognitivas

#### 5.2.3.1. Funciones ejecutivas

En nuestro trabajo, la mayor parte de funciones ejecutivas evaluadas mostraron resultados significativamente inferiores en los pacientes, con una magnitud de las diferencias “grande” o “mediana”. En el primer grupo, con

diferencias grandes, ( $d > 0,8$ ) estuvieron la velocidad de procesamiento (Stroop P) y el razonamiento visuoespacial abstracto (matrices); y en el segundo grupo ( $d = 0,5-0,8$ ) la coordinación visuomotora (Codificación), la memoria de trabajo (Span visual inverso), la velocidad visuconstructiva (tiempo en la copia de la Figura de Rey), la fluencia gráfica, flexibilidad cognitiva y estrategia (Five points test), el razonamiento abstracto verbal y formación de conceptos (Semejanzas), el razonamiento numérico (Aritmética) y la fluencia fonémica (en este caso, con tendencia a la significación estadística).

Sin embargo, no todas las funciones ejecutivas mostraron diferencias significativas: la planificación y resolución de problemas (Torre de Londres), no alcanzó una tendencia a la significación estadística, aunque la magnitud de las diferencias sí alcanzó el rango de “pequeñas”  $d = 0,2$ , de acuerdo a la clasificación mencionada previamente (Cohen, 1988). La inhibición, medida con el Índice de Stroop, mostró unas diferencias insignificantes ( $d < 0,2$ ,  $p = 0,356$ ). Y por último, la atención, medida con Span verbal y visual directos, mostró un resultado inferior con diferencias de pequeña magnitud no estadísticamente significativas.

Para analizar esta heterogeneidad de la afectación de las distintas funciones ejecutivas mencionadas, debemos tener en cuenta en primer lugar las características de los test empleados. Los tres test que no mostraron diferencias significativas (Torre de Londres, Stroop y Span verbal y visual directos) han demostrado una adecuada sensibilidad en población joven (Pena-Casanova et al., 2009). En el caso concreto de la Torre de Londres, es destacable que este test ha mostrado alta sensibilidad para detectar alteraciones de la planificación en un amplio abanico de trastornos diferentes a la epilepsia, que incluye los trastornos del ánimo, en los cuales el déficit de funciones ejecutivas es más sutil (Sullivan, Riccio, & Castillo, 2009). Por esto, a priori sugería una sensibilidad suficiente en el contexto de nuestro estudio.

Si tenemos en cuenta que la sensibilidad de los test es suficiente y adecuada, los resultados podrían sugerir una afectación heterogénea de las funciones ejecutivas en los pacientes con EGI. A este respecto, el estudio de Loughman (2016) coincide con nuestros hallazgos en cuanto a la alteración de

la abstracción y formación de conceptos y de la velocidad de procesamiento en EGI; sin embargo, no evalúa la inhibición o la planificación, funciones que se encontraron más respetadas en nuestros pacientes.

El trabajo realizado por Chowdhury et al. (2014) en EGI, al igual que nuestro estudio, encuentra diferencias en el razonamiento abstracto visuoespacial, evaluado con el test Matrices, y no las encuentra en la capacidad de inhibición con Stroop. Sin embargo, tampoco evalúa la capacidad de planificación.

De la misma forma, la amplia literatura previa en EMJ no evalúa en profundidad la capacidad de planificación. En este síndrome, varios trabajos describen una afectación de la inhibición. Sin embargo, gran parte de los autores (Valente et al., 2016) (Kim et al., 2012) basan esta afirmación en el hallazgo de una baja velocidad de lectura del test Stroop en la parte de interferencia Palabras-colores, sin tener en cuenta si la velocidad de lectura ya era baja en las partes previas. Una mayor lentitud global en el test, como la observada en nuestros pacientes, estaría indicando menor velocidad de procesamiento, mientras que para evaluar de forma más específica la capacidad de inhibición, resulta más adecuado emplear el Índice de Interferencia de Stroop (MacLeod, 1991). Este fue calculado en nuestro trabajo, sin mostrar diferencias significativas entre pacientes y controles. .

La comparación con la literatura previa muestra globalmente una coincidencia en la afectación de la velocidad de procesamiento, abstracción y formación de conceptos; sin embargo, no existe evidencia suficiente que apoye la presencia de otras funciones ejecutivas específicamente preservadas en EGI.

#### 5.2.3.2. Funciones de procesamiento visual

El grupo de pacientes con EGI de nuestra muestra presentó resultados inferiores al grupo control en orientación visuoespacial (test de Líneas de Benton) con diferencias de tamaño “mediano” ( $d=0,5$ ), que mostraban una tendencia a la significación estadística. En los pacientes con EAI/EAJ, estas diferencias eran mayores, y estadísticamente significativas.

La capacidad visuoperceptiva, medida con los test VOSP, mostraba una afectación menor, presentando el primer test una diferencia de pequeño tamaño y sin significación estadística frente a controles, y el segundo una mediana similar a la del grupo control.

De los test comentados, en el de Líneas de Benton juega un papel significativo la orientación espacial, la concentración y la propia toma de decisiones. Varios estudios realizados con RMf en sujetos sanos han mostrado que durante la realización del test se activaban no sólo las áreas occipitoparietales sino también el córtex prefrontal (Lee et al., 2005), reflejando de esta manera una participación de las redes de control ejecutivo.

El menor rendimiento presentado por nuestros pacientes en el test de Benton podría tener relación con este aspecto “ejecutivo” del mismo. Por otro lado, los resultados obtenidos en los test VOSP, que también muestran una ligera inferioridad no significativa, y la comparación con la literatura previa sugieren que los pacientes con EGI, además de una menor capacidad en funciones ejecutivas, presentan un rendimiento ligeramente inferior multidominio (incluyendo también las funciones de integración visual), que generalmente sólo alcanza significación estadística en estudios de mayor potencia. En nuestro trabajo, la inclusión de pacientes con EAI persistente en el adulto, cuya afectación cognitiva fue mayor, y el empleo del test Benton, con el componente ejecutivo descrito, pueden explicar el hallazgo de estas diferencias significativas.

En cuanto al resto de test con fundamento visual, Figuras incompletas, que requiere mayor análisis y razonamiento de la información visual presentada, mostró también resultados inferiores con una tendencia estadística; y así mismo sucedió con el test Matrices, que evalúa razonamiento visuoespacial abstracto.

Respecto a los estudios previos en EGI, los citados trabajos de Loughman y Chowdhury no analizan la capacidad visuoespacial, y visuoperceptiva.

Por tanto, la inclusión en nuestro estudio de un variado abanico de test específicos de funciones cognitivas diferentes a las ejecutivas, ha permitido mostrar una alteración sutil en funciones que no se habían analizado extensamente en la literatura previa, como en el caso de las funciones de procesamiento visual descritas en este apartado.

#### 5.2.3.3. Lenguaje

Con respecto a los test relacionados con el lenguaje, los resultados mostraron que la mediana en nominación en los pacientes con EGI era inferior pero sin tendencia a la significación estadística; sin embargo, la fluencia fonémica (la cual está relacionada con las funciones ejecutivas) sí tenía valores más bajos con una tendencia a la significación.

El lenguaje, al igual que las capacidades visuoespacial y visuoperceptiva, no ha sido ampliamente evaluado en los trabajos previos en EGI que se han citado. La mayoría analiza la fluencia fonémica (que aparece afectada de forma casi global) pero no incluyen nominación.

Sí se encuentra mayor información a este respecto en los estudios realizados en EMJ, en los cuales la nominación es una de las funciones que aparece sólo afecta en los estudios de mayor tamaño muestral, sin lograr encontrar diferencias en aquellos que incluían menos de 50-60 pacientes. Esto sugiere una magnitud pequeña de las diferencias, que es congruente con nuestros hallazgos.

#### 5.2.3.4. Memoria

En cuanto a memoria, en nuestro estudio los índices relacionados con aprendizaje verbal (número total de palabras que logran memorizar, número de palabras que lograban recordar tras la lista de interferencia) eran prácticamente similares a los controles ( $p > 0,888$  en ambos).

En memoria episódica verbal y visual sólo se observó una diferencia de pequeño tamaño con inferioridad de los pacientes, pero sin significación estadística.

En contraste, el trabajo llevado a cabo por Thomas et al. (2014), mostró diferencias relevantes en memoria al realizar una evaluación detallada utilizando la batería completa de la Escala de Memoria de Weschler. Esta diferencia con nuestros hallazgos podría atribuirse al hecho de que utilizaron un mayor número de test de memoria episódica, logrando un estudio de mayor sensibilidad. Asimismo, el reciente estudio de Loughman et al. (2016), cuyo tamaño muestral es mayor que el nuestro (75 pacientes), pero con un diseño similar (grupos homogéneos en función del síndrome), encuentra diferencias significativas en memoria, que además son de mayor magnitud que en otras áreas cognitivas. Llama la atención que la batería que emplean (*Woodcock Johnson III Tests of Cognitive Abilities*) evalúa la memoria en un periodo de 30 minutos, que no es más prolongado que el de nuestro trabajo, y mediante tres test, lo que a priori no sugiere una sensibilidad mucho mayor que justifique el hallazgo de diferencias más relevantes que en nuestro estudio.

Por otro lado, en congruencia con nuestros resultados, el metanálisis publicado por el mismo autor (Loughman et al., 2014), señala que existen diferencias significativas en la memoria episódica en sólo un 38% de los estudios revisados, con un tamaño del efecto “pequeño”.

#### 5.2.3.5. Capacidades cognitivas globales

En capacidades cognitivas globales, nuestros pacientes mostraron un CI inferior al del grupo control con diferencias significativas, como muestran los estudios revisados (Tabla 3.1.). Sin embargo, la puntuación de CI Total en ambos grupos estaba dentro del rango medio. La media de CI de los controles podría resultar algo elevada, dado que está en el límite alto del rango medio, sugiriendo un posible sesgo en la selección de los controles. Sin embargo, el grupo control tenía datos de edad, sexo y escolaridad similares a los pacientes, y el ámbito socio cultural fue el mismo (la procedencia de los controles se expone en 4.1.7). Además, debe tenerse en cuenta que el cálculo del cociente

intelectual se hace a través de los datos normativos de 1999. Estos baremos, si bien se obtuvieron con una óptima metodología, pueden haber perdido validez en la fecha actual. Un metanálisis reciente (Trahan, Stuebing, Fletcher, & Hiscock, 2014) apoya la consistencia del “efecto Flynn” (aumento del CI poblacional con el tiempo, que ocurre en cualquier nivel de grupos etarios y niveles intelectuales) y lo estima en aproximadamente tres puntos cada 10 años. Teniendo en cuenta este factor, y la fecha de obtención de nuestros datos normativos de WAIS, hace casi dos décadas (1999), la media de CI “corregido” de nuestro grupo control se acercaría a la parte central del rango medio.

### **5.3. Perfiles neuropsicológicos en los distintos síndromes**

#### **5.3.1. EGI-TCG**

El grupo con EGI-TCG presentó mejores resultados a lo largo del estudio cognitivo (tabla 4.6.) que el resto de pacientes. De hecho, al comparar el grupo frente a controles, únicamente uno de los test presentó diferencias significativas (Figura de Rey-tiempo de copia ); mientras que otros sólo mantuvieron una tendencia a la significación ( Stroop-P, test Five points en la puntuación Dibujos en el primer minuto, Matrices, Información). Por tanto, su perfil neuropsicológico, que ha sido escasamente descrito en la literatura, fue intermedio entre el grupo control y el resto del grupo con EGI.

#### **5.3.2. EAI/EAJ**

En nuestra muestra, los síndromes de EAI o EAJ que persisten en el adulto presentaron globalmente las menores puntuaciones en el estudio cognitivo: en funciones ejecutivas, un mayor número se vieron afectadas, y con mayor diferencia de medias respecto a los controles. Una de ellas fue la capacidad visuoconstructiva, en la que estos pacientes mostraban una inferioridad significativa no presente en el resto de la muestra. Además, el grupo con ausencias mostraba un resultado inferior con significación estadística en orientación visuoespacial (Líneas de Benton), no presente en otros grupos.

Escasos estudios han analizado específicamente el perfil neuropsicológico de los pacientes con ausencias, aunque varias series clínicas en adultos añaden la observación clínica de que con el paso de los años, parte de los pacientes muestran ciertas dificultades cognitivas, que señalan como enlentecimiento psicomotor (Michelucci et al., 1996). Sin embargo, el análisis específico de este perfil neuropsicológico no había sido detallado previamente.

No obstante, en la línea de nuestros hallazgos, hasta el 75% de los pacientes con EAI seguidos hasta la vida adulta en dos estudios diferentes presentaron problemas en los estudios, laborales, de relaciones sociales, o para vivir de forma independiente (Wirrell et al., 1997). En consonancia con esto, fue relevante que en nuestra muestra, los pacientes con EAI / EAJ

asociaron mayores niveles de ansiedad en los test ISRA y STAI-E (tabla 4.17) así como a mayores gravedad de síntomas depresivos con el test Beck.

### 5.3.3. EMJ

Nuestro estudio muestra, en consonancia con la literatura, que los pacientes con EMJ tienen diferencias frente a controles de mayor magnitud en funciones ejecutivas. No encontramos diferencias, con la excepción del test de conocimiento adquirido Información, en otras capacidades: esto es congruente con la literatura, ya que se observa que sólo aquellos trabajos cuyo tamaño muestral fue mayor de 45-50 pacientes con EMJ encontraron diferencias significativas en otras funciones, sugiriendo una menor magnitud de las diferencias en estas funciones (memoria, lenguaje).

## **5.4. Factores clínicos**

Con el interés de estudiar cómo influye la evolución de la propia epilepsia en las funciones cognitivas de los pacientes con EGI, se analizó la relación de varios factores clínicos con los resultados del estudio cognitivo. Los factores que mostraron alguna asociación fueron la edad de debut de la epilepsia, la duración, la farmacorresistencia y la toma de VPA.

### **5.4.1. Edad de debut de la epilepsia**

En nuestro estudio, la edad de inicio mostró una relación lineal positiva (inicio más tardío, resultado más favorable) con las capacidades cognitivas globales, tanto en el CI-T como en los subíndices CI-V y CI-M, así como en la capacidad de razonamiento numérico en el test Aritmética. Sin embargo, esta relación se debía fundamentalmente a un peor resultado en los pacientes con EAI que persisten en el adulto, perdiendo la significación estadística al excluir a este grupo del análisis. Los pacientes con EAI presentaron la única puntuación de CI-T de la muestra que correspondía con un rango normal-bajo (89 +/- 9,8), que resultó 10 puntos más baja que la de los pacientes con EAJ (99 +/-7,6) y que la media global (99,2 +/- 13,1).

Respecto a otras funciones cognitivas, nuestro estudio encontró una relación lineal significativa de la edad de inicio de la EGI con la capacidad de razonamiento abstracto visuoespacial en el test Matrices. Este efecto se mantenía a pesar de excluir del análisis a los pacientes con EAI; sin embargo, consideramos que la significación clínica de esta asociación entre la edad de inicio y el razonamiento abstracto visuoespacial es escasa, ya que dicha edad sólo era capaz de explicar una pequeña proporción de la varianza del test Matrices (11,8%,  $p=0,007$ ), se trata de un test aislado, y su puntuación forma parte del cálculo del CI-M, que es un índice más global y representativo, cuya relación con la edad de inicio se perdía al excluir el grupo de EAI.

Por tanto, con la excepción de la EAI, en el grupo global de EGI no se halló una asociación significativa entre las funciones cognitivas y la edad de debut de la epilepsia.

A este respecto, diversas publicaciones analizan la influencia de la edad de inicio en pacientes con EGI, concretamente con EMJ. Algunos de estos trabajos han señalado únicamente correlaciones en test aislados como los mostrados por Kim et al. (2007), que encontró una correlación moderada entre la edad y la fluencia verbal ( $r = 0,485$ ), o el trabajo posterior publicado por Thomas et al. (2014), que mostró una correlación con la inhibición y la atención alternante, pero sin explicar el grado de dicha correlación. Por el contrario, otros autores como Moschetta y Valente (2012) no encontraron ninguna correlación. Loughman et al. (2016), en su estudio de un grupo heterogéneo de EGI en adultos, que incluye un grupo con EAI y otro con EAJ, no analizó el efecto de la edad de inicio en los resultados.

Por tanto, la literatura previa sobre cognición en EGI, al igual que nuestro estudio, no muestra una evidencia significativa de que la edad de debut de la epilepsia, después de la infancia, tenga un impacto en la cognición de los pacientes adultos.

Por otro lado, en nuestro estudio la edad de inicio dentro del propio grupo de EAI no influyó significativamente en el rendimiento cognitivo. Sin embargo, esta observación precisa tener en cuenta el pequeño tamaño muestral del grupo ( $n=10$ ), que dificulta el hallazgo de resultados con significación estadística.

En la literatura, el efecto de la edad de inicio de las epilepsias de la infancia sobre la cognición se ha estudiado más extensamente fuera del ámbito de la EGI. Uno de estos estudios fue llevado a cabo por Berg, Zelko, Levy y Testa (2012) evaluando de forma prospectiva a 198 niños cuya epilepsia había debutado antes de los 8 años de edad. Incluían diferentes tipos de epilepsia, entre los cuales había 30 casos de EAI. Todos los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista cognitivo al inicio del estudio y 8-9 años después. Encontraron que el inicio a edad más temprana de una epilepsia farmacorresistente se asociaba a un peor CI; sin embargo, el debut precoz de cualquier tipo de epilepsia, sin tener en cuenta la farmacorresistencia, no influía en el pronóstico cognitivo.

Por último, como se ha expuesto, el grupo de EAI en nuestro trabajo sí presentó unas capacidades cognitivas globales significativamente inferiores al resto de síndromes, cuyas edades de inicio de la epilepsia eran más tardías. Esta inferioridad de los resultados podría deberse a características inherentes al propio síndrome de EAI, o a un efecto negativo de la aparición de la epilepsia en la etapa infantil, frente a su debut una vez superada esta etapa del desarrollo.

A este respecto, es interesante el estudio de Hermann, y col. (2002). Este se llevó a cabo con pacientes que tenían epilepsia del lóbulo temporal. En el trabajo, los autores comparan las capacidades cognitivas globales en adultos cuya epilepsia había debutado con ocho años de edad o menos, frente a aquellos de debut posterior. Encontraron que los pacientes de debut más temprano tenían, en comparación con controles, un CI significativamente más bajo, mientras que el CI de aquellos de debut posterior no mostraba diferencias significativas respecto a controles. Este hallazgo, aunque se describe en una epilepsia distinta a la EGI, apoya la hipótesis de que el debut en la infancia frente al debut más tardío se puede relacionar con un peor pronóstico cognitivo, como en el caso de nuestros pacientes.

En resumen, nuestros hallazgos apoyan la existencia de diferencias en el rendimiento cognitivo en función de la etapa del desarrollo en el que debuta la epilepsia, que no serían advertidas cuando se comparan pequeños rangos de edad dentro de la misma etapa, bien de la juventud (S. P. Moschetta & Valente, 2012) o de la infancia (Berg et al., 2012).

El efecto negativo en el pronóstico cognitivo de un debut en la infancia frente a un debut más tardío puede buscarse a distintos niveles. Por un lado, la aparición de crisis a una menor edad tendrá una mayor probabilidad de interferir con los procesos de desarrollo neuronal y poda sináptica activos durante toda esta etapa (Haut, Veliškova, & Moshé, 2004). A otro nivel, un peor aprovechamiento de la escolarización en etapas críticas del aprendizaje puede influir en el resultado del CI de los pacientes. La presencia de ausencias que interrumpen la atención, la pérdida de días lectivos por consultas médicas, y

los efectos secundarios de los fármacos cuando la epilepsia no se controla bien desde el principio destacan como factores deletéreos.

#### 5.4.2. Duración de la epilepsia

En nuestro estudio encontramos una asociación entre la mayor duración de la epilepsia y un peor resultado en las puntuaciones “Estrategia” e “Índice de Five Points”, indicativas de la flexibilidad cognitiva y de la capacidad de fluencia gráfica y estrategia. La duración de la enfermedad explicaba un 15,8% de la varianza de la puntuación “Estrategia” ( $p=0,002$ ), y un 10,3% de “Índice de Five Points” ( $p=0,012$ ). Se trata de dos puntuaciones de un mismo test y de una asociación de fuerza discreta, pero por otro lado, ésta mantuvo la significación en el análisis multivariado independientemente de la edad actual y la escolaridad.

En la literatura previa en EGI los estudios que analizan la influencia de la duración y otras variables clínicas sobre la cognición son escasos, por lo que en el metanálisis publicado por Loughman et al. (2014), el autor refiere que no fue posible realizar comparaciones para analizar este aspecto. La mayor parte de estos estudios, al igual que el nuestro, son transversales. Con este diseño, es de gran complejidad desentrañar la influencia de variables que tienen una relación entre sí, como son la edad en el momento de la evaluación, la edad de inicio y la duración de la enfermedad. Para ello resulta fundamental el análisis estadístico con métodos de análisis multivariado, como la serie de regresiones múltiples empleada en nuestro trabajo. El estudio de Pascalicchio et al. (2007) describe una asociación entre la duración de la EMJ y la memoria de trabajo visuoespacial, pero la correlación es débil (Spearman  $r = 0.284$ ,  $p = 0.048$ ), y no se acompaña de un análisis multivariado. Asimismo, Moschetta (2012), describe una correlación de Spearman significativa entre la puntuación del test Stroop en sus tres partes (P, C y PC) y la duración de la enfermedad, pero no especifica la fuerza de la correlación ni ésta se analiza con métodos multivariados.

Por otro lado, en ámbitos diferentes al de la EGI sí que existen estudios longitudinales que permiten analizar con mayor claridad el efecto de la duración

de la enfermedad. En epilepsia del lóbulo temporal, en la que es característica una alteración de la memoria episódica, hay una sólida evidencia derivada de estudios longitudinales de que la duración de la enfermedad se asocia a un empeoramiento de la memoria, (Helmstaedter & Elger, 1999.). Estos hallazgos, sin embargo, no se pueden extrapolar de forma directa a la EGI dado que su etiopatogenia, localización, y curso evolutivo son diferentes. De la misma manera, otros estudios longitudinales han mostrado un deterioro de múltiples dominios cognitivos asociado a la evolución temporal de la epilepsia, pero la proporción de pacientes con EGI incluida es mínima. Entre estos estudios, el publicado por Thompson y Duncan (2005) se basó en una muestra de 136 pacientes con epilepsia farmacorresistente, de los cuales el 8% tenían EGI y el 92% epilepsia focal. En él describieron un empeoramiento progresivo del CI, la memoria, nominación, fluencia verbal y flexibilidad mental entre dos evaluaciones separadas por un periodo de 10-15 años. En la primera, los pacientes tenían una media de edad de 35 años, y obtuvieron resultados entre los percentiles 10 y 50, mientras que en la segunda, todas las puntuaciones quedaron por debajo del percentil 10. Sin embargo, como se ha comentado, las características de la muestra, con una epilepsia de curso evolutivo mayoritariamente grave y diferente fisiopatología que la de la EGI, no permite extrapolar los hallazgos.

Por último, otra manera de analizar el impacto de la duración de la epilepsia sería enfocar el estudio en la población anciana con epilepsia, en la que se esperaría mayor magnitud de efecto de la duración de la enfermedad. El estudio publicado por Nguyen Michel et al. (2011), describe una serie de 10 pacientes con EGI de edades comprendidas entre 70 y 97 años. En ella describen sólo a grandes rasgos el estado cognitivo de los pacientes: dos tenían un examen Minimental (MSSE) menor de 10; cinco un MMSE de entre 17 y 26/30; y tres un MSSE conservado (>27/30). A pesar de los interesantes datos que aporta el trabajo sobre esta franja etaria en la EGI, sería preciso la realización de estudios con otro tipo de aproximaciones, como la comparación de la prevalencia y el perfil de deterioro cognitivo de estos pacientes frente al de controles de la misma edad sin epilepsia.

En definitiva, la duración de la enfermedad representa el efecto acumulativo de las crisis, la actividad epileptiforme, los tratamientos, y la evolución natural de la alteración etiopatogénica subyacente, que son diferentes en cada tipo de epilepsia. Nuestros resultados sugieren un efecto discreto de la duración de la enfermedad sobre parte de las funciones ejecutivas en los pacientes con EGI, cuya magnitud podría ser menor que en las epilepsias focales en base a diferencias en cada uno de los citados aspectos de la duración.

#### 5.4.3. Número de crisis

En nuestro estudio, el rendimiento cognitivo no se asoció con el número de TCG en el último año ni a lo largo de la vida. Este aspecto también se ha analizado extensamente en epilepsia focal (Carl B. Dodrill, 2002)(Seidenberg, Pulsipher, & Hermann, 2007). Los trabajos publicados evalúan el número de crisis a lo largo de periodos de 4-10 años. En contraste con nuestros resultados, la mayor parte han mostrado una relación discreta pero significativa con el número de crisis tónico-clónicas. Otros estudios sobre el mismo tema, pero de corte trasversal, tienden a mostrar diferencias de mayor magnitud. Por otro lado, los trabajos publicados que no encuentran una asociación con el número de TCG son escasos, y es destacable que en ellos el periodo de estudio es más breve, lo que conlleva un menor número de crisis (Selwa et al., 1994.), o evalúan periodos largos pero describen un bajo número de crisis (Dodrill & Wilensky, 1992).

Este aparente umbral por debajo del cual la carga de crisis TCG no tendría efectos evidentes sobre la cognición, podría justificar la ausencia de un resultado significativo en nuestro estudio. La mediana de TCG entre nuestros pacientes en el último año fue de 1 [0-2], y la mayoría de los pacientes (48 de los 61) referían haber tenido menos de 10 crisis TCG en la vida. Por otro lado, si bien las crisis TCG tanto en la EGI como en las epilepsias focales involucran redes bilaterales corticosubcorticales, en estas últimas el propio inicio focal hace que el patrón de activación no sea exactamente igual (Miller, 2010). Asumiendo un efecto deletéreo de la acumulación de crisis, diferencias en los

patrones de redes implicadas podrían conllevar un distinto efecto sobre la cognición.

### 5.3.3. Farmacorresistencia y tratamiento con VPA

Distintas funciones ejecutivas mostraron una asociación inversa con la farmacorresistencia (peor capacidad visuoespacial y velocidad de procesamiento), y con la toma de VPA (peor memoria de trabajo, razonamiento abstracto visuoespacial, coordinación visuomotora y velocidad de procesamiento), mientras que no se halló ninguna correlación con la dosis del fármaco.

Con respecto a la influencia del VPA sobre las funciones cognitivas, el hallazgo de esta asociación en la que la dosis no influye, hace surgir la pregunta sobre si se trata de un efecto adverso del fármaco o bien, si el hecho de que el paciente esté tomando VPA indica una mayor refractariedad de su epilepsia y un mayor impacto de esta condición sobre las funciones cognitivas.

En este sentido, la persistencia de crisis a pesar de tomar una dosis moderada de VPA se ha empleado en varios estudios como criterio para definir la refractariedad en EGI: Thomas et al. (2014), en su estudio en pacientes con EMJ farmacorresistente, definió esta condición como la persistencia de crisis mensuales de cualquier tipo a pesar de la toma de más de 1000 mg diarios de VPA, basándose en que la tasa de respuesta es de aproximadamente el 85% en los casos de EMJ (Walsh et al., 2014).

En nuestro estudio, la ausencia de correlación con la dosis del fármaco inclinaría más la balanza hacia la hipótesis de que se trata de una epilepsia de control más difícil y con más repercusión cognitiva asociada, en lugar de un efecto adverso del propio fármaco. Además, si bien la toma de VPA afectó a la memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, funciones evidentemente susceptibles de verse alteradas por efectos neurotóxicos, también mostró relación con un peor razonamiento visuoespacial. Este se evaluó con el test Matrices, en cuya administración no existe un tiempo límite de respuesta, por lo que la velocidad de procesamiento no juega un papel relevante, y por tanto,

resulta menos susceptible de verse afectada por un efecto tóxico leve del fármaco.

## **5.5. Factores relacionados con el electroencefalograma**

### **5.5.1 Características de nuestra muestra de pacientes en vídeo-EEG**

Los pacientes del estudio presentaron en el vídeo-EEG, como es característico de la EGI, actividad epileptiforme generalizada con morfología de PO o PPO (en el 85,2%), con rasgos asimétricos en parte de las descargas (48%) y activación con el sueño no REM (75,4%), con la HV (42,6%), las praxias (36%) y/o la ELI (26,2%). El resto de estudios de vídeo-EEG (15,8%) fueron normales. En estos pacientes se disponía de EEG previos con actividad epileptiforme generalizada característica que permitía confirmar el diagnóstico de EGI.

El hallazgo de asimetrías y descargas focales es frecuente en la EGI, se ha discutido ampliamente en la literatura desde hace décadas (Lombroso, 1997) y su frecuencia se ha estimado entre el 16 y 56% (Seneviratne et al., 2014). Este amplio rango de estimación puede ser justificado por la falta de consenso en el método de medida aplicado, habiendo una amplia heterogeneidad entre los diferentes autores: Lombroso señaló datos focales en un 56% de los pacientes, teniendo en cuenta sólo aquellos que observaba de forma consistente en un lado y en distintos EEG de un mismo paciente, e ignorando los que alternaban de lado; por el contrario, Seneviratne, definiendo la asimetría como una diferencia mayor al 50% en la amplitud de un lado a otro, encontró ésta en un 28%, y descargas focales (en un solo hemisferio) en el 21,5% de los pacientes, sin especificar cuántos en total presentaban cualquiera de los dos criterios. Otro de los autores, Karakis et al. (2014), con el método de inspección visual que tomamos como referencia en nuestro trabajo, reportó un 40% de asimetrías o datos focales. La serie estudiada por dicho autor incluía pacientes con EGI y sus diferentes síndromes, la mayoría en tratamiento con fármacos antiepilépticos, y la cifra citada no difiere de forma significativa de la encontrada en nuestro estudio.

En cuanto a los diferentes métodos de activación de descargas, el sueño es clásicamente el método de inducción considerado como más eficaz (75,4% en nuestra serie). Con respecto a la HV, las cifras descritas en la literatura en

series de adultos están en torno al 38% (Guaranha et al., 2009), cifra muy similar a la hallada en nuestro estudio. En cuanto a la fotosensibilidad, las tasas de activación que observamos en cada síndrome coinciden con la literatura en el caso de EMJ –observamos un 31,6% y la literatura reporta 25-39% (Wolf, 1992)- y en el caso de EGI-TCG –observamos un 27,3% y Wolf (1992) reporta 13-33%. Sin embargo, la tasa que encontramos en EAI/EAJ fue más elevada que en la literatura: observamos aparición de una RFP en el 25% del grupo, mientras que la literatura reporta un 18% en los pacientes con EAI y en torno al 8% en aquellos con EAJ (Wolf, 1992). Estas cifras de la literatura provienen de series de niños o adolescentes con ausencias, en los que la fotosensibilidad se señala como un criterio de peor pronóstico; por tanto, nuestra muestra, al tratarse de pacientes cuya epilepsia ha persistido en la vida adulta, se compone de una mayor proporción de casos que tenían peor pronóstico, lo que puede explicar la mayor tasa de fotosensibilidad encontrada.

La activación con praxias se ha estudiado más extensamente en series de pacientes con EMJ, señalándose cifras de activación en este grupo entre el 38%-47% (Guaranha et al., 2009)(Matsuoka et al., 2000). La serie de Matsuoka (2000) sí evaluaba pacientes con distintos tipos de epilepsia, observando activación durante el protocolo ANP en 16,7% de los pacientes con EAJ, en 40,7% de los diagnosticados con EMJ, en 15,8% de EGI-Sólo TCG, y en 7% de los pacientes con EAI. En nuestra serie, la tasa de activación en EMJ es armónica con lo publicado (42,1%), la de EGI-TCG es ligeramente menor (9%) y llama la atención la alta tasa que observamos en EAI/EAJ: 60% (12 de los 20 pacientes). La causa de esta diferencia podría tener relación con la larga duración de la epilepsia en nuestro grupo con EAI/EAJ, que además, en la mayoría era de difícil control, rasgo que se ha asociado a la inducción de actividad epileptiforme con las praxias (Yacubian & Wolf, 2014).

Dentro de las distintas tareas de activación en el protocolo ANP, observamos una similar activación con tareas de “programación-activación” y con las de “pensamiento” (27,9% en ambos casos), dato llamativo ya que la mayor parte de los autores han coincidido en señalar que las primeras eran significativamente más inductoras, 24% frente a 11% (Guaranha, 2009); 32% frente a 4% (Matsuoka, 2000). La explicación a esta diferencia puede derivar

de que en nuestro estudio, la lectura se realizaba en silencio y en voz alta alternándose cada 5 minutos y clasificándose ambos como una tarea de “pensamiento”; sin embargo, para otros autores (Guaranha, 2009), la lectura en silencio se clasificó también como “de pensamiento”, pero la lectura en voz alta se consideró de “programación-acción” basándose en que implica emisión la de lenguaje y la articulación del habla.

A este respecto, podemos encontrar trabajos en la literatura en los que los autores dan mayor relevancia en la activación de las descargas al hecho de que tuvieran un componente visuoespacial (Andermann, 1998, Inoue, 2004). En nuestra serie, sólo hubo una mínima diferencia en la activación con tareas “visuoespaciales” (26%) frente a lingüísticas (22,9%). Sin embargo, la tasa de activación “visuoespacial” en nuestros pacientes habría sido más elevada si se hubiese contabilizado el cálculo dentro de este grupo, como varios de los autores han defendido, basándose en que el razonamiento matemático se ha relacionado con el córtex parietal, y de esta manera con el procesamiento espacial (Inoue, 2004). Sin embargo, varios estudios muestran cómo las áreas que se activan con el cálculo son muy variables, en función del tipo de operación y complejidad de la misma (Fehr, Code, & Herrmann, 2007). Por ello, en nuestro trabajo se decidió no incluir el cálculo en ninguna categoría de la clasificación de visuoespacial frente a lenguaje, ya que en nuestro protocolo ANP, los pacientes realizaban un heterogéneo tipo de operaciones en función del nivel de habilidad que referían.

Por otro lado, otros autores han encontrado, como en nuestro caso, cifras parecidas de activación con tareas de lenguaje o con tareas visuoespaciales, a pesar de incluir el cálculo con estas últimas -18,7% y 21%, reportado por Guaranha et al. (2009).

#### 5.5.2. Relación de la actividad epileptiforme y las praxias con el rendimiento cognitivo.

La persistencia de las descargas y los distintos patrones de activación no mostraron en nuestro estudio una asociación con los resultados del estudio neuropsicológico.

En relación a la persistencia de la actividad epileptiforme, en el estudio de Loughman et al. (2016b) ésta se analiza mediante la medida de la duración total de las descargas en el EEG a lo largo de 24 horas. Estudian a 69 pacientes con EGI a los que, por otra parte, realizan un estudio neuropsicológico. Los autores describen que la duración total de las descargas mostraba una relación lineal significativa con peores resultados en memoria y capacidades cognitivas globales. Se trata de una asociación muy discreta (la duración de las descargas explica aproximadamente el 10% de la varianza de los test neuropsicológicos), pero significativa en un análisis multivariado. Probablemente, esta discreta asociación pudo ser detectada gracias a la exacta metodología de cálculo de la duración que emplean, y a que esta variable cuantitativa continua es apropiada para el análisis de regresión lineal, mientras que en nuestro estudio, los niveles de persistencia no permitieron detectar una asociación significativa.

Por otra parte, la influencia en la cognición de los distintos patrones de activación ha sido analizada en el estudio de Carvalho (2016), comparando el rendimiento cognitivo entre subgrupos de pacientes con EMJ que presentaban distintos factores precipitantes o rasgos reflejos (sólo precipitantes generales, fotosensibilidad, praxias o una combinación). De una batería de 11 test (4 de los cuales eran de atención y funciones ejecutivas) encontraron un resultado inferior con significación estadística únicamente en el Trail Making Test B (y no en Trail Making Test A, test de Stroop ni Matrices) en el grupo que combinaba todos los trazos reflejos, lo que no sugiere una relación relevante entre los patrones de activación y el rendimiento cognitivo, en consonancia con los hallazgos de nuestro trabajo.

Especialmente interesante resulta el hecho de si la inducción de actividad epileptiforme con las praxias condiciona un peor rendimiento en dichas tareas. En el citado estudio, el grupo cuyo único rasgo reflejo era la activación con praxias no presentó globalmente peores resultados, como se ha observado en nuestro trabajo.

El rendimiento cognitivo de los pacientes con IP apenas ha sido analizado en la literatura. Desde el punto de vista de la RMf, los autores que

mostraron una mayor coactivación de áreas motoras/área motora suplementaria con la memoria de trabajo en EMJ (Vollmar et al., 2012) señalaron dicho hallazgo como una posible explicación a la aparición de mioclonías con las praxias y, además, discutieron la posibilidad de que ésta “desorganización cortical” fuera la base de la comentada “disfunción ejecutiva” de los pacientes con EMJ. Sin embargo, en este trabajo, no quedó reseñado si este grupo de pacientes presentaba el rasgo reflejo de activación con praxias.

Sólo una minoría de publicaciones sobre neuropsicología en EGI se han realizado durante la monitorización vídeo-EEG (Iqbal et al., 2015), como se pudo hacer en nuestro estudio. El registro simultáneo con vídeo-EEG nos permitió obtener datos muy interesantes. En primer lugar, pudimos observar que la frecuencia de activación de las descargas durante los propios test fue baja (10 de los 61 pacientes). De esta manera se demostró que los resultados inferiores que los pacientes con EGI mostraron globalmente en el estudio cognitivo fueron independientes de la presencia de descargas durante los test. Esto iría a favor de la existencia de otras causas para explicar su perfil neuropsicológico, como se analiza en el resto de nuestro trabajo, y de lo señalado por varios autores como un fenotipo neuropsicológico de base genética en EGI (Chowdhury et al., 2014).

En segundo lugar, el registro vídeo-EEG nos permitió observar que el grado de alteración en funciones ejecutivas en pacientes con el rasgo reflejo de IP no era significativamente mayor que en el resto de pacientes, siempre que durante el propio test no se estuvieran produciendo descargas. En este sentido, el grupo de pacientes con IP presentó una mayor lentitud media en el test de la Torre de Londres ( $p= 0,010$ ); sin embargo, su velocidad en el test tendía a igualarse con el resto del grupo ( $p= 0, 108$ ) si se excluían del análisis a los pacientes con descargas durante el propio test. Por otro lado, en el resto de los test analizados los pacientes con IP no presentaron peores resultados que el resto.

Por último, el grupo de pacientes que tuvo descargas durante el propio test de la Torre de Londres, presentó un peor rendimiento (mayor lentitud y

peor habilidad) el el resultado del test. Se confirmó en el grupo, por tanto, la presencia de una afectación cognitiva transitoria durante las descargas.

Por tanto, es probable que nuestro grupo de pacientes con IP no presentara globalmente peores resultados cognitivos debido a que los test neuropsicológicos con los que se llevó a cabo la evaluación apenas produjeron activación de las descargas: sólo 10/61, mientras que durante el protocolo ANP la inducción se vió en 22 de los 61 pacientes.

Una parte de esta diferencia se explica probablemente por el hecho de que en la evaluación cognitiva el paciente no leía en voz alta, tarea que puede ser más activadora. Por otro lado, después de la lectura, la segunda tarea más activadora en el protocolo ANP fue el tángram, actividad que ejercita la función visuoespacial, la planificación y el movimiento dirigido de la mano. En la evaluación cognitiva, uno de los test tenía esas mismas características: el test de Torre de Londres. Éste ocupaba en la evaluación cognitiva aproximadamente 10-15 minutos, mientras que el tángram se realizaba durante una hora en el protocolo de ANP, lo que explica la mayor tasa de activación durante el protocolo ANP.

## **5.6. Factores psiquiátricos**

### **5.6.1. Depresión**

En nuestra serie, 10 de los 61 pacientes (16,4%) presentaron síntomas depresivos que cumplían el criterio de depresión mayor con el test NDDI-E. La gravedad de estos síntomas depresivos se evaluó posteriormente con el test de Beck: de esos 10 pacientes, cinco (8,2%) tenían síntomas depresivos leves y uno síntomas graves (1,6%), y por otro lado, en cuatro no alcanzaban el rango mínimo de depresión leve (6,6%).

Esta disociación entre el resultado de ambos test, por una parte, puede tener relación con las propiedades psicométricas del test NDDI-E, que es un instrumento de cribado. La validación en población española del test (Di Capua et al., 2012), mostró una sensibilidad del test del 84% y especificidad del 78%. Con esta cifra de especificidad, de cada 10 pacientes con diagnóstico de depresión según NDDI-E, dos podrían ser falsos positivos. En nuestro estudio, sin embargo, fueron cuatro de 10 los pacientes "positivos" según NDDI-E cuyos síntomas no alcanzaban el rango de depresión leve en la escala Beck.

Por otro lado, el test Beck es un instrumento de evaluación de gravedad de los síntomas depresivos que, a diferencia del NDDI-E, no fue diseñado específicamente para epilepsia, por lo que podría no detectar adecuadamente los síntomas depresivos de parte de los pacientes, haciendo que estos casos no lleguen al rango de "depresión leve". En este sentido, es conocido que la depresión en epilepsia tiene algunas características especiales. Kanner (2006), en un estudio de 97 pacientes con epilepsia refractaria y depresión, observó que un 71% no cumplían los criterios de depresión del DSM-IV, en los cuales se basa el test Beck. En los pacientes con epilepsia, la depresión consistía en un cuadro clínico dominado por anhedonia, irritabilidad, intolerancia a la frustración y labilidad emocional con episodios de llanto. La identificación de estas características específicas permitió el desarrollo de la escala NDDI-E (Gilliam et al., 2006), durante el cual uno de los objetivos fundamentales fue definir ítems no relacionados con reacciones adversas de FAE o síntomas cognitivos que fuesen consecuencia de la epilepsia. Sin embargo, en cuanto a la evaluación de la gravedad de los síntomas, no se ha diseñado un

instrumento específico para personas con epilepsia, por lo que en la literatura se utiliza frecuentemente la escala Beck, como se hizo en nuestro trabajo.

No obstante, la mayor parte de estudios que analizan los rasgos atípicos de la depresión en epilepsia, han examinado pacientes con epilepsia focal, especialmente del lóbulo temporal (Wiegartz, Seidenberg, Woodard, Gidal, & Hermann, 1999), cuya fisiopatología, curso de la enfermedad son diferentes a los de la EGI. Por tanto, los rasgos específicos de la depresión en EGI aún no se han definido específicamente.

Entre los trabajos previos sobre comorbilidad psiquiátrica en EGI, la serie de 157 pacientes con EGI publicada por Akanuma (2008) mostró una frecuencia de trastornos del ánimo del 13,4% (en base a los criterios de la Clasificación Internacional de las Enfermedades CIE-10), cifra cercana a la de nuestro trabajo.

En cuanto a la prevalencia acumulada de depresión a lo largo de la vida, los estudios epidemiológicos en población sana en España han señalado cifras en torno al 10,6% (Gabilondo et al., 2010). En nuestra serie, la prevalencia a lo largo de la vida (considerando los datos de la anamnesis sobre episodios previos, y el diagnóstico en el momento de la evaluación) fue del 23,7%, lo que recuerda que el abordaje de este trastorno en el seguimiento de los pacientes con EGI es imprescindible. A pesar de ello, la frecuencia de depresión descrita en nuestro trabajo y en la literatura previa en EGI es menor que en otros tipos de epilepsia (Sarkis, Pietras, Cheung, Baslet, & Dworetzky, 2013). El gran estudio epidemiológico poblacional de depresión en epilepsia publicado por Tellez-Zenteno et al (2007) encontró cifras de prevalencia de depresión del 22%.

En cuanto a los aspectos cognitivos, en nuestro estudio no se identificó un papel relevante de la gravedad de los síntomas depresivos en los resultados del estudio neuropsicológico. Esto probablemente se debe a que en la evaluación de la gravedad de los síntomas con el test Beck la mayoría de las puntuaciones fueron de “depresión leve” o “sin depresión” (sólo un paciente mostraba “depresión grave”). Similares resultados se señalan en el estudio de (Walsh et al., 2014) en EMJ, en el que la ausencia de correlaciones coincide

con puntuaciones bajas en los test de síntomas depresivos (sólo uno de 13 pacientes con depresión tenía síntomas "graves").

### 5.6.2. Ansiedad

En nuestra anamnesis, el antecedente de ansiedad fue referido por el 11,5% de los pacientes, porcentaje algo menor que en el caso del antecedente de depresión (14,7%). La literatura previa también muestra una mayor incidencia de la depresión que de ansiedad, siendo ambos los trastornos psiquiátricos más frecuentes en epilepsia (A Loughman, Bendrups, & D'Souza, 2016), que además están profundamente relacionados y coexisten frecuentemente.

En nuestro estudio, en lugar de instrumentos diagnósticos de trastornos de ansiedad, se utilizaron dos autocuestionarios que evalúan distintas cualidades de la misma, con el objetivo de estudiar los rasgos del síndrome ansioso en estos pacientes y examinar su relación con las funciones cognitivas. En el test ISRA, los pacientes mostraron mayores niveles de ansiedad que los controles en las tres formas de expresión de ansiedad evaluadas: cognitiva (con ítems como "doy vueltas a las cosas sin llegar a decidirme" o "pienso que la gente se dará cuenta de mis problemas o de la torpeza de mis actos"); fisiológica (con ítems como "mi cuerpo está en tensión" o "me falta el aire y mi respiración es agitada"); y conductual-motora ("quedo paralizado o mis movimientos son torpes", "trato de evitar o rehuir situaciones que me producen tensión", "hago movimientos repetitivos con alguna parte de mi cuerpo, como pies o manos, o rascarme"). También presentaron puntuaciones más elevadas en la ansiedad ante situaciones de evaluación ("a la hora de tomar una decisión o resolver un problema", "después de haber cometido algún error"); interpersonales ("cuando tengo que conocer gente nueva", "cuando estoy con una persona del otro sexo"), y de la vida cotidiana ("por nada en concreto", "a la hora de dormir"). Las diferencias del grupo global frente a los controles no fueron estadísticamente significativas.

Nuestros resultados muestran niveles de ansiedad ligeramente superiores en los pacientes con EGI que en el grupo control, sin claras diferencias entre unos y otros rasgos de ansiedad, salvo en uno de ellos: en la ansiedad ante estímulos de carácter fóbico (“en espacios cerrados”, “ante inyecciones o sangre”), evaluada con la puntuación F3 de ISRA, los resultados fueron similares a los del grupo control.

En la literatura sobre comorbilidad psiquiátrica en epilepsia, la ansiedad ha recibido clásicamente menor atención que la depresión (Kanner, 2011). Sin embargo, se trata del segundo trastorno más frecuente, y que afecta a la calidad de vida incluso de forma independiente a la depresión (Johnson, Jones, Seidenberg, & Hermann, 2004).

El estudio reciente publicado por Kampf (Kampf, Walter, & Rösche, 2016) analizó qué factores afectaban al “funcionamiento social” en pacientes con epilepsia, en cuanto a la motivación, calidad de las relaciones sociales, y competencia para dirigir estas relaciones. Los factores estudiados fueron la gravedad de las crisis, la depresión, la ansiedad, los déficits en funciones ejecutivas, y las quejas cognitivas subjetivas. En el análisis estadístico, el único factor que tenía una influencia significativa en el funcionamiento social fue la ansiedad.

Por otro lado, el hecho de presentar puntuaciones más elevadas en los rasgos de ansiedad cognitiva, conductual-motora y ante situaciones de evaluación, sugerirían predecir un peor rendimiento de los pacientes en la evaluación cognitiva. Sin embargo, en nuestro estudio el grupo global de pacientes con EGI no mostró ninguna relación lineal significativa entre ansiedad y rendimiento cognitivo en el análisis multivariado. Esto probablemente se explica porque los niveles de ansiedad del grupo global no eran lo suficientemente elevados como para permitir observar esta relación. En este sentido, en el subgrupo de pacientes con EAI/EAJ, que presentaban niveles de ansiedad mayores, sí se encontraron correlaciones de mayor fuerza, estadísticamente significativas y en todos los casos negativas (peor rendimiento con mayor ansiedad), que no sólo involucraban al estado de ansiedad en ese momento (correlación de STAI-E con coordinación

visuomotora “Codificación”,  $r = -0,717$ ,  $p < 0,05$ ), sino a rasgos de ansiedad específicos: la ansiedad ante situaciones de evaluación y ante situaciones personales mostró correlaciones significativas moderadas con la velocidad de procesamiento visual.

### 5.6.3. Impulsividad

En el estudio de la impulsividad con la escala Barratt, los pacientes mostraron puntuaciones más elevadas que el grupo control, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, y se observó una mayor afectación en el subgrupo de EAI/EAJ, al igual que sucedía en el caso de la ansiedad.

Este rasgo de personalidad ha sido previamente estudiado en EGI, pero la literatura se ha centrado específicamente en la EMJ. El trabajo publicado por Moschetta, Fiori y Fuentes (2011), estudió varios rasgos de personalidad mediante el Inventario de Carácter y temperamento (TCI) en 42 pacientes con EMJ, encontrando que los pacientes mostraban mayores puntuaciones que un grupo de controles sin epilepsia en el bloque de respuestas de “búsqueda de novedades”, y concretamente en los ítems de “impulsividad” y “excitabilidad exploratoria”. Posteriormente, los mismos autores (Rzezak et al., 2015) publicaron otro trabajo dirigido al estudio de la impulsividad, para lo que comparan los resultados en el test Barratt en 20 pacientes con EMJ frente a 20 pacientes con ELT y 20 controles sanos. Encuentran que los primeros presentaban niveles significativamente superiores de impulsividad en los tres dominios estudiados (cognitiva, motora, no planificada) ( $p < 0,001$ ) frente a los dos grupos de comparación.

La magnitud de las diferencias en el citado estudio contrasta con nuestro resultado, en el que las diferencias no fueron significativas, ni en el grupo global ni en el subgrupo de EMJ. Como se observa, ni el tamaño muestral (nuestro estudio incluyó 19 pacientes con EMJ y el suyo 20) ni el método de medida (la escala autoaplicada Barratt en ambos casos) explican las diferencias de nuestros resultados con este estudio concreto.

Sin embargo, no todos los autores han mostrado estar de acuerdo con la presencia de una impulsividad acentuada en estos pacientes. Karachristianou et al. (2008) estudiaron mediante el Inventario de Personalidad de Minnesota (MMPI) el perfil de personalidad de 25 pacientes con EMJ y 25 controles de la misma edad, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.

Nuestro estudio muestra unos niveles de impulsividad ligeramente más elevados en los pacientes con EGI que en los controles, pero sin diferencias significativas. No encontramos niveles más elevados en pacientes con EMJ, lo que, a pesar de haber estudiado sólo un rasgo de personalidad, no apoya la hipótesis de un perfil característico en éstos, si bien la conclusión debe expresarse con la precaución de haber empleado una escala autoaplicada.

El metanálisis de Loughman, Bendrup y D'Souza (2016c) sobre psicopatología y rasgos de personalidad en EGI analiza este aspecto, concluyendo que la hipótesis de un perfil de personalidad característico continúa siendo especulativa. El autor señala que el perfil de personalidad descrito por Janz (*inestable, sugestionable, poco fiable*) era sólo una observación clínica, acerca de la cual posteriormente hubo una gran proliferación de estudios que mayoritariamente no emplean escalas validadas.

En ninguno de los estudios revisados (Loughman et al., 2016c) encontramos datos específicos sobre impulsividad en epilepsias de ausencias en el adulto.

En cuanto a la relación con el rendimiento cognitivo, en nuestro estudio la impulsividad mostró una relación lineal significativa con las capacidades cognitivas globales, que explicaba un 7,4% de la varianza del CI T y un 14,3% del manipulativo, indicando que este rasgo de personalidad influyó de forma discreta pero independiente y significativa en el rendimiento en capacidades generales e "inteligencia fluida" de estos pacientes.

Por último, en todas estas relaciones, los citados factores clínicos y de ansiedad o impulsividad fueron significativos pero explicaron un porcentaje pequeño de la varianza, en la mayor parte de los casos 10-20%. Esto sugiere que en el rendimiento cognitivo de estos pacientes influyen con mayor fuerza

otro tipo de factores, probablemente asociados a la fisiopatología de la propia enfermedad, lo que es congruente con los estudios que muestran una base genética no sólo de la epilepsia de los pacientes con EGI, sino de su fenotipo neuropsicológico (Chowdhury et al., 2014).

## **6. Conclusiones**



Tras el análisis y discusión de los resultados del estudio se extrajeron las siguientes conclusiones:

- 1) El grupo de pacientes con Epilepsia Generalizada Idiopática obtuvo resultados inferiores en la evaluación de funciones ejecutivas y conocimientos adquiridos frente a un grupo control de su misma edad y escolaridad.
- 2) El perfil neuropsicológico de los pacientes mostró rasgos diferenciales en función del síndrome:
  - El subgrupo con Epilepsia Generalizada Idiopática y Sólo Crisis Tónico-Clónicas presentó una tendencia a la inferioridad frente al grupo control en las funciones ejecutivas y el nivel de conocimientos adquiridos, pero con diferencias de poca magnitud y sin significación estadística.
  - El subgrupo con Epilepsia Mioclónica Juvenil presentó resultados significativamente inferiores al grupo control en las funciones ejecutivas y el nivel de conocimientos adquiridos.
  - El subgrupo con Epilepsia de Ausencias Infantiles o Juveniles que persiste en el adulto mostró una afectación cognitiva más amplia junto a mayores niveles de ansiedad e impulsividad.
- 3) El grupo de pacientes con Epilepsia Generalizada Idiopática mostró unas capacidades cognitivas globales medidas con el CI dentro del rango normal, aunque inferiores a las del grupo control.
- 4) El subgrupo de pacientes con Epilepsia de Ausencias Infantiles que persiste en el adulto mostró unas capacidades cognitivas globales medidas con el CI en el rango normal-bajo.
- 5) La duración de la epilepsia, la farmacorresistencia, el hecho de tomar ácido valproico y los rasgos de impulsividad mostraron una relación significativa discreta con la variabilidad de los resultados en funciones ejecutivas y capacidades cognitivas globales.

- 6) En los pacientes con Epilepsia Generalizada Idiopática la actividad epileptiforme durante una determinada actividad mental o manual ocasionó una mayor dificultad en su realización. La actividad epileptiforme fuera de dicho contexto no mostró una influencia sobre la cognición.
- 7) El grupo de pacientes con el rasgo reflejo de inducción con praxias mostró una mayor dificultad en la realización de tareas que indujeron actividad epileptiforme, pero no obtuvo peores resultados globales en la evaluación cognitiva.
- 8) La frecuencia de depresión según la escala NDDI-E fue del 16,4%; y la prevalencia de depresión a lo largo de la vida del 23,7 %. Estas cifras fueron más elevadas que en el grupo control y que en la población general, pero más bajas que las que se han publicado en epilepsia del lóbulo temporal.
- 9) Los pacientes con Epilepsia Generalizada Idiopática presentaron más síntomas de ansiedad y rasgos más acentuados de impulsividad que el grupo control, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.
- 10) El subgrupo con Epilepsia de Ausencias Infantiles o Juveniles que persiste en el adulto presentó mayores niveles de ansiedad, los cuales fueron significativamente superiores a los del grupo control y se correlacionaron negativamente con las capacidades cognitivas globales.
- 11) Los rasgos de impulsividad no fueron más acentuados en el subgrupo de Epilepsia Mioclónica Juvenil.





## 7. RESUMEN

### 1. Introducción

Las Epilepsias Generalizadas Idiopáticas (EGI) constituyen una quinta parte de todos los casos de epilepsia. Se trata de un conjunto de síndromes de inicio en la infancia o adolescencia caracterizados por la combinación variable de crisis de ausencia, tónico clónicas generalizadas (TCG) y mioclónicas; por una frecuente sensibilidad a los fármacos antiepilépticos, especialmente el valproato (VPA); y por la presencia de rasgos reflejos como la fotosensibilidad. El hallazgo característico en el electroencefalograma (EEG) es la descarga de punta-onda (PO) o polipunta-onda (PPO) generalizada a 3-4 Hz, que suele mostrar activación con el sueño no REM, la hiperventilación (HV), la Estimulación Lumínica Intermitente (ELI) y/o la realización de ciertas praxias.

Los cuatro síndromes principales son: Epilepsia de ausencias infantiles (EAI); Epilepsia de Ausencias Juveniles (EAJ); Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ); y Epilepsia con Crisis Tónico Clónicas Sólo (EGI-Sólo TCG).

Entre los rasgos reflejos característicos de la EGI, la activación o inducción con praxias (IP) se define por la inducción de actividad epileptiforme (AE) y crisis epilépticas con actividades que requieren concentración y algún movimiento dirigido de las manos (jugar al ajedrez, escribir, o hacer un puzzle). Es más frecuente y característica en EMJ (12,7-84%), si bien se ha descrito en todos los síndromes dentro de la EGI.

Otra característica fundamental de la EGI es la ausencia de retraso mental o discapacidad intelectual. Más allá de esta afirmación, la cognición en este tipo de epilepsia ha sido estudiada fundamentalmente en pacientes con EMJ. En este síndrome, numerosos autores han hablado de la presencia de rasgos de disfunción ejecutiva, acompañados de un perfil de personalidad característico (“impulsivo, impresionable, emocionalmente inestable”), que fue descrito ya en la primera serie publicada de casos clínicos de EMJ (Janz, 1957).

La mayor parte de trabajos de evaluación neuropsicológica en EMJ afirman la existencia de una alteración en funciones ejecutivas (entre otras, en memoria de trabajo, atención alternante, razonamiento abstracto y flexibilidad cognitiva). En memoria episódica, una proporción menor de trabajos (aquellos con mayor tamaño muestral) encuentra diferencias de pequeña magnitud frente a controles; en funciones visuoespaciales, los escasos estudios que las evalúan muestran una tendencia uniforme a presentar resultados normales. La evaluación del lenguaje se realiza en una minoría de estudios y no hay resultados uniformes. Las capacidades cognitivas globales medidas con el CI son menores que en la población de referencia en la mayor parte de los estudios, aunque dentro del rango normal.

Los síndromes diferentes a la EMJ han sido objeto de un número mucho menor de publicaciones. Un metanálisis reciente de estudios cognitivos en EGI con distintos síndromes (Loughman et al., 2014) concluyó que globalmente los pacientes presentan diferencias frente a controles en todas las áreas cognitivas excepto en funciones visuoespaciales; con mayor evidencia en EMJ y menor en el resto de síndromes.

## **2. Objetivos**

El objetivo principal de nuestro estudio fue describir el perfil neuropsicológico de un grupo de pacientes con Epilepsia Generalizada Idiopática. Los objetivos secundarios fueron identificar diferencias entre síndromes; analizar las variables que pueden influir en los diferentes perfiles neuropsicológicos; y analizar el fenómeno de la inducción por praxias y su influencia sobre la cognición.

## **3. Material y métodos**

Se diseñó un estudio transversal que incluyó pacientes adultos con diagnóstico de EGI en base a los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia de 1981 y 2017, cuyos EEG hubieran mostrado (al menos uno) AE

con morfología de PO o PPO generalizada. Los pacientes fueron reclutados en la Unidad de Epilepsia del Hospital Clínico San Carlos (Madrid) entre 2014 y 2016. El protocolo del estudio comprendía anamnesis; exploración neurológica general; vídeo-EEG; estudio neuropsicológico y neuropsiquiátrico.

El registro vídeo-EEG era de 24 horas e incluía un protocolo de inducción de AE: privación parcial de sueño, HV, ELI y protocolo de Activación Neuropsicológica (ANP). Este último se basaba en el publicado por Matsuoka (2000) e incluía lectura, escritura, cálculo, crucigramas y tángram. El registro de vídeo-EEG de cada paciente se revisaba detalladamente examinándose el patrón de activación de las descargas (aumento de la persistencia respecto a la vigilia en reposo, siguiendo el criterio de Matsuoka) con cada uno de los métodos de inducción.

El estudio cognitivo se llevaba a cabo durante el registro de vídeo-EEG. Se evaluaba la atención y funciones ejecutivas mediante los test Digit Span, Span visuoespacial o Cubos de Corsi, Stroop, Torre de Londres, Five Points, Codificación, Aritmética, Matrices, Semejanzas y fluencia fonémica; la memoria episódica mediante la Figura de Rey-Osterrieth y la lista de Palabras de Weschler; la memoria semántica y el conocimiento adquirido mediante el test Información; la nominación con el test Boston; y las funciones visuoespacial y visuoperceptiva mediante el test de Benton y los subtest de la batería VOSP Siluetas progresivas y Selección de figuras. Para evaluar las capacidades cognitivas globales se calculó el Cociente Intelectual (CI) mediante siete subtest de la batería WAIS-III. Por último, el test de síntomas disejecutivos DEX se empleó para el estudio de las quejas subjetivas.

El estudio de comorbilidad y síntomas neuropsiquiátricos incluía la evaluación de los rasgos de ansiedad (test ISRA), del estado de ansiedad durante la evaluación (STAI-E), de la depresión (NDDI-E y Beck) y de los rasgos de impulsividad (Barratt).

Se incluyó también un grupo control de 21 sujetos sanos, de similar edad y escolaridad que los controles, a los que se realizó la misma evaluación cognitiva y neuropsiquiátrica.

Para el análisis estadístico de los resultados se utilizó el programa SPSS versión 22.0. En primer lugar se compararon los resultados de la evaluación neuropsicológica y neuropsiquiátrica en pacientes y controles (T Student o U de Mann Whitney en función de la normalidad en la distribución de resultados). Posteriormente se comparó cada subgrupo de pacientes en función del síndrome con el grupo control, para analizar los perfiles neuropsicológicos de cada síndrome.

Aquellos test neuropsicológicos en los que los pacientes presentaron resultados inferiores con diferencias significativas respecto al grupo control fueron seleccionados para estudiar la influencia de varios factores clínicos, relacionados con la AE y con la evaluación neuropsiquiátrica. Para esto se realizaron correlaciones con Rho de Spearman, comparaciones univariantes con U de Mann Whitney y finalmente análisis multivariado con regresión lineal múltiple. El nivel de significación estadística se estableció en  $\alpha=0,05$ : se consideró como tendencia a la significación un  $\alpha$  entre 0,1 y 0,05.

#### **4. Resultados:**

##### *4.1. Descripción de la muestra*

Se incluyeron 61 pacientes, de los cuales 34 eran mujeres (55,7%) y 27 eran hombres (44,3%). La media de edad fue de 32,3 +/- 9,7 años; y la mediana de escolaridad fue de 14 [12-16] años. La epilepsia había debutado a una edad mediana de 13 [11-17] años; y la duración en el momento del estudio era de 18 [8-25] años (rango 1-49). La historia de la enfermedad era característica de EMJ en 19 pacientes y de EGI-Sólo TCG en 22 casos. Otros 20 pacientes presentaban una EAI (10) o EAJ (10) que persistía en el adulto. En el momento del estudio el 60,7% de los pacientes estaba en tratamiento con un solo FAE, el 37,7% tomaba politerapia y un paciente (1,6%) no tomaba tratamiento. Los fármacos más empleados eran VPA (49,2%, con una dosis diaria mediana de 1100 mg [875-1525]), levetiracetam (42,6%) y lamotrigina (31,1%). Catorce pacientes (22,9%) cumplían los criterios de farmacorresistencia, según la última definición publicada (Kwan et al., 2009).

#### 4.2. *Resultados de la evaluación cognitiva: pacientes frente a controles*

En la evaluación cognitiva, los pacientes con EGI obtuvieron resultados inferiores a los controles con significación estadística en los test de memoria de trabajo (Span Visuoespacial), velocidad de procesamiento visual (Stroop Palabras), coordinación visuomotora (Codificación), flexibilidad cognitiva y capacidad de estrategia (Five Points), razonamiento abstracto verbal (Semejanzas), razonamiento abstracto visuoespacial (Matrices), razonamiento numérico (Aritmética), y conocimiento adquirido (Información); y con tendencia a la significación en capacidad de producción verbal (Fluencia fonémica), y orientación visuoespacial (test de Líneas de Benton).

La magnitud de las diferencias se estudió mediante la  $d$  de Cohen. Las diferencias eran de mayor magnitud en velocidad de procesamiento, razonamiento abstracto visuoespacial, y conocimiento adquirido ( $d > 0,8$ ).

Los test que evaluaban atención, planificación y resolución de problemas, nominación, memoria episódica, y uno de los de capacidad visuoperceptiva obtuvieron medias inferiores sin mostrar una tendencia a la significación, con una magnitud de las diferencias pequeña ( $d = 0,2-0,5$ ).

En cuanto a capacidades cognitivas globales, el CI medio de los pacientes ( $99,2 \pm 13,1$ ) fue inferior ( $p = 0,002$ ) al del grupo control ( $109,5 \pm 10,2$ ), aunque ambos estaban dentro del rango normal.

##### 4.3.1. *Perfiles neuropsicológicos en los distintos síndromes*

El análisis de los resultados cognitivos en los distintos subgrupos mostró que el grupo con EMJ presentaba resultados inferiores al grupo control con significación estadística en las mismas funciones ejecutivas que fueron señaladas en el grupo global ( $p = 0,006-0,024$ ) excepto en memoria de trabajo (Span visuoespacial,  $p = 0,147$ ). También en el test de conocimiento adquirido (Información) el resultado de los pacientes fue significativamente inferior ( $p = 0,024$ ). Su CI Total, dentro del rango normal, era significativamente inferior al del grupo control ( $98,2 \pm 12,9$  frente a  $109,5 \pm 10,2$ ,  $p = 0,004$ ).

El grupo con EGI-Sólo TCG presentaba resultados más favorables que el resto de pacientes. En funciones ejecutivas sus puntuaciones eran inferiores al grupo control sin alcanzar significación estadística, aunque sí mostraban una tendencia a la significación en el test de velocidad procesamiento visual (Stroop Palabras) y visuoconstructivo (Figura de Rey-tiempo de copia); fluencia gráfica (Five points); razonamiento abstracto visuoespacial (Matrices); y conocimiento adquirido (Información). Su CI total (103,7 +/- 14,5) no era significativamente inferior al del grupo control (109,5 +/-10,2,  $p=0,139$ ).

Los pacientes con EAI o EAJ que persisten en el adulto presentaron resultados inferiores al resto, con diferencias frente a controles de mayor magnitud, en las mismas áreas que las señaladas en el grupo global: funciones ejecutivas y conocimiento adquirido. Mostraron una menor velocidad de procesamiento en un mayor número de test (Stroop puntuación Colores). Además, era el único subgrupo de pacientes con alteración en el test de orientación visuoespacial Benton, responsable de que el resultado global del grupo frente a controles fuera también inferior. Su CI Total era el más bajo, aunque quedaba dentro del rango normal (94.6 +/- 9,8).

#### *4.3.2. Factores clínicos que se relacionaron? con la cognición*

La edad de inicio mostró una relación lineal positiva (inicio más tardío, resultado más favorable) con el CI ( $p=0,002$ ) y la capacidad de razonamiento numérico en el test Aritmética ( $p=0,027$ ). Esta relación se debía fundamentalmente a un peor resultado en los pacientes con EAI/EAJ que persisten en el adulto, perdiendo la significación estadística al excluir a este grupo del análisis. La edad de inicio también mostró una relación lineal positiva con la capacidad de razonamiento abstracto en el test Matrices ( $p=0,007$ ), de forma independiente del síndrome.

La duración de la enfermedad mostró una relación lineal negativa con la capacidad de estrategia y flexibilidad cognitiva en el test Five Points ( $p=0,002$ ).

La farmacoresistencia se asoció a un peor resultado en la copia de la Figura de Rey (praxis visuoconstructiva, 11 [9-12] frente a 9 [7,8-11],  $p=0,044$ ) y

en el test Benton (orientación visuoespacial, 10,5 [8-12] frente a 8 [6-11],  $p=0,021$ ). Sin embargo no afectó a otros aspectos cognitivos.

La toma de VPA se asoció a una peor puntuación en el test Span Visuoespacial (memoria de trabajo); en el test Codificación ( $p= 0,001$ ); y en Matrices (razonamiento abstracto visuoespacial,  $p= 0,031$ ). La dosis de VPA no mostró ninguna correlación significativa con los resultados.

#### *4.4. Vídeo-EEG: Hallazgos y relación con la cognición*

En el registro vídeo-EEG se observó una activación de las descargas de PO o PPO generalizada con el sueño en el 76%, con la HV en el 42,6%, con las praxias en el 36% y con la ELI en el 26,2%.

La activación con praxias fue más frecuente en el grupo con EAI/EAJ persistente en la vida adulta (60%), en segundo lugar en el grupo de EMJ (42,1%) y en tercero en el de EGI-Sólo TCG (9%).

En cuanto a la relación con la cognición, ni la presencia de actividad epileptiforme en vigilia o durante el sueño, ni el fenotipo de activación mostraron una relación con los resultados del estudio neuropsicológico. El grupo con activación con praxias no presentó globalmente peores resultados.

Sin embargo, durante la evaluación cognitiva, el EEG registró descargas en diez de los 61 pacientes, y el test individual durante el cual se produjeron más descargas fue Torre de Londres. Aquellos pacientes que presentaron descargas durante el test obtuvieron peores resultados en el mismo ( $p=0,044$ ) y fueron más lentos en su resolución ( $p=0,005$ ).

#### *4.5. Evaluación neuropsiquiátrica: Resultados y relación con la cognición*

La evaluación de la ansiedad mostró en los pacientes niveles más elevados que en el grupo control. Esto fue así tanto en el estado de ansiedad durante la evaluación (STAI-E), como en las puntuaciones de distintos rasgos de ansiedad, entre otros la ansiedad ante situaciones de evaluación (F1), interpersonales (F2), y de la vida cotidiana (F4). Las diferencias no alcanzaron significación estadística en EMJ y en el grupo con EGI-Sólo TCG.

Dentro del grupo con EAI/EAJ, los niveles de ansiedad fueron mayores, y las diferencias frente al grupo control sí alcanzaron significación con una  $p < 0,05$  en los índices de ansiedad situacional F1, F2 y F4. En este grupo se encontraron varias correlaciones negativas estadísticamente significativas de grado moderado entre las puntuaciones de ansiedad y de coordinación visuomotora (Codificación,  $r = -0,717$ ), velocidad de procesamiento visual con inhibición de estímulos de interferencia (Stroop PC,  $r = -0,565$ ), capacidad de estrategia y producción gráfica (Five Points,  $r = -0,511$ ); orientación visuoespacial (Benton,  $r = -0,620$ ), y CI ( $r = -0,684$ ).

La frecuencia de depresión mayor en los pacientes, definida por el cuestionario NDDI-E, fue del 16,9%. Tomando como parámetros de gravedad de síntomas depresivos los rangos del test Beck, sólo un paciente sufría una depresión grave. Ninguno de los controles presentó puntuaciones en rango de depresión.

No se encontraron correlaciones significativas entre ansiedad, depresión y rendimiento cognitivo el grupo global.

La impulsividad (Barratt T) mostró una relación lineal negativa con el CI ( $p = 0,036$ ) y con el test Codificación (coordinación visuomotora,  $p = 0,001$ ).

## 5. Discusión

En el presente trabajo, el grupo de pacientes presentó globalmente un rendimiento significativamente menor en funciones ejecutivas e información adquirida respecto al grupo control. Estos hallazgos coinciden con los publicados en la literatura previa (Loughman et al., 2014). Además, en nuestro estudio los resultados de los pacientes fueron inferiores a los de los controles, pero sin diferencias que mostraran una tendencia a la significación, en nominación, función visuoperceptiva y memoria episódica. Uno de los trabajos previos hace un estudio de memoria más detallado y con mayor tamaño muestral (Loughman, Bowden, & D'Souza, 2016), y sí describe resultados significativamente inferiores en los pacientes con EGI.

El análisis conjunto de nuestros resultados junto a los estudios previos sugiere que la población con EGI presenta como grupo un rendimiento en todas las funciones cognitivas ligeramente inferior, con una magnitud general de las diferencias pequeña que sólo se hace significativa en los estudios de mayor potencia, pero que en funciones ejecutivas e información adquirida es mayor, resultando en diferencias significativas en la mayor parte de estudios publicados.

En cuanto a los perfiles neuropsicológicos de cada síndrome, el perfil de los pacientes con EMJ del presente estudio, que muestra una menor capacidad en funciones ejecutivas, coincide con lo reportado en la literatura. Sin embargo, no se encontraron mayores niveles de impulsividad, en disonancia con el perfil de personalidad impulsivo descrito clásicamente en la literatura sobre EMJ. En este sentido, la sensibilidad de esta evaluación pudo verse limitada por el hecho de que el test Barratt fuera autoaplicado, ya que los pacientes podrían tener una falta de reconocimiento de los rasgos de impulsividad. Por otro lado, los resultados de un metanálisis reciente, que no encuentran diferencias en los rasgos de personalidad frente a controles, sugieren que la literatura clásica de EMJ podría haber sobredimensionado este aspecto.

En el caso de los pacientes con EGI-Sólo TCG, su perfil tanto neuropsicológico como neuropsiquiátrico, que ha sido escasamente descrito en la literatura, fue más cercano al del grupo control, aunque manteniendo una tendencia a la inferioridad en funciones ejecutivas, con diferencias de pequeña magnitud.

Por último, los pacientes con EAI/EAJ que persiste en la vida adulta mostraron déficit cognitivos de mayor magnitud y más amplios en información adquirida y funciones ejecutivas, pero que también afectaron a otras funciones (orientación visuoespacial en test de Benton), acompañados de mayores niveles de ansiedad y rasgos de impulsividad, que mostraban una relación significativa con el rendimiento cognitivo. La influencia de la edad de inicio fue especialmente marcada en este grupo, ya que los pacientes con EAI persistente en la vida adulta mostraban una afectación mucho más evidente

que aquellos con EAJ, y tenían el único CI que quedaba en el rango normal-bajo (89).

Una epilepsia de curso más prolongado y difícil control (inferido de las variables duración de epilepsia, farmacorresistencia y toma de VPA) se asoció a peor rendimiento ejecutivo y CI más bajo. La dosis de VPA no se correlacionó con ningún resultado, lo que sugería considerar el tratamiento con VPA como un marcador de epilepsia de difícil control en lugar de como una causa de efectos adversos cognitivos.

La similitud en el rendimiento cognitivo del grupo con activación con praxias respecto al resto de pacientes coincide con el único trabajo previo relacionado (Carvalho et al., 2016). Sin embargo, en nuestro estudio, el registro simultáneo con vídeo-EEG permitió demostrar una afectación cognitiva transitoria durante las tareas que indujeron actividad epileptiforme. Los hallazgos sugieren que ante quejas cognitivas en pacientes con EGI, la sensibilidad del estudio neuropsicológico puede aumentar si se acompaña de vídeo-EEG simultáneo y de test que reproduzcan las actividades en las que el paciente percibe dificultades, ya que es posible que éstas se deban a la inducción de actividad epileptiforme.

## **6. Conclusiones**

El presente trabajo es uno de los primeros que evalúa desde el punto de vista cognitivo y con vídeo-EEG simultáneo a un grupo heterogéneo de pacientes con EGI, y el primero en población hispanohablante según lo publicado en la literatura. Los hallazgos del trabajo sugieren que la población de pacientes con EGI presenta capacidades significativamente inferiores que su población de referencia en varias funciones ejecutivas y conocimiento adquirido; y resultados ligeramente inferiores, con diferencias de pequeña magnitud y escasa significación en otras funciones. La frecuencia de depresión y niveles de ansiedad fueron mayores que en el grupo control. La duración de la epilepsia, la toma de VPA, la farmacorresistencia y la impulsividad mostraron una relación lineal negativa discreta con el rendimiento cognitivo. En cada

síndrome se encontraron rasgos peculiares: la EGI-Sólo TCG apenas muestra diferencias significativas frente a controles; la EMJ presenta un perfil similar al que ofrece el grupo global; y la EAI/EAJ que persiste en el adulto presenta una mayor afectación cognitiva, en especial los pacientes que debutaron como EAI, además de mayor niveles de ansiedad e impulsividad que influyen negativamente en los resultados cognitivos. Los pacientes con activación con praxias no mostraron globalmente una peor función en ningún área cognitiva, pero sí una mayor dificultad en las actividades que activaban las descargas.



## 8. SUMMARY

### 1. Introduction

Idiopathic Generalized Epilepsies (IGE) account for 15-20% of cases of epilepsy. They comprise a group of different syndromes starting during childhood or adolescence and characterized by a variable combination of absences, generalized tonic-clonic (GTC) and myoclonic seizures. They have a good response to antiepileptic drugs, particularly to valproic acid (VPA), and present typical reflexes such as photosensitivity. Hallmark on EEG are generalized epileptiform discharges (ED) of spike-and-wave (SW) or Polyspike-and-wave (PSW) that are typically induced by non-REM sleep, hyperventilation (HV), Intermittent Photic Stimulation (IPS) and certain praxis.

Principal IGE Syndromes are Childhood Absences Epilepsy (CAE), Juvenile Absences Epilepsy (JAE), Juvenile Myoclonic Epilepsy (JME), and Epilepsy with Generalized Tonic –Clonic Seizures Alone (IGE-GTCS).

Paxis induction (PI) in IGE is defined as the precipitation of ED and/or seizures followed by complex and cognition-guided tasks often involving visuomotor coordination with hands (playing chess, writing, etc). PI is typical and more frequent in JME (12.7-84%), although it has been described in all IGE syndromes.

IGE is also characterized by an intellectual functioning within the normal range. Nevertheless, cognition in IGE has been mainly studied in patients with JME. Several authors have found an executive dysfunction associated with a specific personality profile in this group; firstly described by Janz in a published series of cases of JME (1957) as “unsteadiness, lack of discipline and hedonism”.

Most publications assessing cognitive outcomes of JME support the existence of an alteration on executive functions; such as working memory,

abstract reasoning and cognitive flexibility. Referring to episodic memory, a lower number of papers (those with a higher sample size) have shown differences between patients and controls. The few studies evaluating visuospatial function, tend to present homogeneously normal results. Language has been addressed in only a limited number of studies, with inconsistent findings. General cognitive abilities (assessed by a Full-Scale IQ) are lower than in the general population but most frequently within normal range.

Published research regarding cognitive evaluation in syndromes different than JME is much lower. A recent meta-analysis on IGE neuropsychology in various syndromes, concluded that there is an overall cognitive ability impairment in these patients, except for visual–spatial thinking. This finding was more significant in JME and less patent in other syndromes.

## **2. Objectives**

The primary aim of this study is to describe the neuropsychological profile of patients with Idiopathic Generalized Epilepsy. Secondary objectives include finding differences among syndromes, to analyze variables that influence these neuropsychological profiles and study the praxis induction phenomenon and its impact on cognition.

## **3. Methods**

This transversal study included adult patients diagnosed with IGE based on ILAE 1989 and 2017 criteria, whose EEG (at least one) had shown typical generalized ED of PS or PSW. They were recruited from the Epilepsy Unit of Hospital Clínico San Carlos (Madrid) between 2014 and 2016. The study included anamnesis, neurological examination, video-EEG registration, comprehensive cognitive assessment and neuropsychiatric evaluation.

Video-EEG was recorded with a 32-channel XLTEK system during 24 hours. It included the following methods of activation of ED: sleep deprivation, HV, IPS and Neuropsychological Activation (NPA). This NPA protocol was

based on that published by Matsuoka (2000) and was composed by tasks of reading, writing, calculation, crosswords and tangram. Video and EEG recordings were reviewed and the patterns of activation of ED with the different methods and tasks were analyzed. Activation or provocative effect was defined by an increase of ED persistence equal or twice as the persistence on awake EEG.

Cognitive assessment was performed during video-EEG recording. It comprised test of attention and executive functioning (Digit Span, Visuospatial Span or Corsi Cubes Test, Stroop, Tower of London, Five Points, Codification, Arithmetics, Matrix and Similarities); episodic memory (Rey-Osterrieth Figure and Weschler Word List); semantic memory and acquired knowledge (Information); nomination (Boston); visuospatial orientation (Benton) and visuoperceptive skills (Progressive silhouettes and Figure Selection from VOSP battery). General cognitive abilities were assessed by a short form (seven subtest) of the WAIS-III battery that allowed to calculate the IQ. Finally, DEX Dysexecutive Questionnaire was used to focus subjective cognitive complaints.

Neuropsychiatric assessment included the evaluation of anxiety traits (ISRA), anxiety-state (STAI-E), depression (NDDI-E and Beck) and impulsivity traits (Barratt).

Twenty-one healthy individuals were selected to constitute the control group, whose mean age and median formal educational level was similar to the patient's group. Controls were submitted to the same cognitive and neuropsychiatric evaluation protocol.

Statistical analysis was performed with SPSS 22.0. Firstly, comparisons were made among patient's and control's results of cognitive and neuropsychiatric evaluation (T Student or Mann Whitney test, depending on the results distribution for each test). Secondly, each subgroup of patients by syndrome was compared to the control group, in order to analyze the specific neuropsychological profiles.

Those neuropsychological tests that showed significant differences among patients and controls were selected to analyze the influence of diverse clinical, EEG and neuropsychiatric factors. For this purpose, we used Spearman correlations, univariate comparisons with Mann Whitney and finally multivariate analysis with lineal regression. Criteria for statistical significance was  $p < 0.05$ . A  $p$  between 0.1 and 0.05 was considered a trend towards significance.

## **1. Results**

### *1.1. Sample description*

Sixty-one patients were included, of whom 34 were women (55.7%). Mean age was 32.3 +/- 9.7 years; median number of years of formal education was 14 [12-16] years. The median age at seizure onset was 13 years [11-17], while the median duration of epilepsy was 18 years [8-25]. Epilepsy course was typical of a JME in 19 patients and of IGE-GTCS in 22. Twenty other patients had an EAI (10) or EAJ (10) persisting in the adult.

Most common antiepileptic drugs at the time of the study were VPA (49.2%, median daily dose of 1100 mg [875-1525]), levetiracetam (42.6%) and lamotrigine (31.1%). Fourteen patients (22.9%) were pharmaco-resistant by ILAE criteria.

### *1.2. Results of the neuropsychological evaluation: patients versus controls*

Patients scored significantly worse on working memory tests (Visuospatial Span), processing speed (Stroop, Codification), cognitive flexibility and strategy (Five Points), abstract verbal reasoning (Similarities), abstract visuospatial reasoning (Matrix), and acquired knowledge and semantic memory (Information). Results were also inferior showing a trend towards significance on verbal fluency (phonemic) and visuospatial orientation (Benton).

The importance of the differences was calculated through Cohen's  $d$ ; being more apparent in processing speed, visuospatial abstract reasoning and acquired knowledge ( $d > 0.8$ ).

Tests assessing attention, planning and problem solving, nomination, episodic memory and one test of visuo-perceptual function; showed lower mean scores in patients than in controls, but they did not show a trend toward significance. Effect size of the differences was small (0.2-0.5).

On general cognitive abilities, mean IQ of patients (99.2 +/- 13.1) was lower ( $p=0.002$ ) to controls (109.5 +/- 10.2), both within the normal range.

#### *4.3.1. Neuropsychological profiles by syndrome*

Analysis of cognitive functioning in the different groups showed that JME group presented lower scores than controls. Significant differences were found on the same executive abilities comparing with the global group of IGE ( $p = 0,006-0,024$ ) and on acquired knowledge ( $p=0,024$ ), with the exception of working memory ( $p=0,147$ ). Yet their total IQ was within the normal range (98.2 +/- 12.9), but significantly lower than controls (109.5 +/- 10.2).

The IGE-GTCS group showed the most favorable scores among all patients. In executive functions their scores were lower than controls without statistical significance. A trend toward significance was observed in visual processing speed (Stroop), visuoconstructive speed (Copy score of Rey Figure), abstract visuospatial reasoning (Matrix) and acquired knowledge (Information). Their IQ (103.7 +/- 14.5) was not significantly lower than controls (109.5 +/- 10.2,  $p = 0.139$ ).

Patients with CAE/JAE persisting in the adulthood showed worse results than the remaining patients. Their differences versus controls regarding executive functions and acquired knowledge had a higher magnitude. Impairment in speed processing was wider (also affecting the Stroop-*colors* and Stroop-*colors/words*) test. In addition, they were the only subgroup with an

impaired score in the visuospatial orientation skills test of Benton (the weight of their impaired result made the score of the global group lower than controls). Their IQ was the lowest within the IGE group, but remained in the normal range (94.6 +/- 9.8).

#### *4.3.2. Clinical factors affecting cognition*

Age at onset showed a positive lineal relation (later onset, more favorable results) with global IQ ( $p=0.002$ ) and Arithmetics ( $p= 0.027$ ). This relation was mainly due to the worse scores in patients with EAI persisting in the adulthood, and it loses its statistical significance when excluding this group from the analysis. Age at onset also showed a positive lineal relation with abstract reasoning in Matrix test ( $p=0.007$ ), independently of the syndrome.

Duration of epilepsy showed a negative lineal relation with strategy ability and cognitive flexibility in Five Points test ( $p = 0.002$ ).

Pharmacoresistance was associated with a worse performance on the copy of Rey Figure (visuoconstructive praxis, 11 [9-12] versus 9 [7.8-11],  $p= 0.044$ ) and Benton test (visuospatial orientation, 10.5 [8-12] versus 8 [6-11],  $p=0.021$ ).

Patients treated with VPA showed lower scores on Visuospatial Span (working memory,  $p= 0.009$ ); on the test Codification (visuomotor coordination,  $p= 0.001$ ); and on Matrix (abstract visuospatial reasoning,  $p= 0.031$ ). VPA dose did not show any significant correlation with cognitive performance.

#### *4.4. Video-EEG: findings and relation with cognition*

Video-EEG recordings showed an activation of SW/PSW discharges by sleep in 76% of patients; by HV in 42.6%, by praxis in 36% and by IPS in 26.2%.

Praxis induction was more frequent in the group of CAE/JAE persisting in the adulthood (60%); followed by JME (42.1%); and lastly, in IGE-GTCS (9%).

Among the NPA protocol tasks, those qualified as “thinking” activities (reading and calculation) had a provocative effect on 27.9% of patients, a similar rate to “action-programming” tasks (tangram, written calculation, writing, crosswords). If the NPA tasks are divided in an alternative way, the provocative effect of language tasks (reading or writing) was slightly higher (26%) than the provocative effect of visuospatial tasks (tangram, 22.9%). Some patients showed activation with different types of tasks.

Neither the presence of ED on awake or sleep EEG nor the induction phenotype showed a relation with the cognitive functioning scores. The group with praxis induction did not score globally worse.

However, during cognitive assessment the EEG registered ED in ten patients, especially during the Tower of London test. Those patients who had ED during the Tower of London obtained worse scores on this test ( $p=0.004$ ), and were slower in its resolution ( $p=0.005$ ).

#### *4.5. Neuropsychiatric evaluation: results and relation with cognition*

Assessment of anxiety showed higher levels in patients comparing with the controls, but differences did not reach statistical significance. This occurred in anxiety-state (STAI-E) and in scores of different anxiety traits: cognitive, physiological and behavioral-motor anxious responses (ISRA C, F, M), anxiety provoked by situations of evaluation (F1), interpersonal relations (F2) and daily life (F4).

A 16.9% of patients had major depression as revealed by NDDI-E. Severity of depressive symptoms assessed by Beck showed that only one patient had severe depression. None of the controls scored within the depression range.

No association was found among anxiety, depression and cognitive performance in the global group.

Within the group of patients with CAE/JAE persisting in the adulthood, anxiety levels were higher. In these cases, their differences by comparison to the control group did reach statistical significance (in F1, F2 and F4 scores). In this group, anxiety did show significant negative correlations with visuomotor coordination (Codification,  $r = -0.717$ ), processing speed with cognitive inhibition (Stroop PC,  $r = -0.565$ ), strategic abilities and graphical fluency (Five Points,  $r = -0.511$ ); visuospatial orientation (Benton,  $r = -0.620$ ), and IQ ( $r = -0.684$ ).

Impulsivity (Barratt test) showed a statistically significant impact on IQ ( $\beta = -0.273$ ,  $p = 0.036$ ;  $R^2 = 0.176$  covariating with age at onset) and with visuomotor coordination (Codification,  $\beta = -0.433$ ,  $p = 0.001$ ).

## **5. Discussion**

This study is one of the few in assessing cognition amongst a complete group of IGE patients (mixed syndromes) with simultaneous video-EEG recording; and the first one in a Spanish-speaking population according to published literature.

In this study, patients with IGE showed a significant worse performance in executive functioning and acquired knowledge comparing with controls. This finding is consistent with previous research on the field. Moreover, in our study patients scored lower, but without statistically significant differences, in nomination, visuoperceptive function and episodic memory. One of the previously published studies demonstrates significantly lower results when evaluating memory in a larger sample of IGE patients.

A global analysis of our results, considering findings of previous literature, suggests that IGE population shows a very mild impairment through all broad cognitive categories only being significant in more powered studies. In

addition, impairment in executive skills and acquired information are more marked, and as a result, this impairment is significant in most published studies.

Regarding neuropsychological profile of each syndrome, JME patient's performance in this sample matches the executive dysfunction described in literature. However, we did not find higher levels of impulsivity, as opposed to the personality profile classically described in the literature. In this sense, sensitivity of our impulsivity evaluation could have been limited by the auto-applied character of the Barratt test, as patients with JME could have had a lack of insight concerning these traits. On the other hand, a recent meta-analysis does not find differences in JME personality traits when comparing with controls, suggesting that classic literature of JME could have oversized this feature.

In the case of patients with IGE-GTCS, their neuropsychiatric and neuropsychological profile, not extensively considered on previous literature, was closer to the control group. However, patients maintained a trend towards lower performance in executive functioning, with small size differences.

Finally, the profile of patients with EAI/EAJ persisting in adulthood was characterized by a broader and more noticeable cognitive impairment on acquired knowledge and executive functioning, that also affected their performance on other abilities tests (as revealed by the visuospatial Benton test), as well as more accentuated traits of anxiety and impulsivity, showing a significant relation with the overall cognitive impairment. The influence of age at onset was particularly marked in this group, as patients with CAE persisting in the adulthood were more impaired than JAE, showing the only IQ scores within the normal-to-low range (89).

A more prolonged and difficult to control course of the epilepsy (inferred from the variables duration of epilepsy, pharmacoresistance and VPA intake) was associated with worse performance on executive functions and IQ results. The dose of VPA did not correlate with any cognitive result, and it is suggested that VPA treatment in this study might be considered as a marker of difficult to

control epilepsy rather than a cause of adverse cognitive effects, that would probably show a relation with a daily dose.

Cognitive functioning in the group with praxis induction was not more impaired than in other patients, in line with the only one previous study on this field. However, in the present study the simultaneous video-EEG registration allowed us to demonstrate a transient cognitive impairment during tasks that induced ED. When a patient with IGE presents with subjective cognitive complaints, sensitivity of the neuropsychological assessment can improve by performing simultaneous video-EEG and tests that reproduce those tasks in which the patient feels difficulty, as it is possible that they are caused by the induction of ED.

## 6. Conclusions

To the best of our knowledge, this is one of the first studies to conduct a comprehensive cognitive evaluation with simultaneous video-EEG monitoring in a mixed sample of patients with different syndromes of IGE. Our findings suggest that this group of patients have significantly lower abilities in various executive functions and acquired knowledge, and slightly lower abilities (small effect size and low statistical significance) in other functions, compared to population of their same age and level of education. Depression frequency and anxiety levels were higher in patients than in controls. Duration of epilepsy, valproate intake, pharmacoresistance and impulsivity showed a discrete but significant negative lineal relation with cognitive performance. Differential traits were found on each syndrome: IGE-GTCS showed very few and mild differences versus controls; JME showed a very similar profile to the global IGE group; and CAE/JAE persisting in the adult showed a wider cognitive impairment, specially those with CAE. In addition, CAE/JAE had greater levels of anxiety and impulsivity that negatively correlated with cognitive performance. Patients with the reflex trait of praxis induction did not show globally worse abilities, but presented difficulty on those activities that elicited epileptiform discharges.

## **9. Bibliografía**



- Akanuma, N., Hara, E., Adachi, N., Hara, K., & Koutroumanidis, M. (2008). Psychiatric comorbidity in adult patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *13*(1), 248–51.
- Appleton, R. E., Panayiotopoulos, C. P., Acomb, B. A., & Beirne, M. (1993). Eyelid myoclonia with typical absences: an epilepsy syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *56*(12), 1312–16.
- Austin, M. P., Mitchell, P., & Goodwin, G. M. (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *178*, 200–06.
- Bai, X., Vestal, M., Berman, R., Negishi, M., Spann, M., Vega, C., ... Blumenfeld, H. (2010). Dynamic time course of typical childhood absence seizures: EEG, behavior, and functional magnetic resonance imaging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *30*(17), 5884–93.
- Beniczky, S., Guaranha, M. S. B., Conradsen, I., Singh, M. B., Rutar, V., Lorber, B., ... Wolf, P. (2012). Modulation of epileptiform EEG discharges in juvenile myoclonic epilepsy: an investigation of reflex epileptic traits. *Epilepsia*, *53*(5), 832–39.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., ... Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, *51*(4), 676–85.
- Berg, A. T., Zelko, F. A., Levy, S. R., & Testa, F. M. (2012). Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes: A prospective cohort study. *Neurology*, *79*(13), 1384–91.
- Betting, L. E., Mory, S. B., Lopes-Cendes, Í., Li, L. M., Guerreiro, M. M., Guerreiro, C. A. M., & Cendes, F. (2006). MRI volumetry shows increased anterior thalamic volumes in patients with absence seizures. *Epilepsy & Behavior*, *8*(3), 575–80.
- Beydoun, A., & D'Souza, J. (2012a). Treatment of idiopathic generalized epilepsy – a review of the evidence. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *13*(9), 1283–98.
- Biraben, A., Allain, H., Scarabin, J. M., Schück, S., & Edan, G. (2000).

- Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology*, 55(11), 1757-58.
- Burgess, P. W., Alderman, N., Evans, J., Emslie, H., & Wilson, B. A. (1998). The ecological validity of tests of executive function. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 547–58.
- Camfield, P., & Camfield, C. (2010). Idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (IGE-GTC): A population-based cohort with >20year follow up for medical and social outcome. *Epilepsy & Behavior*, 18(1–2), 61–63.
- Carvalho, K. C. de, Uchida, C. G. P., Guaranha, M. S. B., Guilhoto, L. M. F. F., Wolf, P., & Yacubian, E. M. T. (2016). Cognitive performance in juvenile myoclonic epilepsy patients with specific endophenotypes. *Seizure*, 40, 33–41.
- Castells C, Mendilaharsu C (1958). La epilepsia mioclónica bilateral y consciente. Consideraciones clínicas y fisiopatológicas. *Acta Neurológica Latinoamericana*, 4, 23–48.
- Chowdhury, F. A., Elwes, R. D. C., Koutroumanidis, M., Morris, R. G., Nashef, L., & Richardson, M. P. (2014). Impaired cognitive function in idiopathic generalized epilepsy and unaffected family members: An epilepsy endophenotype. *Epilepsia*, 55(6), 835–40.
- Comission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, 30(4), 388–99.
- Dalby, M. A. (1969). Epilepsy and 3 per second spike and wave rhythms. A clinical, electroencephalographic and prognostic analysis of 346 patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, Suppl 40:3+.
- De Araujo Filho, G. M., Pascalicchio, T. F., Lin, K., Sousa, P. S., & Yacubian, E. M. T. (2006). Neuropsychiatric profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy treated with valproate or topiramate. *Epilepsy & Behavior*, 8(3), 606–9.
- De Araújo Filho, G., Pascalicchio, T. F., Da, P., Sousa, S., Lin, K., ... Yacubian, T. (2007). Psychiatric disorders in juvenile myoclonic epilepsy: A controlled study of 100 patients. *Epilepsy & Behavior*: 10, 437-41

- Di Capua, D., Garcia-Garcia, M. E., Reig-Ferrer, A., Fuentes-Ferrer, M., Toledano, R., Gil-Nagel, A., ... Garcia-Morales, I. (2012). Validation of the Spanish version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy & Behavior*, 24(4), 493–96.
- Dodrill, C. B. (2002). Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy. *Progress in brain research*, 135, 399–407.
- Dodrill, C. B., & Wilensky, A. J. (1992). Neuropsychological abilities before and after 5 years of stable antiepileptic drug therapy. *Epilepsia*, 33(2), 327–34.
- Eddy, C. M., Rickards, H. E., & Cavanna, A. E. (2011). The cognitive impact of antiepileptic drugs. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 4(6), 385–407.
- Faught, E. (2004). Treatment of refractory primary generalized epilepsy. *Reviews in Neurological Diseases*, 1 Suppl 1, S34-43.
- Fehr, T., Code, C., & Herrmann, M. (2007). Common brain regions underlying different arithmetic operations as revealed by conjunct fMRI–BOLD activation. *Brain Research*, 1172, 93–102.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–82.
- Fisher, R. S., Boas, W. van E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–72.
- Flink, R., Pedersen, B., Guekht, A. B., Malmgren, K., Michelucci, R., Neville, B., ... Commission of European Affairs of the International League Against Epilepsy: Subcommission on European Guidelines. (2002). Guidelines for the use of EEG methodology in the diagnosis of epilepsy. International League Against Epilepsy: commission report. Commission on European Affairs: Subcommission on European Guidelines. *Acta Neurologica Scandinavica*, 106(1), 1–7.
- Forsythe, I., Butler, R., Berg, I., & McGuire, R. (1991). Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 33(6), 524–34.

- French, J. A., Krauss, G. L., Wechsler, R. T., Wang, X.-F., DiVentura, B., Brandt, C., ... Bibbiani, F. (2015). Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, *85*(11), 950–57.
- Gastaut, H., Zifkin, B. G., Mariani, E., & Puig, J. S. (1986). The long-term course of primary generalized epilepsy with persisting absences. *Neurology*, *36*(8), 1021–28.
- Gelisse, P., Genton, P., Thomas, P., Rey, M., Samuelian, J. C., & Dravet, C. (2001). Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *70*(2), 240–43.
- Gelziniene, G., Jurkeviciene, G., Marmiene, V., Adomaitiene, V., & Endziniene, M. (2011). Executive Functions in Adolescents With Idiopathic Generalized Epilepsy. *Medicina-Lithuania*, *47*(6), 313–319.
- Genton, P., & Gelisse, P. (2001). Juvenile myoclonic epilepsy. *Archives of Neurology*, *58*(9), 1487–90.
- Genton, P., Gelisse, P., Thomas, P., & Dravet, C. (2000). Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology*, *55*(8), 1106–09.
- Gillham R.A., Read C.L., McKee P.J.M., Larkin J.G., Brodie M.J. (1991) Cognitive function in epileptic patients on long-term sodium valproate. *Journal of Epilepsy* 4: 205–210.
- Gilliam, F. G., Barry, J. J., Hermann, B. P., Meador, K. J., Vahle, V., & Kanner, A. M. (2006). Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *The Lancet. Neurology*, *5*(5), 399–405.
- Guaranha, M. S. B., da Silva Sousa, P., de Araújo-Filho, G. M., Lin, K., Guilhoto, L. M. F. F., Caboclo, L. O. S. F., & Yacubian, E. M. T. (2009). Provocative and inhibitory effects of a video-EEG neuropsychologic protocol in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, *50*(11), 2446–55.
- Haut, S. R., Veliškova, J., & Moshé, S. L. (2004). Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *The Lancet Neurology*, *3*(10), 608–617.
- Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (1999). The phantom of progressive dementia in epilepsy. *Lancet*, *354*(9196), 2133–34.
- Henkin, Y., & Shabtai, E. (2007). Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *47*(2), 126–32.

- Hermann, B. P., Seidenberg, M., & Bell, B. (2002). The neurodevelopmental impact of childhood onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function and the risk of progressive cognitive effects. In *Progress in brain research*, 135, 429–38.
- Höfler, J., Unterberger, I., Dobesberger, J., Kuchukhidze, G., Walser, G., & Trinka, E. (2014). Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy – A long-term observational study. *Epilepsy Research*, 108(10), 1817–24.
- Inoue Y, Seino M, Kubota H, Yamakaku K, Tanaka M, Yagi K (1994). Epilepsy with praxis-induced seizures. In: P Wolf (Ed). *Epileptic seizures and syndromes* (p. 81–91). London: John Libbey.
- Inoue, Y. & Zifkin, B. (2004) Praxis induction and thinking induction: one or two mechanisms? En P. Wolf, Y. Inoue, B. Zifkin (Eds), *Reflex epilepsies: progress in understanding* (p. 41–55). Montrouge: John Libbey Eurotext.
- Iqbal, N., Caswell, H. L., Hare, D. J., Pilkington, O., Mercer, S., & Duncan, S. (2009). Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: A preliminary controlled experimental video-EEG case series. *Epilepsy and Behavior*, 14(3), 516–21.
- Iqbal, N., Caswell, H., Muir, R., Cadden, A., Ferguson, S., Mackenzie, H., ... Duncan, S. (2015). Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: An extended study. *Epilepsia*, 56(8), 1301–08.
- Jallon, P., & Latour, P. (2005). Epidemiology of Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia*, 46(s9), 10–14.
- Janz D, Christian W. (1957) Impulsiv petit-mal. *Dtsch Zervenheilkd* 176:346–386.
- Janz, D. (1985). Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurologica Scandinavica*, 72(5), 449–59.
- Jeha, L. E., Morris, H. H., & Burgess, R. C. (2006). Coexistence of focal and idiopathic generalized epilepsy in the same patient population. *Seizure*, 15(1), 28–34.
- Johnson, E. K., Jones, J. E., Seidenberg, M., & Hermann, B. P. (2004). The Relative Impact of Anxiety, Depression, and Clinical Seizure Features on

- Health-related Quality of Life in Epilepsy. *Epilepsia*, 45(5), 544–50.
- Kampf, C., Walter, U., & Rösche, J. (2016). The impact of anxiety, seizure severity, executive dysfunction, subjectively perceived psychological deficits, and depression on social function in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 57(Pt A), 5–8.
- Kanner, A. M. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders (2006). *Epilepsy Currents / American Epilepsy Society*, 6(5), 141–46.
- Kanner, A. M. (2011). Anxiety disorders in epilepsy: the forgotten psychiatric comorbidity. *Epilepsy Currents*, 11(3), 90–1.
- Karachristianou, S., Katsarou, Z., Bostantjopoulou, S., Economou, A., Garyfallos, G., & Delinikopoulou, E. (2008). Personality profile of patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 13(4), 654–57.
- Karakis, I., Pathmanathan, J. S., Chang, R., Cook, E. F., Cash, S. S., & Cole, A. J. (2014). Prognostic value of EEG asymmetries for development of drug-resistance in drug-naïve patients with genetic generalized epilepsies. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 125(2), 263–69.
- Kim, S.-Y., Hwang, Y.-H., Lee, H.-W., Suh, C.-K., Kwon, S.-H., & Park, S.-P. (2007). Cognitive impairment in juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*, 3(2), 86–92.
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Allen Hauser, W., Mathern, G., ... French, J. (2009). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, 51(6), 1069–77.
- Kim, J. H., Suh, S. II, Park, S. Y., Seo, W. K., Koh, I., Koh, S. B., & Seol, H. Y. (2012). Microstructural white matter abnormality and frontal cognitive dysfunctions in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 53(8), 1371–78.
- Lee, T. M. C., Liu, H.-L., Hung, K. N., Pu, J., Ng, Y., Mak, A. K. Y., ... Chan, C. C. H. (2005). The cerebellum's involvement in the judgment of spatial orientation: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuropsychologia*, 43(13), 1870–77.
- Lin, J. J., Mula, M., & Hermann, B. P. (2012). Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet (London, England)*,

380(9848), 1180–92.

- Loiseau, P. (2002). Childhood absences epilepsy and related syndromes. En: J. Roger, M. Bureau y C. Dravet C (Eds.), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (p. 285-304). London: John Libbey & Co.
- Lombroso, C. T. (1997). Consistent EEG Focalities Detected in Subjects with Primary Generalized Epilepsies Monitored for Two Decades. *Epilepsia*, 38(7), 797–812.
- Loughman, A., Bowden, S. C., & D'Souza, W. (2014). Cognitive functioning in idiopathic generalised epilepsies: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 43, 20–34.
- Loughman, A., Bowden, S. C., & D'Souza, W. J. (2016a). A comprehensive assessment of cognitive function in the common genetic generalized epilepsy syndromes. *European Journal of Neurology*, 1–8.
- Loughman, A., Seneviratne, U., Bowden, S. C., & D'Souza, W. J. (2016b). Epilepsy beyond seizures: Predicting enduring cognitive dysfunction in genetic generalized epilepsies. *Epilepsy & Behavior*: 62, 297–303.
- Loughman, A., Bendrups, N. A., & D'Souza, W. J. (2016c). A Systematic Review of Psychiatric and Psychosocial Comorbidities of Genetic Generalised Epilepsies (GGE). *Neuropsychology Review*, 26(4):364-75.
- Lyon, G., & Gastaut, H. (1986.). Considerations on the significance attributed to unusual cerebral histological findings recently described in eight patients with primary generalized epilepsy. *Epilepsia*, 26(4), 365–67.
- Marinas, A., Villanueva, V., Giráldez, B. G., Molins, A., Salas-Puig, J., & Serratosa, J. M. (2009). Efficacy and tolerability of zonisamide in idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disorders : International Epilepsy Journal with Videotape*, 11(1), 61–6.
- Matsuoka, H., Nakamura, M., Ohno, T., Shimabukuro, J., Suzuki, T., Numachi, Y., & Awata, S. (2005). The Role of Cognitive-Motor Function in Precipitation and Inhibition of Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 46(s1), 17–20.
- Matsuoka, H., Takahashi, T., Sasaki, M., Matsumoto, K., Yoshida, S., Numachi, Y., ... Sato, M. (2000). Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain : A Journal of Neurology*, 123(2), 318–30.
- Meencke, H. J., & Janz, D. (1984). Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia*, 25(1), 8–21.

- Mesulam, M.-M. (1998). From sensation to cognition. *Brain*, *121*, 1013–1052.
- Michelucci, R., Rubboli, G., Passarelli, D., Riguzzi, P., Volpi, L., Parmeggiani, L., ... Tassinari, C. A. (1996). Electroclinical features of idiopathic generalised epilepsy with persisting absences in adult life, 471–477.
- Moschetta, S. P., & Valente, K. D. (2012). Juvenile myoclonic epilepsy: The impact of clinical variables and psychiatric disorders on executive profile assessed with a comprehensive neuropsychological battery. *Epilepsy & Behavior*, *25*, 682–86.
- Nabbout, R., Andrade, D. M., Bahi-Buisson, N., Cross, H., Desquerre, I., Dulac, O., ... Camfield, C. S. (2017). Outcome of childhood-onset epilepsy from adolescence to adulthood: Transition issues. *Epilepsy & Behavior*.
- Nguyen Michel, V. H., Sebban, C., Debray-Meignan, S., Ourabah, Z., Rousseau-Lavallard, M.-C., Piette, F., & Adam, C. (2011). Electroclinical features of idiopathic generalized epilepsies in the elderly: A geriatric hospital-based study. *Seizure*, *20*(4), 292–98.
- Nicolson, A., Appleton, R. E., Chadwick, D. W., Smith, D. F., & Nicolson, A. (2004). The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *75*, 75–79.
- Noachtar, S., Binnie, C., Ebersole, J., Mauguière, F., Sakamoto, A., & Westmoreland, B. (1999). A glossary of terms most commonly used by clinical electroencephalographers and proposal for the report form for the EEG findings. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement*, *52*, 21–41.
- Oguni, H., Mukahira, K., Oguni, M., Uehara, T., Su, Y. H., Izumi, T., & Fukuyama, Y. (1994). Video-polygraphic analysis of myoclonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, *35*(2), 307–16.
- Panayiotopoulos, C. P. (2005). Syndromes of Idiopathic Generalized Epilepsies Not Recognized by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, *46*(s9), 57–66.
- Panayiotopoulos, C. P. (2008). Typical absence seizures and related epileptic syndromes: Assessment of current state and directions for future research. *Epilepsia*, *49*(12), 2131–39.

- Panayiotopoulos, C. P., Chroni, E., Daskalopoulos, C., Baker, A., Rowlinson, S., & Walsh, P. (1992). Typical absence seizures in adults: clinical, EEG, video-EEG findings and diagnostic/syndromic considerations. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *55*(11), 1002–8.
- Panayiotopoulos, C. P., Obeid, T., & Waheed, G. (1989). Absences in juvenile myoclonic epilepsy: A clinical and video-electroencephalographic study. *Annals of Neurology*, *25*(4), 391–97.
- Panayiotopoulos, C. P., Obeid, T., & Waheed, G. (1989). Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes. A video EEG study of 224 seizures in 20 patients. *Brain : A Journal of Neurology*, 1039–56.
- Park, S.-P., & Kwon, S.-H. (2008). Cognitive effects of antiepileptic drugs. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, *4*(3), 99–106.
- Pedrero-Pérez, E. J., Ruiz-Sánchez de León, J. M., Lozoya-Delgado, P., Llanero-Luque, M., Rojo-Mota, G., & Puerta-García, C. (2011). Evaluación de los síntomas prefrontales: Propiedades psicométricas y datos normativos del cuestionario disejecutivo (DEX) en una muestra de población Española. *Revista de Neurología*, *52*(7), 394–404.
- Pena-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gomez-Anson, B., Oliva, R., ... NEURONORMA Study Team. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies: Methods and Sample Characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *24*(4), 307–319.
- Porter, R. J., & Penry, J. K. (1973). Responsiveness at the onset of spike-wave bursts. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *34*(3), 239–45.
- Pulsipher, D. T., Seidenberg, M., Guidotti, L., Tuchscherer, V. N., Morton, J., Sheth, R. D., & Hermann, B. (2009). Thalamofrontal circuitry and executive dysfunction in recent-onset juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, *50*(5), 1210–19.
- Rai, D., Kerr, M. P., McManus, S., Jordanova, V., Lewis, G., & Brugha, T. S. (2012). Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*, *53*(6), 1095–103.
- Ristić, A. J., Vojvodić, N., Janković, S., Sindelić, A., & Sokić, D. (2006). The frequency of reversible parkinsonism and cognitive decline associated with valproate treatment: a study of 364 patients with different types of epilepsy.

- Epilepsia*, 47(12), 2183–5.
- Rzezak, P., Fuentes, D., Guimarães, C. A., Thome-Souza, S., Kuczynski, E., Li, L. M., ... Valente, K. D. (2007). Frontal lobe dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. *Pediatric Neurology*, 37(3), 176–85.
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., ... Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*.
- Scheffer IE, Berkovic SF, Capovilla G, Connolly MB, Guilhoto L, Hirsch E, Moshe SL, N. D., & Zhang Y, Z. S. (2013). *The Organization of the Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology* (Vol. 1).
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 27(9), 2349–56.
- Seneviratne, U., Cook, M., & D'Souza, W. (2012). The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 53 (12), 2079-90.
- Seneviratne, U., Cook, M., & D'Souza, W. (2014). Focal abnormalities in idiopathic generalized epilepsy: A critical review of the literature. *Epilepsia*, 55(8), 1157–69.
- Seneviratne, U., Woo, J. J., Boston, R. C., Cook, M., & D'Souza, W. (2015). Focal seizure symptoms in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology*, 85(7), 589–95.
- Seneviratne, U., Hepworth, G., Cook, M., & Souza, W. D. (2016). Atypical EEG abnormalities in genetic generalized epilepsies. *Clinical Neurophysiology*, 127(1), 214-20
- Seneviratne, U., Hepworth, G., Cook, M., & D'Souza, W. (2016b). Can EEG differentiate among syndromes in genetic generalized epilepsy? *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1.
- Seneviratne, U., Cook, M., & D'Souza, W. (2016c). Epileptiform K-Complexes and Sleep Spindles. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 33(2), 156–161.
- Senf, P., Schmitz, B., Holtkamp, M., & Janz, D. (2013). Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: Seizure outcome and predictors.

- Neurology*, 81(24), 2128–33.
- Stephen, L. J., Kelly, K., Parker, P., & Brodie, M. J. (2011). Levetiracetam monotherapy—Outcomes from an epilepsy clinic. *Seizure*, 20(7), 554–57.
- Sullivan, J. R., Riccio, C. A., & Castillo, C. L. (2009). Concurrent Validity of the Tower Tasks as Measures of Executive Function in Adults: A Meta-Analysis. *Applied Neuropsychology*, 16(1), 62–75.
- Tellez-Zenteno, J. F., Patten, S. B., Jetté, N., Williams, J., & Wiebe, S. (2007). Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 48(12), 2336–44.
- Thomas, P., Valton, L., & Genton, P. (2006). Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, 129(5), 1281–1292.
- Thompson, P. J., Baxendale, S. A., Duncan, J. S., & Sander, J. W. (2000). Effects of topiramate on cognitive function. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 69(5), 636–41.
- Trahan, L. H., Stuebing, K. K., Fletcher, J. M., & Hiscock, M. (2014). The Flynn effect: a meta-analysis. *Psychological Bulletin*, 140(5), 1332–60.
- Trinka, E. (2005). Absences in adult seizure disorders. *Acta Neurologica Scandinavica, Supplement*, 112(182), 12–18.
- Trinka, E., Baumgartner, S., Unterberger, I., Unterrainer, J., Luef, G., Haberlandt, E., & Bauer, G. (2004). Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *Journal of Neurology*, 251(10), 1235–1241.
- Trinka, E., Kienpointner, G., Unterberger, I., Luef, G., Bauer, G., Doering, L. B., & Doering, S. (2006). Psychiatric Comorbidity in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*, 47(12), 2086–2091.
- Tucha, L., Aschenbrenner, S., Koerts, J., & Lange, K. W. (2012). The Five-Point Test: Reliability, Validity and Normative Data for Children and Adults. *PLoS ONE*, 7(9), 1–11.
- Vining, E. P., Mellitis, E. D., Dorsen, M. M., Cataldo, M. F., Quaskey, S. A., Spielberg, S. P., & Freeman, J. M. (1987). Psychologic and behavioral effects of antiepileptic drugs in children: a double-blind comparison between phenobarbital and valproic acid. *Pediatrics*, 80(2), 165–74.
- Vytal, K. E., Cornwell, B. R., Letkiewicz, A. M., Arkin, N. E., & Grillon, C. (2013). The complex interaction between anxiety and cognition: insight from spatial

- and verbal working memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 93.
- Walsh, J., Thomas, R. H., Church, C., Rees, M. I., Marson, A. G., & Baker, G. A. (2014). Executive functions and psychiatric symptoms in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 35, 72–77.
- Wandschneider, B., Centeno, M., Vollmar, C., Symms, M., Thompson, P. J., Duncan, J. S., & Koepp, M. J. (2014). Motor co-activation in siblings of patients with juvenile myoclonic epilepsy: an imaging endophenotype? *Brain : A Journal of Neurology*, 1–11.
- Wandschneider, B., Thompson, P. J., Vollmar, C., & Koepp, M. J. (2012). Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: A comprehensive review of neuropsychological and imaging data. *Epilepsia*, 53(12), 2091–98.
- Wechsler, R. T., Yates, S. L., Messenheimer, J., Leroy, R., Beller, C., & Doty, P. (2017). Lacosamide for uncontrolled primary generalized tonic-clonic seizures: An open-label pilot study with 59-week extension. *Epilepsy Research*, 130, 13–20.
- Wei, H., An, J., Shen, H., Zeng, L.-L., Qiu, S., & Hu, D. (2016). Altered Effective Connectivity among Core Neurocognitive Networks in Idiopathic Generalized Epilepsy: An fMRI Evidence. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 447.
- Weingartner, H., Cohen, R. M., Murphy, D. L., Martello, J., & Gerdt, C. (1981). Cognitive processes in depression. *Archives of General Psychiatry*, 38(1), 42–7.
- Wirrell, E. C., Camfield, C. S., Camfield, P. R., Dooley, J. M., Gordon, K. E., & Smith, B. (1997). Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheeps' clothing. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 151(2), 152–8.
- Wolf, P. Epilepsy with grand mal on awakening (1992). En: J. Roger, M. Bureau, y C. Dravet (Eds), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and Adolescence* (p. 329–341). London: John Libbey & Co.
- Wolf, P. (2005). Historical Aspects of Idiopathic Generalized Epilepsies. *Epilepsia*, 46(s9), 7–9.
- Wolf, P., Márcia, E., Yacubian, T., Avanzini, G., Sander, T., Schmitz, B., ... Koepp, M. (2015). Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the

brain Juvenile myoclonic epilepsy as a system epilepsy. *Epilepsy Research*, 114, 2-12.

Yacubian, E. M., & Wolf, P. (2014). Praxis induction. Definition, relation to epilepsy syndromes, nosological and prognostic significance. A focused review. *Seizure*, 23(4), 247-51.


Yang, T., Luo, C., Li, Q., Guo, Z., Liu, L., Gong, Q., ... Zhou, D. (2013). Altered resting-state connectivity during interictal generalized spike-wave discharges in drug-naïve childhood absence epilepsy. *Human Brain Mapping*, 34(8), 1761–67.



## **10. Anexos**



## Anexo 1. Test empleados en la evaluación cognitiva. Breve descripción, explicación de subíndices y funciones cognitivas que evalúan (parte 1)

Test	Descripción de la tarea	Subíndices y capacidades cognitivas que evalúan
1. Digit Span	Repetir las series de dígitos que el examinador presenta verbalmente	<b>Digit Span verbal directo:</b> capacidad de atención (modalidad verbal) <b>Digit Span verbal inverso:</b> memoria de trabajo (modalidad verbal)
2. Span visual directo (Cubos de Corsi)	Repetir la secuencia de movimientos del examinador, que señala con la mano distintos bloques situados de manera aleatoria en un tablero	<b>Span visual directo:</b> capacidad de atención (modalidad visuoespacial) <b>Span visual inverso:</b> memoria de trabajo (modalidad visuoespacial)
3. Codificación (WAIS)	Completar una plantilla con un código de símbolos que puede ver a la vez, durante dos minutos	velocidad de procesamiento visual, coordinación visuomotora
4. Stroop	P) Leer una láminas con nombres de colores escritos en tinta negra; C) leer una lámina con símbolos escritos en distintos colores (debe nombrar el color) PC) nombrar los colores de la tinta de las palabras ignorando el significado de las mismas ( <b>rojo, azul, verde</b> )	<b>Stroop-P</b> (palabras) velocidad de lectura <b>Stroop C</b> (colores): velocidad de procesamiento visual de colores <b>Stroop PC</b> (palabra-colores): resistencia a la interferencia, atención selectiva e inhibición cognitiva <b>Índice de Stroop*:</b> resistencia a la interferencia; se considera mejor indicador de inhibición cognitiva que la puntuación Palabras-Colores, ya que corrige la influencia de la velocidad de lectura
5. Torre de Londres (TOL)	Colocar 3 bolas de colores en la misma posición que las que tiene el examinador; se presentan ejercicios de dificultad creciente 	Capacidad de planificación y resolución de problemas Descripción de los subíndices: <b>TOL-tiempo de latencia:</b> tiempo que pasa desde que se presenta el ejercicio hasta que el paciente comienza a mover las bolas. Un tiempo muy corto puede relacionarse con mayor impulsividad <b>TOL-exceso de movimientos:</b> número de movimientos por encima de los imprescindibles que el paciente ejecuta para resolver el ejercicio <b>TOL-tiempo de ejecución:</b> tiempo desde el primer movimiento del paciente hasta el último <b>TOL-tiempo de resolución:</b> suma del tiempo de ejecución y del tiempo de latencia
6. Five Points Test**	Realizar el mayor número de figuras mediante líneas que unen los puntos en cada casilla, a lo largo de 3 minutos	<b>Five Points 1er minuto:</b> capacidad de producción gráfica, flexibilidad cognitiva <b>Five Points 1er y 2º minuto:</b> capacidad de producción gráfica, flexibilidad cognitiva <b>Five points Repeticiones:</b> perseveración <b>Five points Estrategia***:</b> capacidad de estrategia y flexibilidad cognitiva <b>Índice de Five points****:</b> capacidad de estrategia, sin la influencia de la variable tiempo
7. Semejanzas (WAIS)	Explicar lo que tienen en común dos objetos o conceptos; ejemplo, un poema y una estatua (obras de arte)	razonamiento abstracto verbal, formación de conceptos

## Anexo 1. Test empleados en la evaluación cognitiva. Breve descripción, explicación de subíndices y funciones cognitivas que evalúan (parte 2)

Test	Descripción de la tarea	Subíndices y capacidades cognitivas que evalúan
<b>8. Matrices (WAIS)</b>	Ante una serie de secuencias gráficas, reconocer cómo completarlas	razonamiento abstracto visuoespacial
<b>9. Aritmética (WAIS)</b>	Problemas de razonamiento matemático	atención, memoria de trabajo, razonamiento numérico
<b>10. Boston</b>	Nominar por confrontación visual (láminas con 60 objetos)	capacidad de nominación
<b>11. Fluencia verbal</b>	Decir el mayor número de palabras en un minuto	<b>Fonémica</b> (letra P): flexibilidad mental, capacidad de producción verbal <b>De letra excluida</b> (A): flexibilidad mental, inhibición de respuesta
<b>12. Figura de Rey-Osterrieth</b>	Copiar un dibujo abstracto con atención; posteriormente recordarlo y dibujarlo sin la copia original; reconocer distintas partes del dibujo original en una lámina	<b>Puntuación copia:</b> capacidad de planificación y praxis visuoconstructiva <b>Tiempo de copia:</b> velocidad de procesamiento, capacidad de planificación y praxis visuoconstructiva <b>Recuerdo a los 3 y 30':</b> memoria episódica visual <b>Reconocimiento a los 30':</b> memoria episódica visual
<b>13. Lista de palabras de Weschler</b>	Repetir todas las palabras que recuerde de una lista de 12, que el examinador lee 4 veces. Repetir una lista diferente (de interferencia); recordar posteriormente la lista original	<b>Palabras 1er intento:</b> atención <b>Palabras total:</b> aprendizaje <b>Contraste 2:</b> resistencia a la interferencia en el aprendizaje <b>Palabras 30':</b> memoria episódica verbal
<b>14. Información (WAIS)</b>	Responder a una serie de preguntas variadas (por qué lado se pone el sol, quién fue Gandhi)	memoria semántica, conocimiento adquirido
<b>15. Orientación de líneas de Benton</b>	Reconocer la orientación de una serie de líneas en diferentes ángulos	percepción y orientación espacial
<b>16. Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)</b>	Reconocer el objeto real entre 4 siluetas distorsionadas; reconocer un objeto común desde una perspectiva poco habitual	<b>Decisión de objeto:</b> función visuoperceptiva <b>Siluetas progresivas:</b> función visuoperceptiva
<b>17. Figuras incompletas (WAIS)</b>	Reconocer la parte que falta en varias imágenes (las huellas en una imagen de alguien caminando, las pinzas que faltan en una percha)	percepción visual, atención a los detalles, distinción entre elementos esenciales y no esenciales

\*No se dispone de datos normativos para Índice de Stroop. \*\*En Five points se dispone de datos normativos para los índices Five points 1er minuto y Five points 1er y 2º minuto (Tucha, 2012), pero no para las puntuaciones de Estrategia, Repeticiones e Índice. \*\*\*En Estrategia se contabilizaron como tal los dibujos en los que se observaba una estrategia clara al pasar de una casilla a la siguiente, mediante la adición de líneas o el giro de un determinado diseño, durante al menos 3 casillas seguidas. \*\*\*\*En el test Five points, con el objetivo de disponer de un índice que no tuviera influencia de la variable tiempo, se creó el *Índice de Five points* (nº de dibujos siguiendo una estrategia/nº de dibujos totales).

## Anexo 2. Cuestionario de síntomas disecutivos DEX (Wilson, 1996)

### BADS: Cuestionario DEX

Paciente

Este cuestionario trata algunas de las dificultades con las que usted puede encontrarse. Lea las siguientes cuestiones y valórelas en la escala de cinco puntos de acuerdo a su experiencia.

1. Tengo problemas para entender lo que la gente dice a no ser que lo hagan de forma sencilla y directa.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

2. Actúo sin pensar, haciendo lo primero que me viene a la cabeza.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

3. A veces hablo de cosas o detalles que nunca han ocurrido realmente, pero yo creo que sí ocurrieron.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

4. Tengo dificultades para hacer planes y pensar en el futuro.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

5. A veces me altero demasiado con algunas cosas y puedo pasarme de la raya.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

6. Mezclo unos acontecimientos con otros y confundo el orden correcto en que sucedieron.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

7. Tengo dificultades para ver el alcance de mis problemas y soy poco realista respecto al futuro.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

8. Muestro poco interés por las cosas.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

9. Delante de otros hago o digo cosas inadecuadas o que pueden molestarles.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

10. Quiero realmente hacer una cosa en un momento, pero un instante después ya no me interesa lo más mínimo

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

11. Tengo dificultad para expresar emociones.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

12. Me enfado por cosas insignificantes.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

13. No me preocupa la forma de comportarme en determinadas situaciones.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

14. Me cuesta dejar de hacer o de decir algo una vez que he comenzado (repito varias veces lo mismo).

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

15. Tiendo a estar inquieto y no puedo estar parado un largo periodo de tiempo.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

16. Encuentro dificultades para dejar de hacer cosas incluso aunque sepa que no debería hacerlas.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

17. Digo que haré una cosa y luego hago otra.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

18. Me cuesta mantenerme atento o concentrado en una cosa y me distraigo con facilidad.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

19. Tengo dificultades para tomar decisiones o para decidir lo que quiero hacer.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

20. No me doy cuenta o me da igual cómo se sientan otros por mi comportamiento.

0  1  2  3  4  
Nunca Casi nunca Algunas veces Casi siempre Siempre

### Anexo 3. Test de ansiedad (estado) STAI (Spielberg, 1970)



N.º 24

# STAI

A / E	P D = 30 + - =
A / R	P D = 21 + - =

**AUTOEVALUACION A (E/R)**

Apellidos y nombre ..... Edad ..... Sexo .....  
 Centro ..... Curso/Puesto ..... Estado civil .....  
 Otros datos ..... Fecha .....

**A-E INSTRUCCIONES**

A continuación encontrará unas frases que se utilizan corrientemente para describirse uno a sí mismo. Lea cada frase y señale la puntuación 0 a 3 que indique mejor cómo se *SIENTE* Vd. *AHORA MISMO*, en este momento. No hay respuestas buenas ni malas. No emplee demasiado tiempo en cada frase y conteste señalando la respuesta que mejor describa su situación presente.

		Nada	Algo	Bastante	Mucho
1. Me siento calmado .....	0	1	2	3	
2. Me siento seguro .....	0	1	2	3	
3. Estoy tenso .....	0	1	2	3	
4. Estoy contrariado .....	0	1	2	3	
5. Me siento cómodo (estoy a gusto) .....	0	1	2	3	
6. Me siento alterado .....	0	1	2	3	
7. Estoy preocupado ahora por posibles desgracias futuras .....	0	1	2	3	
8. Me siento descansado .....	0	1	2	3	
9. Me siento angustiado .....	0	1	2	3	
10. Me siento confortable .....	0	1	2	3	
11. Tengo confianza en mí mismo .....	0	1	2	3	
12. Me siento nervioso .....	0	1	2	3	
13. Estoy desasosegado .....	0	1	2	3	
14. Me siento muy «atado» (como oprimido) .....	0	1	2	3	
15. Estoy relajado .....	0	1	2	3	
16. Me siento satisfecho .....	0	1	2	3	
17. Estoy preocupado .....	0	1	2	3	
18. Me siento aturdido y sobreexcitado .....	0	1	2	3	
19. Me siento alegre .....	0	1	2	3	
20. En este momento me siento bien .....	0	1	2	3	

**COMPRUEBE SI HA CONTESTADO A TODAS LAS FRASES CON UNA SOLA RESPUESTA**

Ahora, vuelva la hoja y lea las instrucciones antes de comenzar a contestar a las frases.

---



Autor: C.D. Spielberg.  
 Copyright © 1968 by Consulting Psychologists Press, Inc. (Palo Alto, California, U.S.A.).  
 Copyright © 1982 by TEA Ediciones, S.A. - Edita: TEA Ediciones, S.A.; Fray Bernardino de Sahagún, 24; 28036 MADRID - Prohibida la reproducción total o parcial.  
 Todos los derechos reservados - Este ejemplar está impreso en tinta azul. Si le presentan otro en tinta negra, es una reproducción ilegal. En beneficio de la profesión y en el suyo propio, NO LA UTILICE - Printed in Spain. Impreso en España por Aguirre Campano; Daganzo, 15 dpdo.; 28002 MADRID - Depósito legal: M - 35605 - 1968.

**Anexo 4. Inventario De Depresión En Trastornos Neurológicos En Paciente Con Epilepsia (NDDI-E) (Gilliam et al., 2006)**

	Siempre o casi siempre	A veces	Rara vez	Nunca
Todo me resulta un esfuerzo				
Nada de lo que hago me sale bien				
Me siento culpable				
Siento que estaría mejor muerto				
Me siento frustrado				
Tengo dificultad en sentir placer				

## Anexo 5. Test de impulsividad de Barratt (BIS-11) (Patton, 1995)

### 9.8. Escala de Impulsividad de Barratt (Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11)

*Instrucciones:* Las personas son diferentes en cuanto a la forma en que se comportan y piensan en distintas situaciones. Ésta es una prueba para medir algunas de las formas en que usted actúa y piensa. No se detenga demasiado tiempo en ninguna de las oraciones. Responda rápida y honestamente. (Entrevistador: Lea cada oración al respondiente y marque la contestación. Si la persona no entiende la pregunta, plantéela de la forma que está entre paréntesis).

	<i>Raramente o nunca (0)</i>	<i>Ocasionalmente (1)</i>	<i>A menudo (3)</i>	<i>Siempre o casi siempre (4)</i>
1. Planifico mis tareas con cuidado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Hago las cosas sin pensarlas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Casi nunca me tomo las cosas a pecho (no me perturbo con facilidad)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mis pensamientos pueden tener gran velocidad (tengo pensamientos que van muy rápido en mi mente)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Planifico mis viajes con antelación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Soy una persona con autocontrol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Me concentro con facilidad (se me hace fácil concentrarme)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ahorro con regularidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Se me hace difícil estar quieto/a durante largos períodos de tiempo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Pienso las cosas cuidadosamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Planifico para tener un trabajo fijo (me esfuerzo por asegurar que tendré dinero para pagar mis gastos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Digo las cosas sin pensarlas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Me gusta pensar sobre problemas complicados (me gusta pensar sobre problemas complejos)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Cambio de trabajo frecuentemente (no me quedo en el mismo trabajo durante largos períodos de tiempo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Actúo impulsivamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Me aburro con facilidad tratando de resolver problemas en mi mente (me aburre pensar en algo por demasiado tiempo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Visito al médico y al dentista con regularidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Hago las cosas en el momento en que se me ocurren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Soy una persona que piensa sin distraerse (puedo enfocar mi mente en una sola cosa por mucho tiempo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Cambio de vivienda a menudo (me mudo con frecuencia o no me gusta vivir en el mismo sitio por mucho tiempo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21. Compró cosas impulsivamente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Terminó lo que empiezo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Camino y me muevo con rapidez	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Resuelvo los problemas experimentando (resuelvo los problemas empleando una posible solución y viendo si funciona)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Gasto en efectivo o a crédito más de lo que gano (gasto más de lo que gano)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. Hablo rápido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. Tengo pensamientos extraños cuando estoy pensando (a veces tengo pensamientos irrelevantes cuando pienso)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Me interesa más el presente que el futuro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Me siento inquieto/a en clases o charlas (me siento inquieto/a si tengo que oír a alguien hablar durante un largo período de tiempo)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Planifico el futuro (me interesa más el futuro que el presente)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Anexo 6. Tabla de correlaciones entre las dosis de VPA y LEV, el número de FAES probados en la vida y el número de crisis TCG en la vida con los resultados de los test neuropsicológicos**

Test	Dosis VPA*		Dosis LEV*		Nº FAES		Nº CTCG	
	r	P	r	P	R	p	r	p
CI	-,233	,224	-,232	,276	-,275 <sup>*</sup>	,037	-,145	,276
V-CI	-,218	,255	-,219	,305	-,284 <sup>*</sup>	,031	-,140	,295
P-CI	-,049	,799	-,358	,073	-,163	,208	-,108	,407
Span visuoespacial I	-,258	,168	-,277	,170	-,142	,275	,013	,922
Puntuación total visual I	-,314	,091	-,216	,288	-,125	,337	-,097	,458
Codificación (WAIS)	-,049	,797	-,220	,279	-,162	,212	-,099	,448
Stroop P	-,016	,934	,200	,326	-,074	,575	-,014	,916
Stroop C	-,296	,112	-,067	,745	-,137	,292	-,220	,088
Stroop P-C	-,360	,050	,263	,194	-,126	,332	-,210	,105
Figura Rey: puntuación	-,351	,057	,171	,403	-,262 <sup>*</sup>	,041	-,012	,929
Figura Rey: t de Copia	,012	,952	-,390	,054	-,173	,206	-,221	,105
Fluencia semántica	-,574	,051	-,101	,709	-,567 <sup>**</sup>	,001	,173	,353
Fluencia fonémica	-,148	,435	-,006	,976	,038	,770	-,134	,304
TOL t de latencia	,067	,731	,148	,489	-,093	,490	-,020	,880
TOL t de resolución	,011	,953	,144	,503	-,032	,811	-,012	,927
5 points: Dibujos 1er min	,132	,485	-,090	,661	-,115	,376	,132	,312
5 points: Dibujos 1er+2º	,306	,101	-,116	,571	,025	,845	,106	,416
5 points: Estrategia	-,063	,741	-,191	,351	-,258 <sup>*</sup>	,045	-,060	,646
Índice Estrategia 5 points	-,086	,652	,208	,308	-,144	,268	-,092	,482
Semejanzas (WAIS)	-,067	,728	-,155	,450	-,012	,927	-,110	,402
Aritmética (WAIS)	-,104	,583	-,094	,649	-,243	,059	-,118	,366
Matrices (WAIS)	-,068	,722	-,270	,182	-,293 <sup>*</sup>	,022	-,160	,219
Información (WAIS)	-,098	,614	-,179	,383	-,149	,256	-,045	,733
Líneas de Benton	-,432 <sup>*</sup>	,025	-,118	,600	-,357 <sup>**</sup>	,007	-,121	,380

## Anexo 7. Descripción de los pacientes con activación con praxias.

Sexo	edad	Síndrome	Crisis Refractorias	Tto	Queja subjetiva	Métodos de activación positivos			Activa- ción con móvil	D E X
						Clásicos	"Programación- acción"	"Pensamiento"		
M	28	CAE	Aus.	VPA 1250 ETX 1250	No	HV, sueño	Tángram	Lectura	Sí	
M	29	EMJ	Miocl.	LEV 1000	No	HV, sueño	Tángram		Sí	15
H	35	EMJ		LTG 200	No	Sueño	Escritura, tángram	Lectura, cálculo		18
M	38	EMJ		LTG 400 CLZ 1	Sí	/	Tángram			2
H	30	EMJ	Miocl.	VPA 900	No	HV, ELI, sueño	Crucigrama	Lectura	Sí	7
H	52	EMJ		VPA 600 LEV 3500, LZP 1	Sí	HV, ELI, sueño	Tángram, crucigrama			17
M	32	EMJ	Miocl.	VPA 1000, LTG 250	Sí	Sueño	Tángram, crucigrama	Cálculo		19
H	40	EMJ	Aus.	VPA 2400 LEV 1000	No	HV, sueño	Escritura	Lectura		15
M	19	JAE	Aus.	LCM 200	No	HV, ELI, sueño	Tángram	Lectura, cálculo		14
H	30	JAE		LEV 1000 ZNS 300	No	Sueño	Escritura	Lectura		18
M	48	CAE	Aus.	LTG 200	No	HV, ELI, sueño	Tángram, crucigrama	Lectura, cálculo	Sí	24
M	49	CAE		LEV 1000	No	ELI, sueño	Tángram			15
M	42	CAE		LEV 1000 LTG 400	NO	HV, sueño	Crucigrama	Lectura		22
M	20	EMJ	TCG	LTG 400	No	HV, ELI, sueño	Tángram, crucigrama	Lectura		36
H	29	JAE		VPA 1300, LTG 100		Sueño	Crucigrama	Lectura, cálculo	Sí	
H	54	CAE	Aus.	VPA 500, LEV 3000 CLZ 0,5	No	HV, ELI, sueño	Tángram	Lectura		27
M	46	CAE		LEV 750 LZP 1	No	HV, ELI		Lectura		25
H	30	CAE	Aus. y TCG	LEV3000, LTG 200	No	HV		Lectura, cálculo		53
M	18	JAE	TCG	VPA 1500, LTG 100	No	HV, sueño		Lectura	Sí	52
H	45	Sólo TCG	TCG	LEV 750 LTG 400	No	HV, ELI, sueño		Lectura		32
M	34	CAE		VPA 1000	No	Sueño		Lectura		14
M	20	Sólo TCG		LTG 200	No	HV, ELI, sueño	Tángram		Sí	39
H	32	JAE		VPA 2000 LEV 3000		Sueño			Sí	42
M	24	Sólo TCG		LTG 100	No	HV, ELI, sueño			Sí	21
H	19	Sólo TCG		VPA 600	No	HV, sueño			Sí	29
M	28	EMJ		LEV 1000	NO	HV, ELI, sueño			Sí	27





### Anexo 8. Correlaciones de los test de ansiedad, depresión e impulsividad con los test neuropsicológicos

		CI	V-CI	P-CI	Span visual I	Puntos T visual I	Codificación	Stroop P	Stroop C	Stroop P-C	Rey Puntuación	Rey: t de Copia	Fluencia P	TOL t latencia	TOL t resolución	Dibujos 1er min	5 points: Dibujos 1er+2º	5 points: Estrategia Inmanence	Estrategia 5 points	Semejanzas	Aritmética	Matrices	Información	Lineas de Benton
BECK	r	-,159	-,232	-,074	,014	-,010	-,052	-,030	-,094	-,097	,073	-,136	,149	-,042	,340	,051	,203	,077	,068	-,223	-,066	-,012	-,197	-,017
	p	,274	,109	,602	,924	,945	,717	,837	,507	,494	,608	,369	,293	,776	,017	,717	,150	,586	,629	,116	,641	,934	,166	,906
ISRA TOT	r	-,249	-,268	-,148	,007	,011	-,194	-,035	-,199	-,016	,029	-,127	,093	-,109	-,139	,009	,123	-,060	-,057	-,162	-,179	-,092	-,215	-,055
	p	,085	,063	,294	,958	,937	,168	,810	,157	,909	,839	,401	,514	,456	,341	,949	,383	,671	,690	,255	,204	,517	,129	,713
ISRA C	r	-,169	-,156	-,073	,090	,098	-,110	,082	-,049	,125	,144	-,014	,190	,026	-,171	,150	,201	,147	,108	-,189	-,106	-,062	-,089	-,019
	p	,240	,278	,603	,523	,483	,435	,561	,727	,373	,303	,927	,173	,857	,230	,282	,149	,294	,440	,179	,451	,657	,532	,895
ISRA F	r	-,278	,322	-,213	,052	,048	-,173	-,144	-,209	-,002	-,038	-,061	-,089	-,053	-,176	-,165	-,089	-,200	-,140	-,221	-,202	-,142	-,217	-,076
	p	,050	,023	,126	,713	,734	,216	,309	,132	,989	,789	,684	,525	,714	,217	,239	,528	,151	,316	,115	,147	,310	,122	,598
ISRA M	r	-,178	,288	-,015	,124	-,085	-,117	-,106	-,207	-,175	-,109	-,064	-,019	-,197	-,165	-,025	,021	-,051	,029	-,023	-,261	-,048	,293	-,197
	p	,216	,043	,916	,377	,543	,405	,456	,136	,210	,437	,670	,894	,166	,247	,857	,883	,718	,838	,871	,059	,735	,035	,169
F1	r	-,036	-,102	,057	,059	,062	,040	-,045	,027	,082	,121	-,126	,131	-,053	-,166	,122	,255	,080	-,032	-,022	-,060	-,030	-,138	-,103
	p	,805	,482	,689	,675	,663	,778	,755	,849	,562	,392	,404	,353	,716	,254	,389	,068	,571	,824	,876	,675	,835	,335	,487
F2	r	-,068	-,078	-,054	,011	-,017	-,073	-,040	-,158	-,130	-,043	-,069	-,050	-,045	-,126	,074	,174	-,171	-,259	,007	-,026	-,002	-,126	-,053
	p	,638	,591	,703	,941	,904	,608	,780	,262	,358	,762	,649	,723	,757	,388	,602	,217	,225	,064	,961	,853	,989	,379	,719
F3	r	-,168	-,184	-,058	,017	-,047	-,053	-,224	-,081	-,070	-,090	-,058	-,093	-,040	-,033	,234	,322	,021	-,113	-,147	-,106	-,024	-,141	-,092
	p	,243	,200	,684	,904	,742	,709	,114	,568	,622	,525	,704	,510	,786	,820	,094	,020	,883	,424	,303	,454	,868	,323	,535
F4	r	-,025	-,056	,075	,011	-,119	-,066	-,062	-,126	,029	,083	-,104	,011	-,075	-,088	,035	,092	-,025	-,059	,106	-,121	-,012	,002	-,141
	p	,865	,697	,596	,938	,402	,644	,663	,375	,836	,559	,492	,937	,607	,548	,808	,517	,861	,676	,459	,392	,933	,992	,339
Barrat T	r	,341	-,223	,380	,176	-,024	,404	0,004	-,023	-,012	0,055	-,013	-,026	-,002	-,01	-,01	-,014	-,017	-,007	,281	-,003	-,018	-,02	-,017
	p	,013	,109	,004	,199	,073	,002	,977	,090	,371	,688	,354	,053	,865	,496	,478	,294	,203	,626	,038	,816	,191	,140	,241
Barratt C	r	,296	-,221	,306	,239	,301	,347	-,006	-,012	-,005	-,007	-,01	,270	-,021	-,013	-,015	-,021	-,011	0,035	-,017	-,01	-,018	-,02	-,017
	p	,031	,111	,023	,079	,025	,010	,664	,378	,725	,625	,480	,046	,134	,374	,265	,115	,404	,801	,204	,461	,183	,142	,229
Barratt M	r	-,201	-,112	-,219	,100	-,164	-,258	,002	-,172	,023	,026	-,026	-,205	,005	-,065	,047	,063	-,021	-,083	-,188	-,009	-,018	-,131	-,266
	p	,149	,423	,108	,466	,231	,057	,988	,211	,868	,848	,858	,133	,973	,645	,734	,650	,878	,545	,169	,945	,898	,339	,057
Barratt INP	r	,335	-,165	,455	,141	-,02	,450	0,013	,303	-,026	0,05	-,021	-,023	0,012	-,002	-,004	-,012	-,02	-,008	,285	0,062	-,024	-,013	0,007
	p	,014	,237	,000	,304	,136	,001	,922	,024	,055	,715	,151	,098	,935	,902	,775	,385	,134	,574	,035	,655	,072	,350	,959

