

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA
Departamento de Psicología Básica II
(Procesos cognitivos)



TESIS DOCTORAL

Evaluación de la hipótesis de conectoma mediante pruebas neuropsicológicas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Beatriz López Hernández

Director
Fernando Maestú Unturbe

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA BÁSICA II (PROCESOS COGNITIVOS)



TESIS DOCTORAL

**EVALUACIÓN DE LA HIPÓTESIS DEL CONECTOMA MEDIANTE
PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Beatriz López Hernández

DIRIGIDO POR

Dr. Fernando Maestú Unturbe

Profesor Titular de la Universidad Complutense de Madrid

Madrid, 2015



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA BÁSICA II (PROCESOS COGNITIVOS)

EVALUACIÓN DE LA HIPÓTESIS DEL CONECTOMA

MEDIANTE

PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

TESIS DOCTORAL

Beatriz López Hernández

Madrid 2015

EVALUACIÓN DE LA HIPÓTESIS DEL CONECTOMA MEDIANTE PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

Trabajo de Investigación que presenta
BEATRIZ LÓPEZ HERNÁNDEZ
para optar al grado de Doctora en Neurociencias
por la Universidad Complutense de Madrid

Dirigido por

FERNANDO MAESTÚ UNTURBE
Doctor en Psicología y Profesor Titular del Departamento de
Psicología Básica de la Facultad de Psicología de la
Universidad Complutense de Madrid

Madrid, 2015

Agradecimientos

A mi director de tesis Fernando Maestú por haberme transmitido desde mis inicios la fascinación por la Neuropsicología, por haberme animado a lo largo de varios años a realizar este trabajo y por su gran calidad profesional y personal.

A todos mis pacientes por enseñarme día a día a ser mejor neuropsicóloga y mejor persona.

A mis padres y a mi hermano, a mis amigos y en especial a Mara y a Álex por ser lo mejor de mi vida.

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	8
INTRODUCCIÓN	10
EPILEPSIA	10
NEUROPSICOLOGÍA Y NEUROPSICOLOGÍA DE LA EPILEPSIA.....	24
EPILEPSIAS MEDIALES TEMPORALES Y FRONTALES: ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS.....	32
PLANTEAMIENTO	37
LOCALIZACIONISMO	37
REDES FUNCIONALES	39
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	43
MÉTODOS.....	44
PARTICIPANTES	44
PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS	49
ANÁLISIS DE DATOS.....	56
RESULTADOS	65
DISCUSIÓN.....	90
BIBLIOGRAFÍA.....	122

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas para diferenciar patrones entre pacientes con epilepsia del lóbulo frontal (ELF) y pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis mesial (ELTM).

Metodología: 60 pacientes epilépticos lesionales (30 con ELF y 30 con ELTM) fueron valorados mediante una completa batería neuropsicológica incluyendo pruebas habitualmente relacionadas con la memoria (subtest de la Escala de Memoria Wechsler- Revisada, Test de denominación de Boston) y las funciones ejecutivas (Trail Making Test, Fluidez verbal, Test de colores y palabras Stroop, Test de Clasificación de cartas de Wisconsin, Test de la Torre de Hanoi, subtest Mapa del Zoo del Test de Evaluación Conductual del Síndrome Disejecutivo). En análisis posteriores fueron comparados respecto a un grupo control formado por 20 participantes sanos, incluyendo además la lateralización de la lesión.

Resultados: De todas las pruebas administradas, son algunas relacionadas con las funciones ejecutivas, las que mejor discriminan entre los grupos ELF y ELTM. Éstas son las que hacen referencia a la velocidad de procesamiento de la información, a la capacidad de inhibición de respuestas automáticas y a los tiempos invertidos en la consecución de tareas de planificación así como a su eficacia final. En todas ellas, los pacientes con ELF muestran rendimientos inferiores al grupo con ELTM.

Al incluir en los análisis al grupo control, sólo dos pruebas muestran su capacidad para discriminar entre los grupos clínicos; de nuevo los pacientes con ELF muestran más dificultades para el control de impulsos a la vez que invierten más tiempo en tareas de planificación. Las demás diferencias encontradas se dan entre los grupos de ELF y ELTM en comparación con el grupo control. Así, los pacientes frontales muestran velocidades de procesamiento de la información enlentecidas, mayores dificultades para alternar la atención y un mayor número de respuestas perseverativas. Los pacientes con ELTM izquierda presentan mayores dificultades para la recuperación de información episódica verbal y de denominación, utilizando además en mayor medida claves fonéticas para acceder a las palabras. Por otra parte ambos grupos ejecutan por

igual tareas de codificación de memoria episódica verbal así como tareas de fluidez verbal. Otras variables como un bajo nivel educativo y el encontrarse en tratamiento farmacológico en politerapia se asocian con rendimientos inferiores.

Conclusiones: Existen pruebas neuropsicológicas relacionadas con el funcionamiento ejecutivo que facilitan la diferenciación entre ambos grupos clínicos, mostrando rendimientos inferiores para el grupo de pacientes con ELF. Variables sociodemográficas y relativas a la enfermedad permiten predecir la ejecución en este tipo de pacientes. El resto de las diferencias observadas se manifiesta en relación al grupo control, pero no entre los grupos clínicos. Si bien algunos resultados muestran tendencias no significativas estadísticamente en procesos concretos como en relación a la capacidad de codificación de memoria episódica verbal y la capacidad de fluidez semántica, es muy probable que incluso aumentando el tamaño de la muestra, ambos grupos compartan alteraciones, aunque no exactamente en el mismo grado ni por el mismo motivo. Esto se explica por la naturaleza multifactorial de las pruebas neuropsicológicas, algunas características intrínsecas de la enfermedad (propagación de las crisis) y al hecho de que ambas localizaciones formen parte de redes neurales comunes. Todo ello obliga a dejar de pensar en términos de relación unívoca entre procesos cognitivos y localizaciones cerebrales específicas, haciendo hincapié en la existencia de redes funcionales.

ABSTRACT

Objective: To assess the sensitivity of neuropsychological tests to differentiate patterns between patients with frontal lobe epilepsy (ELF) and patients with temporal lobe epilepsy with mesial sclerosis (ELTM).

Methods: 60 lesional epilepsy patients (30 with ELF and 30 with ELTM) were evaluated using a comprehensive neuropsychological battery including tests usually related to memory (subtest of the Wechsler Memory Scale Revised, Boston Naming Test) and executive functions (Trail Making Test, verbal fluency, Test Stroop color-word, Wisconsin Card Sorting Test, Test Tower of Hanoi, subtest Zoo map from the Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome Test). Further analyzes were compared with respect to a control group of 20 healthy participants, also including the lateralization of the lesion.

Results: Some tests related to executive functions were the ones that best discriminate between ELF and ELTM groups. These are referring to the speed of information processing, the ability to inhibit automatic responses and the time spent on achieving planning tasks as well as to their ultimate effectiveness. In all of them, patients with ELF show performance below ELTM group.

When a control group was included in the analysis, only two tests show their ability to discriminate between clinical groups; again ELF patients show more difficulty controlling impulses while spending more time planning tasks. Other differences found are between the ELF and ELTM groups compared with the control group. Thus, the FLE patients show speed slowed in processing information, more difficult to switch attention and a higher number of perseverative responses. Patients with left ELTM show more difficulties to recover verbal episodic information and naming, also using more phonetic cues to access to words. On the other hand both groups performed equally at encoding verbal episodic memory tasks and verbal fluency tasks. Other variables such as low educational level and pharmacological treatment in politherapy are associated with lower performance.

Conclusions: There are neuropsychological tests related to executive functioning that facilitate differentiation between the two clinical groups, showing lower performance for patients with ELF. Demographic and disease related variables allow predictions in the performance in these patients. The other observed differences are evident in relation to the control group, but not between the clinical groups. Although some results show trends not statistically significant in specific processes as in relation to the decoding ability of verbal episodic memory and semantic fluency capacity, it is likely that even increasing the sample size, both groups share alterations, although not exactly in the same extent and for the same reasons. This is explained by the multifactorial nature of the neuropsychological tests, some intrinsic features of the disease (spread of seizures) and the fact that both locations are part of common neural networks. This requires changes to stop thinking in terms of one relationship between cognitive processes and specific brain locations, emphasizing the existence of functional networks.

INTRODUCCIÓN

EPILEPSIA

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes que afectan a una proporción importante de la población, con una prevalencia de 8 casos por cada 1.000 habitantes, afectando aproximadamente a 300.000 personas en España (1).

De ellos, unos 160.000 pacientes no están controlados con medicación (2). Aunque puede aparecer en cualquier momento de la vida, es en menores de 1 año y en mayores de 65 años, cuando se da el mayor número de casos (3).

En 2005 un equipo de trabajo de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE – International League Against Epilepsy), formuló nuevas definiciones de epilepsia y crisis epiléptica (Tabla 1).

Tabla 1. Definición conceptual de crisis epiléptica y epilepsia en el informe de 2005 de la ILAE

Una crisis epiléptica supone la ocurrencia transitoria de una serie de signos y/o síntomas debidos a una anomalía en la actividad neuronal, siendo ésta excesiva o sincrónica en el cerebro.

La epilepsia es un trastorno del cerebro caracterizado por la predisposición crónica para generar crisis epilépticas, así como por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales derivadas de esta condición. La definición de epilepsia requiere la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica.

Estas definiciones se han considerado sin embargo demasiado teóricas, siendo criticadas por no permitir especificar de forma detallada en algunos casos individuales, si una persona padece o no epilepsia.

Con el objetivo de proporcionar definiciones más prácticas y operativas Fisher et al, (2014) establecen que la epilepsia supone una enfermedad del cerebro que puede ser definida por cualquiera de las siguientes condiciones (Tabla 2), (4).

Tabla 2. Definición clínica de crisis epiléptica

1. Al menos dos crisis epilépticas no provocadas o reflejas que aparecen distanciadas entre sí durante un periodo superior a 24 horas.
2. Una crisis no provocada o refleja junto a una probabilidad de crisis futuras similar al riesgo de recurrencia general (al menos el 60 %) después de dos crisis no provocadas, que se producen a lo largo de los 10 años siguientes. Esta matización permite a los epileptólogos considerar la existencia de epilepsia en una persona que a pesar de haber sufrido sólo una crisis epiléptica, muestra un alto riesgo de padecer más; tal sería el caso de pacientes que han sufrido un solo episodio epiléptico al mes de haber padecido un accidente cerebrovascular.
3. El diagnóstico de un síndrome epiléptico.

La nueva definición considera además la epilepsia como resuelta para aquellas personas que padecieron un síndrome epiléptico dependiente de la edad que ya no es aplicable a su edad actual o para aquellos que se encuentran libres de crisis desde hace 10 años, sin tratamiento antiepiléptico durante los últimos 5 años.

Desde la ILAE son conscientes de que estas nuevas definiciones alterarán los datos acerca de la prevalencia de la epilepsia, ya que puede haber pacientes antes recogidos como epilépticos que ya no figuren en este grupo y a la inversa.

Del mismo modo que los conceptos más básicos han ido sufriendo modificaciones en un intento de clarificar esta enfermedad, se han creado nuevas clasificaciones que intentan recoger lo que les sucede a los pacientes de forma más descriptiva, abandonando la clasificación de 1989, tal y como se refleja en la Tabla 3 (5).

Tabla 3. Comparación de los principales cambios entre las clasificación y terminología de 1989 y la nueva clasificación y conceptos propuestos en 2010

Antigua Terminología y conceptos	Nueva Terminología y conceptos propuestos
Focal y generalizado	
En cuanto a las crisis: Focales (antes “parciales”): el primer cambio clínico y electroencefalográfico indica activación de un sistema de neuronas limitadas a un hemisferio	Las crisis focales se originan en un punto de una red limitada a un hemisferio.

<p>cerebral.</p> <p>Generalizadas: el primer cambio clínico indica la participación de ambos hemisferios.</p> <p>En cuanto a los tipos de epilepsia:</p> <p>Relativo a la localización (focal, parcial): epilepsias con crisis focales.</p> <p>Generalizadas: epilepsias con crisis generalizadas.</p>	<p>Las crisis generalizadas se originan en un punto y rápidamente se propagan por redes neuronales distribuidas bilateralmente.</p> <p>Se abandonan estos términos ya que muchos síndromes incluyen ambos tipos de crisis.</p>
<p>Etiología</p>	
<p><u>Idiopática</u>: cuando no existe ninguna causa subyacente salvo la predisposición hereditaria.</p> <p><u>Sintomática</u>: la epilepsia es causada por una alteración en el sistema nervioso central conocida.</p> <p><u>Criptogénica</u>: hace referencia a una alteración cuya causa está oculta; se asume que son sintomáticas.</p>	<p><u>Genética</u>: la epilepsia es causa directa de un defecto genético conocido en el que las crisis son la alteración principal del trastorno.</p> <p><u>Estructural/ metabólica</u>: existe una condición estructural o metabólica o una alteración que ha demostrado aumentar el riesgo de padecer epilepsia. Estos trastornos pueden ser adquiridos o de origen genético; en este último caso existe una alteración diferente que se interpone entre el defecto genético y la epilepsia.</p> <p><u>Desconocida</u>: se desconoce la naturaleza de la causa subyacente; puede tener una base genética o ser la consecuencia de una causa estructural o metabólica aún no identificada.</p>
<p>Tipos de crisis focales</p>	
<p>Parcial compleja: con alteración de la conciencia.</p> <p>Parcial simple: sin afectación de la conciencia y secundariamente generalizada.</p>	<p>No se recomienda una clasificación específica. Las crisis deben ser descritas adecuadamente en base a sus características semiológicas sin intentar ajustarlas a categorías artificiales.</p>
<p>Estructura organizativa de las epilepsias</p>	

<p>Organización jerárquica en base a su localización, generalizadas e indeterminadas. Dentro de estos grupos, por su etiología (idiopática, sintomática, criptogénica).</p>	<p>No se propone una organización específica. Se aboga por un planteamiento flexible según las necesidades.</p>
---	---

En este sentido la nueva terminología implica realizar un mayor esfuerzo y precisión a la hora de describir las crisis. No obstante, dentro de este nuevo planteamiento se pretende proporcionar mayor flexibilidad, permitiendo el uso de unas clasificaciones u otras en función del propósito que se persiga, ya sea clínico, investigador, etc.

Como se refleja en la tabla precedente, una crisis focal se origina dentro de circuitos neuronales limitados a un hemisferio. Puede estar muy localizada o ampliamente distribuida. Las crisis focales pueden originarse en estructuras subcorticales. Para cada tipo de crisis el inicio ictal es consistente de una crisis a otra, con patrones de propagación que pueden implicar al hemisferio ipsilateral y/o contralateral. Las crisis focales pueden ser descritas por su semiología; estas características pueden reflejar los circuitos implicados en el origen de la crisis o su propagación, permitiendo con frecuencia identificar esas áreas del cerebro. Algunas de estas características permiten identificar el hemisferio implicado o incluso áreas más específicas del cerebro como un lóbulo en concreto.

En el apartado “EpilepsyDiagnosis.org” de la ILAE, han organizado las crisis focales atendiendo a estas características semiológicas (auras, aspectos motores, respuestas autonómicas, alteraciones de la conciencia), a la lateralización hemisférica (algunas de estas características son más comunes en uno de los hemisferios en particular) y a su localización por lóbulos. En esta última sección figuran las epilepsias de los lóbulos temporal, frontal, parietal y occipital. Serán las dos primeras, las que por su mayor prevalencia, sean objeto de este estudio.

Epilepsia del lóbulo temporal (ELT).

Dentro de las epilepsias focales, la ELT es la más frecuente. En centros de cirugía de la epilepsia aparece en torno al 60-80% de los pacientes con epilepsias focales (6).

Las crisis de lóbulo temporal se caracterizan por el detenimiento de la actividad con pérdida de la conciencia. Son comunes los automatismos orofaciales. Suelen comenzar con un aura como sensación de miedo, déjà vu, sensación epigástrica ascendente o auras auditivas. Algunas características autonómicas comunes pueden ser palidez o palpitaciones. Es habitual que tras el episodio, la persona presente confusión postictal.

Algunas características sugieren si el inicio de la crisis se produce en el hemisferio dominante o en el no dominante. Así por ejemplo, escupir, vomitar, tener urgencia por orinar realizando automatismos y todo ello con preservación de la conciencia, es sugestivo de un inicio de la crisis en el lóbulo temporal no dominante. Mientras que alteraciones en el lenguaje tras la crisis indican hacia un inicio de la crisis en el lóbulo temporal dominante. Una característica que posee mayor valor lateralizador, es la distonía de las extremidades superiores, sugiriendo que el inicio de la crisis se produce en el hemisferio contralateral al miembro distónico. Al contrario sucede con los automatismos manuales, que señalan hacia el hemisferio ipsilateral.

Un aspecto a tener en cuenta es que las crisis temporales con alteración de conciencia pueden mostrar características similares a las crisis frontales, teniendo las primeras un inicio y progresión de la pérdida de conciencia más lento y con una confusión postictal más pronunciada que en el caso de las segundas.

En cuanto a su localización, la ELT se distingue en dos subgrupos: lateral o neocortical y mesial incluyendo al hipocampo o epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM).

Características.

Las crisis del lóbulo temporal lateral pueden mostrar un aura inicial consistente en la audición de un sonido más sencillo del que supone el habla (p.e. zumbidos, pitidos). Si se escucha sólo desde un oído, es sugestivo de que la crisis se inicia en el hemisferio

contralateral. También pueden producirse auras visuales. Al contrario de lo que sucede con las crisis temporales mesiales, son de duración más corta y la alteración de la conciencia se instaura antes, no siendo tan prolongadas las auras. Puede propagarse y exhibir características motoras como la distonía de los miembros superiores, espasmos faciales o muecas así como versión ocular y cefálica. La generalización de la crisis es más común que en la ELTM.

Las crisis de la ELTM se caracterizan por auras como la sensación epigástrica ascendente o molestias abdominales y características experienciales como déjà vu, jamás vu y miedo. Pueden aparecer auras consistentes en una percepción olfativa o gustativa desagradable. Las auras de la ELTM pueden aparecer de forma aislada o pueden ir seguidas de una parada del comportamiento con progresiva alteración del estado de conciencia y automatismos oroalimentarios (masticar, tragar, movimientos de la lengua y los labios) y manuales. La palidez, enrojecimiento y taquicardia, son fenómenos frecuentes. Los automatismos de los miembros superiores son unilaterales y permiten lateralizar la crisis hacia el hemisferio ipsilateral. Lo mismo sucede con la dilatación pupilar unilateral. Puede evolucionar hacia una distonía del miembro superior contralateral y a la versión ocular y cefálica hacia el lado contralateral. La duración de la crisis tiende a ser más larga que en el caso de las crisis temporales laterales y es poco común que se generalicen a una convulsión bilateral.

Registros electroencefalográficos (EEG).

Del mismo modo que estos subgrupos muestran características diferenciales, también los EEG permiten distinguir entre un tipo de crisis y otro. Como regla general, la anormalidad en el EEG puede ser potenciada por la privación del sueño o durante el sueño.

Los EEG ictales de las crisis con alteraciones estructurales en el lóbulo temporal lateral, muestran actividad rítmica en la parte media y posterior del lóbulo temporal de forma más amplia, menos estable en frecuencia y amplitud, con frecuente propagación bitemporal y más rápida.

En cuanto a los registros ictales, las crisis de la ELTM se caracterizan por actividad rítmica theta en la parte anterior del lóbulo temporal, pasando a actividad lenta en el periodo postictal en el 70% de los casos, lo que es consistente con el lado de inicio de la crisis en el 90% de los casos.

Los registros interictales muestran anomalías en el EEG (punta-onda u onda lenta) en la zona anterior del lóbulo temporal en casos de daños estructurales en la ELTM y en aproximadamente la mitad de estos casos puede observarse una actividad lenta focal y/o temporal intermitente y rítmica delta. Cuando existen alteraciones estructurales en el lóbulo temporal anterior, las anomalías en el EEG se observan en el lóbulo temporal medio y posterior.

Esclerosis temporal mesial (ETM).

La esclerosis en el hipocampo es la alteración estructural en el cerebro más común que es tratada mediante cirugía de la epilepsia en adultos. Además de las características semiológicas y en el EEG mencionadas arriba, las imágenes de neuroimagen muestran atrofia en el hipocampo con señales hiperintensas en T2. Histológicamente, en aproximadamente la mitad de los pacientes con ELT, se ha observado la presencia de ETM o atrofia del hipocampo (7).

Acorde a la nueva clasificación de la ILAE comentada anteriormente y en base a su etiología, la ETM pertenece al grupo de las epilepsias estructurales y supone una pérdida neuronal selectiva con proliferación astrogliosa secundaria que afecta principalmente a algunos sectores del hipocampo (CA4, CA3 y CA1).

La resección quirúrgica de estas zonas hace que el 60-80% de los pacientes con ELTM fármacorresistente quede libre de crisis pasados 2 años de la intervención (8). Sin embargo estudios que han realizado seguimientos más a largo plazo, no encuentran resultados tan positivos (9). Esto parece ser debido a que la ELT supone una condición muy heterogénea en cuanto a las propiedades de sus circuitos y al pronóstico de sus características (10), así como el tipo de anomalía estructural detectada mediante resonancia magnética (RM) en el lóbulo temporal ipsilateral (11) o fuera del lóbulo temporal (12).

Algunos factores que influyen sobre la severidad de la ELTM están relacionados con la duración de la epilepsia (13), la edad de inicio de la enfermedad y la presencia de antecedentes tempranos como la existencia de crisis febriles prolongadas.

Dada la importancia de esta estructura, se ha propuesto una clasificación neuropatológica que permita diferenciar subgrupos histopatológicamente, mejorando las predicciones acerca de la respuesta individual al tratamiento, aspectos relacionados con problemas de memoria, alteraciones en el ánimo y los resultados postquirúrgicos (Tabla 4). (14).

Tabla 4. Subtipos histopatológicos de ETM en pacientes con ELTM.

Tipo 1: Es el más común afectando al 60-80% de todas las ETM en ELT. La mayor pérdida celular se produce en CA1 (más del 80%), afectando también de forma significativa sobre CA2 (30-50%), CA3 (30-90%), CA4 (40-90%) y giro dentado (50-60%).

Tipo 2: Aparece en 5-10% de los casos de ELT quirúrgicos. El segmento más afectado es CA1 con una pérdida de células piramidales del 80%. En CA2 y CA3 es menor al 20% y en CA4 menos al 25%.

Tipo 3: Se da en el 4-7% de todos los casos de ELT quirúrgicos, con una pérdida celular predominante en CA4 (50%) y en el giro dentado (35%) y en menor medida sobre CA1 (<20%), CA2(<25%) y CA3 (<30%).

La ETM se asocia con crisis cuyo inicio se da desde la primera década de la vida a la entrada en la edad adulta, afecta a ambos géneros por igual y la historia de nacimiento suele ser normal. Habitualmente las crisis comienzan tras un periodo que sigue a algún antecedente como crisis febriles (25% de los casos) o traumatismos craneoencefálicos. Sin embargo en más de la mitad de los casos, no existe un antecedente conocido. La exploración neurológica y el tamaño de la cabeza son normales. Desde la sección de diagnóstico de la ILAE, advierten que estos pacientes muestran con frecuencia déficit neuropsicológicos relacionados con el lado en que se encuentra la esclerosis del hipocampo, sin especificar más en este aspecto.

Si bien se ha tendido a asociar las crisis febriles de la infancia con la aparición de ETM, esta relación no es del todo clara (15), ya que al parecer una predisposición genética o antecedentes de hipoxia perinatal, producen lesiones en el hipocampo que favorecen la aparición de crisis febriles en la infancia como marcador de ETM en el adulto (16). Por otra parte existen pruebas de que una malformación del desarrollo hipocampal ligado a una lesión (traumatismo, infección), produce también ETM (17). Del mismo modo puede verse afectada por la severidad de las crisis y su frecuencia.

Epilepsia del lóbulo frontal (ELF).

El lóbulo frontal es el lóbulo de mayor tamaño y da lugar a crisis con características distintivas dependiendo del área implicada. Son típicas las características motoras que van desde ataques hipermotores con empuje pélvico y automatismos en ambos pies, hasta posturas tónicas asimétricas. Las crisis del lóbulo frontal pueden comenzar con un aura breve incluso cuando las crisis se producen durante el sueño. Suelen ser breves, con verbalizaciones, comportamientos bizarros, incontinencia urinaria y desviación ocular y cefálica. Las crisis de la ELF pueden ser exclusivamente nocturnas y con frecuencia agrupadas. El EEG puede no mostrar un patrón ictal o ser interferido por el artefacto de los movimientos.

Dentro de las crisis de la ELF se distinguen varios subtipos:

1. *Córtex sensoriomotor primario* – Las crisis se caracterizan por la presencia de actividad convulsiva tónica o mioclónica localizada. Los movimientos comienzan en un grupo muscular y se propagan a grupos adyacentes acorde al homúnculo (marcha Jacksoniana). Pueden producirse características sensoriales de forma aislada (p.e. hormigueo) o en combinación con otras motoras. Pueden aparecer también características atónicas.

2. *Córtex sensoriomotor secundario* – Las crisis se caracterizan por el inicio y retirada brusca de posturas tónicas y asimétricas que duran en torno a 10-40 segundos, sin apenas confusión postictal. Las posturas asimétricas de los miembros superiores se

producen con la extensión del brazo contralateral al hemisferio desde el que se produce el inicio de la crisis y con la flexión del miembro superior ipsilateral. Al inicio puede darse una articulación repetitiva en voz alta o la interrupción del lenguaje. La cabeza y los ojos a menudo giran hacia el lado contralateral al del inicio de la crisis.

Dado que esta zona se encuentra altamente conectada con otras regiones cerebrales, es posible encontrar posturas asimétricas en crisis de otras regiones debido a la rápida propagación hacia el área motora suplementaria.

3. *Córtex orbitofrontal* – Puede producirse una disminución del nivel de conciencia, automatismos gestuales repetitivos al inicio, alucinaciones olfativas, ilusiones y signos autonómicos.

4. *Córtex frontopolar* – Las crisis se caracterizan por pensamientos forzados (ideas parásitas), alteraciones de la conciencia, versión cefálica y ocular ipsilateral al inicio con posible progresión de la versión hacia el hemisferio contralateral, características autonómicas y movimientos convulsivos axiales que pueden dar lugar a caídas.

5. *Córtex frontal dorsolateral* – En el hemisferio dominante, una crisis que suceda cerca del área de Broca puede provocar afasia a pesar de que la persona esté consciente. Los signos motores más comunes son tónicos y acompañados por la versión cefálica y ocular contralateral. Han sido descritos pensamientos y actos forzados.

6. *Córtex cingulado* – Las crisis se caracterizan por automatismos gestuales al inicio, con pérdida de conciencia, auras afectivas (extremo placer o malestar) y características autonómicas.

7. *Opérculo frontoparietal o crisis rolándicas* – Las crisis se caracterizan por movimientos unilaterales clónicos faciales (boca y lengua), síntomas laríngeos, dificultades de articulación, movimientos masticatorios o deglutorios e hipersalivación. Son habituales las auras sensoriales (epigástrica), experienciales (miedo) y autonómicas (urogenitales, gastrointestinales, cardiovasculares o respiratorias). Las alucinaciones gustativas son especialmente frecuentes.

Registros EEG.

Los EEG interictales son frecuentemente normales si la etiología de la epilepsia se debe a una anomalía estructural en estas áreas. Sólo se han encontrado descargas epilépticas en el 70% de estos pacientes, siendo habitual que se registren en la línea media o que sean bifrontales.

En lo que respecta a los EEG ictales en la ELF, son difíciles de interpretar. Como se apuntaba más arriba, estas crisis suelen conllevar actividad motora, por lo que los registros se ven artefactados. El EEG ictal puede demostrar un ritmo localizado en crisis frontales laterales con descargas repetitivas localizadas. En crisis frontales mesiales puede a menudo aparecer un cambio generalizado en el EEG. Estas descargas bilaterales suelen tener una amplitud asimétrica, representando una sincronía bilateral secundaria más que una verdadera crisis generalizada de inicio y pueden ir precedidas de una supresión del registro. Además estos registros se caracterizan por ritmos rápidos de bajo voltaje.

Es necesario advertir a la hora de interpretar los registros, que pueden producirse falsas localizaciones especialmente hacia el lóbulo temporal ipsilateral, por lo que para su interpretación es importante aunar los resultados del EEG ictal junto a las características de las crisis.

Fármacos antiepilépticos.

El objetivo del tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAE), se centra en la supresión de las crisis epilépticas. Para ello los FAE disminuirán la hiperexcitabilidad de determinados circuitos neuronales, mientras que aumentarán el nivel de neurotransmisión inhibitoria (1). La mayor parte de los fármacos antiepilépticos tienen poco efecto sobre el foco epiléptico; más bien impiden la propagación de la descarga a estructuras vecinas normales (18).

Sobre la base del diagnóstico establecido por el neurólogo acerca del tipo de crisis que presenta un paciente concreto, así determinará la idoneidad del tratamiento con FAES en monoterapia, politerapia, el tipo de FAE en sí, así como su dosis. Los FAE pueden clasificarse en:

- *Antiepilépticos clásicos de primera generación:* Todos ellos han sido comercializados antes de 1970. En este grupo se encuentran fenobarbital, fenitoína, etosuximida y primidona. Estos fueron posteriormente sustituidos por el grupo de carbamazepina, valproato y benzodiazepinas, ya que a igual eficacia, mostraban mayor tolerabilidad.
- *Antiepilépticos de segunda generación:* A partir de 1990, se comercializó felbamato, gabapentina, lamotrigina, vigabatrina, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato, levetiracetam, oxcarbacepina, pregabalina y zonisamida. Muestran una buena tolerabilidad, con menos interacciones entre sí y con otros fármacos que los de primera generación y algunos se muestran más eficaces frente a epilepsias fármacorresistentes. Suelen utilizarse como fármacos coadyuvantes en casos resistentes.
- *Antiepilépticos de tercera generación:* Son los que surgen en la década del 2000. Algunos surgen de moléculas nuevas como lacosamida, retigabina, rufinamida, talampanel y perampanel, mientras que otros son análogos o derivados de los FAE ya comercializados como el acetato de eslicarbacepina y brivaracetam (19).

El 70 % de los pacientes responde bien al tratamiento con un solo fármaco, realizando una vida normal sin crisis y sin efectos secundarios (20). Cuando un FAE no resulta eficaz para un paciente, se recomienda probar con otros fármacos en monoterapia antes de pasar a probar la eficacia en politerapia. Se sabe que la probabilidad de que un FAE sea eficaz después de haber probado con tres, es muy pequeña. Sólo 10-15% de los pacientes logra beneficiarse de la politerapia. En este punto resulta de gran importancia eliminar los fármacos ineficaces para reducir la toxicidad cuando no se está experimentando un beneficio.

Otro aspecto a tener en cuenta y sobre el que han estudiado diversos autores, es el descenso que sobre la cognición y la calidad de vida de los pacientes, provocan distintos los FAEs, aspecto que se comentará con mayor detalle en el apartado siguiente (21).

Cirugía de la epilepsia y papel de la neuropsicología.

Como comentábamos, el tratamiento farmacológico, ya sea en monoterapia o en politerapia, es capaz de liberar de sus crisis al 60-80% de los pacientes epilépticos (22, 23) para más de la mitad de los restantes, aquellos en los que no se ha logrado un adecuado control de sus crisis tras haber estado en tratamiento con dos o tres fármacos antiepilépticos (24) la eliminación del foco epileptógeno mediante neurocirugía se convierte en la única alternativa terapéutica efectiva (25).

Dentro de las epilepsias focales, la ELT es la más frecuentemente abordada mediante cirugía; la lobectomía temporal anterior junto con la amigdalohipocampectomía selectiva agrupa en torno al 70% de todas las intervenciones quirúrgicas en epilepsia.

Dos son los factores más importantes a la hora de seleccionar un buen candidato a cirugía del lóbulo temporal (26):

- El grado de precisión con el que se ha logrado localizar el foco epiléptico. Así, la existencia de un único foco y su perfecta delimitación, da lugar a mejores resultados postquirúrgicos en cuanto al control de la epilepsia.
- El riesgo de deterioro cognitivo postquirúrgico.

La neuropsicología forma parte del protocolo de valoración de los candidatos a cirugía; se ha utilizado como ayuda complementaria para conocer la localización y lateralización del foco, permite predecir el riesgo de deterioro cognitivo tras la intervención y aporta programas de rehabilitación individualizados en los casos necesarios. Intervienen también pruebas como el test de Wada, así como diferentes

técnicas de neuroimagen funcional como la tomografía por emisión de positrones (PET), la magnetoencefalografía (MEG) y la resonancia magnética funcional (RMf).

Durante años, se ha utilizado el test de Wada o Test de amital intracarotídeo (TAI) como parte fundamental de la evaluación neuropsicológica de los pacientes con epilepsia parcial temporal fármacorresistente que iban a ser sometidos a la resección de la región temporal medial. Entre sus objetivos están el conocer la lateralidad del lenguaje, en caso de pacientes zurdos o con sospechas de zurdera (27, 28), así como prevenir posibles alteraciones que sobre el lenguaje y la memoria puedan producirse como consecuencia de la resección cortical (29).

La prueba consiste en la inyección vía femoral de amobarbital, que inactiva la función cognitiva durante unos minutos y provoca una hemiparesia y una hemianopsia contralateral al hemisferio inoculado. Durante este tiempo el neuropsicólogo explora al paciente mediante pruebas lingüísticas y mnésicas. Pasado el efecto del fármaco, se repite la misma operación con el otro hemisferio, para posteriormente comparar las ejecuciones. Tras la valoración del lenguaje, en la que se explora la capacidad de reproducir secuencias lingüísticas automáticas, de comprensión, denominación y repetición, se aplica una fórmula que permite obtener un índice de lateralización (30). Con la valoración de la memoria, que sigue el mismo protocolo de administración del fármaco y se suele realizar de forma conjunta con la del lenguaje, lo que se pretende es comprobar el modo en que la persona rendiría a nivel mnésico en el supuesto de que le interviniesen sobre ese hemisferio; se simulan los efectos de la operación y se observa cómo el hemisferio opuesto es capaz de realizar tareas de recuerdo libre y reconocimiento con distintos tipos de material. Se espera que tras la inyección en el hemisferio contralateral a la lesión, la persona muestre graves dificultades mnésicas y que por el contrario al inyectar sobre el hemisferio lesionado, el contralateral soporte la función. Cuando este patrón no se produce, existe riesgo de que tras la operación el paciente muestre amnesia anterógrada (1).

En la actualidad raramente se realiza en todos los pacientes preoperatorios (31) ya que el riesgo de la cirugía puede predecirse con técnicas menos invasivas resultantes de la

combinación de las exploraciones neuropsicológicas y los estudios con RMf que utilizan paradigmas para la lateralización del lenguaje (32).

De esto se desprende que será necesaria una completa evaluación preoperatoria desde diferentes disciplinas (33). La ILAE señala que toda Unidad de Cirugía de la Epilepsia debe estar integrada por un equipo multidisciplinar que contribuya de forma conjunta a la localización y lateralización del foco lesivo epileptógeno. Este equipo debe estar constituido por neurocirujanos, neurofisiólogos, neurorradiólogos, neuropsicólogos y psicólogos, medicina nuclear, radiólogos vasculares, neurólogos y psiquiatras.

Muy recientemente, Sierra et al (2015), en un estudio internacional realizado con ratones transgénicos han podido demostrar su hipótesis acerca de que la hiperexcitación neuronal en el hipocampo, a pesar de no conllevar convulsiones, induce la activación masiva de células madre y con ello su agotamiento prematuro, por lo que la neurogénesis o desarrollo de nuevas neuronas queda reducida de forma crónica (34). Las células madre dejan de producir nuevas neuronas y se transforman en astrocitos reactivos, promoviendo la inflamación y alterando la comunicación entre las neuronas. Estos resultados, aún encontrándose en fases iniciales de experimentación, conllevan importantes implicaciones en la práctica clínica, por el esfuerzo que debe realizarse desde los distintos tratamientos, ya sean farmacológicos o quirúrgicos, por controlar las crisis epilépticas.

De todo lo expuesto hasta el momento cabe resaltar la gran cantidad de información que debe recabarse (características de la crisis, EEG, técnicas de neuroimagen, exploraciones neuropsicológicas, etc.), así como la gran variedad de disciplinas que intervienen en el estudio, diagnóstico y tratamiento de esta compleja enfermedad.

NEUROPSICOLOGÍA Y NEUROPSICOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

La neuropsicología (NP) es una disciplina psicológica enmarcada en el ámbito de las neurociencias, que estudia las relaciones entre el cerebro, los procesos cognitivos

superiores y la conducta humana. En clínica, aplica los resultados de la investigación al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso central que tienen repercusión sobre la conducta.

Históricamente y en un inicio, la NP en relación al diagnóstico, se centraba en la predicción de la localización de las lesiones cerebrales, determinando la organicidad de algunos cuadros clínicos. Con el paso del tiempo y debido al avance y precisión de las técnicas de neuroimagen, este objetivo localizacionista ha ido perdiendo sentido (35). Así, el diagnóstico en cuanto localización pura de la función, deja de ser el objetivo primordial de la NP, para centrarse en el estudio del proceso cognitivo, en el conocimiento de cómo una persona puede adaptarse a su ambiente en base a sus capacidades; se pasa a describir cómo una lesión cerebral afecta al comportamiento.

A partir de estas descripciones se perfilan patrones diferenciales de ejecución en las distintas pruebas neuropsicológicas, que permiten predecir el curso de las enfermedades, crear programas de intervención específicos y sistemas de clasificación.

Las técnicas de neuroimagen contribuyen al diagnóstico y a la investigación, pero no revelan al clínico las competencias o discapacidades del paciente, ni aportan información sobre su funcionamiento en la vida cotidiana (36); sin embargo la NP sí puede describir cómo en ocasiones pequeños daños producen alteraciones importantes en la vida de las personas, a la vez que grandes lesiones cerebrales les permiten sorprendentemente ejecutar tareas y actividades cotidianas con eficacia, teniendo siempre presente cuán demandante o exigente sea su ambiente. En este punto, la valoración neuropsicológica manifiesta su relevancia, siendo sus principales objetivos los siguientes (37):

- Descripción detallada de las consecuencias de la lesión o disfunción cerebral en términos de funcionamiento cognitivo, posibles trastornos de conducta y alteraciones emocionales.
- Definición de los perfiles clínicos que caracterizan a diferentes tipos de patologías que cursan con deterioro neuropsicológico.

- Contribución al establecimiento de un diagnóstico más preciso en determinadas enfermedades neurológicas y psiquiátricas, en especial en aquellos casos en los que existan alteraciones funcionales no detectadas con las técnicas de neuroimagen habituales y en los que se encuentran en las primeras etapas de procesos patológicos degenerativos.
- Establecimiento de un programa de rehabilitación individualizado a partir del conocimiento más adecuado de las limitaciones, pero también de las habilidades conservadas, que permita optimizar el funcionamiento independiente y la calidad de vida del paciente.
- Determinación de forma objetiva de los progresos de cada paciente y valoración de la eficacia de los diferentes tratamientos (quirúrgicos, farmacológicos, cognitivos y conductuales).
- Identificación de los factores pronóstico tanto de la evolución que experimentan las personas afectadas por alteraciones neuropsicológicas como del nivel de recuperación que se puede alcanzar a largo plazo.
- Verificación de hipótesis sobre las relaciones entre el cerebro y la conducta, que permita mejorar nuestra comprensión del modo en que el cerebro procesa la información.

En este proceso de evaluación, lo habitual es realizar una valoración completa de todos los aspectos cognitivos, conductuales y emocionales de los pacientes para así evitar interpretaciones sesgadas de los resultados obtenidos. Para ello deben utilizarse de forma conjunta medidas cuantitativas procedentes en su mayor parte de test estandarizados, así como medidas cualitativas; estas últimas provienen de la observación por parte del neuropsicólogo de la forma en que la persona ejecuta dichas pruebas, es decir, del proceso y no exclusivamente del resultado.

Dado que la mayoría de las pruebas neuropsicológicas son multifactoriales, esto es, implican diversos procesos cognitivos, centrarse de forma exclusiva en la puntuación final en un determinado test, obviando el modo en que la persona lo resuelve, restaría poder interpretativo a las exploraciones neuropsicológicas. Las funciones cognitivas se interrelacionan entre sí; al prestar atención sobre el proceso, podemos determinar en

qué medida una función puede estar interfiriendo en la ejecución de una determinada tarea que en principio esté destinada a medir otra función diferente. Así por ejemplo, una persona puede fallar en tareas de memoria episódica verbal si presenta tantas dificultades para evitar distractores (atención selectiva) que no llega a codificar la información que se le proporciona, por lo que fallará igualmente en su almacenamiento y recuperación posterior. En este caso, sólo si podemos eliminar el artefacto que supone la distracción, podremos hablar de la capacidad de memoria episódica de ese paciente. Esto mismo sucede habitualmente en aquellas pruebas en las que la corrección se realiza en base a su resolución en un tiempo prefijado; si permitimos que la persona emplee el tiempo necesario, podremos discriminar entre la afectación de la función para completar dicha tarea y la presencia de una escasa velocidad de procesamiento y ejecución.

Por otra parte conviene recoger información acerca del impacto que las alteraciones neuropsicológicas producen sobre la independencia funcional y adaptación psicosocial de la persona (38); estas evaluaciones funcionales, habitualmente consistentes en cuestionarios con formas paralelas para el paciente y la familia, permiten evaluar el rendimiento en una tarea y situación concreta, lo que facilita la inferencia sobre la capacidad real de la persona en actividades cotidianas, dotándolas de mayor validez ecológica (39).

La combinación de todas estas medidas es lo que permite a la NP obtener una visión global del funcionamiento de las personas valoradas.

El desarrollo de la NP clínica como disciplina ha ido especialmente ligado a la historia de la cirugía de la epilepsia, creando material específico para detectar las lesiones mostradas por los pacientes y depositando una confianza absoluta y excesiva en la relación memoria verbal con hemisferio dominante, habitualmente el lóbulo temporal mesial izquierdo y memoria visual con el lóbulo temporal derecho.

Resulta curioso cómo al echar la vista atrás, algunas ideas no han cambiado mucho con el paso de los años. Así, ya en 1955 Víctor Meyer y Aubrey Yates, psicólogos del Hospital Universitario de Londres Guy's Maudsley, en sus valoraciones a pacientes

epilépticos quirúrgicos comentaron cómo en contra de sus expectativas, el grupo de pacientes intervenidos en el lóbulo temporal no dominante para el lenguaje, no mostraba puntuaciones inferiores en los test no verbales, mientras que las intervenciones sobre la zona dominante provocaba severos problemas de aprendizaje verbal (40). No obstante y a pesar tanto de los años transcurridos como de la llamada de atención por parte de varios investigadores y teóricos, seguimos manteniendo como establecida la mencionada dicotomía sobre la especificidad del material.

Como comentábamos más arriba el desarrollo de las técnicas de neuroimagen hace que también en el ámbito de la epilepsia, la neuropsicología tenga un complemento en la evaluación de la función cognitiva. Como apuntan Baxendale, et al (2010) más que centrarse exclusivamente en lateralizar o localizar el foco epileptógeno en una persona con epilepsia, un perfil neuropsicológico refleja muchos factores, algunos más estáticos, como la patología subyacente y otros más transitorios, como el estado de ánimo o los efectos secundarios del tratamiento farmacológico. En este sentido las nuevas técnicas de neuroimagen, no representan una amenaza hacia los test tradicionales, sino que ofrecen la oportunidad de aumentar el valor y el significado de las valoraciones neuropsicológicas al aumentar la visión de la naturaleza multifactorial que supone la disfunción cognitiva (41).

Los objetivos de la NP clínica en el campo de la epilepsia se centran pues en el diagnóstico del deterioro cognitivo determinando qué funciones cognitivas se encuentran alteradas frente a aquellas preservadas, atendiendo a los aspectos cognitivos, conductuales, emocionales y sociales de los pacientes. Esto permite identificar factores pronóstico de evolución y el impacto de los déficits. Se encarga además de la valoración de aquellos pacientes candidatos a cirugía y su seguimiento posterior, del impacto de los déficits sobre la vida cotidiana y la calidad de vida tanto del paciente como de su familia, así como del diseño de programas de rehabilitación individualizados (42, 43).

El gran avance de las nuevas tecnologías, lejos de eliminar el rol tradicional de las evaluaciones neuropsicológicas, potencia su valor, permitiendo predicciones del modo

en que la patología subyacente, las crisis epilépticas y la cirugía propuesta conforman un perfil de las habilidades cognitivas de los pacientes. Unos resultados neuropsicológicos detallados permiten al paciente tomar una decisión consciente acerca de su situación, ofreciéndole además un programa de rehabilitación previo a la cirugía (44) y minimizando los déficits derivados de ésta (45).

El funcionamiento cognitivo de los pacientes epilépticos puede verse comprometido por diversos factores. A este nivel surgen dificultades metodológicas que entorpecen el estudio de estas variables con el fin de conocer el impacto real de cada una de ellas. Hacen referencia a la existencia de una patología subyacente, al tipo de crisis, la edad de inicio, la frecuencia de las crisis, la duración, el origen de la descarga, el tratamiento farmacológico y sus posibles efectos secundarios, etc. (1).

Las alteraciones cognitivas descritas en los pacientes epilépticos, se relacionan con problemas de atención, concentración, enlentecimiento en la velocidad de procesamiento, dificultades lingüísticas, déficit en funciones ejecutivas y problemas de memoria (46). A todo esto hay que añadir la percepción subjetiva de los pacientes. De nuevo sus quejas suelen estar en relación con problemas de enlentecimiento psicomotor, alteraciones de la atención o dificultades lingüísticas (denominación, fluidez verbal). No obstante la principal queja se refiere a pérdida de memoria, lo que parece ser independiente del tipo de epilepsia o de su buen o mal control tanto farmacológico como quirúrgico (47).

La prevalencia de los problemas de memoria en casos de epilepsia refractaria se ha estimado en un 20-50% y más de la mitad de los pacientes derivados a realizarse una exploración neuropsicológica refieren dificultades de memoria en la vida diaria (48).

Varios estudios (49, 50, 51) han confirmado sin embargo que no existe una correlación entre las quejas subjetivas de los pacientes y su rendimiento objetivo en pruebas estandarizadas de memoria. Sí han encontrado por el contrario correlaciones entre el estado afectivo-emocional (ansiedad y depresión) y determinados rasgos de personalidad (neuroticismo) con el nivel de queja subjetiva, de modo que es más

probable que los pacientes que refieren quejas subjetivas de memoria muestren depresión o ansiedad en comparación con los que no refieren dificultades de memoria. Así la percepción subjetiva de los efectos que sobre la cognición producen los FAE se encuentra más relacionada con el estado de ánimo que con el rendimiento neuropsicológico objetivo. En los pacientes que manifestaban un estado de ánimo negativo, su estado depresivo no afectaba a su ejecución real en las pruebas, pero sí a su percepción sobre su funcionamiento diario (52).

No parece existir tampoco relación entre la queja de los pacientes acerca de su rendimiento mnésico y factores relacionados con la epilepsia como la edad de inicio, etiología, localización de las crisis, tipo de crisis o tratamiento antiepiléptico. Sí parece que una mayor frecuencia de crisis altera la fase de codificación de la información, al igual que pacientes con una larga duración de ELT fármacorresistente muestran un lento deterioro de su funcionamiento intelectual general (53).

De cualquier modo, una posible explicación a la falta de correlación entre las quejas de los pacientes y su ejecución en las pruebas, puede derivarse también del modo en que se recogen dichas quejas. Habitualmente esta información procede de cuestionarios o entrevistas semi-estructuradas en las que se da por supuesto que el clínico, ya sea neurólogo o neuropsicólogo, se está refiriendo a lo mismo que el paciente cuando se alude a ciertos términos. Sin embargo con frecuencia los pacientes engloban bajo el concepto “memoria” a otros procesos cognitivos como pueden ser la atención, fluidez verbal, fenómeno de la palabra en la punta de la lengua, etc. y no exclusivamente a la memoria episódica.

En un estudio en el que previamente a la valoración neuropsicológica se preguntó a los pacientes de forma abierta por posibles dificultades cognitivas, se encontró una coincidencia del 53% entre los resultados y sus quejas, la mayoría de las cuales aludían a dificultades mnésicas (lugar en que se dejó un objeto, qué se hizo en las últimas vacaciones), de acceso al léxico (sensación de “punta de la lengua”) y de concentración (al leer, estudiar o hacer cálculos). Por otro lado, el 80% de ellos era capaz de

mantener una vida laboral normalizada, a pesar de que los test detectaron algún tipo de alteración en el 91% de ellos (54).

Tal y como se comentaba más arriba otro factor que influye sobre el deterioro cognitivo de los pacientes epilépticos, es el uso de FAE. Lo habitual es que este efecto negativo sobre la cognición aparezca de forma más prominente cuando la persona se encuentra en politerapia (tratamiento con varios FAE), cuando los niveles de concentración en sangre son muy elevados o el ritmo de incremento de la dosis es muy rápido. Dicho deterioro se produciría sobre los niveles de vigilia y atención, la velocidad de procesamiento, la memoria a corto plazo y la toma de decisiones (1).

A pesar de que algunos autores consideran moderada la gravedad de estas alteraciones, su impacto sobre el funcionamiento en la vida diaria de los pacientes puede ser muy relevante en actividades concretas como la conducción, o cuando las funciones afectadas ya eran vulnerables, como la memoria (21). Además pueden aparecer alteraciones conductuales que van desde la irritabilidad e hiperactividad hasta las mencionadas sobre el estado de ánimo (55).

En lo que respecta al tipo de crisis epilépticas, existen relaciones evidentes entre las crisis generalizadas y el declive mental (56). Este tipo de crisis se ha asociado a alteraciones en la velocidad de procesamiento de la información y en la velocidad psicomotora, con los niveles de atención (57, 58), así como con alteraciones relacionadas con las funciones ejecutivas (inhibición conductual, planificación y memoria de trabajo) (59).

Cuando se trata de determinar la afectación cognitiva relativa a las crisis focales, éstas son diferenciadas por sus localizaciones, dentro de las cuales nos centraremos en las que constituyen el objeto de estudio del presente trabajo, esto es la ELF y la ELTM.

EPILEPSIAS MEDIALES TEMPORALES Y FRONTALES: ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS

Gran parte de la investigación neuropsicológica de la epilepsia se ha centrado en estudiar las dificultades que presentan los pacientes con ELT (60) siendo mucho menor la cantidad de estudios referidos a las dificultades cognitivas que presentan los pacientes con ELF (61). Esto se debe en gran medida a la ya comentada mayor incidencia de la ELT, junto a la existencia de una serie de dificultades que hacen que la ELF sea menos estudiada. Por una parte los déficit causados por lesiones focales en los lóbulos frontales resultan menos obvios a nivel sensorial, cognitivo y de actuación motora (62). Además debido a su extensión y a las conexiones que mantiene con otras zonas corticales, límbicas y subcorticales se caracteriza por una gran variedad de semiologías (63, 64) y una rápida propagación de la actividad epileptógena que dificulta su estudio (65). Otros factores que contribuyen a dificultar el estudio de la ELF son la multitud de funciones asociadas al lóbulo frontal (66) y a las pobres propiedades psicométricas de algunas medidas neuropsicológicas (67). Pueden distinguirse además diferentes formas de funcionamiento disejecutivo teniendo en cuenta las variadas conexiones que existen entre el córtex prefrontal y otras regiones corticales y subcorticales. Así el córtex prefrontal conecta con zonas posteriores como los lóbulos temporal y parietal y estructuras límbicas como la amígdala y el hipocampo entre otras regiones (68).

Sin embargo el hecho de que la ELF suponga el mayor subgrupo dentro de las epilepsias parciales extratemporales, represente un 20-30% de todas las epilepsias parciales y el 30% de los procesos quirúrgicos (69) ha despertado en los últimos años el interés por las consecuencias que a nivel cognitivo se derivan de ella (70).

Algunas investigaciones se han limitado a estudiar el rendimiento de este tipo de pacientes a través de un solo test (71), mientras que otros han descrito determinadas características de los pacientes con ELF a través de estudios de caso único (72). Pocos son los estudios que han intentado discriminar entre diferentes localizaciones dentro del lóbulo frontal, de modo que lo habitual es que se hable de esta localización desde un punto de vista más general. Upton y Thompson (1996) analizaron los valores

localizador (dorsolateral, mesial, orbitofrontal, motor/premotor y afectación frontal extensa) y lateralizador (izquierdo frente a derecho) de 26 medidas frontales, de las cuales sólo 2 de ellas fueron discriminantes entre los grupos. En la variable “movimientos bimanuales”, en la que se pedía al sujeto la alternancia entre palma y puño tan rápido como le fuese posible, los autores obtuvieron un efecto de la interacción entre localización frontal y lateralización, de modo que mientras no había diferencias entre los grupos en el hemisferio izquierdo, sí aparecían en los pacientes con alteración en el hemisferio derecho (el grupo “motor/premotor” ejecutaba peor esta tarea que los grupos “lesión extensa” y “dorsolateral”). En la variable “adivinanza” de la Tarea de las Veinte preguntas, observaron un efecto generalizado para la lateralización, siendo el grupo frontal del hemisferio derecho el más afectado, mientras que en cuanto a la localización, era el grupo orbitofrontal el que peor ejecutaba dicha tarea.

Con todo ello y con el estudio de la ELF de forma más global, los déficits cognitivos suelen relacionarse con problemas de funciones ejecutivas y alteraciones en el control emocional similares a los hallados en pacientes con lesiones frontales a pesar de padecer otras patologías. Sin embargo, como se comentó anteriormente, debido a que la propagación de las crisis frontales suele producirse con gran rapidez hacia el lóbulo contralateral e incluso ipsilateral, especialmente hacia el lóbulo temporal, no parece posible hablar de un perfil de déficit ejecutivo uniforme y estable en todos los pacientes con ELF.

Mientras que las alteraciones mnésicas han sido muy estudiadas en pacientes con ELTM, el funcionamiento de los pacientes con ELF en este proceso no muestra la misma proporción de estudios, siendo además limitados y con frecuencia opuestos. Algunos estudios de neuroimagen sugieren que distintas partes del lóbulo frontal contribuyen al funcionamiento de la memoria a largo plazo. La variabilidad de los resultados encontrados se ha sugerido de nuevo como dependiente de las áreas involucradas en el inicio de la crisis epiléptica así como de su propagación (73).

De este modo, a pesar de no haberse encontrado un patrón cognitivo estable en los pacientes con ELF, sí se acepta que muestran déficit en algunos dominios, entre ellos dificultad en coordinación motora y planificación, reducido span atencional y dificultades en el control inhibitorio en la ejecución de tareas complejas (74). De nuevo, dada la gran interconectividad entre el lóbulo frontal con otras zonas cerebrales, no es de extrañar que aparezcan alteraciones funcionales asociadas al lóbulo frontal en pacientes epilépticos con inicios ictales en otras regiones del cerebro, lo que por su proximidad parece suceder con mayor frecuencia en casos de ELT (75).

Exner et al (2002) comprobaron que existían diferencias en la ejecución de tareas de memoria a corto plazo verbal (dígitos directos) entre pacientes con ELF frente a pacientes con ELT y sujetos sanos (76). Por otra parte, otros autores y en relación con la memoria episódica anterógrada, no han encontrado diferencias entre pacientes con ELF y controles sanos (77). En otros estudios y utilizando técnicas de neuroimagen se ha observado activación en el lóbulo frontal izquierdo durante la fase de codificación de información episódica y semántica; sin embargo en la fase de recuperación encontraron una disociación en cuanto a tipos de memorias, ya que la información episódica activaba la corteza prefrontal derecha mientras que la información semántica producía actividad también en la corteza prefrontal izquierda (78, 79). De cualquier modo, parece demostrada la participación del lóbulo frontal sobre esta función siempre vinculada al lóbulo temporal.

En lo que respecta a la ELT, suele caracterizarse desde el punto de vista neuropsicológico, por alteraciones de memoria. Mientras que la memoria a corto plazo se encuentra preservada, la memoria a largo plazo, específicamente la memoria episódica en casos de afectación temporal medial, es deficitaria (80). La capacidad de memoria semántica se atribuye por el contrario a áreas corticales extrahipocámpicas del lóbulo temporal izquierdo (81), mientras que se mantiene preservada en estos pacientes la capacidad de memoria no declarativa o implícita (82).

A pesar de que desde la últimas décadas del siglo XX se ha ido asentando la idea de que las tareas de memoria episódica verbal poseen un gran valor lateralizador,

asociándose al lóbulo temporal mesial izquierdo y que las tareas de memoria visual se relacionan con el lóbulo temporal derecho (81, 83, 41) esta última asociación ha sido replicada de forma menos consistente (84). En este sentido se ha hipotetizado que el procesamiento no verbal podría encontrarse menos lateralizado que el procesamiento verbal. Igualmente se ha aludido al hecho de que las pruebas visuales no sean lo suficientemente específicas, que no midan lo que pretenden, al poder ser procesadas a través de un código verbal (85).

Con el objetivo de salvar esta problemática, Frisch C et al (2014) han propuesto utilizar un material que impida la codificación verbal de los estímulos presentados visualmente (86); mediante el uso de una tarea localización de ocho objetos no verbalizables, observaron cómo existían diferencias entre el grupo con ELTM derecha y el grupo extratemporal, en relación con el grupo con ELTM izquierda, mejorando con ello las predicciones preoperatorias.

En los últimos años, Saling (2009), ha propuesto un cambio de paradigma en el entendimiento acerca de cómo funciona la memoria, apartándose del modelo de especificidad del material que ha imperado en los últimos 30 años. Tras una revisión de la literatura, él propone la desafiante idea de que la memoria verbal y la memoria no verbal son constructos unitarios e internamente homogéneos (87). Desde la literatura, la experiencia clínica y más recientemente a través de estudios con RMf existen evidencias que no avalan roles independientes y lateralizadores para el procesamiento de material verbal y no verbal. Así, se sugiere la existencia de una interacción bilateral dinámica entre estructuras temporales, modulada por las demandas de la tarea (88, 89, 90, 91).

Otro factor a tener en cuenta en relación a la capacidad de recuperación de la información en pacientes con ELTM hace referencia a la gravedad de la enfermedad en sí. Autores como Maestú et al (2000) encontraron en su estudio que los pacientes fármacosensibles, aquellos que se beneficiaban del tratamiento farmacológico para el control de las crisis, obtenían rendimientos superiores en pruebas de memoria que los

pacientes fármacorresistentes, aquellos en los que los fármacos no lograban evitar la aparición de nuevas crisis (92).

Si bien es la memoria la función cognitiva más estudiada en relación con la ELT, también se han encontrado en este tipo de pacientes alteraciones lingüísticas como la denominación o la fluidez verbal (93, 94, 95, 70).

Por otra parte y como ya se ha mencionado más arriba en relación con la ELF, las íntimas conexiones entre regiones temporales y frontales hacen que se objetiven también en pacientes con ELT alteraciones supuestamente más relacionadas con las funciones ejecutivas atribuidas al lóbulo frontal (96, 97). Así por ejemplo algunos autores han evidenciado cómo los pacientes con ELT mostraban más dificultades de categorización, subproceso de las funciones ejecutivas habitualmente relacionado con los lóbulos frontales (98).

Con todo esto, podemos confirmar que la capacidad predictiva de la NP reside en poder determinar los procesos o funciones que se verán afectadas y la repercusión que supondrán sobre la conducta. En este sentido la predicción se realiza a nivel funcional y no tanto de localizaciones anatómicas específicas. Probablemente el planteamiento haya sido erróneo al intentar establecer una relación unívoca entre una función cognitiva y una localización cerebral concreta. El poder de la neuropsicología radica en la posibilidad de determinar los procesos cognitivos alterados y preservados, para lo que será siempre necesario valorar en conjunto la gran cantidad de variables que intervienen en la individualidad de cada caso.

PLANTEAMIENTO

LOCALIZACIONISMO

Desde un punto de vista histórico, los estudios neuropsicológicos han ido encaminados hacia la búsqueda de una relación entre las distintas áreas del cerebro y los procesos cognitivos que subyacen al comportamiento humano. Esta idea, que se conoce por localizacionismo cerebral (localización de una función cognitiva en un área cerebral específica), tuvo su impulso empírico en el siglo XIX, siendo Franz Josef Gall (1758-1828), quien potenció esta línea de trabajo a través de su famoso método frenológico, consistente en el establecimiento de correlaciones entre capacidades cognitivas y las variaciones en forma y tamaño que presentan los cráneos humanos.

Con el paso de los años y el esfuerzo de numerosos investigadores, estas ideas fueron evolucionando para mostrarnos cómo las funciones cognitivas suponen procesos complejos que se entrelazan entre sí, implicando diferentes zonas cerebrales. Así, autores notables como Luria, Lashley o Goldstein ya avanzaron esta idea. Alexander Romanovich Luria (1902-1977) alegó la necesidad de que varias estructuras cerebrales se encargasen de dichos procesos, no siendo posible atribuirlos a una única área cerebral (99). Igualmente, Karl S. Lashley (1890-1958) a través de varios años de estudios acerca de la localización cerebral de la memoria concluyó que no existía un lugar específico. Por su parte Kurt Goldstein (1878-1965), representante del movimiento holístico, apuntaba como necesaria la cooperación entre las distintas regiones cerebrales, para el correcto funcionamiento de los complicados procesos cognitivos (35).

Si bien los estudios a partir de lesiones cerebrales y los más recientes derivados de las técnicas de neuroimagen nos han proporcionado gran parte del conocimiento actual acerca del funcionamiento del cerebro, probablemente también nos hayan desviado del camino en el sentido de centrarnos en exceso sobre la localización de la función, perdiendo de vista que ésta se encuentra distribuida en el cerebro. Así, el método lesional por ejemplo nos informa acerca de la participación de una zona concreta del

cerebro sobre una función a través de la ejecución de las personas en diferentes tareas, pero no nos dice la implicación de otras regiones en esa misma función. Así por ejemplo en estudios con registros que a través de microelectrodos recogen la frecuencia de la actividad neuronal (100), se han centrado en estudiar zonas concretas, en este caso el lóbulo temporal, ligadas exclusivamente a un proceso, la memoria, sin poder conocer la implicación de otras áreas en la memoria, ni de otras funciones cognitivas en esa misma región. Esto resulta también muy evidente en las intervenciones intraoperatorias en las que con el uso de un neuronavegador se explora la zona circundante al tumor a resear. En ellas se le pide al paciente que realice una serie de tareas como denominar imágenes, tareas de decisión léxica, cálculo, etc., cuando de forma simultánea se provoca una estimulación intraoperatoria que simula el efecto de la lesión (101, 102). Lo que se podrá deducir de este método es que esa zona es necesaria para la realización de esa tarea si el paciente no puede responder o lo hace de forma incorrecta, siendo ésta una información notablemente relevante a la hora de decidir si resear o no; por el contrario, revelará que dicha región no está involucrada cuando la persona responde adecuadamente. No obstante seguiremos sin saber si existen otras zonas, que no están siendo objeto de dicha estimulación y que también participan de esos procesos.

En este sentido, a pesar de la familiaridad con la que se menciona la existencia de las redes y conexiones neurales, en cierto modo seguimos erróneamente intentando encontrar una localización específica ligada a un único proceso cognitivo; e igualmente pretendemos que las pruebas neuropsicológicas nos midan de forma “pura” una función, como si en una tarea neuropsicológica no se implicaran diversos procesos cognitivos para su correcta ejecución. Así y a pesar de la amplia aceptación de estas nociones, hasta hace pocos años se ha obviado la relación entre las regiones cerebrales, regresando de este modo a la antigua frenología.

Tal y como se comentaba con anterioridad, esto mismo ha sucedido en el campo de la NP ligada a la epilepsia y específicamente a la cirugía de la ELTM, donde el mayor grueso de la investigación se ha centrado sobre los problemas de memoria y en ocasiones en alteraciones lingüísticas de estos pacientes. Además se han evaluado las

repercusiones que dichas intervenciones quirúrgicas provocan a nivel cognitivo. Menos atención han recibido tradicionalmente las alteraciones cognitivas derivadas de la ELF. Así, en esta búsqueda del foco epileptógeno, un aspecto primordial consistía en la localización de las áreas elocuentes, como si el resto del cerebro pudiese ser susceptible de intervenciones quirúrgicas sin el temor de provocar otras alteraciones funcionales sobre los pacientes.

Probablemente influida por la mencionada corriente tendente a buscar localizaciones únicas para los distintos procesos cognitivos, la mayor parte de los estudios centrados en discriminar los tipos de epilepsia han ido encaminados a atribuir alteraciones cognitivas específicas y diferenciables entre ellos, obteniendo éxitos dispares. Así, bajo un paradigma puramente localizacionista las epilepsias temporales deberían mostrar problemas de memoria episódica diferenciables de las epilepsias frontales y estas últimas dificultades ejecutivas que no se apreciaran en las temporales generándose de este modo una doble disociación entre memoria y funciones ejecutivas. Esta tesis pretende evaluar esta idea localizacionista. Los resultados de estudios previos, tal y como hemos comentado anteriormente son claramente dispares.

REDES FUNCIONALES

En los últimos años cada vez vuelve a ser más evidente que el funcionamiento del cerebro se rige por la conexión de diferentes sistemas ubicados en distintas regiones, a veces sorprendentemente distantes, que de forma conjunta posibilitan que los procesos cognitivos tengan lugar; esto es, se rige por redes o circuitos funcionales. Ello explica que el daño en una determinada zona cerebral que en principio no se pensaba implicada en esa función directamente, provoque alteraciones similares aunque quizá no tan severas, sobre un comportamiento en concreto. Así por ejemplo, cuando estudiamos la heminegligencia, trastorno atencional descrito por Mesulam en 1981 (103) que hace que el paciente se comporte como si la parte contraria al hemicampo de su lesión dejase de existir, vemos que existe tal cantidad de procesos cognitivos subyacentes, que hace que lesiones en alguno de los componentes de la red (parietal

en cuanto a representación sensorial, frontal por su implicación motora y córtex cingulado por su mapa motivacional) produzcan un tipo particular de alteración, mientras que lesiones en las que se ven afectados los tres componentes, dan lugar a una expresión del déficit más prominente. Igualmente Geschwind (1965), alude a esta idea cuando al hablar de las agnosias visuales comenta que cuanto más completas sean las desconexiones, en su caso entre las áreas del lenguaje y las visuales, más aleatorios serán los errores, es decir, menos probabilidad tendrán los pacientes de acercarse a la respuesta correcta; mientras que cuando las desconexiones son menos completas, las respuestas que den los pacientes podrán estar más relacionadas con la respuesta apropiada (104).

En relación al entendimiento de la memoria y en este mismo sentido, Fuster alude a la idea de que esta función cognitiva supone una propiedad inherente a los sistemas corticales, que no es dissociable de otros procesos como puedan ser la atención o la percepción y que lejos de situarse en una ubicación específica del cerebro, se encuentra distribuida por toda la red; propone la existencia de grandes redes de memoria distribuidas por toda la corteza. Llega así a unificar los conceptos de memoria a corto y a largo plazo (105).

No obstante, esto no significa que exista una sola memoria. Ruiz-Vargas (2010), define la memoria como “la capacidad para adquirir, almacenar y recuperar diferentes tipos de conocimiento y habilidades” (p.22), por lo que supone la existencia de diferentes memorias o sistemas de memoria, cada uno de los cuales se encargará de procesar diferentes tipos de información, a la vez que ocuparán distintos lugares en el cerebro dentro de la red neural de memoria (106).

A este conocimiento llegamos desde la neurociencia cognitiva, disciplina reciente que estudia de forma conjunta el cerebro y la cognición, a través de la combinación que realiza de los conocimientos proporcionados por la psicología cognitiva, la neuropsicología, la neurología, la neuroanatomía, la neurofisiología, la genética, la psicofarmacología y el modelo computacional. En cuanto a la memoria se refiere, su objetivo es el de comprender la organización cognitiva y neural de la memoria

humana, entendiéndola como un conjunto de sistemas que se sustentan en circuitos cerebrales distribuidos por amplias regiones del córtex y subcórtex.

Las funciones ejecutivas por su parte, hacen referencia a una gran cantidad de mecanismos implicados en la optimización del resto de procesos cognitivos orientándolos hacia la resolución de situaciones complejas; entre dichos mecanismos encontramos con la atención, memoria de trabajo, inhibición de respuestas automáticas y monitorización de la conducta (107). Anatómicamente se encontrarán probablemente distribuidos en circuitos funcionales que impliquen los lóbulos frontales pero también otras estructuras del cerebro. Los lóbulos frontales, son áreas de asociación heteromodal interconectadas con una red distribuida de regiones corticales y subcorticales (108).

En lo que respecta a la epilepsia, las propias características de la enfermedad, con la rápida propagación de las descargas hacia diversas zonas, hace que los procesos cognitivos que se puedan ver dañados sean variados y no sólo exclusivamente los que se suponen dependientes de las áreas de inicio ictal. Esto explicaría por qué podemos encontrarnos con alteraciones supuestamente temporales en pacientes con ELF y con dificultades normalmente atribuidas al lóbulo frontal en pacientes con ELTM. De hecho, se sabe que con frecuencia los diagnósticos neuropsicológicos al valorar a pacientes epilépticos partiendo de un diagnóstico genérico de ELTM, sugieren disfunciones frontotemporales (62). Incluso la semiología de las crisis epilépticas o los resultados de los EEG, siendo de gran utilidad en el diagnóstico de la enfermedad, pueden llevar a confusión entre crisis frontales y temporales. Así por ejemplo, se sabe que la sensación epigástrica ascendente y las auras olfatorias pueden tener un origen tanto en el lóbulo temporal medial como en el lóbulo frontal, de modo que hay varios signos que pueden indicar una u otra localización por igual; incluso existen regiones extratemporales como el lóbulo frontal que pueden mostrar las mismas características electroclínicas (109). De aquí que probablemente ambos tipos de epilepsia estén compartiendo redes neurales, lo que explicaría que igualmente compartan la alteración sobre procesos cognitivos variados.

Por otra parte, dado que las crisis generalizadas, por la propagación que suponen por todo el cerebro, se asocian a daños en diferentes lóbulos, es esperable, que independientemente de la zona de inicio de la descarga, si aunamos además una larga evolución de la epilepsia, crisis que se suceden con frecuencia, una alteración estructural o el tratamiento prolongado con FAES, aparezcan más déficits neuropsicológicos de los meramente asociados a la zona de inicio epileptógeno.

Todo ello nos lleva desde el punto de vista neuropsicológico a pensar en términos de redes funcionales, en qué zonas cerebrales y qué distintos procesos cognitivos se encuentran vinculados para el correcto funcionamiento de la conducta humana.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial y los pacientes con epilepsia del lóbulo frontal comparten déficit neuropsicológicos, lo que significa que participan, al menos en parte, de las mismas redes funcionales que sustentan similares procesos cognitivos. De esta manera se podrían concretar las siguientes hipótesis específicas:

1. Los pacientes con ELTM mostrarán puntuaciones semejantes a los pacientes con ELF en tareas de memoria declarativa.
2. Los pacientes con ELF mostrarán puntuaciones semejantes a los pacientes con ELTM en tareas de funciones ejecutivas, con independencia del proceso ejecutivo evaluado.
3. Ambos grupos mostrarán similares diferencias respecto a un grupo control.

OBJETIVOS

- Determinar si existen diferencias en el patrón cognitivo entre los grupos en base a su localización (frontal/ temporal mesial).
- Determinar si existen diferencias en el patrón cognitivo entre los grupos en base a la lateralidad de su lesión (izquierda/ derecha).
- Comprobar si alguno de los test neuropsicológicos administrados permite discriminar entre ambos grupos.

MÉTODOS

PARTICIPANTES

La población estudiada está compuesta por 60 pacientes epilépticos: 30 pacientes con epilepsia del lóbulo frontal (ELF) (grupo ELF: 18 frontales derechos y 12 frontales izquierdos) y 30 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM) (grupo ELTM: 9 temporales derechos y 21 temporales izquierdos), todos ellos procedentes de la Unidad de Epilepsia del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, que fueron valorados a través de una batería neuropsicológica entre 2002 y 2008. Ver tablas 6 y 7 para una descripción más específica en cuanto a edad, sexo, dominancia, etc. de los sujetos de la muestra.

La inclusión de los sujetos a cada uno de los dos grupos (frontal o temporal) se ha realizado en base a los resultados obtenidos por: 1) la localización de la actividad epileptogénica mediante EEG; 2) la aparición de una lesión en la resonancia magnética (RM), siendo todos los pacientes incluidos en la muestra lesionales. La tabla 5 muestra las lesiones presentadas por los pacientes con lesiones frontales.

Tabla 5. Listado de las lesiones frontales presentadas por los pacientes recogidas de los informes de RM	
<i>Lesiones frontales derechas.</i>	
Sujeto Nº	Lesión
1	- Encefalomalacia y gliosis en el lóbulo frontal derecho tras intervención por macroadenoma en hipófisis con infiltración quiasmática.
2	- Cavernomatosis frontal derecha.
3	- Imágenes en sustancia blanca subcortical frontal derecha.
4	- Intervención de meningioma en lo lóbulo frontal derecho.
5	- Área de encefalomalacia y gliosis frontal derecha.
6	- Lesiones postraumáticas en el lóbulo frontal derecho; depósito de hemosiderina asociado en relación con lesiones traumáticas; alteración en la morfología del techo orbitario derecho.

7	- Septación en asta frontal del ventrículo lateral derecho con asimetría y pequeña dilatación con respecto al contralateral.
8	- Lesión frontal derecha ventral anterior.
9	- Lesión frontal derecha.
10	- Heterotopia dorsolateral frontal derecha.
11	- Lesión frontal derecha ventromedial.
12	- Lesión frontal derecha; intervención de macroadenoma en hipófisis.
13	- Lesión cortical frontal derecha en el surco precentral.
14	- Gliosis frontal derecha.
15	- Lesión frontal derecha dorsomedial llegando al polo anterior; intervención de tumor.
16	- Lesión frontal derecha; intervención de hamartoma suprasilviano derecho.
17	- Resección fronto-orbitaria frontal derecha.
18	- Lesión frontal derecha precentral; podría estar en r con tumoración primaria cerebral de lento crecimiento tipo ganglioglioma.
Lesiones frontales izquierdas.	
Sujeto Nº	Lesión
1	- Lesión frontal izquierda ventromedial (atrio ventricular; parte más anterior)
2	- Alteración focal en corteza del lóbulo frontal izquierdo compatible con displasia (corteza rolándica).
3	- Displasia frontal izquierda; intervención hasta región precentral.
4	- Atrofia frontal izquierda.
5	- Lesión frontal dorsolateral izquierda.
6	- Lesión quística frontal izquierda en el cíngulo anterior izquierdo.
7	- Lesión quística subependimaria adyacente al asta frontal del ventrículo lateral izquierdo.
8	- Encefalomalacia y gliosis en el polo anterior del lóbulo frontal izquierdo.
9	- Meningioma frontal izquierdo.
10	- Lesión frontal izquierda; intervención por astrocitoma.
11	- Lesión frontal izquierda; intervención por cavernoma.
12	- Lesión frontal izquierda parasagital.

En el caso de los pacientes con lesiones temporales, todos los informes reportan lesiones compatibles con esclerosis temporal mesial, ya sea derecha o izquierda.

Los criterios de inclusión de los pacientes en el estudio son los siguientes:

- Hombres y mujeres de entre 18 y 50 años.
- Diagnosticados de epilepsia, evidenciada por EEG interictal o ictal.
- Con resonancia magnética (RM) que indique lesión en los pacientes con ELF y esclerosis mesial en los pacientes con ELT (a partir de aquí serán denominados ELTM).

Por otra parte los criterios de exclusión son:

- Personas menores de 18 años.
- Personas mayores de 50 años.
- Pacientes con ELT con lesiones temporales diferentes a ETM.
- Pacientes con ETM bilateral.
- Pacientes diagnosticados de trastornos psiquiátricos, VIH, alcohólicos o consumidores de cocaína u otras sustancias tóxicas. Pacientes con distimia o leves trastornos de ansiedad sí fueron incluidos en la muestra.
- Pacientes que presentaran otro trastorno neurológico adicional a la epilepsia (trastorno vascular, etc.).

Se ha incluido un tercer grupo formado por controles sanos a los que se administró la misma batería neuropsicológica (grupo C).

Existe aproximadamente el mismo porcentaje de pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo que en el derecho, si bien en el grupo con ELTM son más frecuentes las lesiones izquierdas, produciéndose este patrón a la inversa en los pacientes con ELF.

El porcentaje de mujeres es mayor en los grupos clínicos (frontal, temporal) que en el grupo control. La mayor parte de los participantes, pacientes y controles sanos, poseen estudios universitarios y son diestros.

Tabla 6: Características descriptivas de la muestra (variables categóricas)									
		Localización							
		Temporal		Frontal		Control		Total	
		N	%	n	%	n	%	n	%
Lateralidad epilepsia	Derecho	9	30,0%	18	60,0%	0	0,0%	27	45,0%
	Izquierdo	21	70,0%	12	40,0%	0	0,0%	33	55,0%
Sexo	Hombre	13	43,3%	13	43,3%	20	64,5%	46	50,5%
	Mujer	17	56,7%	17	56,7%	11	35,5%	45	49,5%
Nivel educativo	Básicos (hasta los 14 años)	6	20,0%	4	13,8%	0	0,0%	10	11,1%
	Entre 14 y 18 años de edad	14	46,7%	11	37,9%	2	6,5%	27	30,0%
	Universitarios	10	33,3%	14	48,3%	29	93,5%	53	58,9%
Dominancia manual	Ambidiestro	1	3,3%	1	3,3%	0	0,0%	2	2,6%
	Diestro	26	86,7%	29	96,7%	15	88,2%	70	90,9%
	Zurdo	3	10,0%	0	0,0%	2	11,8%	5	6,5%
Tratamiento farmacológico	Sin tratamiento	1	3,3%	3	10,3%	0	0,0%	4	6,8%
	Monoterapia	9	30,0%	11	37,9%	0	0,0%	20	33,9%
	Politerapia	20	66,7%	15	51,7%	0	0,0%	35	59,3%

En cuanto al tratamiento farmacológico, el 52 % de los pacientes se encuentra en politerapia con 2 antiepilépticos; 1 paciente con 3 fármacos y 1 paciente con 4 fármacos. Entre los fármacos utilizados nos encontramos con: lamotrigina, levetiracetam, ácido valproico, carbamacepina, topiramato, pregabalina, clonacepam, oxcarbacepina, fenitoina, brivaracetam, clobazam y fenobarbital.

Tabla 7: Características descriptivas de la muestra (variables continuas)												
		Localización										
		Temporal			Frontal			Control			Total	
		n	\bar{X}	S_x	N	\bar{X}	S_x	n	\bar{X}	S_x	N	\bar{X}
Edad	30	37,5	6,3	30	30,7	8,5	31	31,5	7,4	91	33,2	8,0
Edad inicio	30	12,3	8,4	29	20,2	10,0	0	n. a.	n. a.	59	16,2	10,0
Tiempo evolución	30	24,1	10,2	28	10,3	11,3	0	n. a.	n. a.	58	17,4	12,7

n. a.: no aplicable

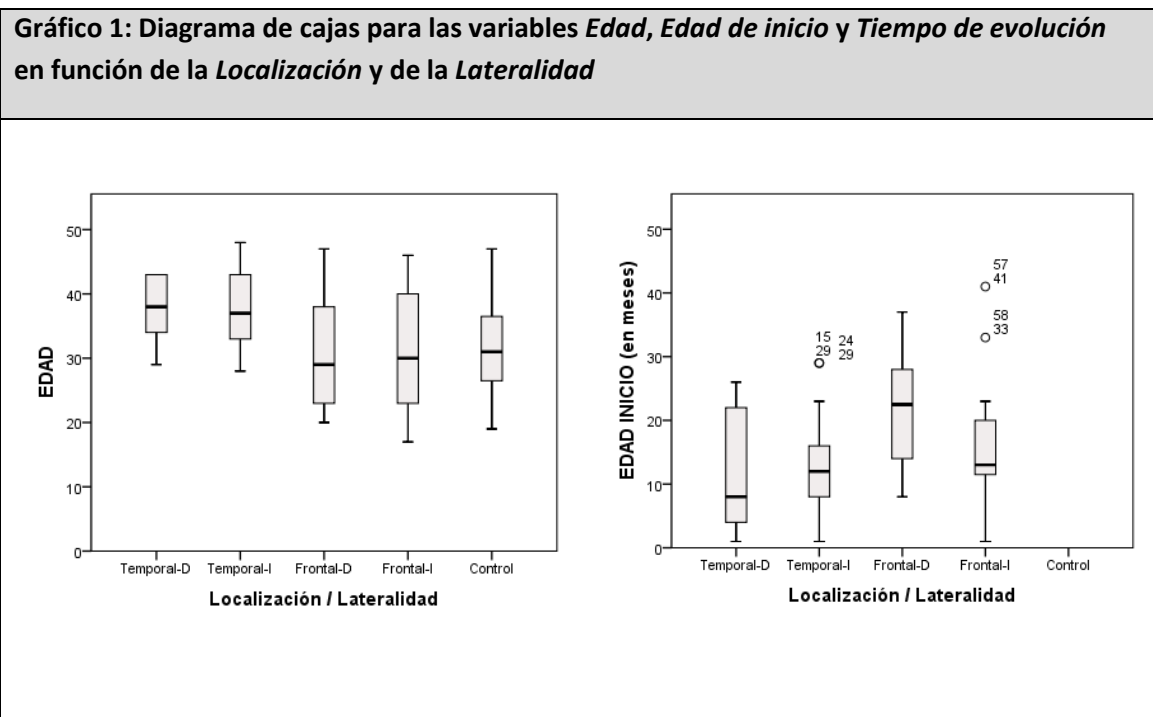
En la tabla 7 se observa que la media de edad de los participantes en el estudio se sitúa en torno a los 33 años, siendo similar tanto en los grupos clínicos como en los controles. La edad de inicio de la enfermedad es más prematura en el grupo de los pacientes temporales con una media de 12 años, mientras que los pacientes frontales

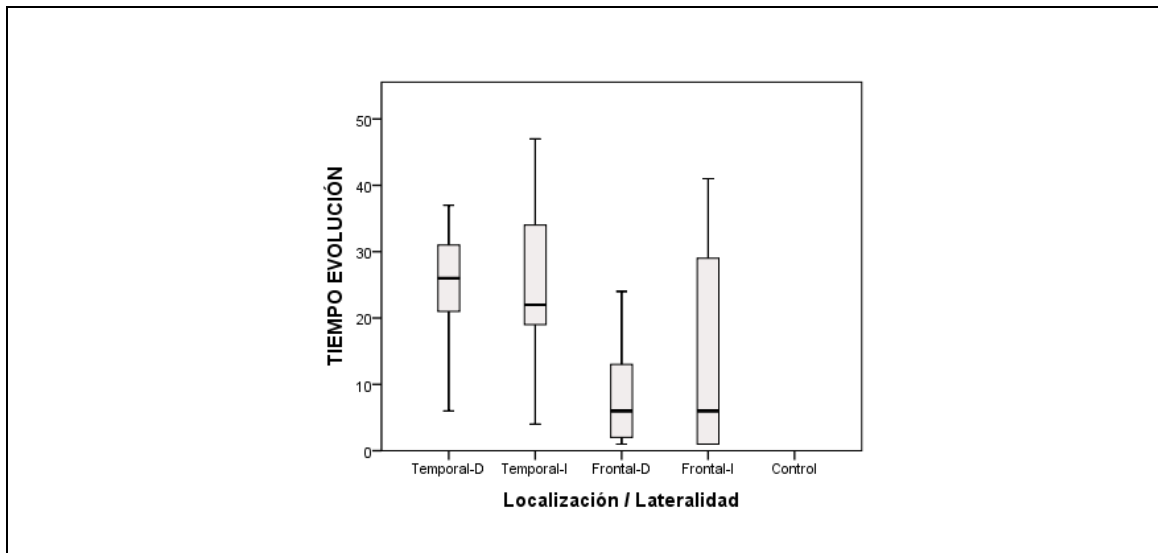
muestran un inicio en torno a los 20 años. El tiempo de evolución de la epilepsia es más prolongado para los pacientes temporales, con una media de 24 años, frente a los 10 años de enfermedad para los pacientes frontales.

En el Gráfico 1 pueden observarse las variables *Edad*, *Edad de inicio* y *Tiempo de evolución* en función de la localización de la lesión y su lateralidad. Así, se aprecia cómo los pacientes temporales son más mayores que los frontales, encontrándose el grupo control entre medias de ambos.

La edad de inicio de la enfermedad es más temprana en los pacientes con ELTM derecha, siguiéndoles los pacientes con ELTM izquierda, ELF izquierda y ELF derecha.

Consecuentemente el tiempo de evolución de la enfermedad es mayor para los pacientes temporales, siendo el orden de mayor a menor duración ELTM derecha, ELTM izquierda, ELF derecha y ELF izquierda.





PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

Los pacientes fueron sometidos a una completa evaluación neuropsicológica de la memoria y las funciones ejecutivas que se realizó a lo largo de una única sesión de evaluación de dos horas (Tabla 8). La batería neuropsicológica está formada por pruebas de memoria en las que se evalúa el recuerdo inmediato, la capacidad para manejar mentalmente la información o memoria operativa y la codificación y recuperación de información episódica, todo ello tanto con material verbal como visoespacial (110). Por otra parte se han incluido pruebas de funciones ejecutivas, que miden inhibición de respuestas automáticas, categorización, flexibilidad cognitiva y planificación, utilizadas algunas de ellas en otros estudios (62, 111). Estas pruebas han sido elegidas entre las que aparecen con más frecuencia en las publicaciones sobre neuropsicología de la epilepsia o las más utilizadas en el ámbito clínico. Si bien como comentábamos con anterioridad lo deseable es que toda valoración neuropsicológica recoja información acerca de todos los procesos cognitivos, en este estudio nos hemos limitado a valorar la memoria y las funciones ejecutivas, por ser los procesos más relacionados habitualmente con las localizaciones propuestas.

Tabla 8. Batería de test neuropsicológicos	
Prueba	Referencia
Escala de Memoria Revisada Wechsler (WMS-R)	Wechsler (1987)
Test de Denominación de Boston (BNT)	Goodglass y Kaplan (1986)
Test de Fluidez Verbal Fonética (FAS)	Benton y Hamsher (1976)
Test de Fluidez Verbal Semántica	Wechsler (1955)
Trail Making Test (TMT)	Davies (1968)
Test de palabras y colores Stroop	Golden (1975)
Test de Clasificación de las Cartas de Wisconsin (WCST)	Heaton (1993)
Test de la Torre de Hanoi	Lezak MD (1995)
Subtest del Mapa del Zoo del Test de Evaluación Conductual del Síndrome Disejecutivo (BADS)	Wilson y cols (1996)

A continuación se pasa a describir cada una de estas pruebas:

Escala de Memoria Wechsler Revisada (WMS-R) (112). Permite evaluar la capacidad de aprendizaje y de memoria en modalidad verbal y visoespacial. Si bien este test consta de varias pruebas, sólo se hará referencia aquí a los subtest incluidos en el estudio:

- *Memoria Lógica (ML)*: mide la capacidad de la memoria episódica verbal en su fase de codificación (ML I) y de recuperación a largo plazo (ML II). A la persona se le leen dos historias que debe reproducir con la mayor exactitud posible tras la lectura de cada una de ellas y aproximadamente 20 minutos después. La puntuación directa en estas pruebas consiste en la cantidad total de ideas recordadas correctamente.
- *Reproducción visual (RV)*: mide la capacidad de la memoria episódica visoespacial en la fase de codificación (RV I) y en su recuerdo a largo plazo (RV II). A la persona se le muestran cuatro dibujos lineales que debe reproducir tras la presentación de cada uno de ellos y pasados 20 minutos. La puntuación directa en esta tarea supone el sumatorio de cada componente presente en los dibujos del paciente en base a unos criterios establecidos.
- *Dígitos*. Consta de dos subpruebas que miden la capacidad de memoria de trabajo u operativa de la persona en modalidad verbal. En la primera, llamada “Dígitos directos” se le dicen a la persona una serie de secuencias de números

que debe repetir en el mismo orden. En la segunda prueba, “Dígitos inversos”, la persona debe reproducir la secuencia numérica en el orden inverso al mostrado. Se obtiene una puntuación directa para cada subprueba así como una conjunta derivada de la suma de ambas. Con frecuencia, se utiliza también como medida el span o número máximo alcanzado en cada subprueba.

- *Memoria visual de secuencias*. Al igual que la prueba anterior, mide la capacidad de la memoria de trabajo, esta vez con material visoespacial. El paciente debe observar cómo el examinador realiza una secuencia de movimientos sobre una lámina con cuadrados de colores, bien para reproducirlos él después en el mismo orden (“Memoria visual de secuencias directas”) o en orden inverso (“Memoria visual de secuencias inversas”). Al igual que en la prueba de Dígitos, se obtiene una puntuación directa por separado de cada subtest así como una puntuación directa conjunta, resultante de la suma de ambas. Del mismo modo es habitual utilizar como medida el número máximo alcanzado en cada secuencia.

Las puntuaciones directas obtenidas en cada subtest pueden convertirse en percentiles según la edad de la persona que completa la prueba.

Test de Denominación de Boston (BNT) (113). El objetivo de este test consiste en valorar la capacidad para nombrar dibujos presentados visualmente. Incluye 60 dibujos relacionados con palabras de uso más o menos frecuente (p.e. “árbol” frente “ábaco”). Cuando la persona no es capaz de acceder a la palabra de forma espontánea, se le ofrece una clave semántica; si tras ésta no es capaz de nombrar el dibujo, se le proporciona una clave fonética. El examinador recoge el número de respuestas correctas espontáneas, el número de respuestas correctas tras cada una de las claves, así como el número de claves proporcionadas.

Test de Fluidez Verbal (114). Permite valorar la fluidez, iniciativa, uso de estrategias, velocidad, flexibilidad y generación de soluciones (36).

- *Fonética (FAS)*. Este test valora la producción oral espontánea de palabras por parte del paciente durante un minuto, que empiecen por una letra determinada (F, A, S). La puntuación directa resulta de la suma de todas las

palabras correctas dichas; no se contabilizan aquellas palabras que el paciente dice más de una vez, siendo éstas indicadores de respuestas perseverativas.

- *Semántica*. Evalúa la producción oral espontánea de palabras pertenecientes a una categoría semántica dada durante un minuto (animales, frutas, nombres propios). Al igual que en la prueba anterior, la puntuación directa se obtiene del sumatorio de todas las palabras correctas y no repetidas, referidas por el paciente.

Trail Making Test (TMT) (115). Es un test muy conocido, que suele formar parte de las baterías neuropsicológicas (116) y que se encuentra incluido en la Halstead-Reitan Neuropsychology Battery (117). Se emplea habitualmente como medida del funcionamiento de la función ejecutiva, proporcionando información acerca de la velocidad de procesamiento, secuenciación, flexibilidad cognitiva, rastreo visual y función motora de los pacientes (118).

Está formado por dos subtest. Mientras que el primero se utiliza más como una medida de la velocidad de procesamiento, la segunda parte del test es especialmente útil para valorar la atención alternante, es decir, la capacidad para alternar entre distintos tipos de estímulos (119).

En la primera parte del test (*TMT-A*) el sujeto debe conectar mediante líneas realizadas con un lápiz, 25 números insertados en círculos, dispuestos de forma aleatoria sobre un folio en vertical; los números van del 1 al 25. La instrucción consiste en que una los números en orden creciente con la mayor rapidez de la que sea capaz. Se registra el tiempo invertido así como el número de errores.

El segundo subtest (*TMT-B*), además de números del 1 al 13 cuenta con letras que van de la A a la L, de forma que la persona debe alternar ambos tipos de categorías (números y letras) siguiendo siempre el orden creciente para los números y el del abecedario para las letras. De nuevo se registra tanto el tiempo como la cantidad de respuestas fallidas.

Las puntuaciones derivadas de los tiempos, pueden convertirse en percentiles de acuerdo a la edad de cada persona.

Test de colores y palabras Stroop (120). Valora la capacidad de la persona para inhibir respuestas automáticas. Consta de tres partes, con una duración de 45 segundos cada una y 100 estímulos colocados en 5 columnas de 20 ítems. En la primera parte, “Palabra”, la persona debe leer en voz alta, en columnas, sin guías y todo lo de prisa que sea capaz, una serie de palabras dispuestas aleatoriamente e impresas en tinta negra que aluden a colores (rojo, verde, azul). En la segunda parte, “Color”, se le pide que siguiendo las mismas pautas, nombre los colores impresos sobre las letras “XXX”, de forma que algunas serán rojas, otras verdes y otras azules. En la tercera y última parte, “Palabra-Color”, aparecen nombres de colores impresos sobre una tinta diferente al color al que aluden; esto es, por ejemplo, se encontrarán que la palabra “rojo” se encuentra escrita con tinta de color verde; aquí se le pide a la persona que de nuevo y siguiendo las pautas del inicio, nombre el color de la tinta en el que se encuentra escrita la palabra, independientemente de lo que la palabra diga, por lo que siguiendo el ejemplo anterior, “verde” sería la respuesta correcta. Dado que lo que lo más automático es leer la palabra, la persona debe inhibir esta interferencia, para decir lo que no surge de forma tan espontánea, es decir, el color.

En cada parte se recoge el número de ítems alcanzados por la persona, aplicándose después una fórmula indicativa de la capacidad de interferencia. Las puntuaciones directas de cada parte del test se transforman en puntuaciones típicas.

Test de Clasificación de las Cartas de Wisconsin (WCST) (121). Se considera una tarea neuropsicológica clásica que se emplea para detectar lesiones frontales (68).

Este test permite valorar la capacidad de categorización y de flexibilidad cognitiva, la capacidad que la persona muestra para crear alternativas ante distintas situaciones inesperadas.

Se disponen sobre la muestra cuatro cartas que se consideran maestras, que permanecerán visibles durante la aplicación de toda la prueba; muestran un triángulo rojo, dos cruces verdes, tres estrellas amarillas y cuatro círculos azules. Hay dos mazos de 64 cartas cada uno, que contienen combinaciones de los tres criterios existentes (color, forma y número). Se le explica a la persona que se le irán dando esas cartas de una en una para que las empareje con las cartas maestras, en base al criterio que considere. Cada vez que la persona completa una pareja, el examinador le responde si

su elección es o no correcta; esta respuesta o feed-back debe servirle como una clave para decidir en qué lugar colocar la siguiente carta. Tras diez ensayos correctos, el examinador cambia sin previo aviso de criterio, siendo deseable que la persona sea capaz de adaptarse a la nueva situación y descubrir un nuevo criterio de emparejamiento.

La tarea finaliza cuando la persona logra completar seis categorías o cuando se han administrado las 128 cartas.

Esta prueba permite obtener varias puntuaciones, siendo las más relevantes para este estudio las relativas a:

- “Nivel conceptual”: series de tres o más respuestas correctas consecutivas; reflejan la comprensión de la estrategia necesaria para realizar una clasificación correcta.
- “Perseveraciones”: número de respuestas, ya sean correctas o erróneas, que derivan de una respuesta negativa por parte del evaluador o que siguen a un criterio anterior una vez informado del cambio.
- “Fallos para mantener la actitud”: número de ocasiones en que la persona, habiendo obtenido al menos cinco respuestas correctas, ha cometido un error, perdiendo por ello la categoría, lo que obliga a comenzar la contabilización de nuevo.

Test de la Torre de Hanoi (122). Esta prueba se utiliza como medida de la capacidad de planificación. Supone una gran carga de memoria de trabajo dado que la persona deberá mantener en mente las instrucciones así como los pasos a dar para su resolución. Implica también la capacidad de crear alternativas de respuesta.

Consiste en una plataforma horizontal sobre la que se encuentran insertados tres palos verticales; en uno de ellos se disponen varias piezas en orden decreciente desde la base, de modo que se forma una pirámide, siendo mayor la pieza de abajo, hasta dejar la más pequeña arriba. Se le pide a la persona que pase las piezas desde el palo del inicio hasta otro determinado, de modo que las piezas queden colocadas de la misma manera que al principio. Para ello debe respetar dos normas: las piezas se mueven de una en una, no permitiéndose sacar más de una a la vez y nunca puede haber una

pieza pequeña debajo de otra de mayor tamaño. Se le pide además que intente resolverlo en el menor número de movimientos.

Las puntuaciones que se recogen son las relacionadas con el número de movimientos realizados, el tiempo invertido y el número de ocasiones en que se rompieron las normas dadas.

Subtest del Mapa del Zoo del Test de Evaluación Conductual del Síndrome Disejecutivo (BADs) (123). Esta prueba valora también la capacidad de planificación, siendo la principal diferencia respecto de la anterior, que la persona dispone de las instrucciones escritas durante la ejecución y que se le anima a que se organice sobre un papel. Consta de dos partes. En la primera, se le muestra a la persona el mapa de un zoo con unas instrucciones que le indican ciertos lugares a visitar, no todos y no necesariamente en el orden en que se listan. Además se le indica por dónde comenzar, dónde terminar y ciertos caminos por los que se puede pasar más de una vez, aparte de otros que sólo deben recorrerse en una ocasión. Una vez aclaradas las instrucciones con la persona, se le insta a que se organice como mejor convenga respetando las normas que en todo momento tiene presentes. En la segunda parte del test, si bien el mapa es el mismo y las normas en cuanto a por dónde empezar, terminar y lo que está permitido o no son iguales que en la versión del mapa del zoo anterior, las instrucciones son diferentes; ahora se le dice el orden en que debe visitar los distintos lugares. Igualmente se le pide a la persona que lea detenidamente todas las instrucciones y que comience cuando haya comprendido lo que debe hacer.

En ambas partes del test se recogen las rutas realizadas por la persona, los tiempos invertidos tanto para la planificación de la tarea como los totales, derivados de la suma del tiempo anterior más el tiempo de ejecución y el número de errores cometidos. Todo ello da lugar a unas puntuaciones directas para cada parte del test, que sumadas se convierten en una única puntuación perfil.

Las variables dependientes utilizadas en este estudio consisten en algunas de las puntuaciones de los pacientes recogidas mediante las pruebas neuropsicológicas referidas. En la tabla siguiente se muestra cada una de estas variables (Tabla 9):

Tabla 9. Variables de estudio	
Test	Variables
TMT	TMT A – Tiempo en segundos TMT B – Tiempo en segundos
WMS-R	Dígitos directos: número máximo alcanzado Dígitos inversos: número máximo alcanzado Secuencia visual directa: número máximo alcanzado Secuencia visual inversa: número máximo alcanzado Memoria Lógica I (ML I): puntuación directa Memoria Lógica II (ML II): puntuación directa Reproducción Visual I (RV I): puntuación directa Reproducción Visual II (RV II): puntuación directa
BNT	Correctas Correctas con Claves Fonológicas
FAS	Total fonológico Total semántico
STROOP	Interferencia: puntuación directa
WCST	Nivel Conceptual: porcentaje Perseveraciones: porcentaje
Torre de Hanoi	Número de movimientos Tiempo en segundos
Subtest Mapa del Zoo del BADS	Mapa del Zoo – Versión 1 (tiempo de planificación) Mapa del Zoo – Versión 1 (tiempo de ejecución) Mapa del Zoo – Versión 1 (puntuación directa) Mapa del Zoo – Versión 2 (tiempo de planificación) Mapa del Zoo – Versión 2 (tiempo de ejecución) Mapa del Zoo – Versión 2 (puntuación directa)

ANÁLISIS DE DATOS

El análisis de los datos realizado se fundamenta en el Modelo Lineal General (MLG), más concretamente, en un modelo ANOVA de dos factores de efectos fijos completamente aleatorizados (ANOVA-AB-EF-CA). Los factores de efectos fijos son las

variables independientes *Localización (Temporal – Frontal)* y *Lateralidad (Derecho – Izquierdo)* y se analiza su posible efecto estadístico sobre las puntuaciones obtenidas en los distintos subtest neuropsicológicos evaluados. El análisis realizado es un modelo factorial completo 2x2, posibilitando el estudio estadístico del efecto de la interacción entre *Localización* y *Lateralidad*. El modelo ANOVA-AB-EF-CA se define mediante la siguiente expresión (124):

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_{ij} + \beta_{ik} + \gamma_{jk} + \varepsilon_{ijk} \quad [1]$$

El subíndice *i* se refiere a los sujetos o participantes: $i = 1, 2, \dots, n$, el subíndice *j* a los grupos o niveles del factor *Localización (Temporal - Frontal)* y el subíndice *k* a los grupos o niveles del factor *Lateralidad (Derecho – Izquierdo)*. El término μ hace referencia a los efectos debidos a factores comunes a todos los sujetos, sin diferenciar entre niveles del factor (es decir, a la media total de las puntuaciones), el término α_{ij} hace referencia a los efectos propios del nivel *j* del factor *Localización*, el término β_{ik} hace referencia a los efectos propios del nivel *k* del factor *Lateralidad*, el término γ_{jk} hace referencia al efecto combinado del nivel *j* y del nivel *k* de ambos factores (el efecto de la interacción) y el término ε_{ijk} a los efectos debidos a factores no tenidos en cuenta o no controlados (término error).

Por tanto y siguiendo el MLG, definimos el valor observado en cada variable dependiente (Y_{ijk}) como una combinación lineal de los efectos comunes o constantes, los efectos debidos a los factores tenidos en cuenta (variables *Localización* y *Lateralidad* y su combinación) y los efectos no tenidos en cuenta o no controlados (o variabilidad error).

Además, se ha tenido en cuenta el posible efecto de distintas covariables registradas en este estudio: la edad, el sexo, el nivel educativo de los participantes, la edad de inicio de la epilepsia, el tiempo de evolución de la enfermedad, la dominancia manual y el tipo de tratamiento farmacológico (monoterapia, politerapia). La inclusión de estas covariables dentro del modelo ANOVA-AB-EF-CA se ha realizado con el fin de controlar

estadísticamente su influencia en la relación estudiada entre *Localización* y *Lateralidad* sobre las VVDD objeto de estudio. Este tipo de control estadístico se ha realizado combinando el análisis de varianza expuesto y el análisis de regresión y se denomina análisis de covarianza (ANCOVA). Para incluir en el modelo expuesto en [1] el efecto de una covariable, hay que añadir un término que represente la relación entre dicha covariable y las VVDD. Más concretamente:

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_{ij} + \beta_{ik} + \gamma_{jk} + \lambda_1(\text{edad}) + \lambda_2(\text{edad inicio}) + \lambda_3(\text{tiempo evolución}) + \lambda_4(\text{sexo}) + \lambda_5(\text{nivel educativo}) + \lambda_6(\text{dominancia}) + \lambda_7(\text{tto. farmacológico}) + \varepsilon_{ijk} \quad [2]$$

Si la covariable introducida no guarda relación con la VD, el parámetro λ (coeficiente de regresión en el modelo ANCOVA) valdría cero y el modelo propuesto en [2] sería idéntico al propuesto en [1]. Si la covariable introducida se relaciona con la VD, el parámetro λ sería estadísticamente distinto de cero, lo que en términos de regresión implicaría relación lineal significativa con la VD.

Mediante análisis ANCOVA se consigue eliminar de la variabilidad error (ε_{ij}) la parte atribuible al efecto de la covariable introducida, en caso de ser éste significativo ($\lambda \neq 0$). El control estadístico de fuentes extrañas de variación se consigue, por tanto, mediante esta disminución de la variabilidad error: al disminuir el efecto de factores no tenidos en cuenta aumenta la precisión de la estimación de la verdadera relación entre los factores definidos y las VVDD objeto de estudio.

En cuanto a los factores y su posible interacción, las hipótesis estadísticas que se han contrastado para cada VD son las siguientes:

Localización (Factor A)

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_j = \mu$$

$$H_1: \mu_j \neq \mu_{j'}, \text{ para algún valor de } j \text{ y } j' (j \neq j') \quad [3]$$

Lateralidad (Factor B)

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k = \mu$$

$$H_1: \mu_k \neq \mu_{k'}, \text{ para algún valor de } k \text{ y } k' (k \neq k') \quad [4]$$

Interacción (*Localización* x *Lateralidad*)

$$H_0: \gamma_{jk} = 0 \quad [5]$$

$$H_1: \gamma_{jk} \neq 0$$

Una vez puestas a prueba estas hipótesis estadísticas y realizada su correspondiente interpretación, se volvió a realizar un análisis ANOVA para comparar las diferencias entre los dos niveles del factor *Localización* (*Temporal – Frontal*) y el grupo de control (grupo C). Para realizar estas comparaciones estadísticas se ha propuesto un modelo de un factor (*Temporal – Frontal – grupo C*) y se ha controlado el efecto de dos covariables (*edad* y *sexo* de los participantes), que son las únicas aplicables al caso del grupo de control. El modelo analizado se recoge en la siguiente expresión, bajo las mismas hipótesis estadísticas propuestas en [3] y en donde los *j* niveles del factor se refieren a los tres grupos a comparar:

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_j + \lambda_1(\text{edad}) + \lambda_2(\text{sexo}) + \varepsilon_{ij} \quad [6]$$

El modelo propuesto en [6] se ha extendido también al caso de 5 grupos o niveles de comparación: *Temporal – Derecho*, *Temporal – Izquierdo*, *Frontal – Derecho*, *Frontal – Izquierdo*, *grupo C*). Se ha optado por analizar las diferencias entre los grupos combinados de *Localización* y de *Lateralidad* respecto al *grupo C* mediante un solo factor para evitar estimar un modelo factorial de ANOVA incompleto, ya que a los controles no se les aplica la condición referida al trastorno (*Temporal – Frontal*) ni, por ende, el tipo de lateralidad (*Derecho – Izquierdo*). Por tanto, la expresión propuesta en [6] es la misma para la comparación entre los 5 grupos, a partir de las mismas hipótesis

estadísticas planteadas en [3]. El subíndice j se refiere en este caso a cada uno de los 5 grupos comparados. Para unificar denominaciones nos referiremos a todos los modelos propuestos como ANOVA (en lugar de ANCOVA), en donde se han controlado estadísticamente los posibles efectos de varias covariables: el modelo propuesto en [2] es un ANOVA de 2 factores (o factorial 2x2) y los modelos propuestos en [6] son ANOVA de 1 factor con 3 niveles en el primer caso y con 5 niveles en el segundo caso.

Por último, cuando el valor del estadístico de contraste F resulta significativo en los modelos propuestos para una determinada VD, rechazando la correspondiente hipótesis nula (H_0), las distintas tablas de resultados recogen el análisis de comparaciones múltiples entre grupos (o análisis *post hoc*). Estas pruebas se utilizan para identificar qué niveles de los factores analizados son los que efectivamente difieren estadísticamente, una vez rechazada la hipótesis nula que plantea que no existen diferencias estadísticas entre los grupos. Estos análisis solamente se aplican al caso en el que se comparan 3 o 5 grupos ya que sirven para identificar diferencias de medias cuando hay más de dos grupos a comparar (en el caso del modelo propuesto en [2], las comparaciones de medias se pueden realizar de forma directa al existir dos grupos de comparación por factor). Además, cuando se rechaza H_0 se ha tenido en cuenta el tamaño del efecto de los contrastes realizados. *Eta cuadrado parcial* ($\eta^2_{PARCIAL}$) es una medida del tamaño del efecto que se aplica a cada factor o covariable dentro del modelo con efecto estadísticamente significativo, mientras que *Eta cuadrado total* (η^2_{TOTAL}) sirve para estimar la proporción de varianza que el conjunto global de efectos introducidos en el modelo explica de la VD.

Conviene señalar que las diferencias estadísticamente significativas resultado de las comparaciones múltiples realizadas, no coinciden siempre con los valores promedio que aparecen en las tablas de resultados. Así por ejemplo, en los resultados de la VD *WCST - nivel conceptual* que aparecen en la Tabla 13, se observa diferencia significativa entre el grupo C (78,1) y el F (64,5), si bien es el grupo T el que tiene un promedio inferior (64,2) al grupo F. Lo que ocurre es que el modelo propuesto para analizar los datos [6], al controlar estadísticamente el posible efecto de las covariables incluidas, estima cuáles serían las medias muestrales una vez eliminado el efecto de *Edad* y *Sexo*.

Estas medias muestrales estimadas (o marginales) no coinciden exactamente con los datos descriptivos reales y son las que se utilizan para realizar las comparaciones a posteriori, por lo que en ocasiones pueden darse situaciones como la descrita. Por simplicidad, no se han incluido las medias marginales en las tablas resumen de los análisis realizados.

Limitaciones:

El análisis estadístico de los datos presenta una serie de limitaciones que deben tenerse en cuenta con el fin de valorar el verdadero alcance de los resultados obtenidos. En primer lugar, el cumplimiento de los supuestos estadísticos que sustentan los modelos de ANOVA realizados es de carácter parcial, ya que no resulta posible asumir normalidad y homocedasticidad (asunción de varianzas poblacionales iguales entre los grupos comparados) en todas las distribuciones de datos analizadas. La Tabla 10 muestra el resultado de aplicar la prueba Kolmogorov-Smirnov para cada VD (esta prueba contrasta si se puede asumir la normalidad de las puntuaciones en cada distribución). La Tabla 11 muestra el resultado de aplicar la prueba de Levene (esta prueba contrasta la homocedasticidad).

**Tabla 10: Prueba Kolmogorov-Smirnov sobre una muestra (K-S).
Contraste distribución teórica de los datos para cada VD (distribución asumida: normal)**

VVDD	N	Z de K-S	p
TMT-A	90	1,8	,003
TMT-B	90	1,7	,004
Memoria Lógica I	90	,8	,487
Memoria Lógica II	90	,7	,686
Reproducción Visual I	90	2,3	,000
Reproducción Visual II	90	2,3	,000
Dígitos Directos	90	1,6	,016
Dígitos Inversos	90	1,8	,002
Secuencias Directas	88	2,1	,000
Secuencias Inversas	88	1,9	,002
FAS	89	,6	,917
Fluidez semántica	88	,6	,829
Denominación	86	1,7	,005
Denominación con claves fonéticas	72	1,6	,009

Stroop - interferencia	90	,8	,615
Torre de Hanoi - movimientos	80	1,4	,038
Torre de Hanoi - perseveraciones	80	1,8	,003
WCST - nivel conceptual	87	1,5	,020
WCST - perseveraciones	87	2,1	,000
Zoo 1 - planificación	85	2,2	,000
Zoo 1 - ejecución	85	2,2	,000
Zoo 1 - puntuación directa	83	1,9	,002
Zoo 2 - planificación	84	1,7	,007
Zoo 2 - ejecución	84	1,4	,036
Zoo 2 - puntuación directa	74	3,8	,000

Tabla 11: Prueba de Levene. Contraste supuesto de igualdad de varianzas

VVDD	Temporal, Frontal, Control (3 grupos)				TD, TI, FD, FI, Control (5 grupos)			
	Estadístico de Levene	gl ₁	gl ₂	p	Estadístico de Levene	gl ₁	gl ₂	p
TMT-A	5,0	2	87	,009	3,0	4	85	,023
TMT-B	8,2	2	87	,001	4,3	4	85	,003
Memoria Lógica I	2,5	2	87	,085	1,4	4	85	,251
Memoria Lógica II	,8	2	87	,442	,7	4	85	,596
Reprod. Visual I	11,0	2	87	,000	6,5	4	85	,000
Reprod. Visual II	6,2	2	87	,003	3,1	4	85	,019
Dígitos Directos	,5	2	87	,593	,4	4	85	,820
Dígitos Inversos	2,4	2	87	,101	1,6	4	85	,185
Secuencias Directas	3,4	2	85	,039	1,2	4	83	,319
Secuencias Inversas	4,0	2	85	,022	3,4	4	83	,013
FAS	1,5	2	86	,235	1,3	4	84	,283
Fluidez semántica	1,0	2	85	,388	,4	4	83	,787
Denominación	10,5	2	83	,000	6,0	4	81	,000
Denominación con claves fonéticas	7,7	2	69	,001	5,2	4	67	,001
Stroop – interf.	1,8	2	87	,169	1,0	4	85	,406
Torre de Hanoi - movimientos	1,0	2	77	,356	1,3	4	75	,282
Torre de Hanoi - perseveraciones	2,6	2	77	,077	2,3	4	75	,067
WCST - nivel conceptual	2,4	2	84	,097	1,0	4	82	,390
WCST – persev.	5,7	2	84	,005	2,8	4	82	,033
Zoo 1 - planificación	4,3	2	82	,017	4,0	4	80	,005
Zoo 1 - ejecución	1,0	2	82	,378	3,8	4	80	,007
Zoo 1 - PD	,6	2	80	,530	,3	4	78	,856
Zoo 2 - planificación	1,9	2	81	,161	,9	4	79	,443
Zoo 2 - ejecución	1,3	2	81	,275	1,0	4	79	,419
Zoo 2 - PD	6,1	2	71	,004	6,0	4	69	,000

Se han marcado aquellas VD en las que se pueden asumir los supuestos estadísticos contrastados (en negrita y cursiva). A diferencia de los modelos ANOVA (ver apartado Resultados), en donde se han marcado aquellos valores del nivel crítico (p) que se encuentran por debajo del nivel de significación (α), en el contraste de supuestos estadísticos se han marcado aquellos resultados en los que se mantiene la hipótesis nula contrastada ($p > \alpha$), esto es, la que permite asumir bien la normalidad, bien la homocedasticidad de las distribuciones.

Los resultados recogidos en las Tablas 10 y 11 reflejan que se puede asumir la homocedasticidad de los contrastes estadísticos realizados mediante ANOVA en algo más de la mitad de las VVDD, mientras que la normalidad solamente se puede asumir en un número escaso de VVDD.

En segundo lugar y en relación con lo anterior, el tamaño muestral utilizado presenta limitaciones estadísticas de potencia (capacidad para rechazar hipótesis nulas que son falsas: $1 - \beta$). Desde el punto de vista estadístico, existe la recomendación generalizada de utilizar muestras grandes para obtener contrastes estadísticos más eficaces, si bien dicha recomendación suele chocar frecuentemente con la capacidad real de obtener muestras compuestas por un número elevado de pacientes en el contexto de aplicación en el que nos encontramos. Con tamaños muestrales más elevados, la tendencia es encontrar observaciones que se distribuyen normalmente, así como grupos con una mayor homogeneidad de varianzas.

En tercer lugar, otro aspecto relacionado con las limitaciones del tamaño muestral es que en algunas de las comparaciones realizadas (cuando se utilizan 5 grupos de comparación: Temporal derecho-TD, Temporal izquierdo-TI, Frontal derecho-FD, Frontal izquierdo-FI y Control), los grupos están compuestos por tamaños muestrales distintos. Así, en la comparación entre 3 grupos, los tamaños muestrales son prácticamente equivalentes (Temporal: $n = 30$; Frontal: $n = 30$; Control: $n = 31$), mientras que en la comparación entre 5 grupos no resulta posible controlar su equivalencia (TD: $n = 9$; TI: $n = 21$; FD: $n = 18$; FI: $n = 12$; Control: $n = 31$).

Todas estas cuestiones (cumplimiento de supuestos estadísticos, limitaciones en cuanto al tamaño muestral y falta de equivalencia en los 5 grupos comparados), plantean que la distribución muestral utilizada no sigue exactamente los modelos propuestos, por lo que es recomendable el uso de algún estadístico robusto como alternativa al estadístico F de los modelos de ANOVA utilizados o, incluso, la utilización de algún tipo de prueba no paramétrica. El problema es que no se ha dispuesto de alternativas robustas al estadístico F ni de alternativa no paramétrica a los modelos ANOVA utilizados.

Los análisis estadísticos propuestos se han realizado mediante PASW Statistics 18.0, en donde se pueden encontrar alternativas robustas al estadístico F en los modelos ANOVA de un factor (estadístico Brown-Forsythe y estadístico Welch). Cuando se analizan modelos ANOVA que incluyen efecto de interacción y/o efecto de covariables, el programa estadístico no dispone de alternativa robusta al estadístico F . Tampoco dispone de alternativa no paramétrica para el tipo de modelos analizados, en los que existen múltiples fuentes de variación.

Ante esta situación, se ha optado por realizar todos los modelos asumiendo los supuestos estadísticos que los sustentan, aunque valorando también que el alcance de los resultados presenta ciertas limitaciones que deben corregirse a medida que se avance en esta línea de investigación, con nuevas y más extensas muestras de pacientes.

RESULTADOS

FACTOR LOCALIZACIÓN Y FACTOR LATERALIDAD

Como se comentó en el apartado sobre Análisis de datos, el objetivo de los contrastes de hipótesis que se muestran a continuación es profundizar en las posibles diferencias de localización registradas a partir de los subtest neuropsicológicos mediante un modelo factorial completo 2x2, posibilitando el estudio estadístico del efecto de la interacción entre el primer factor (*Localización*) y (*Lateralidad*). Al realizar los contrastes con las submuestras compuestas por los participantes con trastorno, resulta posible el estudio del mayor número de covariables. Recordemos que el modelo propuesto es el siguiente:

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_{ij} + \beta_{ik} + \gamma_{jk} + \lambda_1(\text{edad}) + \lambda_2(\text{edad inicio}) + \lambda_3(\text{tiempo evolución})$$

[2 bis]

$$+ \lambda_4(\text{sexo}) + \lambda_5(\text{nivel educativo}) + \lambda_6(\text{dominancia}) + \lambda_7(\text{tto. farmacológico}) + \varepsilon_{ijk}$$

A continuación, en la Tabla 12 se muestra el valor del estadístico de contraste (F) y el tamaño del efecto (*Eta cuadrado parcial y total* - $\eta^2_{PARCIAL}$ Y η^2_{TOTAL}). El estadístico de contraste indica hasta qué punto, con un nivel de significación determinado ($\alpha = 0,05$, $\alpha = 0,01$), los promedios difieren estadísticamente entre sí. Con el fin de simplificar la exposición de los resultados no se muestran los niveles críticos obtenidos (p), marcando en su lugar aquellos valores de F que han resultado ser significativos.

Tal y como puede observarse en la Tabla 12, al atender al factor *Localización*, el grupo ELF en comparación con el grupo ELTM muestra una velocidad de procesamiento de la información más enlentecida (*TMT-A*: $F = 5,5$; $p < 0,05$), más dificultades de inhibición de respuestas automáticas (*Stroop - interferencia*: $F = 4,4$; $p < 0,05$), realiza más movimientos en tareas de planificación (*Torre de Hanoi - movimientos*: $F = 8,4$; $p < 0,01$) e invierte más tiempo en la ejecución de tareas de planificación que dependen más de la memoria de trabajo (*Torre de Hanoi - perseveraciones*: $F = 6,5$; $p < 0,05$). En este sentido parecen ser las pruebas supuestamente frontales las que mejor

discriminan a ambos grupos en ausencia de la comparativa con el grupo de sujetos sanos.

Como se comentó en el apartado de Análisis de datos, los resultados indican en qué subtest neuropsicológicos o VD existe relación lineal significativa respecto a cada una de las covariables analizadas. Dado que el modelo propuesto en [2] es una técnica de control estadístico, el resultado principal de aplicar esta técnica de análisis son los valores de F para el factor *Localización* y el factor *Lateralidad* una vez restado o eliminado el efecto de las covariables en las VVDD analizadas. A nivel descriptivo estos resultados se muestran en el Gráfico 2.

El tamaño del efecto de la covariable *Estudios* es mayor en las variables *Memoria Lógica I* ($\eta^2_{PARCIAL} = 0,260$), *Memoria Lógica II* ($\eta^2_{PARCIAL} = 0,207$) y *Reproducción Visual II* ($\eta^2_{PARCIAL} = 0,218$), indicando que en estos test de memoria episódica verbal y visoespacial, es donde las diferencias estadísticas en el nivel educativo son mayores.

Mientras que para la covariable *Edad*, el tamaño del efecto es mayor en la variable *Zoo 1 - planificación* ($\eta^2_{PARCIAL} = 0,200$), siendo en el tiempo invertido en tareas de planificación que requieren de mayor organización donde se encuentran las mayores diferencias estadísticas en la edad de los pacientes.

Por último y de forma global, se observa una mayor cantidad de varianza explicada o tamaño del efecto total (η^2_{TOTAL}), en las VVDD relacionadas con la velocidad de procesamiento (*TMT-A*; $\eta^2_{TOTAL} = 0,282$), codificación (*Memoria Lógica I*: $\eta^2_{TOTAL} = 0,261$; *Reproducción Visual I*: $\eta^2_{TOTAL} = 0,265$) y recuperación (*Memoria Lógica II*: $\eta^2_{TOTAL} = 0,201$; *Reproducción Visual II*: $\eta^2_{TOTAL} = 0,298$) de información episódica verbal y visoespacial, memoria de trabajo verbal (*Dígitos Inversos*: $\eta^2_{TOTAL} = 0,266$), número de movimientos en tareas de planificación más dependientes de la memoria de trabajo (*Torre de Hanoi - movimientos*: $\eta^2_{TOTAL} = 0,234$), capacidad de categorización (*WCST - nivel conceptual*: $\eta^2_{TOTAL} = 0,203$) y tiempo de ejecución invertido en tareas de planificación en las que de forma explícita se informa de su resolución (*Zoo 2 - ejecución*: $\eta^2_{TOTAL} = 0,221$). En todas ellas las diferencias son estadísticamente mayores.

Tabla 12: Resumen de los resultados obtenidos al aplicar modelo ANOVA de 2 factores (*Localización x Lateralidad*) con las VVDD objeto de estudio

ANOVA 2 FACTORES y Efecto COVARIABLES		VVDD												
		TMT-A	TMT-B	Memoria Lógica I	Memoria Lógica II	Reproducción Visual I	Reprod. Visual II	Dígitos Directos	Dígitos Inversos	Secuencias directas	Secuencias inversas	FAS	Fluidez semántica	Denominación
Factor 1 (Localización)	$\bar{X}_{TEMPORAL}$	39,2	86,4	25,8	22,4	35,7	33,1	6,0	4,6	5,8	5,4	32,6	52,8	50,3
	$\bar{X}_{FRONTAL}$	47,2	102,2	25,8	22,8	38,0	35,2	6,2	4,6	5,9	5,6	30,4	53,4	51,5
	F	(5,5)	3,7	2,2	2,2	0,9	0,5	0,9	0,4	0,0	0,4	0,3	0,7	0,5
	η^2_P	,117	,082	,051	,049	,020	,012	,020	,010	,000	,010	,008	,018	,013
Factor 2 (Lateralidad)	$\bar{X}_{DERECHA}$	46,0	102,3	27,3	23,4	37,3	33,4	6,0	4,3	5,8	5,2	32,5	56,1	52,4
	$\bar{X}_{IZQUIERDA}$	40,8	87,8	24,7	22,0	36,5	34,6	6,1	4,8	5,9	5,7	30,9	51,0	49,8
	F	1,2	1,4	1,3	0,0	0,1	2,0	0,2	(4,5)	0,3	3,0	0,1	0,9	1,8
	η^2_P	,028	,033	,030	,000	,002	,045	,006	,097	,007	,067	,003	,021	,042
INTERACCIÓN Factor 1* Factor 2	F	0,5	1,7	1,0	0,5	0,0	0,5	0,2	1,8	2,3	1,3	1,6	0,2	3,7
	η^2_P	,012	,039	,024	,011	,000	,011	,005	,041	,051	,030	,037	,005	,083
EDAD	F	0,1	1,2	0,1	1,5	0,2	0,3	0,0	1,3	0,7	0,0	0,0	0,3	0,1
	η^2_P	,002	,028	,002	,034	,004	,007	,000	,031	,017	,000	,001	,008	,001
EDAD Inicio	F	0,1	2,1	0,0	0,8	0,0	0,2	0,0	0,6	2,3	0,1	0,0	0,0	0,2
	η^2_P	,002	,047	,000	,018	,000	,005	,001	,014	,053	,001	,000	,000	,005
Tiempo evolución	F	0,1	0,7	0,2	0,2	0,0	0,1	0,0	0,1	2,7	0,0	0,0	0,0	0,5
	η^2_P	,002	,016	,004	,006	,000	,002	,001	,002	,059	,000	,000	,000	,011
Sexo	F	0,0	0,3	0,4	2,9	1,1	0,0	1,9	0,7	0,0	0,2	0,3	0,4	(4,8)
	η^2_P	,000	,008	,010	,065	,026	,000	,043	,016	,000	,004	,006	,010	,104
Educación	F	(5,5)	(6,9)	((14,7))	((11,0))	((7,5))	((11,7))	(6,5)	(6,1)	0,2	0,0	(6,7)	0,6	0,5
	η^2_P	,115	,141	,260	,207	,152	,218	,134	,126	,004	,000	,140	,015	,011
Dominancia	F	1,9	0,0	0,5	1,2	2,7	1,8	(4,3)	0,8	0,8	0,1	0,3	0,3	0,0
	η^2_P	,044	,001	,011	,028	,061	,041	,092	,018	,019	,002	,006	,007	,000
Tratamiento farmacológico	F	(6,5)	(4,4)	1,2	0,4	2,5	(5,3)	1,0	0,3	0,4	(5,7)	0,0	1,0	0,1
	η^2_P	,134	,095	,029	,010	,056	,112	,023	,007	,010	,119	,000	,023	,002
	η^2_{TOTAL}	,282	,183	,261	,201	,265	,298	,161	,266	,072	,006	,000	,027	,112

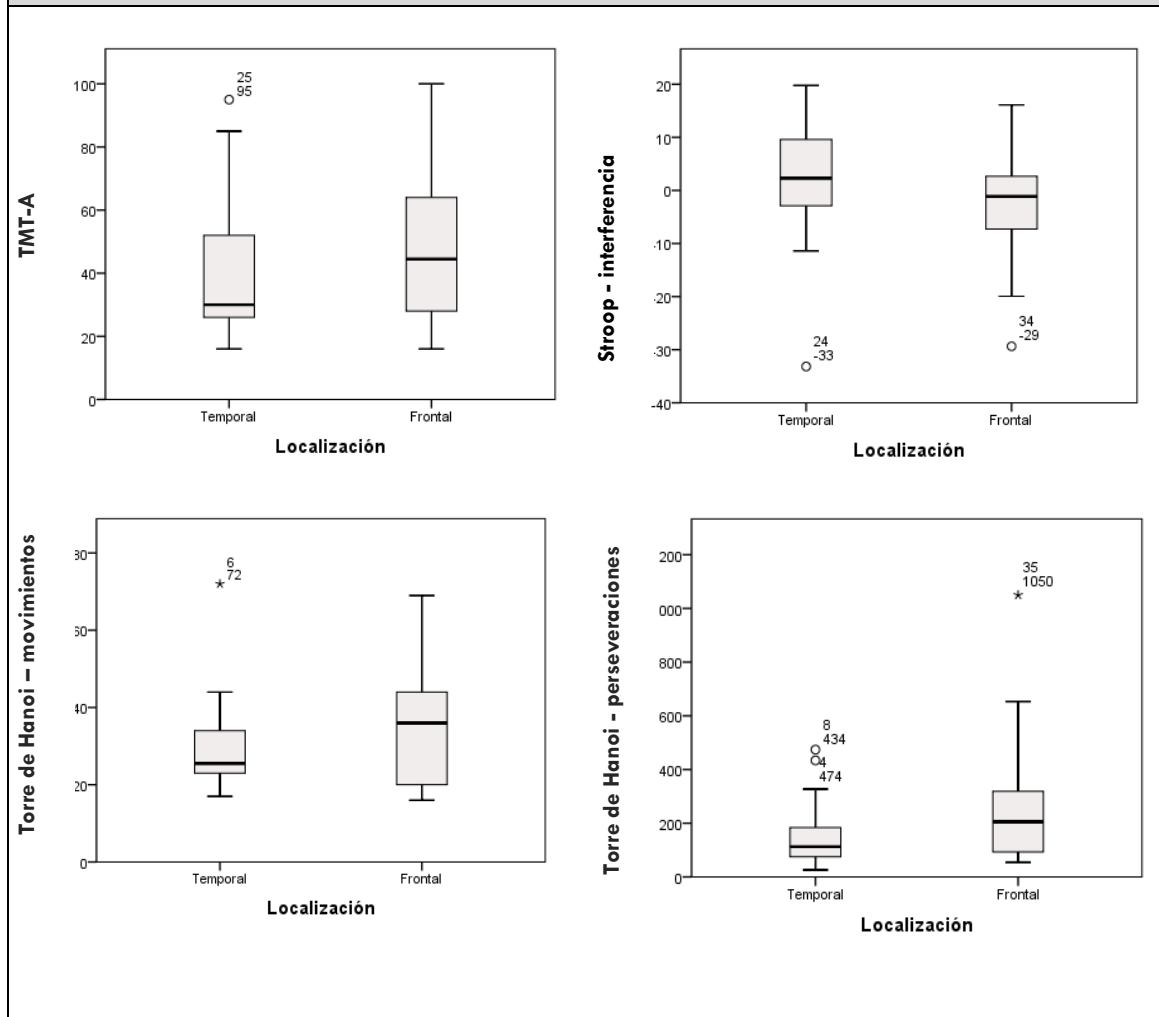
() Nivel crítico (p) < 0,05; (()) Nivel crítico (p) < 0,01. η^2_P y η^2_T (eta cuadrado parcial y total): se han resaltado los tamaños de efecto $\geq 0,2$ (negrita y cursiva).

Tabla 12 (cont.): Resumen de los resultados obtenidos al aplicar modelo ANOVA de 2 factores (Localización x Lateralidad) con las VVDD objeto de estudio

ANOVA 2 FACTORES y Efecto COVARIABLES		VVDD											
		Denominación claves fonéticas	Stroop – interf.	T. Hanoi – mov.	T. Hanoi – persev.	WCST - N. Concept.	WCST – persev.	Zoo 1 – planif.	Zoo 1 - ejecución	Zoo 1 - PD	Zoo 2 – planif.	Zoo 2 - ejecución	Zoo 2 - PD
Factor 1 (Localización)	$\bar{X}_{TEMPORAL}$	4,8	2,9	30,0	155,7	63,5	15,3	302,9	101,3	2,9	34,0	70,4	7,0
	$\bar{X}_{FRONTAL}$	4,0	-1,7	35,0	254,2	62,3	16,8	251,0	135,2	3,3	43,7	68,2	7,3
	F	0,0	(4,4)	((8,4))	(6,5)	1,6	1,2	0,1	0,5	0,1	1,9	0,2	0,2
	η^2_P	,001	,094	,194	,156	,039	,030	,002	,011	,002	,045	,004	,005
Factor 2 (Lateralidad)	$\bar{X}_{DERECHA}$	3,5	0,5	37,0	258,7	58,0	16,5	310,4	103,4	2,9	40,4	79,0	7,0
	$\bar{X}_{IZQUIERDA}$	5,1	0,9	29,3	170,4	66,7	15,6	253,7	128,2	3,3	37,4	62,2	7,3
	F	2,3	0,1	1,9	3,2	2,8	0,0	2,9	0,3	1,4	0,0	2,6	0,6
	η^2_P	,054	,001	,052	,085	,065	,000	,066	,007	,033	,000	,061	,013
INTERACCIÓN Factor 1* Factor 2	F	2,7	0,4	0,4	0,6	1,5	1,6	0,3	((7,5))	1,0	0,0	1,5	1,4
	η^2_P	,062	,009	,012	,017	,036	,038	,008	,154	,024	,000	,035	,033
EDAD	F	0,0	0,3	2,5	0,9	0,5	0,5	((10,3))	0,5	3,3	0,9	0,0	1,1
	η^2_P	,000	,008	,066	,026	,011	,012	,200	,012	,075	,021	,000	,026
EDAD Inicio	F	0,0	0,2	0,9	0,0	0,5	0,0	(6,7)	0,0	0,9	0,5	0,1	0,3
	η^2_P	,001	,005	,026	,001	,014	,000	,140	,000	,021	,011	,001	,007
Tiempo evolución	F	0,0	0,2	0,0	0,1	0,0	1,0	((8,0))	0,0	1,0	0,3	0,1	0,8
	η^2_P	,000	,005	,001	,003	,001	,023	,164	,001	,024	,008	,001	,019
Sexo	F	3,4	0,1	0,3	0,4	0,3	0,1	2,5	3,1	0,2	0,0	0,0	0,8
	η^2_P	,077	,002	,007	,011	,008	,002	,057	,070	,005	,000	,000	,019
Educación	F	0,0	0,1	0,6	0,4	((9,1))	2,3	0,0	4,0	0,6	0,0	(5,6)	1,1
	η^2_P	,000	,001	,018	,011	,186	,055	,000	,089	,015	,000	,120	,026
Dominancia	F	0,0	0,6	0,2	0,2	0,6	2,0	4,0	0,1	0,5	0,2	1,5	0,9
	η^2_P	,000	,014	,006	,006	,014	,048	,089	,003	,013	,004	,035	,021
Tratamiento farmacológico	F	0,0	0,9	2,1	1,4	0,8	0,0	0,6	2,9	(6,0)	0,0	(6,0)	2,2
	η^2_P	,001	,021	,057	,038	,020	,000	,014	,066	,127	,001	,127	,052
	η^2_{TOTAL}	,010	,059	,234	,195	,203	,078	,157	,131	,154	,165	,221	,058

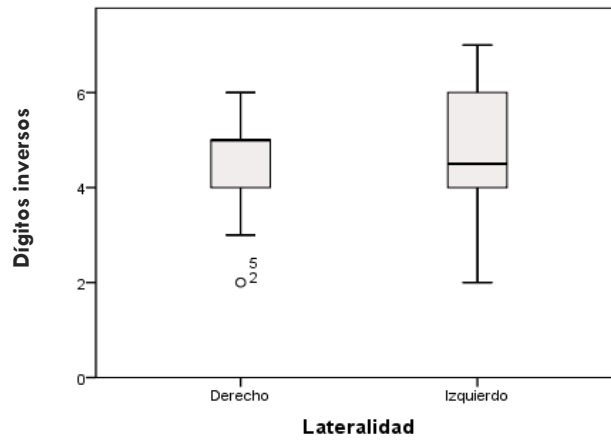
() Nivel crítico (p) < 0,05; (()) Nivel crítico (p) < 0,01. η^2_P y η^2_T (eta cuadrado parcial y total): se han resaltado los tamaños de efecto $\geq 0,2$ (negrita y cursiva).

Gráfico 2: Distribución de las VVDD con diferencias significativas en función del factor Localización



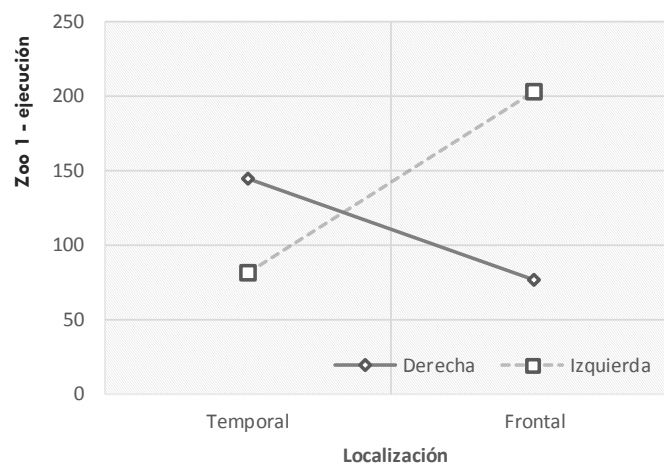
Cuando la comparación se realiza atendiendo exclusivamente a la *Lateralidad*, dos son las VVDD las que parecen diferenciar a ambos grupos. En primer lugar, son los pacientes con lesión en el hemisferio izquierdo, ya sean frontales o temporales, los que muestran más dificultades de memoria de trabajo con material verbal (*Dígitos Inversos*: $F = 4,5$; $p < 0,05$. Ver Gráfico 3).

Gráfico 3: Distribución de la VD *Dígitos Inversos* en función del factor *Lateralidad* (F ANOVA significativo)



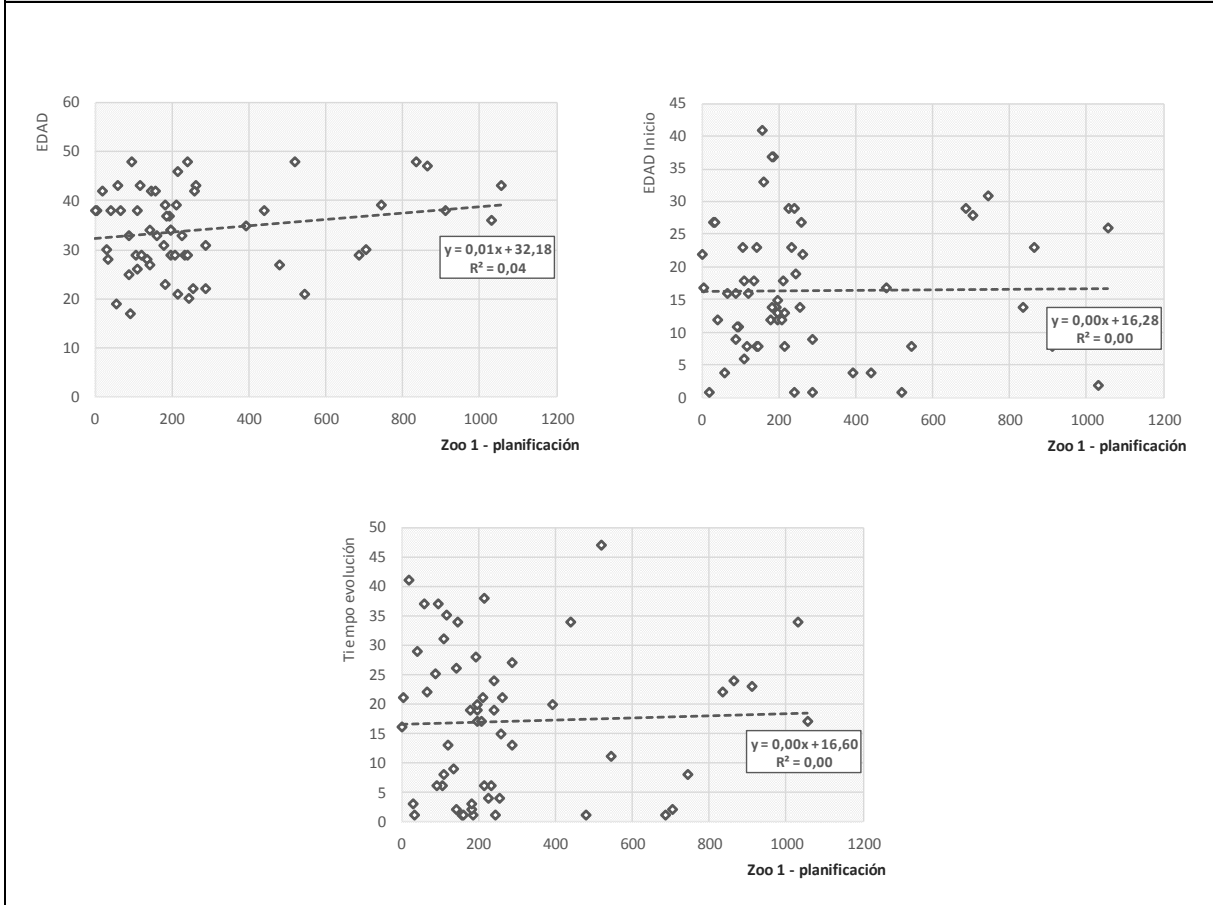
En segundo lugar, los pacientes con lesión en el hemisferio izquierdo necesitan invertir más tiempo en la resolución de tareas de planificación (*Zoo 1 - ejecución*). En esta última VD los resultados se derivan del efecto estadísticamente significativo de la interacción *Localización x Lateralidad* ($F = 7,5; p < 0,01$), que se muestran en el Gráfico 4. Las mayores diferencias entre lateralidad derecha e izquierda se observan en el grupo F y dichas diferencias son estadísticamente significativas, si bien esta diferenciación en cuanto a Lateralidad no se observa en el grupo T.

Gráfico 4: Representación gráfica del efecto de la interacción *Localización x Lateralidad* en la VD *Zoo 1 - ejecución*

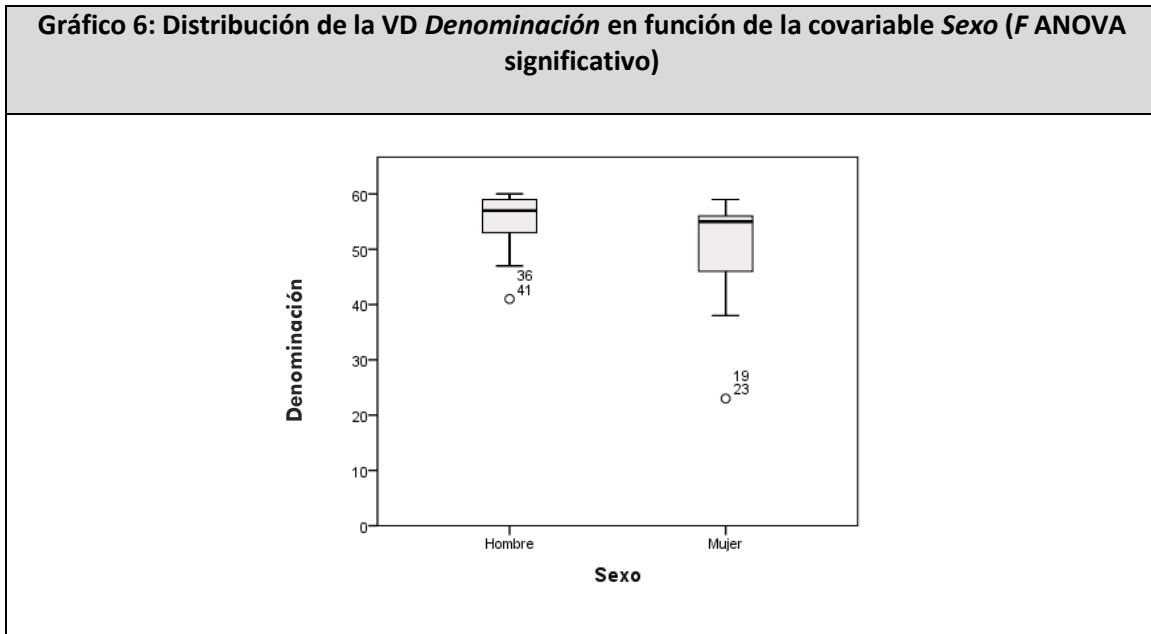


Únicamente en una VD (*Zoo 1 - planificación*) se ha encontrado efecto estadísticamente significativo de las covariables *Edad* ($F = 10,3; p < 0,01$), *Edad de inicio* ($F = 6,7; p < 0,05$) y *Tiempo de evolución* ($F = 8; p < 0,05$). No obstante, si bien estas covariables tienen un efecto significativo dentro del modelo ANOVA, el Gráfico 5 indica una relación lineal con la VD prácticamente nula, lo que reduce la posibilidad de interpretación. En el modelo ANOVA existe efecto significativo al combinar la distribución de estas tres covariables con el resto de información introducida en el modelo.

Gráfico 5: Gráficos de dispersión de las co-v *Edad*, *Edad inicio* y *Tiempo de evolución* respecto a la VD *Zoo 1 - planificación* (con proyección de función de regresión)



Además, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al efecto de la covariable *Sexo* y la VD *Denominación* ($F = 4,8; p < 0,05$). El Gráfico 6 indica una puntuación significativamente mayor en esta VD en el caso de los hombres.



En cuanto a la covariable *Nivel educativo*, el Gráfico 7 muestra cómo los sujetos con mayor nivel de estudios obtienen rendimientos superiores en tareas de velocidad de procesamiento (*TMT-A*: $F = 5,5; p < 0,05$), atención alternante (*TMT-B*: $F = 6,9; p < 0,05$), codificación (*Memoria Lógica I*: $F = 14,7; p < 0,01$) y recuperación de información episódica verbal (*Memoria Lógica II*: $F = 11,0; p < 0,01$) y visoespacial (*Reproducción Visual I*: $F = 7,5; p < 0,01$; *Reproducción Visual II*: $F = 11,7; p < 0,01$), mayor capacidad para el recuerdo inmediato de información verbal (*Dígitos Directos*: $F = 6,5; p < 0,05$) y para el manejo mental en esta misma modalidad (*Dígitos Inversos*: $F = 6,1; p < 0,05$), mayor fluidez fonológica (*FAS*: $F = 6,7; p < 0,05$), menor número de respuestas perseverativas (*WCST - perseveraciones*: $F = 9,1; p < 0,01$) y la necesidad de invertir menos tiempo en la ejecución de tareas de planificación cuando disponen de instrucciones organizadas a seguir (*Zoo 2 - ejecución*: $F = 5,6; p < 0,05$).

Gráfico 7: Distribución de las VVDD con diferencias significativas en función de la co-v Nivel Educativo

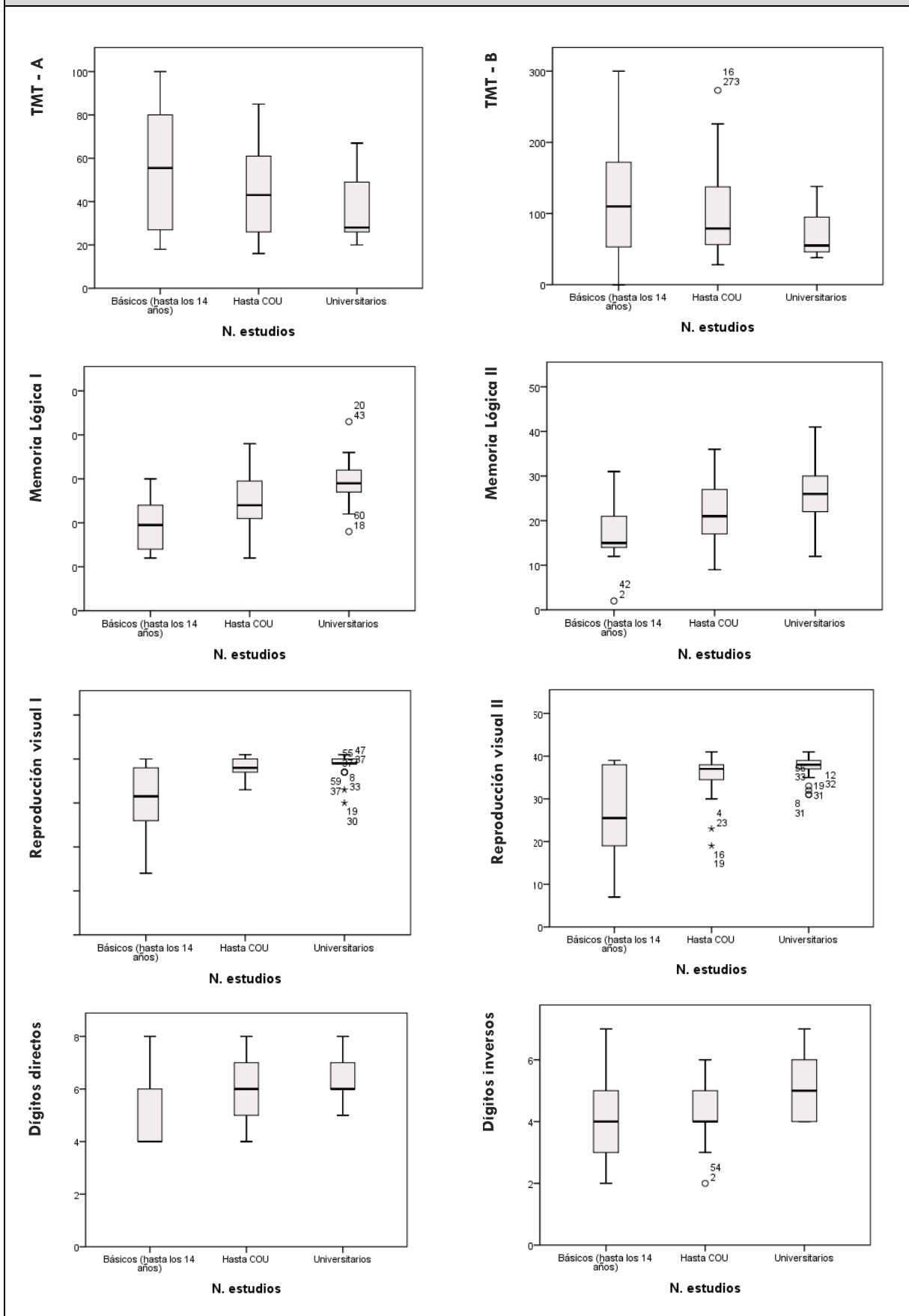
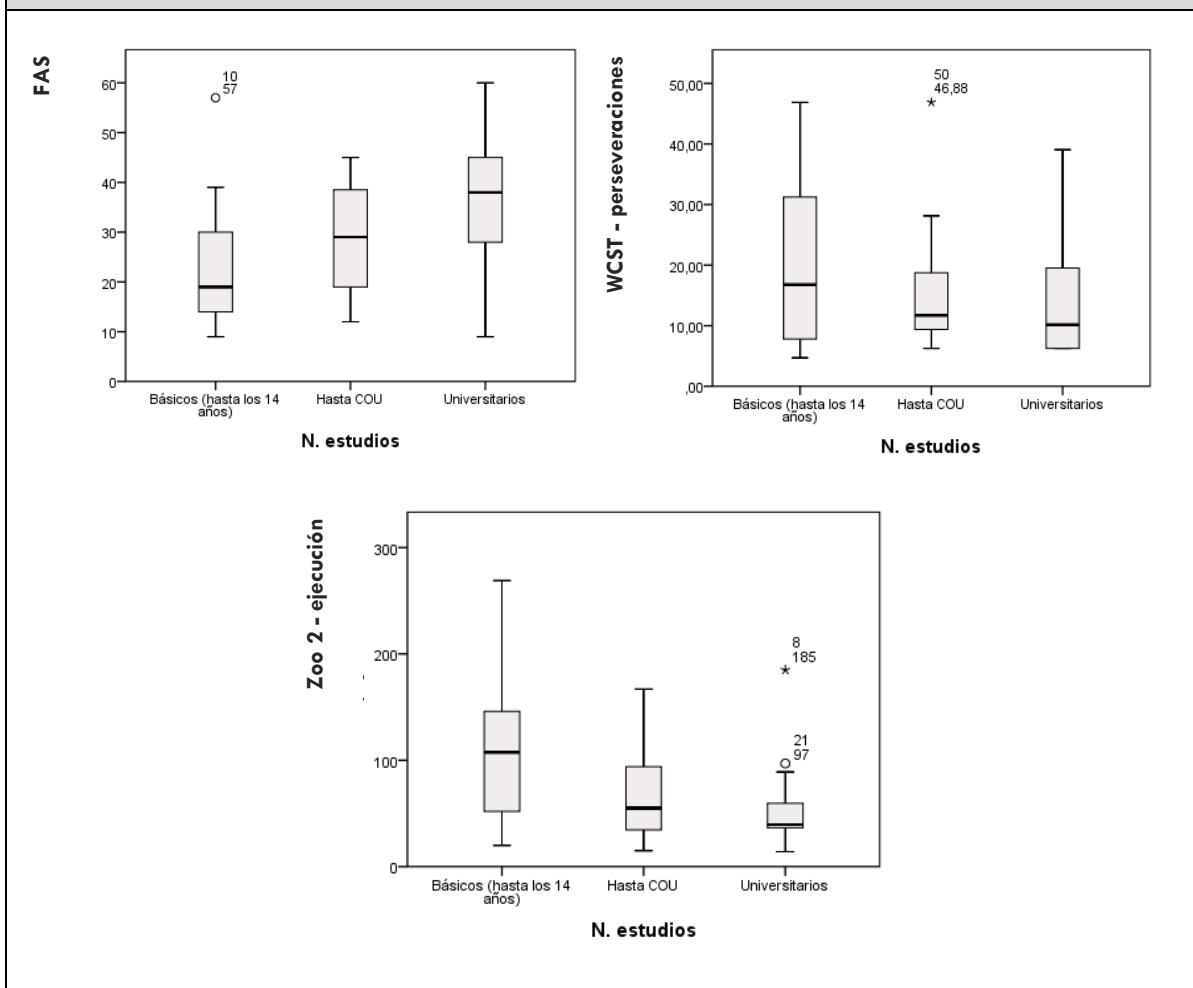
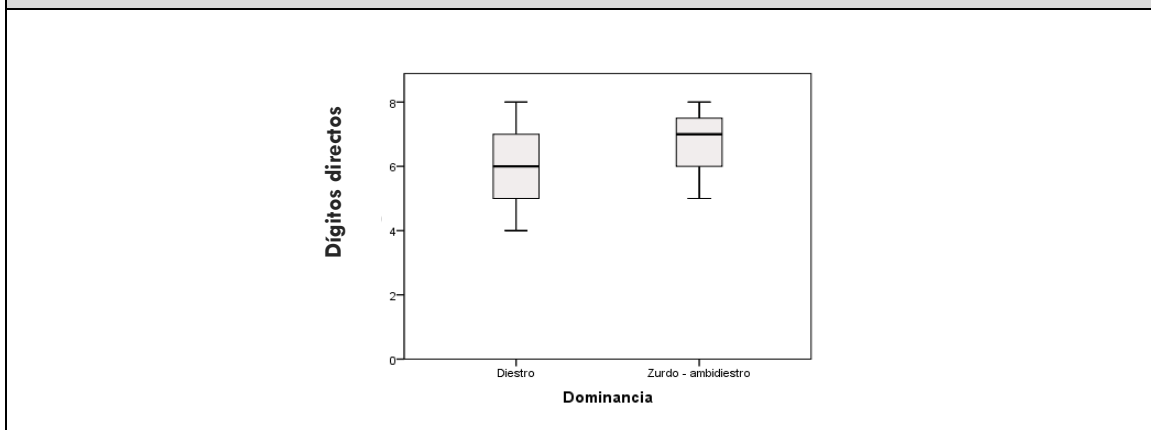


Gráfico 7 (cont.): Distribución de las VVDD con diferencias significativas en función de la co-v N. Ed.



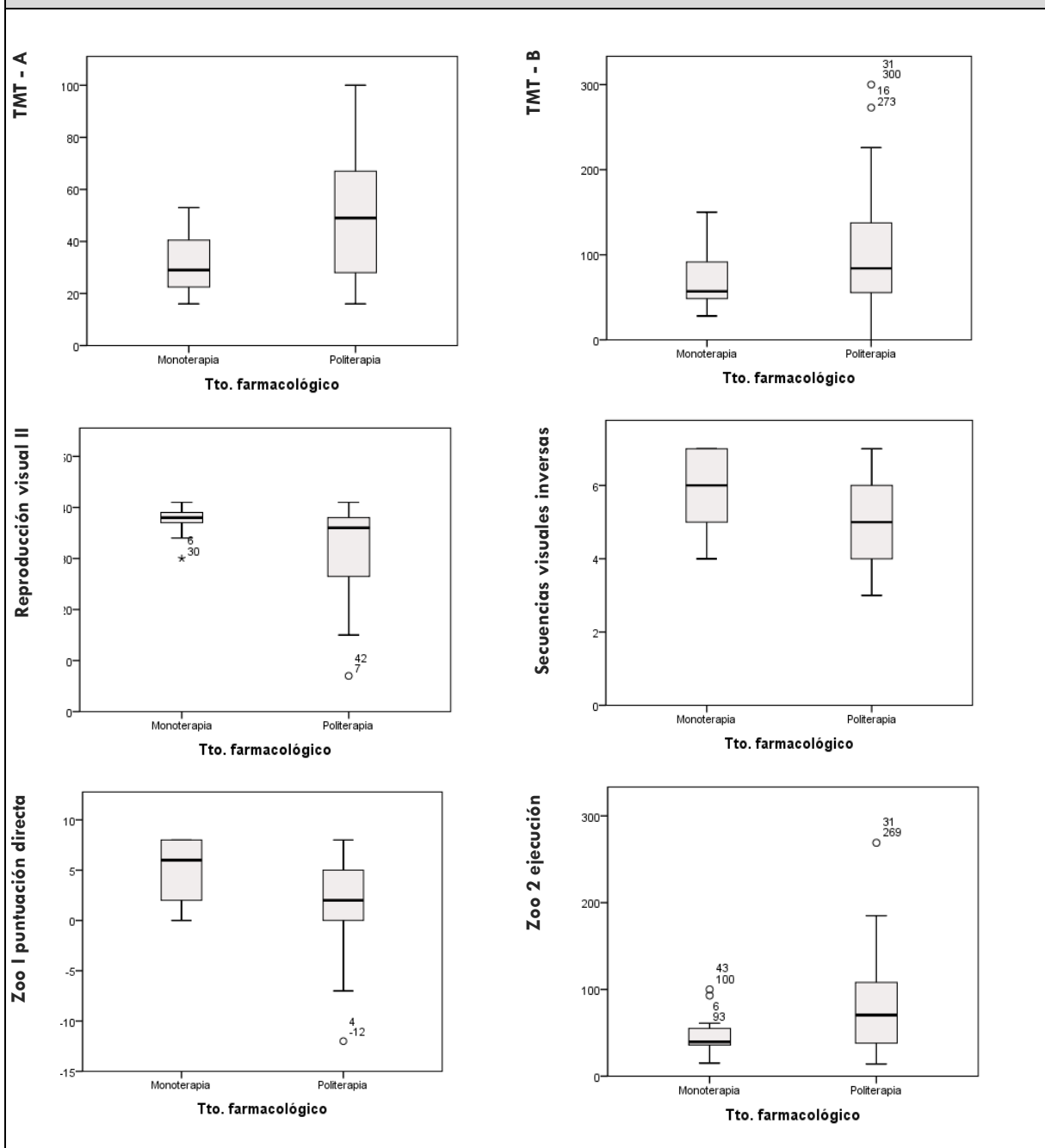
En la covariable *Dominancia* se observa un promedio estadísticamente inferior para los sujetos diestros en cuanto al recuerdo inmediato de la información verbal en la VD *Dígitos Directos* ($F = 4,3; p < 0,05$) frente al grupo formado zurdos y ambidiestros (ver Gráfico 8).

Gráfico 8: Distribución de la VD *Dígitos Directos* en función de la covariable *Dominancia* (F ANOVA significativo)



Por último, en cuanto a la covariable *Tratamiento farmacológico*, el Gráfico 9 muestra que los pacientes en politerapia rinden menos en tareas de velocidad de procesamiento (*TMT-A*: $F = 6,5$; $p < 0,05$), atención alternante (*TMT-B*: $F = 4,4$; $p < 0,05$), recuperación de información episódica visoespacial (*Reproducción Visual II*: $F = 5,3$; $p < 0,05$), memoria de trabajo visoespacial (*Secuencias inversas*: $F = 5,7$; $p < 0,05$), tareas de planificación (*Zoo 1 - puntuación directa*: $F = 6,0$; $p < 0,05$), a la vez que necesitan invertir más tiempo en la resolución de tareas de planificación estructuradas (*Zoo 2 - ejecución*: $F = 6,0$; $p < 0,05$).

Gráfico 9: Distribución de las VVDD con diferencias significativas en función de la co-v Tto. Farm.



DIFERENCIAS CON GRUPO DE CONTROL: FACTOR LOCALIZACIÓN (3 GRUPOS)

La Tabla 13 muestra el valor del estadístico de contraste (F) y el tamaño del efecto (*Eta cuadrado parcial* y total - $\eta^2_{PARCIAL}$ y η^2_{TOTAL}) para la comparación del grupo T, el grupo F y el grupo C a partir del modelo propuesto en [6]:

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_j + \lambda_1(\text{edad}) + \lambda_2(\text{sexo}) + \varepsilon_{ij} \quad [6 \text{ bis}]$$

Nuevamente, el estadístico de contraste F indica hasta qué punto los promedios difieren estadísticamente entre sí, con un nivel de significación determinado ($\alpha = 0,05$, $\alpha = 0,01$). Con el fin de simplificar la exposición de los resultados no se muestran los niveles críticos obtenidos (p), marcando en su lugar aquellos valores de F que han resultado ser significativos.

Cuando el valor de F resulta significativo para una determinada VD, rechazando la correspondiente H_0 , la Tabla 13 recoge el resultado de las comparaciones múltiples realizadas para identificar qué niveles del factor son los que efectivamente difieren estadísticamente. Se ha marcado sobre cada promedio identificado los resultados de dichas comparaciones.

Las distintas columnas de la Tabla 13 también recogen el valor del estadístico de contraste F y el tamaño del efecto para las covariables introducidas en el modelo (*Edad* y *Sexo*).

Los resultados obtenidos indican que existe efecto estadísticamente significativo (eliminando el efecto de las covariables) del factor *Localización* en las siguientes VVDD: *TMT-A* ($F = 3,8$; $p < 0,05$), *TMT-B* ($F = 4,23$ $p < 0,05$), *Memoria Lógica I* ($F = 8,6$; $p < 0,01$), *Memoria Lógica II* ($F = 5,7$; $p < 0,01$), *FAS* ($F = 13,6$; $p < 0,01$), *Fluidez semántica* ($F = 12,6$; $p < 0,01$), *Denominación* ($F = 6,1$; $p < 0,01$), *Denominación con claves fonéticas* ($F = 4,0$; $p < 0,05$), *Stroop - interferencia* ($F = 3,5$; $p < 0,05$), *Torre de Hanoi - perseveraciones* ($F = 5,2$; $p < 0,01$), *WCST - nivel conceptual* ($F = 3,8$; $p < 0,05$), y *WCST - perseveraciones* ($F = 3,5$; $p < 0,05$).

El tamaño del efecto del factor *Localización* es mayor en las variables *FAS* y *Fluidez semántica* ($\eta^2_{PARCIAL} = 0,244$ y $\eta^2_{PARCIAL} = 0,233$, respectivamente), lo que indica que es en estos subtest en donde las diferencias entre la población clínica (Temporal-Frontal) y la población normal son mayores estadísticamente.

Para las VVDD *TMT-A*, *TMT-B* y *WCST - perseveraciones* es el grupo F el que presenta un promedio estadísticamente superior al del grupo C y en la VD *Torre de Hanoi - perseveraciones*, respecto de los grupos C y T. Mientras que en la VD *wcstnc* el grupo F presenta un promedio estadísticamente inferior al del grupo C.

Para las VVDD *Denominación con claves fonéticas* y *Stroop - interferencia*, el grupo T muestra promedios estadísticamente superiores a los grupos C y F respectivamente.

En las VVDD *Memoria Lógica I*, *Memoria Lógica II*, *FAS*, *Fluidez semántica*, *Denominación* los grupos F y T muestran medias inferiores a la mostrada por el grupo C.

Todo ello indicaría que los pacientes con ELF necesitan invertir más tiempo para la resolución de tareas relacionadas con la velocidad de procesamiento, atención alternante y tareas de planificación, a la vez que muestran un mayor número de respuestas perseverativas en tareas de categorización y mayores dificultades en el control de respuestas automáticas.

Por otra parte los pacientes con ELT se benefician en mayor medida de las claves fonéticas para acceder a la denominación de las imágenes presentadas.

Por último, tanto los pacientes con ELF como los pacientes con ELT presentan un rendimiento deficitario en relación al grupo de participantes sanos, en tareas de memoria episódica verbal (en codificación y recuperación a largo plazo), de fluidez verbal fonológica y semántica y de denominación por confrontación visual. En estas VVDD evaluadas a partir de su significación estadística, existe una tendencia a obtener puntuaciones inferiores en el grupo T respecto al F, a excepción de *FAS*, en la que esa

relación se invierte. A nuestro juicio, la falta de significación estadística podría deberse en estos casos a las limitaciones comentadas en el apartado metodológico sobre el tamaño de la muestra; así, aunque no se pueda hablar de diferencias estadísticamente significativas, puede ser de interés recoger estas tendencias para investigaciones futuras y en relación con la investigación previa.

A nivel global, los modelos que explican una mayor cantidad de varianza (η^2_{TOTAL}), son los aplicados sobre las VVDD relacionadas con la codificación de información episódica verbal (*Memoria Lógica I*; $\eta^2_{TOTAL} = 0,221$), con la capacidad de fluidez fonológica (*FAS*; $\eta^2_{TOTAL} = 0,229$) y semántica (*Fluidez semántica*; $\eta^2_{TOTAL} = 0,261$) y con la denominación por confrontación visual (*Denominación*; $\eta^2_{TOTAL} = 0,231$). En estos modelos, las diferencias encontradas son estadísticamente mayores.

A nivel descriptivo, los resultados obtenidos en aquellas VVDD con significación estadística pueden observarse en el Gráfico 10.

Tabla 13: Resumen de los resultados obtenidos al aplicar modelo ANOVA de 1 factor con tres niveles (T, F, C) a las VVDD objeto de estudio

VVDD	Descriptivos (Niveles VI) ^(a)			FACTOR efectos fijos VI (LOCALIZACIÓN)		COVARIABLES (ANCOVA)				η^2_{TOTAL}
				F	$\eta^2_{PARCIAL}$	EDAD		SEXO		
	$\bar{X}_{TEMPORAL}$	$\bar{X}_{FRONTAL}$	$\bar{X}_{CONTROL}$			F	$\eta^2_{PARCIAL}$	F	$\eta^2_{PARCIAL}$	
TMT-A	38,8	44,1^C	30,4	(3,8)	,083	(5,0)	,056	1,5	,018	,106
TMT-B	85,3	98,7^C	60,4	(4,3)	,091	3,8	,043	0,4	,005	,093
Memoria Lógica I	25,8	26,9	33,1^{T,F}	((8,6))	,169	(4,1)	,046	1,0	,012	,221
Memoria Lógica II	22,4	24,0	29,5^{T,F}	((5,7))	,118	3,23	,037	0,2	,003	,148
Reproducción Visual I	35,8	37,9	39,1	2,0	,044	((8,1))	,087	3,2	,036	,176
Reproducción Visual II	33,2	35,6	38,0	2,3	,051	(4,0)	,045	1,5	,017	,112
Dígitos Directos	6,0	6,2	6,4	0,2	,005	0,4	,004	(4,8)	,053	,030
Dígitos Inversos	4,6	4,8	5,2	0,8	,018	((7,3))	,080	(4,9)	,054	,122
Secuencias directas	5,8	6,0	6,0	0,0	,000	2,4	,028	0,2	,003	,010
Secuencias inversas	5,4	5,6	6,0	1,1	,025	1,3	,016	1,7	,021	,036
FAS	32,7	32,1	47,2^{T,F}	((13,6))	,244	0,1	,001	0,2	,002	,229
Fluidez semántica	53,3	55,3	70,4^{T,F}	((12,6))	,233	3,5	,040	0,2	,002	,261
Denominación	50,5	52,3	57,0^{T,F}	((6,1))	,132	2,3	,028	(6,8)	,077	,231
Denominación con claves fonéticas	4,7^C	3,7	1,1	(4,0)	,106	0,0	,001	(4,1)	,058	,144
Stroop - interferencia	2,7^F	-0,7	2,6	(3,5)	,075	((11,0))	,115	1,3	,015	,111
Torre de Hanoi - movimientos	29,5	34,6	27,3	2,4	,060	(5,2)	,064	0,0	,001	,058
Torre de Hanoi - perseveraciones	150,4	232,5^{T,C}	115,0	((5,2))	,121	((7,3))	,088	0,0	,000	,130
WCST - nivel conceptual	64,2	64,5	78,1^F	(3,8)	,086	(5,1)	,059	2,1	,025	,141
WCST - perseveraciones	15,2	15,8^C	9,1	(3,5)	,078	1,4	,016	1,7	,020	,087
Zoo 1 - planificación	299,2	248,5	145,8	2,4	,057	(4,0)	,048	0,8	,009	,081
Zoo 1 - ejecución	98,9	130,0	139,6	0,4	,009	0,0	,000	0,8	,010	,028
Zoo 1 - puntuación directa	3,0	3,5	5,7	2,4	,058	((13,0))	,143	0,6	,007	,167
Zoo 2 - planificación	33,0	41,1	29,3	1,1	,027	1,9	,023	0,4	,005	,003
Zoo 2 - ejecución	69,3	65,8	50,0	0,8	,019	1,6	,019	0,6	,008	,011
Zoo 2 - puntuación directa	7,1	7,3	8,0	1,0	,027	1,6	,023	1,0	,015	,025

(a) Se han resaltado los promedios que han mostrado diferencias significativas en los contrastes a posteriori prueba *Scheffé* (negrita y cursiva). Tomando como referencia siempre el promedio más alto, los superíndices indican el nivel del factor Localización con el que se producen las diferencias estadísticamente significativas (T – Temporal, F – Frontal, C – grupo control).

() Nivel crítico (p) < 0,05; (()) Nivel crítico (p) < 0,01. $\eta^2_{PARCIAL}$ Y η^2_{TOTAL} : se han resaltado los tamaños de efecto $\geq 0,2$ (negrita y cursiva).

Gráfico 10: Distribución de las VVDD con diferencias significativas (3 niveles: T, F, C)

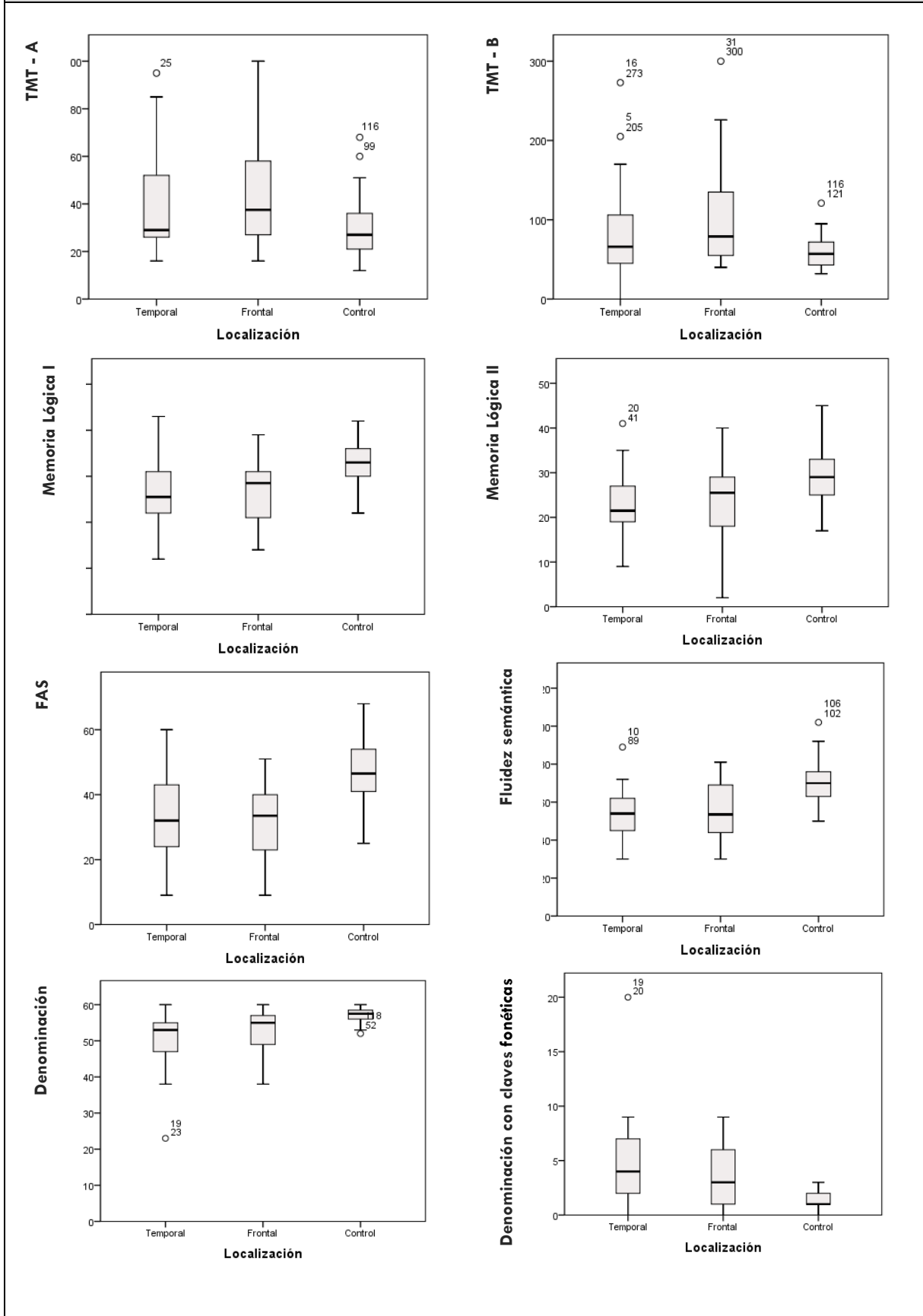
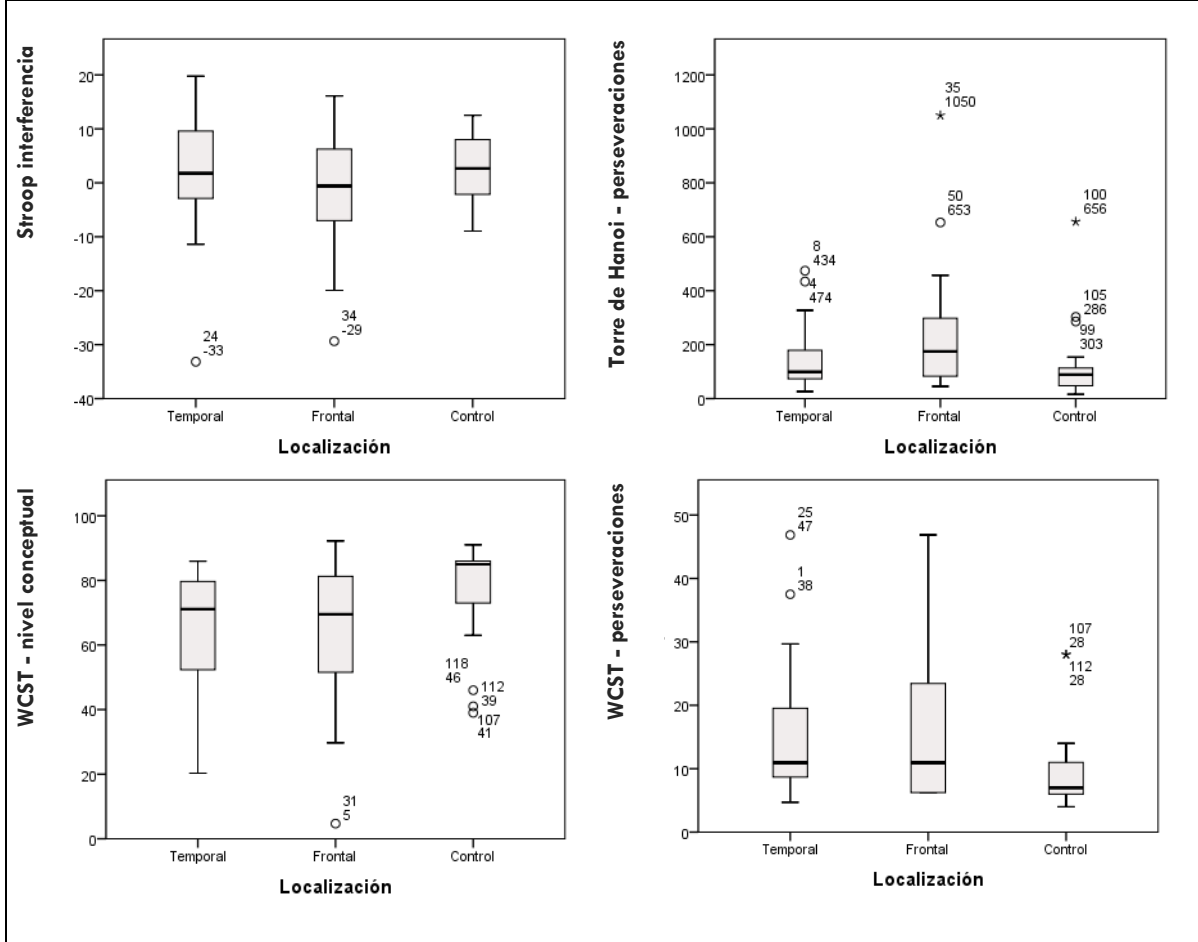


Gráfico 10 (cont.): Distribución de las VVDD con diferencias significativas (3 niveles: T, F, C)



En cuanto a las covariables *Edad* y *Sexo*, tal y como se comentaba más arriba, han sido incluidas como control estadístico de los presentes análisis. La covariable *Edad* muestra una relación estadísticamente significativa con algunas VVDD (ver Gráfico 11), indicando cómo a mayor edad de los pacientes, existe menor velocidad de procesamiento (*TMT-A*: $F = 5,0$; $p < 0,05$), un rendimiento inferior en tareas de codificación de información episódica tanto verbal (*Memoria Lógica I*: $F = 4,1$; $p < 0,05$) como visoespacial (*Reproducción Visual I*: $F = 8,1$; $p < 0,01$), así como para la recuperación a largo plazo de material visoespacial (*Reproducción Visual II*: $F = 4,0$; $p < 0,05$), mayores dificultades para el manejo mental de información verbal o memoria de trabajo (*Dígitos Inversos*: $F = 7,3$; $p < 0,01$), menor control inhibitorio (*Stroop - interferencia*: $F = 11,0$; $p < 0,01$), mayores problemas de planificación puestos de manifiesto por un aumento de los pasos para conseguir un fin (*Torre de Hanoi - movimientos*: $F = 5,2$; $p < 0,05$), la necesidad de invertir más tiempo en tareas de

planificación (*Torre de Hanoi - perseveraciones*: $F = 7,3$; $p < 0,01$; *Zoo 1 - planificación*: $F = 4,0$; $p < 0,05$), obteniendo sin embargo resultados inferiores (*Zoo 1 - puntuación directa*: $F = 13,0$; $p < 0,01$) y menor flexibilidad cognitiva (*WCST - nivel conceptual*: $F = 5,1$; $p < 0,05$).

Gráfico 11: Gráficos de dispersión entre la covariables *Edad* y las VVDD con significación estadística (con proyección de función de regresión)

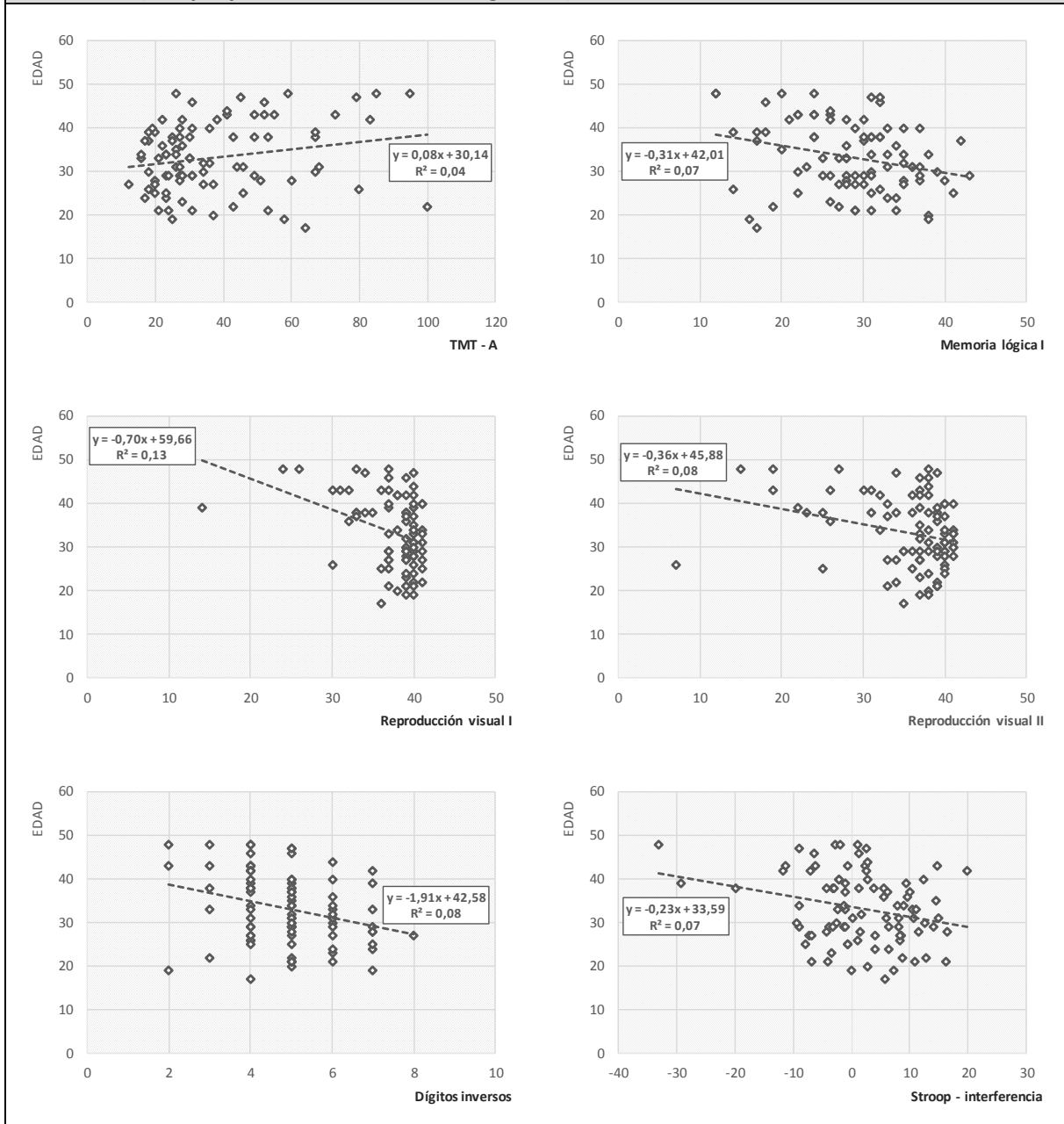
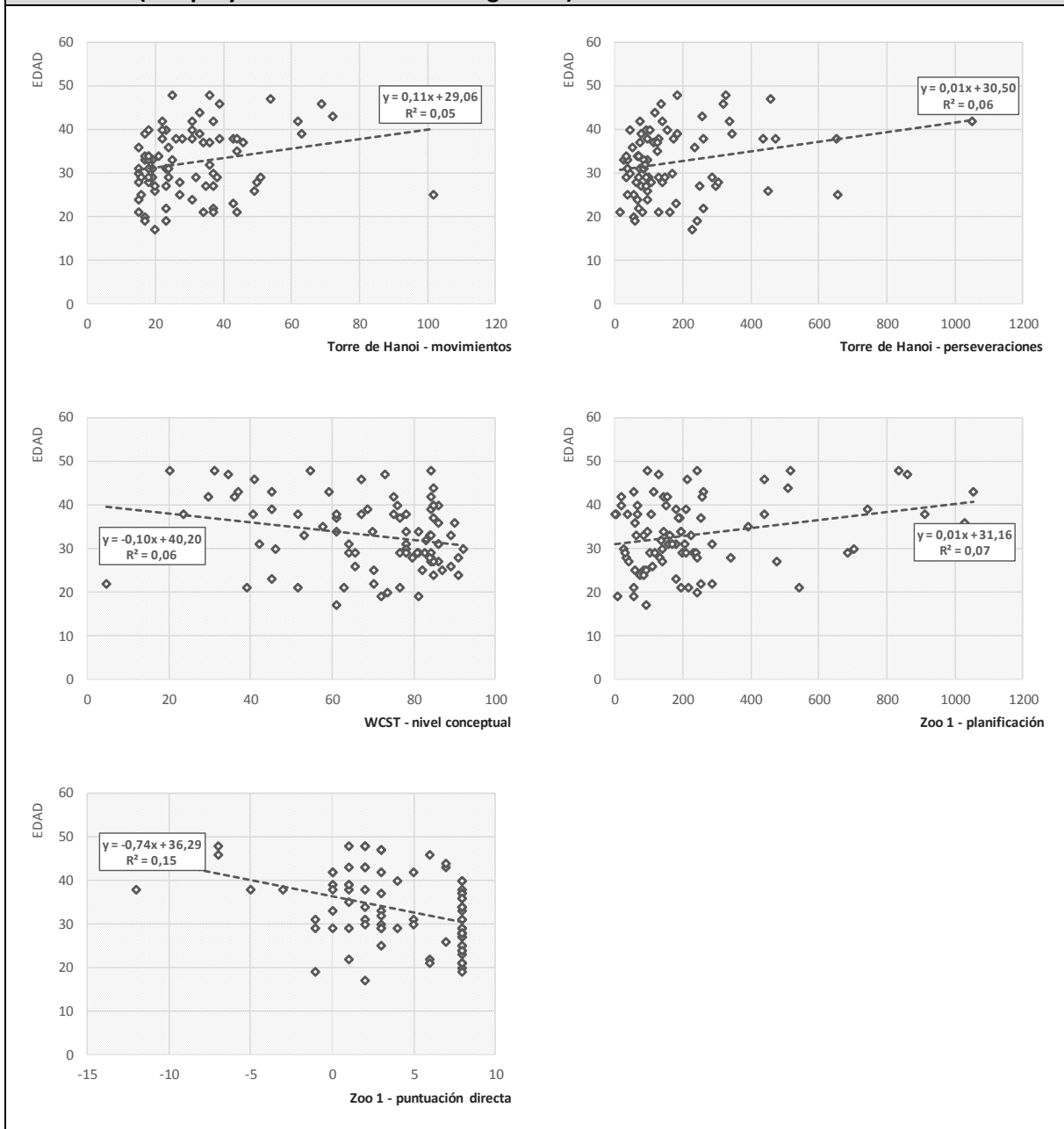
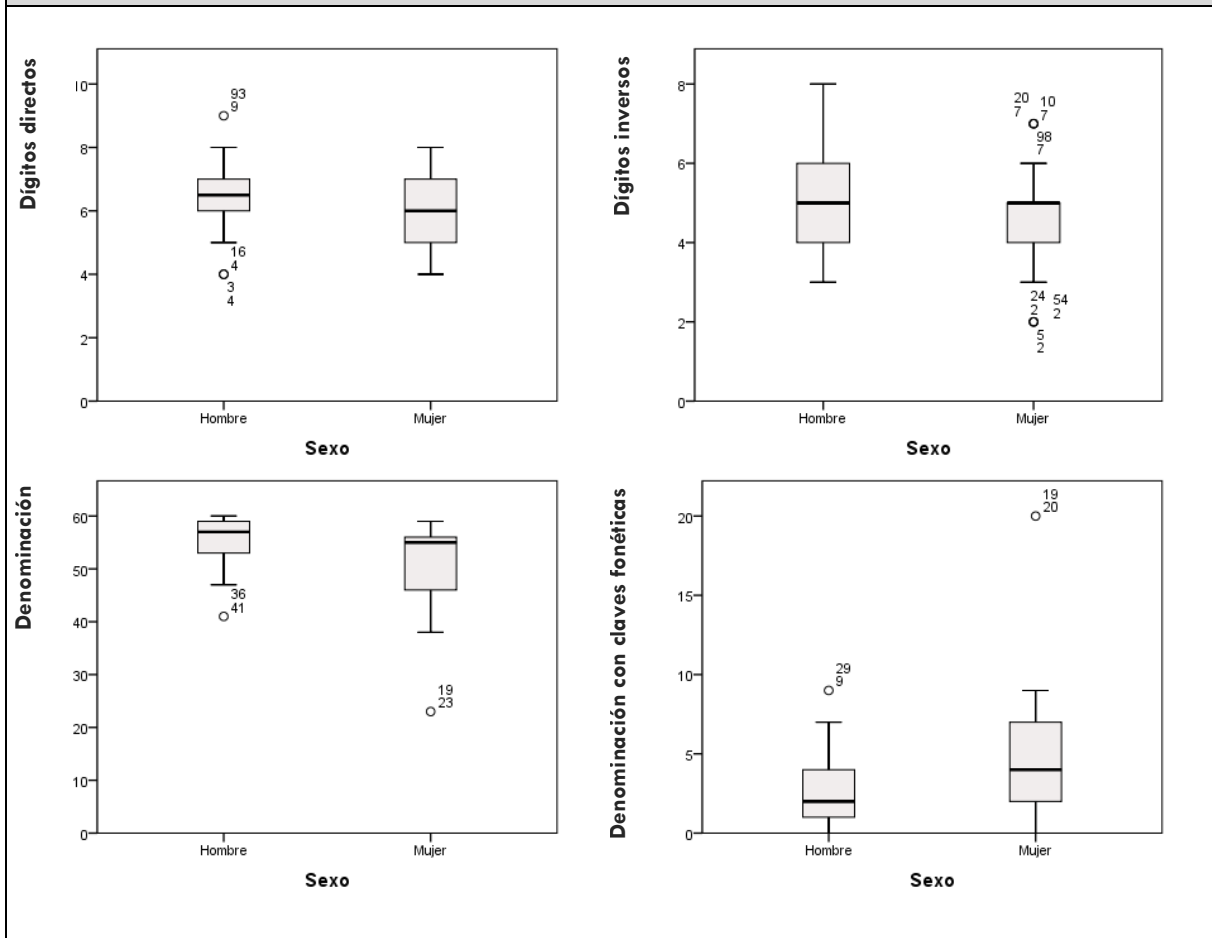


Gráfico 11 (cont.): Gráficos de dispersión entre la covariables *Edad* y las VVDD con significación estadística (con proyección de función de regresión)



Se han obtenido también algunos resultados estadísticamente significativos para la covariable *Sexo* (ver Gráfico 12): valores superiores para los varones en tareas de recuerdo inmediato verbal (*Dígitos Directos*: $F = 4,8$; $p < 0,05$), memoria de trabajo verbal (*Dígitos Inversos*: $F = 4,9$; $p < 0,05$) y denominación por confrontación visual (*Denominación*: $F = 6,8$; $p < 0,05$). Las diferencias en *Denominación con claves fonéticas* indican una mayor necesidad de claves fonéticas en el caso de las mujeres ($F = 4,1$; $p < 0,05$).

Gráfico 12: Distribución de las VVDD con diferencias significativas en función de la covariable Sexo



DIFERENCIAS CON GRUPO DE CONTROL: FACTORES LOCALIZACIÓN Y LATERALIDAD (5 GRUPOS)

En la Tabla 14 se muestran los resultados del análisis propuesto en [6], utilizando como VI la combinación entre *Localización* y *Lateralidad* y el grupo de control (5 grupos o niveles: *Temporal–Derecho*, *Temporal–Izquierdo*, *Frontal–Derecho*, *Frontal–Izquierdo* y *grupo control*).

Existe efecto estadísticamente significativo (eliminando el efecto de las covariables) en las siguientes VVDD: *Memoria Lógica I* ($F = 5,7; p < 0,01$), *Memoria Lógica II* ($F = 3,2; p < 0,05$), *FAS* ($F = 7,7; p < 0,01$), *Fluidez semántica* ($F = 7,2; p < 0,01$), *Denominación* ($F =$

5,5; $p < 0,01$), *Denominación con claves fonéticas* ($F = 3,7$; $p < 0,05$), *WCST - nivel conceptual* ($F = 2,7$; $p < 0,05$), y *WCST - perseveraciones* ($F = 3,0$; $p < 0,05$).

Para la VVDD *Memoria Lógica I* son los grupos TI y FI quienes muestran promedios estadísticamente inferiores al obtenido por el grupo C, lo que indicaría la importancia sobre esta variable de la *lateralidad* en el hemisferio izquierdo y no tanto de la *localización* (F, T). De este modo, son los pacientes con alteración en el hemisferio izquierdo quienes rinden menos en tareas de codificación de información episódica verbal.

En cuanto a la siguiente VVDD, *Memoria Lógica II*, es exclusivamente el grupo TI quien muestra un promedio estadísticamente inferior al grupo C. En comparación con la Tabla 13, al incluir en este análisis la *lateralidad*, la significación de los pacientes frontales desaparece, mostrando cómo son los pacientes con ELT mesial y en concreto aquellos con lesiones izquierdas, los que muestran un rendimiento deficitario en tareas de recuperación a largo plazo de información episódica verbal.

Para las VVDD *FAS* y *Fluidez semántica*, tal y como sucedía en la Tabla 13, de nuevo todos los grupos (TD, TI, FD, FI) muestran promedios estadísticamente inferiores al grupo C, lo que indicaría que tanto la capacidad de fluidez fonológica como semántica se encuentran alteradas en todos ellos sin llegar a mostrar diferencias entre sí. No obstante, de modo descriptivo, parece que existe una tendencia en el grupo FI a mostrar un rendimiento más bajo en tareas de evocación de palabras mediante claves fonológicas, mientras que ante claves semánticas, serían los pacientes con alteraciones en el hemisferio izquierdo, independientemente de la localización, quienes mostrarían una ejecución inferior. Esto se encuentra en las mismas claves sobre la falta de significación estadística comentadas en relación a la limitación del tamaño muestral.

En la VD *Denominación* es el grupo TI el que muestra un promedio estadísticamente inferior tanto en relación al grupo TD como al grupo C, lo que indica que son los pacientes con ELT mesial izquierda quienes rinden menos en tareas de denominación por confrontación visual; aquí se produce una diferenciación respecto a los controles

sanos y por otra parte de lateralidad, indicando afectación específica en el hemisferio izquierdo, mientras que desaparecen las diferencias en relación a los pacientes frontales que sí se mostraban en la Tabla 13.

Para la VD *Denominación con claves fonéticas* es el grupo TI quien muestra un promedio estadísticamente superior al grupo C, ya que son los que necesitan de claves fonéticas de forma diferenciada para poder acceder a la denominación de las imágenes.

Para la VD *WCST - nivel conceptual* el grupo TD muestra un promedio estadísticamente inferior al grupo C, lo que indicaría mayores dificultades de categorización y flexibilidad cognitiva para este grupo de pacientes. Estos resultados no se corresponden con los encontrados en la Tabla 13, en la que era el grupo F el que se diferenciaba del control.

En la VD *WCST - perseveraciones* es el grupo FI quien muestra un promedio estadísticamente superior al grupo C, lo que al compararlo con los resultados de la Tabla 13, indicaría cómo al introducir la *lateralidad* en este análisis, hace más específica aún la diferencia; de modo que son los pacientes con ELF y más concretamente aquellos con lesiones en el hemisferio izquierdo quienes cometen un mayor número de respuestas perseverativas.

En cuanto al tamaño del efecto del factor *Localización-Lateralidad*, éste es mayor en las variables *Memoria Lógica I* ($\eta^2_{PARCIAL} = 0,214$), *FAS* ($\eta^2_{PARCIAL} = 0,274$), *Fluidez semántica* ($\eta^2_{PARCIAL} = 0,261$) y *Denominación* ($\eta^2_{PARCIAL} = 0,217$), indicando de nuevo que estos subtest relacionados con la capacidad de codificación verbal, fluidez fonológica y semántica y denominación, son los que mejor discriminan de entre todas las pruebas aplicadas, entre la población clínica y la normal.

Todos estos resultados pueden observarse a nivel descriptivo en el Gráfico 13.

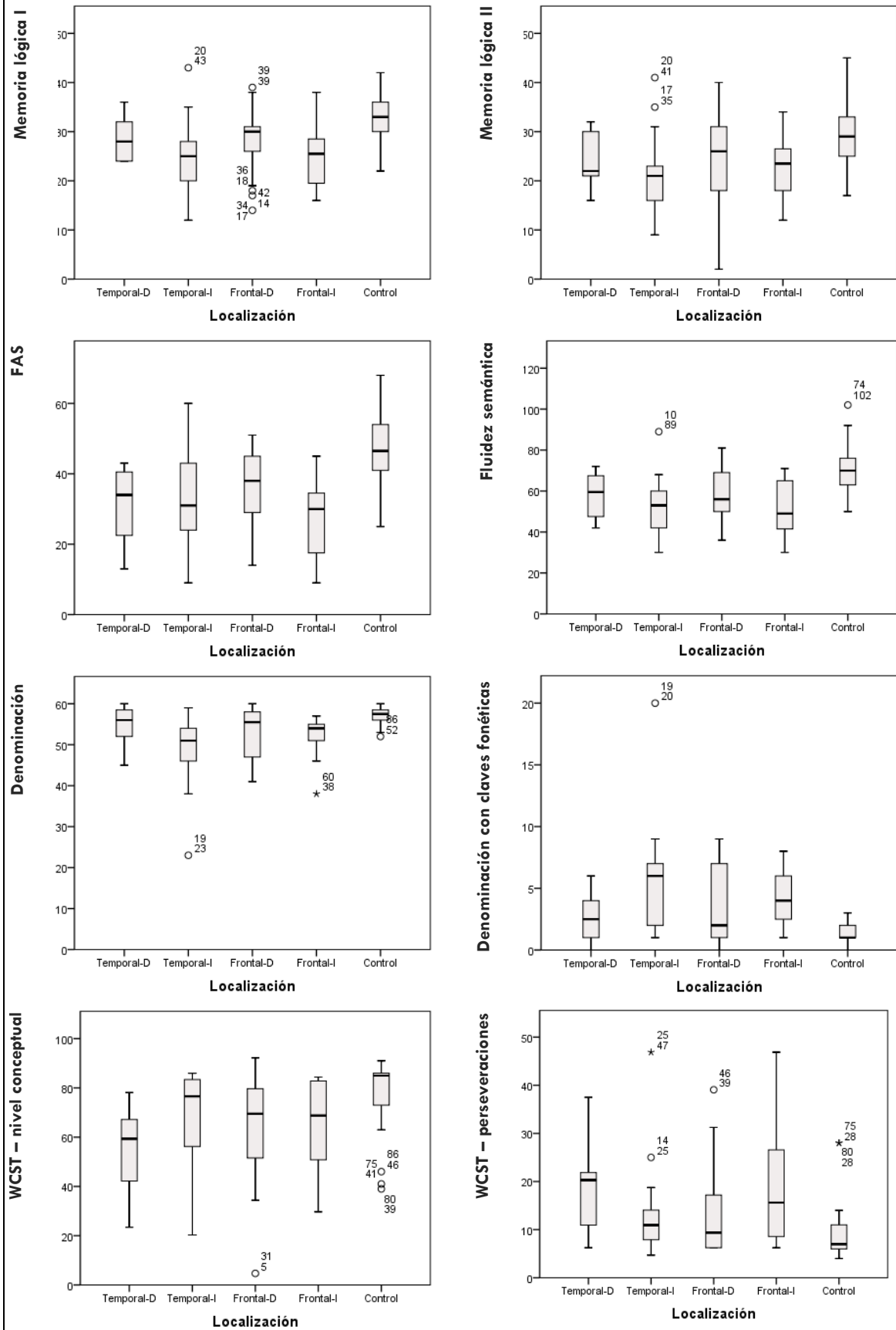
Tabla 14: Resumen de los resultados obtenidos al aplicar modelo ANOVA de 1 factor con cinco niveles (TD, TI, FD, FI, C) a las VVDD objeto de estudio

VVDD	Descriptivos (Niveles VI) ^(a)					FACTOR efectos fijos VI (LOCALIZACIÓN- LATERALIDAD)		COVARIABLES (ANCOVA)				η^2_{TOTAL}
						F	$\eta^2_{PARCIAL}$	EDAD		SEXO		
	\bar{X}_{T-D}	\bar{X}_{T-I}	\bar{X}_{F-D}	\bar{X}_{F-I}	$\bar{X}_{CONTROL}$			F	$\eta^2_{PARCIAL}$	F	$\eta^2_{PARCIAL}$	
TMT-A	43,4	36,9	42,3	46,7	30,4	2,1	,092	(4,9)	,056	1,2	,015	,094
TMT-B	102,0	78,2	96,5	101,9	60,4	2,5	,106	3,7	,043	0,3	,004	,086
Memoria Lógica I	28,8	24,5	28,1	25,1	33,1^{TI, FI}	((5,7))	,214	(4,2)	,048	1,1	,013	,246
Memoria Lógica II	24,7	21,5	24,6	23,0	29,5^{TI}	(3,2)	,134	3,2	,037	0,2	,003	,144
Reproducción Visual I	36,1	35,6	37,9	38,0	39,1	1,0	,047	((7,9))	,087	3,3	,039	,159
Reproducción Visual II	31,4	33,9	35,4	35,8	38,0	1,4	,063	(4,0)	,046	1,3	,016	,102
Dígitos Directos	5,7	6,1	6,3	6,2	6,4	0,3	,013	0,4	,005	(4,4)	,050	,015
Dígitos Inversos	3,9	5,0	4,9	4,6	5,2	1,7	,076	((7,6))	,084	(4,1)	,047	,154
Secuencias directas	5,3	6,0	6,2	5,7	6,0	1,0	,048	2,4	,028	0,1	,001	,015
Secuencias inversas	4,9	5,6	5,4	5,8	6,0	1,4	,066	1,4	,017	1,6	,020	,054
FAS	31,3	33,3	35,3	27,2	47,2^{Todos}	((7,7))	,274	0,1	,001	0,0	,000	,241
Fluidez semántica	57,9	51,6	57,9	51,4	70,4^{Todos}	((7,2))	,261	3,3	,039	0,2	,002	,271
Denominación	54,8^{TI}	48,9	52,6	52,0	57,0^{TI}	((5,5))	,217	2,3	,028	((9,2))	,104	,290
Denominación con claves fonéticas	2,6	5,5^C	3,4	4,1	1,1	((3,7))	,187	0,0	,000	(5,6)	,080	,197
Stroop - interferencia	3,5	2,4	0,1	-1,9	2,6	1,8	,080	((10,7))	,115	1,2	,014	,093
Torre de Hanoi – mov.	35,3	26,9	36,7	31,5	27,3	1,8	,091	(5,2)	,067	0,1	,001	,064
Torre de Hanoi – persev.	227,0	116,9	233,9	230,4	115,0	2,5	,152	((7,3))	,091	0,2	,002	,138
WCST - nivel conceptual	54,6	68,7	64,4	64,7	78,1^{TD}	(2,7)	,121	(5,0)	,059	1,7	,020	,153
WCST - perseveraciones	19,4	13,2	13,5	19,1^C	9,1	(3,0)	,130	1,3	,016	1,0	,012	,116
Zoo 1 - planificación	272,9	311,1	311,8	153,4	145,8	2,1	,098	(4,2)	,051	0,4	,005	,098
Zoo 1 - ejecución	144,2	78,6	81,3	203,0	139,6	1,6	,076	0,0	,000	1,5	,018	,017
Zoo 1 - puntuación directa	1,9	3,6	3,7	3,2	5,7	1,4	,071	((12,8))	,144	0,4	,005	,157
Zoo 2 - planificación	31,7	33,6	41,1	41,0	29,3	0,5	,027	1,8	,023	0,4	,005	,029
Zoo 2 - ejecución	90,1	59,9	67,1	64,0	50,0	1,1	,052	1,5	,020	0,5	,006	,019
Zoo 2 - puntuación directa	7,3	7,0	6,9	7,9	8,0	1,5	,084	1,8	,026	1,7	,024	,054

^(a) Se han resaltado los promedios que han mostrado diferencias significativas en los contrastes a posteriori prueba Scheffé (negrita y cursiva). Tomando como referencia siempre el promedio más alto, los superíndices indican el nivel del factor Localización con el que se producen las diferencias estadísticamente significativas (TD – Temporal derecho, TI – Temporal izquierdo, FD – Frontal derecho, FI – Frontal izquierdo, C – grupo control).

() Nivel crítico (p) < 0,05; (()) Nivel crítico (p) < 0,01. $\eta^2_{PARCIAL}$ y η^2_{TOTAL} : se han resaltado los tamaños de efecto $\geq 0,2$ (negrita y cursiva).

Gráfico 13: Distribución de las VVDD con diferencias significativas (5 niveles: TD, TI, FD, FI, C)



El efecto de las covariables *Edad* y *Sexo* coincide en las mismas VVDD mostradas en la Tabla 13, por lo que no se considera necesaria su reinterpretación. A nivel descriptivo pueden utilizarse de nuevo los Gráficos 11 y 12.

Igualmente sucede respecto al tamaño del efecto total (η^2_{TOTAL} ; eta cuadrado total), siendo en este análisis las mismas VVDD que en la Tabla 13 (*Memoria Lógica I*, *FAS*, *Fluidez semántica* y *Denominación*), las que mejor diferencian entre la población clínica y la normal.

DISCUSIÓN

Existe un amplio consenso acerca de la existencia de alteraciones cognitivas en pacientes epilépticos, así como de factores que contribuyen a su exacerbamiento, como puede ser la larga duración de la enfermedad, la frecuencia de las crisis o el tratamiento farmacológico entre otros. Las revisiones realizadas en este sentido confirman la noción de que se produce un deterioro cognitivo ligado a las crisis epilépticas (125), más obvio en estudios transversales que en estudios longitudinales, donde el deterioro se liga a las crisis generalizadas tónico-clónicas pero no a las crisis parciales (126).

Algunos autores aluden incluso a la posibilidad de que estas alteraciones estén en algunos casos ya presentes antes del desarrollo de la enfermedad, como ocurre con las personas que comienzan a presentar crisis epilépticas en edad avanzada; por ello recomiendan realizar valoraciones neuropsicológicas tan pronto como se establezca el diagnóstico y preferiblemente antes de iniciar el tratamiento farmacológico correspondiente, con el fin de delimitar la influencia de cada factor aludido, sobre la cognición, a la vez que proporcionar una guía de intervención más adecuada (127).

A pesar de los numerosos estudios realizados, no parece sin embargo existir tan clara aceptación en cuanto a los resultados tras los que se pretende establecer una localización anatómica precisa de dichos déficit.

En el presente estudio se observa igualmente la existencia de alteraciones cognitivas en pacientes epilépticos, en concreto en pacientes con ELF y ELTM, con lesiones detectadas mediante RM, aunque son escasas las pruebas que permiten diferenciarlos claramente, mostrando muchas de ellas cómo ambos grupos presentan dificultades. Parece que depende del tipo de diseño o comparaciones que se utilicen, para que se observen unas u otras capacidades afectadas; a esto podría deberse gran parte de la heterogeneidad de resultados mostrada por los diferentes estudios que muestra la literatura. Así por ejemplo, algunos autores comparan exclusivamente los grupos clínicos (frontal – temporal), otros sólo buscan diferenciar a un grupo respecto de un

control (temporal – control), mezclan diferentes etiologías o diferentes zonas dentro de un mismo lóbulo, se basan en la comparativa de un solo test, etc. Nuestro estudio, con la comparación entre los grupos clínicos incluyendo covariables relevantes de la enfermedad, la inclusión posterior de un grupo control y finalmente la adición del factor *Lateralidad*, posibilita profundizar hacia dónde se producen las diferencias significativas.

Como se mencionaba en el apartado “Resultados”, cuando se comparan los grupos frontal y temporal entre sí, sólo 4 de las 25 variables estudiadas resultan estadísticamente significativas, poniendo de manifiesto cómo son algunas de las pruebas normalmente asociadas a la disfunción ejecutiva las que mejor discriminan entre ambos grupos. En concreto indican que los pacientes con ELF muestran una velocidad de procesamiento más enlentecida, la necesidad de invertir más tiempo para la resolución de tareas de planificación dependientes de la memoria de trabajo a la vez que realizan más movimientos, así como mayores dificultades para el control de respuestas automáticas. Así, es importante destacar que cuando se hacen las comparaciones directas entre los dos grupos de pacientes no existen diferencias en las tareas de memoria declarativa entre ellos. Es decir que tanto los pacientes con ELTM y con ELF presentan dificultades similares para realizar estas tareas indicando que ambas estructuras cerebrales están involucradas en el mismo circuito de memoria declarativa. Además el hecho de que sólo algunas de las pruebas de funciones ejecutivas muestren diferencias entre grupos sería indicativo de que algunas de las funciones ejecutivas también comparten un circuito más amplio que el que previamente se le había atribuido restringido a las regiones prefrontales.

Cuando dejando a un lado la localización de la lesión se atiende a su lateralidad, dos variables resultan significativas, la relacionada con la capacidad de memoria operativa verbal y el tiempo invertido en la ejecución de tareas de planificación que dependen de la organización de la información, indicando un rendimiento inferior para los pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo, afectando la segunda de ellas de forma exclusiva a los pacientes frontales.

Asimismo, son los pacientes diestros quienes muestran un rendimiento inferior en tareas de recuerdo inmediato verbal; lo que nos llevaría a relacionar estos resultados con daños en el hemisferio izquierdo dado que tanto la dominancia manual derecha como el uso del material verbal se asocian predominantemente con el lenguaje y el hemisferio izquierdo (128).

Parece existir consenso acerca de la disociabilidad de los procesos de memoria a corto plazo (MCP) y memoria a largo plazo (MLP), de forma que la MCP se asociaría a circuitos corticales que involucran estructuras frontales, mientras que la asociación más habitual respecto a tareas de MLP se produce con circuitos que involucran al lóbulo temporal medial (106).

En nuestro estudio y en cuanto a la MCP, como acabamos de comentar, sólo aparecen diferencias en cuanto a la lateralidad, encontrando mayor afectación en los pacientes con lesiones izquierdas, cuando además se incluye en el análisis factores relativos a la enfermedad. La epilepsia del lóbulo temporal medial sí aparece ligada a la MLP, especialmente en la fase de recuperación de la información y exclusivamente para el material verbal, no el visoespacial; estos resultados aparecen cuando no se tienen en cuenta las covariables en los análisis.

En cuanto a las covariables incluidas en el estudio, esto es, edad, sexo, edad de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución, tratamiento farmacológico y nivel educativo, son las dos últimas las que parecen arrojar la mayor cantidad de información. Así, los resultados muestran cómo existe un rendimiento diferencial entre los pacientes en monoterapia y aquellos que se encuentran en politerapia, de modo que el mayor consumo de fármacos afecta negativamente sobre aspectos relacionados con la atención (velocidad de procesamiento de la información y capacidad para cambiar el foco de atención entre distintos tipos de estímulos o de atención alternante), mnésicos (recuperación a largo plazo de información episódica visoespacial y memoria de trabajo visoespacial) y de planificación (eficacia al resolver tareas de planificación que requieren de organización y tiempo invertido en la ejecución de tareas de planificación que sólo requieren el seguimiento de forma ordenada de las instrucciones proporcionadas). El nivel educativo, por su parte se relaciona también con aspectos atencionales (velocidad de procesamiento y atención alternante), de memoria

(memoria episódica verbal y visoespacial en las fases de codificación y recuperación de información así como recuerdo inmediato y memoria de trabajo verbal) y de funciones ejecutivas (fluidez fonológica, cantidad de respuestas perseverativas y tiempo invertido en tareas de planificación estructuradas); muestra cómo los rendimientos en tareas que dependen de estas capacidades son inferiores en los pacientes con niveles educativos más bajos.

Las diferencias encontradas respecto al nivel educativo son estadísticamente mayores en cuanto a la codificación de información episódica tanto verbal como visoespacial y a la recuperación a largo plazo de la información verbal; mientras que al atender a la edad de los pacientes, las mayores diferencias aparecen en el tiempo necesario para planificar tareas.

El tamaño del efecto total es superior en las variables relacionadas con la velocidad de procesamiento, la capacidad de memoria episódica verbal y visoespacial tanto en las fases de codificación como de recuperación posterior, la memoria de trabajo verbal, el número de movimientos necesarios para completar tareas de planificación relacionadas con la memoria de trabajo, la capacidad de categorización y el tiempo invertido en tareas de planificación en las que en las instrucciones se ofrece la forma de resolver.

Hasta este punto del análisis, podemos ver si un grupo presenta más o menos dificultades en relación al otro, pero no si ambos tipos de pacientes muestran dificultades para una misma capacidad en concreto, aunque sea en diferentes grados. Es en el segundo análisis en el que al introducir en la comparación entre pacientes con ELF y ELTM a un grupo de participantes sanos, podemos entender este aspecto. No obstante, es necesario tener en cuenta que en este análisis se eliminan gran parte de las covariables relativas a aspectos importantes de la enfermedad y que pudieran dar cuenta del funcionamiento cognitivo de los pacientes objeto de estudio; como se explicó en el apartado anterior, el motivo de su ausencia radica en que dichas covariables no son compartidas por todos los grupos, en concreto por el grupo control,

por lo que no es posible una comparación. Esto nos lleva de nuevo a la idea de que un tipo de diseño u otro nos llevará a diferentes conclusiones, por lo que no es de extrañar que la comparativa entre diferentes estudios resulte más compleja aún al aumentar el número de fuentes de variabilidad.

En este caso, al comparar los datos de los pacientes con ELTM, ELF y grupo control, únicamente dos variables resultan significativas entre frontales y temporales; son por una parte, la que alude a la capacidad de control inhibitorio, siendo inferior estadísticamente para los frontales y por otra parte, la relacionada con el tiempo de ejecución en tareas de planificación que dependen en mayor medida de la memoria operativa. Ambos datos aparecían ya en el análisis anterior e indicaban la mayor sensibilidad de estas pruebas ejecutivas para discriminar entre los grupos. De este modo, los resultados no pueden atribuirse a otros factores relacionados con la enfermedad. Sí podemos decir por tanto que las diferencias se deben exclusivamente a la *Localización* de la lesión, al hecho de presentar ELF o ELTM.

En el resto de variables, lo que se observan son diferencias de todos o alguno de los dos grupos frontal o temporal, en relación con el grupo control. Así, los pacientes con ELF en comparación con los controles sanos muestran menos velocidad de procesamiento, mayores dificultades de atención alternante, mayores problemas de categorización y un número superior de respuestas perseverativas, siendo de nuevo capacidades y pruebas relacionadas con alteraciones frontales. Los pacientes con ELTM se benefician en mayor medida que el grupo control de las claves fonéticas para acceder a las palabras en tareas de denominación; el grupo control no llega a necesitar estas claves dado que accede de forma espontánea a las palabras. Y por último encontramos variables en las que tanto frontales como temporales se diferencian de los controles, mostrando un rendimiento inferior. En este punto es en el que como comentábamos en el apartado de Resultados, podríamos apuntar ciertas tendencias con cautela dado que no existe una significación estadística. Así, parece que los pacientes temporales muestran rendimientos inferiores en tareas de memoria episódica con información verbal (en codificación y recuperación), de fluidez semántica y de denominación por confrontación visual, si bien esto sólo podríamos aseverarlo tras reproducir los análisis con muestras mayores. Lo mismo cabría comentar en

relación con la capacidad de fluidez fonológica, ante la que parece que el grupo frontal podría mostrar una tendencia a presentar mayores dificultades. De cualquier modo, al diferenciarse de los controles, sí podemos decir que tanto los pacientes frontales como los temporales, manifiestan alteraciones en estas capacidades. Esto evidencia que también en las tareas ejecutivas existen circuitos comunes necesarios para la realización de estas tareas que involucran regiones temporales y frontales.

Cuando se atiende al factor *Localización*, las mayores diferencias entre la población clínica (frontal-temporal) y la población normal, en este segundo análisis, las proporcionan los subtest relacionados con la fluidez verbal, tanto fonológica como semántica. Mientras que al analizarlo de forma global, incluyendo los factores *Localización*, *Edad* y *Sexo*, las mayores fuentes de variabilidad aparecen en cuanto a la capacidad de codificación episódica verbal, de nuevo la fluidez verbal, fonológica y semántica, así como la denominación por confrontación visual.

Por otra parte un aumento de la *Edad*, indica en estos grupos, rendimientos inferiores en velocidad de procesamiento, invirtiendo además tiempos mayores en tareas de planificación a la vez que resultan menos eficaces, mayores dificultades de codificación de información episódica tanto verbal como visoespacial, con peores resultados al recuperar datos visoespaciales y para el manejo mental de información verbal, con menor capacidad de control inhibitorio y de categorización.

Por último, respecto al *Sexo* de los participantes, los varones muestran valores superiores a las mujeres para el recuerdo inmediato y manejo mental de información verbal y la capacidad de denominación.

En un tercer análisis se ha pretendido profundizar en las diferencias entre pacientes con ELF y ELTM respecto al grupo control, añadiendo en esta ocasión el factor *Lateralidad*, con el fin de observar si algunas de las diferencias encontradas hasta el momento, se hacían más específicas hacia lesiones en el hemisferio izquierdo o derecho. Como ya sucedía anteriormente con casi todas las variables, no aparecen

ahora diferencias claras entre los pacientes con ELF y ELTM, sino que éstas se muestran en relación con el grupo de sujetos sanos.

Podemos observar cómo no sólo son los pacientes frontales quienes muestran un mayor número de respuestas perseverativas, sino que ese dato ya visto en el análisis anterior, parece especificarse ahora hacia los pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo. Del mismo modo, mientras que ya veíamos cómo los pacientes con ELTM necesitaban un mayor número de claves fonéticas para acceder a la denominación de las palabras, en este nuevo análisis, esa diferenciación entre los grupos, se inclina hacia los pacientes con ELT izquierda.

En cuanto a la capacidad de memoria episódica verbal en su fase de codificación, mientras que en el análisis anterior, los pacientes temporales y frontales se diferenciaban en igual medida de los controles, ahora son los pacientes con ELTM y ELF ambos del hemisferio izquierdo, los que muestran las mayores diferencias, por lo que deducimos que no es tanto la localización de la lesión, sino su lateralidad, en ausencia de otras variables relacionadas con la enfermedad, la que explica el bajo rendimiento en esta prueba. Esto evidenciaría aún más la existencia de un circuito fronto-temporal izquierdo de memoria episódica para material verbal.

Cuando nos centramos en la fase de recuperación a largo plazo de esa misma información, en este análisis observamos un rendimiento inferior para los pacientes con ELTM izquierda, cuando antes eran los pacientes con ELTM y ELF por igual quienes se diferenciaban del grupo control, aunque apuntásemos hacia una tendencia no significativa para el grupo temporal.

Igualmente sucede en relación con la capacidad de denominación, con la que no parecía haber diferencias entre los grupos frontal y temporal aunque sí respecto al control y en este nuevo análisis de cinco grupos, las diferencias se inclinan hacia los pacientes con ELTM izquierda, quienes muestran un rendimiento inferior tanto en comparación con los pacientes con ELTM derecha como con los controles.

En las tareas de fluidez verbal, al igual que en el análisis de tres grupos, todos, ya sean frontales o temporales, con lesión en el hemisferio izquierdo o derecho, se diferencian respecto del control pero no entre sí. De nuevo podemos observar una tendencia de los pacientes con ELF izquierda a ejecutar peor tareas de fluidez fonológica, mientras que en cuanto a la fluidez semántica, no sería tanto una cuestión de localización lo que diferencia a los grupos, como de lateralidad, siendo los pacientes con lesiones izquierdas quienes muestran un rendimiento inferior; todo ello con la cautela de no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la capacidad de categorización, se observa que los pacientes con ELTM derecha muestran mayores dificultades en comparación con los controles, cuando al analizar los tres grupos, eran los frontales quienes rendían menos.

Las variables que resultan estadísticamente significativas en cuanto a las covariables *Edad* y *Sexo* son las mismas que en el análisis anterior, por lo que podemos decir que el hecho de haber introducido el factor *Lateralidad* en este tercer análisis no ha modificado la influencia de dichas variables sobre el rendimiento en los subtest neuropsicológicos de los sujetos de estudio.

Al centrarnos en el factor *Localización*, las mayores diferencias entre la población clínica y la normal aluden al rendimiento en tareas de codificación de información episódica verbal, a la fluidez verbal fonológica y semántica y a la capacidad de denominación.

Por último, las variables que explican la mayor parte de la varianza en cuanto a la *Localización*, *Edad* y *Sexo*, obtenidas de forma global, son las mismas que en el análisis de tres grupos, por lo que se considera redundante repetir esa información.

La tabla 15 muestra un resumen de los principales resultados encontrados.

Tabla 15. Resumen de los principales resultados encontrados

- 1) Son algunas de las pruebas atribuidas al las funciones ejecutivas, las que mejor discriminan entre pacientes con ELF y ELTM. Los pacientes con ELF muestran menor velocidad de procesamiento, mayores dificultades de inhibición de respuestas automáticas, mayores tiempos en tareas de planificación tanto dependientes de la memoria de trabajo como en aquellas que requieren organización de la información (aquí específicamente los pacientes con ELF izquierda), a la vez que realizan más movimientos para resolver la tarea con éxito.
- 2) Los pacientes con ELF necesitan invertir más tiempo en tareas de atención alternante que el grupo control, muestran un mayor número de respuestas perseverativas, especialmente aquellos con lesiones en el hemisferio izquierdo y manifiestan menor capacidad de categorización, si bien al incluir la lateralidad en los análisis, son los pacientes con ELTM derecha quienes ejecutan peor en esta última tarea.
- 3) En tareas de fluidez verbal, todos los grupos clínicos muestran diferencias respecto del control, si bien parece observarse la tendencia de los pacientes con ELF izquierda a rendir menos en tareas de fluidez fonológica, mientras que en cuanto a la fluidez semántica, las diferencias parecen venir marcadas más por la lateralidad que por la localización de la lesión; pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo muestran resultados inferiores.
- 4) Los pacientes con ELTM izquierda presentan rendimientos más bajos en tareas de denominación por confrontación visual, beneficiándose en mayor medida de las claves fonéticas proporcionadas para acceder a las palabras.
- 5) El bajo rendimiento en tareas de codificación de información episódica verbal se explica mejor por la lateralidad que por la localización de la lesión; los pacientes con lesiones izquierdas muestran una ejecución inferior.
- 6) Los pacientes con ELTM izquierda manifiestan mayores dificultades para la recuperación de información episódica verbal en relación a los controles sanos.
- 7) Un menor nivel educativo se relaciona con mayores dificultades para el procesamiento de la información, atención alternante, memoria episódica verbal y visoespacial, recuerdo inmediato y memoria de trabajo con material verbal, menor fluidez fonológica, mayor número de respuestas perseverativas y mayores tiempos para la ejecución de tareas de planificación en las que se proporciona el modo de actuar.
- 8) Los pacientes en politerapia muestran menor velocidad de procesamiento de la información, mayores dificultades de atención alternante, menor rendimiento para la

recuperación a largo plazo de información visoespacial, menor capacidad de memoria de trabajo visoespacial, menor eficacia en tareas de planificación que requieren de organización así como mayores tiempos de ejecución en tareas de planificación en las que se marca la ruta a seguir.

- 9) El aumento de la edad en los grupos de pacientes se asocia con rendimientos inferiores en velocidad de procesamiento, memoria episódica visoespacial, memoria de trabajo verbal, inhibición de respuestas automáticas, flexibilidad cognitiva y planificación (mayores tiempos y menor eficacia final).

De forma global y recogiendo los resultados de los tres análisis realizados, tal y como muestra la tabla 15, podemos apreciar cómo hay pruebas normalmente atribuidas al estudio de las funciones ejecutivas que discriminan entre los grupos ELF y ELTM; como comentábamos anteriormente éstas aluden por una parte a la escasa velocidad de procesamiento tanto en tareas simples como en otras más complejas relacionadas con la planificación y por otra a las dificultades para controlar las respuestas automáticas, sugiriendo ambas un rendimiento inferior por parte de los pacientes frontales.

Como se explicaba en el apartado Pruebas neuropsicológicas, el TMT es una tarea comúnmente utilizada como medida del funcionamiento de la función ejecutiva, relacionada con la velocidad de procesamiento y con la capacidad para alternar la atención entre distintos tipos de estímulos. En el análisis de las diferencias entre pacientes con daño cerebral y controles sanos, Klusman et al (1989) han confirmado el valor discriminativo que muestran los tiempos de ejecución tanto para la primera parte de la prueba (TMT-A), como para la segunda (TMT-B) (129). Los resultados de otros estudios igualmente confirman el poder de esta prueba para diferenciar entre pacientes frontales, temporales y controles (130).

Estos resultados han sido replicados en el presente estudio, ya que los pacientes frontales muestran una velocidad de procesamiento de la información más enlentecida respecto de los pacientes temporales en ausencia de un grupo control, mientras que cuando éste se incluye en los análisis, los pacientes frontales se diferencian de los controles, aunque no de los temporales, en ambas partes del test. El hecho de que en

este segundo análisis aparezcan diferencias en la variable relacionada con la capacidad de atención alternante que no se evidenciaban en el anterior, puede ser sugestivo del efecto de las covariables relativas a la enfermedad. Además y de forma consistente con la literatura el rendimiento en el TMT disminuye al aumentar la edad y con niveles educativos más bajos (116), añadiendo en nuestro estudio la matización en cuanto al tratamiento farmacológico, ya que los pacientes en politerapia al ser comparados con aquellos que se encuentran en tratamiento con un único fármaco antiepiléptico, muestran también ejecuciones inferiores en esta tarea.

Zakzanis et al (2005) en un estudio que centrándose sobre participantes sanos analizan mediante RMf los patrones de actividad generados por la realización de esta misma prueba, confirman su sensibilidad hacia regiones frontales, específicamente del hemisferio izquierdo, añadiendo además la presencia de activación en el giro temporal superior y medio izquierdos, manifestando con ello, que las correlaciones cerebro-conducta para el TMT no quedan reducidas de forma exclusiva al lóbulo frontal (131). En cuanto a las dificultades por parte de los pacientes con ELF relativas al control de impulsos, la rigidez mental que implica no ser capaz de encontrar respuestas alternativas a las situaciones emergentes con la consiguiente presencia de respuestas perseverativas, así como los problemas de planificación que se desprenden de los resultados, éstas han sido ya referidas en la literatura, no sólo en el caso de los adultos, sino también en población infantil (132, 74).

En nuestro estudio, son los pacientes con ELF quienes obtienen peores resultados en la inhibición de respuestas automáticas en comparación con los pacientes con ELTM tanto en ausencia de grupo control, como cuando éste es incluido en los análisis. Otros autores, mediante el uso de una prueba similar (Word Interference Test, CWIT) encontraron diferencias del grupo frontal respecto al control y más específicamente de los pacientes con lesiones izquierdas, ya fuesen frontales o temporales (133).

Por otra parte, de nuevo son los pacientes con ELF y en concreto aquellos con lesiones izquierdas, quienes muestran un mayor número de respuestas perseverativas en comparación con el grupo de participantes sanos.

La capacidad de planificación se observa también agravada en los pacientes con ELF tanto en relación a los pacientes con ELTM como a los controles sanos. Esto se pone de manifiesto por la necesidad de invertir más tiempo en la realización de tareas de planificación más dependientes de la capacidad de memoria operativa, como sería la Torre de Hanoi, a la vez que realizan un mayor número de movimientos hasta llegar al objetivo final. Igualmente emplean más tiempo en la planificación de tareas más complejas, como el subtest del Mapa del Zoo del BADS, que requieren de organización de la información, de idear varios planes hasta dar con el más eficaz sin romper las normas, de supervisar su ejecución, etc.; aquí son los pacientes frontales y en concreto aquellos con lesiones en el hemisferio izquierdo, quienes en ausencia de comparativa con el grupo control, muestran mayores dificultades en relación a los pacientes con ELTM.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio en cuanto a la capacidad de los pacientes para formar categorías muestran por una parte que al analizar las posibles diferencias entre los tres grupos (frontal, temporal control), los pacientes con ELF muestran diferencias significativas respecto del grupo control, mientras que cuando se tienen en cuenta los cinco grupos (frontal derecho, frontal izquierdo, temporal derecho, temporal izquierdo, control), son los pacientes con ELTM derecha quienes difieren del grupo control. Sí parece existir evidencia acerca de alteraciones de funciones ejecutivas en los pacientes con ELT y en concreto en su rendimiento en tareas de categorización, a pesar de no encontrarse determinantes claros de forma consistente. En un estudio en el que se evaluaron mediante el WCST a 47 pacientes con ELT izquierda y a 42 con ELT derecha, y en el que utilizaron análisis de regresión para examinar los efectos de la edad, nivel educativo, edad de comienzo de las crisis, duración de la enfermedad, lateralidad, historia de crisis secundariamente generalizadas y RM que recogían el volumen del hipocampo izquierdo y derecho no encontraron diferencias estadísticas en los grupos tras los análisis de regresión; únicamente examinando correlaciones individuales vieron que los pacientes con historia de crisis parciales secundariamente generalizadas mostraban un rendimiento inferior. Los pacientes que quedaron libres de crisis tras una lobectomía temporal anterior (72 de ellos fueron intervenidos), tampoco mostraron ejecuciones diferentes

en esta prueba, ni la presencia de otras lesiones temporales fuera del hipocampo afectó al rendimiento. Por ello los autores concluyeron que la ejecución en el WCST en los pacientes con ELT no podía deberse al estado del lóbulo temporal, sino que probablemente era consecuencia de una disrupción de la red neural frontoestriada (97).

Zamarian et al (2011) en un estudio en el que se administra una completa batería neuropsicológica que incluye pruebas de memoria y de funciones ejecutivas y en el que se compara además el rendimiento en el WCST en pacientes con ELTM (17 sujetos con afectación izquierda y 11 sujetos con afectación derecha), sí encontraron diferencias significativas que indican un rendimiento inferior de los pacientes temporales respecto al grupo control y más específicamente, como sucede en nuestro estudio, de los pacientes con ELTM derecha, en comparación a los datos normativos y a la muestra control, pero no en relación a los pacientes con ELTM izquierda. Observan además una correlación inversa entre el rendimiento en la tarea y los años de evolución de la enfermedad (134).

En otro estudio, Riley et al (2011) confirmaron su hipótesis de que existe un circuito frontoestriado anormal que da cuenta de las dificultades de funciones ejecutivas que muestran los pacientes con ELTM (135). 9 pacientes con ELT izquierda y 17 controles sanos fueron valorados mediante el WCST y el TMT-B como medidas de flexibilidad cognitiva y atención alternante respectivamente, obteniendo además imágenes estructurales mediante RM y tensor de difusión. Encontraron que el núcleo caudado se encuentra reducido en el hemisferio izquierdo de los pacientes con ELTM (zonas dorsal y ventral de la cabeza del núcleo caudado); estas zonas mantienen conexiones con la corteza prefrontal dorsal, cíngulo anterior y corteza orbitofrontal. Asociaron la atrofia en el núcleo caudado a la presencia de un mayor número de respuestas perseverativas obtenidas con el WCST, a la vez que un menor número de conexiones entre el núcleo caudado y el córtex prefrontal dorsal correlacionaba con un rendimiento inferior en el TMT-B. Así concluyeron que sus resultados sugerían cómo la atrofia de la zona dorsal de la cabeza del núcleo caudado interrumpe los circuitos frontoestriados, críticos para el funcionamiento ejecutivo de los pacientes con ELTM.

Otros autores que pretendieron analizar esta misma variable mediante el uso de una prueba similar (WCST modificado), sí encontraron rendimientos inferiores para los pacientes frontales y temporales izquierdos, en comparación con los frontales y temporales derechos; atribuyeron las dificultades de categorización al papel del hipocampo para registrar nueva información o para formar asociaciones (136).

Para otros autores, el bajo rendimiento para el grupo con ELTM al clasificar las cartas no puede ser explicado sólo por una disfunción hipocampal, sino que deben existir otros procesos que posean mayor influencia, como el hecho de que las descargas epilépticas se propaguen a áreas extratemporales (137).

Otro estudio que asimismo encontró dificultades en pacientes con ELTM para completar esta prueba, alude a la existencia de un circuito temporo-frontal, del que la región temporal mesial formaría parte y que daría cuenta de las alteraciones de funciones ejecutivas que muestran los pacientes temporales (138).

Como comentaremos más adelante en relación a otros procesos cognitivos, éstas son algunas de las diferentes ideas que explican la existencia de alteraciones ejecutivas en pacientes temporales y a la inversa.

Cuando nos centramos en los resultados sobre la capacidad de fluidez verbal, encontramos cómo los grupos clínicos, tanto en el análisis de tres grupos (frontal, temporal, control), como en el de cinco grupos (frontal derecho, frontal izquierdo, temporal derecho, temporal izquierdo y control), se diferencian estadísticamente respecto del control, pero no entre sí. En este punto es en el que comentábamos con anterioridad cómo pueden observarse ciertas tendencias que en cuanto a la fluidez verbal fonológica indican hacia un rendimiento inferior por parte de los pacientes con ELF izquierda, mientras que en cuanto a la fluidez verbal semántica indican una ejecución disminuida para los pacientes con lesiones en el hemisferio izquierdo, independientemente de su localización.

Drane et al (2006), en un estudio en el que se analizó la capacidad de fluidez semántica de 9 pacientes con ELF y 20 con ELTM, cuyo origen de la descarga fue determinado principalmente mediante monitorización video-EEG entre otras pruebas, refirieron que los pacientes con ELF y ELTM fallan en tareas de fluidez semántica por distintos motivos; así los primeros muestran un bajo rendimiento relacionado con los aspectos más ejecutivos como el proceso de búsqueda en los almacenes de la memoria semántica o déficit relacionados con la capacidad para iniciar la acción o automonitorizarse (139). Los errores de los pacientes con ELTM, en su opinión, se deberían sin embargo a déficits de memoria semántica. Nos encontraríamos entonces ante un circuito semántico distribuido que incluiría tanto al lóbulo frontal como al temporal. Los investigadores proponen que la fluidez semántica es una tarea compleja que requiere de la interacción de circuitos neurales distribuidos que engloben aspectos del funcionamiento lingüístico, procesos de control ejecutivo, atencionales y de memoria semántica.

Al igual que en nuestro estudio, encontraron una tendencia no significativa estadísticamente que inclina a los pacientes con ELF izquierda hacia un rendimiento inferior en relación a los pacientes con ELF derecha. Así las regiones frontal y temporal actuarían de forma complementaria en tareas de fluidez semántica, de modo que una lesión en cualquiera de ellas produciría un bajo rendimiento en este tipo de tareas (140, 141). Esto podría explicar por qué en nuestro estudio no se obtienen diferencias entre ambos grupos, aunque no obstante sí se diferencian del grupo control.

En una revisión realizada por Metternich et al (2014) muestra estos mismos resultados (142). El meta-análisis del que formaban parte 39 estudios, tenía por objetivo comparar la capacidad de fluidez fonológica y semántica entre los grupos de pacientes (con ELTM y ELF) y un grupo control. Los pacientes con ELTM derecha e izquierda rindieron menos que el grupo control tanto en la parte semántica como en la fonológica, mostrando una ejecución ligeramente inferior aquellos con lesiones izquierdas frente a los que presentaban lesiones derechas. El grupo de pacientes con ELF mostró mayor alteración que los pacientes con ELTM en cuanto a fluidez fonológica, mientras que no mostró diferencias en relación con la fluidez semántica.

Concluyeron además que mientras que la alteración de fluidez verbal en pacientes con ELTM y ELF especialmente con lesiones izquierdas era algo esperado, observaron más alteraciones en pacientes con ELTM derecha de las que en inicio se hubiesen imaginado.

En otro estudio en el que se analizaba la capacidad de fluidez fonológica de los pacientes frontales (producción dentro de un tiempo limitado de palabras que comenzasen por la letra “s”), observaron un rendimiento inferior entre aquellos con lesiones izquierdas frente a los que mostraban lesiones en el hemisferio derecho. (62). De nuevo los resultados del presente estudio parecen mostrar esa tendencia, a pesar de que todos los grupos obtienen un rendimiento estadísticamente inferior respecto del grupo control.

Más claros son los resultados en cuanto la capacidad de denominación por confrontación visual. Si en el análisis de los tres grupos, frontales y temporales se diferencian en igual medida del grupo control, a pesar de la tendencia no significativa estadísticamente que inclina a los pacientes temporales a mostrar un rendimiento inferior, en el análisis estadístico realizado con los cinco grupos, se observa que son los pacientes con ELTM izquierda quienes muestran diferencias significativas en comparación tanto con los pacientes con ELTM derecha como con los participantes sanos. Además son también los pacientes con ELTM izquierda quienes necesitan en mayor medida de claves fonológicas para acceder a las palabras. Con frecuencia este tipo de pacientes no se beneficia de las claves semánticas para acceder a las palabras, dado que poseen el conocimiento acerca de la imagen a denominar; necesitan sin embargo la clave fonológica. El grupo control, que es del que se diferencian estadísticamente, no se sirve de claves, puesto que accede a la denominación de la imagen de forma espontánea.

Del mismo modo, Loring et al (2008) han demostrado la capacidad lateralizadora del test de denominación BNT en los pacientes con ELTM, reportando mayores diferencias para aquellos con lesiones izquierdas en comparación con los que muestran lesiones derechas (143).

En el estudio de Bonelli et al (2011) refieren además, cómo una correcta habilidad de denominación depende del buen funcionamiento de circuitos frontotemporales (144). Valoraron a 66 pacientes con ELTM (37 con lesiones izquierdas y 29 derechas) y a un grupo control de 22 participantes, mediante un paradigma de fluidez verbal con RMf y denominación por confrontación visual. Los pacientes con ELTM izquierda mostraron un rendimiento estadísticamente inferior a los pacientes con ELTM derecha y a los controles en tareas de denominación e inferior a los controles en tareas de fluidez verbal. En el grupo control y en el de pacientes con ELTM derecha se observó activación del hipocampo izquierdo durante la tarea de fluidez, lo que correlaciona con la tarea de denominación. Por el contrario, no se observó activación del hipocampo izquierdo en los pacientes con ELTM izquierda, pero sí en los giros frontales inferior y medio izquierdos. Estos resultados les llevaron a concluir que el lóbulo frontal izquierdo se encuentra implicado en tareas de denominación por confrontación visual como una respuesta compensatoria a la actividad epiléptica o a la patología subyacente.

De los resultados de nuestro estudio en cuanto al rendimiento mnésico de los pacientes y su posible diferenciación se desprende que las dificultades para la codificación de información episódica verbal dependen más de la lateralidad que de la localización, ya que son los pacientes con ELTM izquierda y ELF izquierda quienes obtienen un rendimiento estadísticamente inferior respecto del grupo control. Otra posible explicación sería la que alude a la intervención conjunta tanto del lóbulo temporal como del lóbulo frontal para este proceso. Sabemos que se produce una activación del córtex prefrontal inferior izquierdo en tareas de codificación que suponen análisis profundos de la información, así como el importante papel del hipocampo ante la codificación de informaciones novedosas (145).

Por otra parte en nuestro estudio es el grupo de pacientes con ELTM izquierda el que presenta mayores dificultades para la recuperación a largo plazo de ese mismo material. Ruiz-Vargas (2010), refiere que se producen incrementos de la activación en el córtex temporal izquierdo ante la recuperación de la información. Por otra parte otros estudios comentan cómo en una fase inicial la activación se produce en el córtex

prefrontal derecho cuando la persona se prepara para recuperar la información episódica; en este caso aún no se habría producido el recuerdo en sí, sino que sería una fase de control atencional que dispondría a la persona a recordar; es lo que se ha llamado “modo de recuperación”. De nuevo tendríamos una acción conjunta del lóbulo frontal y el temporal, que aparecería de forma secuencial en distintos momentos del mismo proceso. Dado que en nuestro estudio no disponemos de una medida que nos indique dicho modo de recuperación, sino de los resultados de los pacientes ante la prueba de recuperación de información episódica verbal, es lógico que sólo se observe la implicación del lóbulo temporal izquierdo.

Ponds et al (2006) definen igualmente la lateralización del foco epileptógeno como el factor de riesgo crucial para mostrar problemas de memoria. Así, comentan que pacientes con un foco en el lóbulo temporal izquierdo, muestran un mayor riesgo de padecer problemas de memoria en comparación con los pacientes con ELT derecha. Interpretan sus alteraciones como déficits en la fase de almacenamiento de la información.

Otros autores aluden a la escasa capacidad de algunos test neuropsicológicos para ayudar en la lateralización del foco epileptógeno en pacientes con ELTM derecha, dado que dichas pruebas además de procesos de aprendizaje y consolidación de la información, miden también otros procesos cognitivos (146). Así, encontraron correlaciones significativas entre medidas de memoria visoespacial y razonamiento no verbal, velocidad de procesamiento, atención alternante y planificación visual.

Un estudio reciente en el que se analizó la densidad celular del hipocampo y el rendimiento mnésico de 104 pacientes intervenidos de ELTM, sugiere que el estado patológico global del hipocampo izquierdo y no una zona específica dentro de éste, es el que predice un funcionamiento inferior en pruebas de memoria verbal; el hecho de no encontrar una asociación entre la densidad celular en el hipocampo derecho con pruebas supuestamente sensibles para medir la ELTM derecha (memoria de figuras) pone en duda la histórica dicotomía hipocampo izquierdo/derecho, memoria verbal/no verbal (147).

De hecho en nuestro estudio se apunta hacia una tendencia en el hemisferio izquierdo en la fase de codificación de la información y del lóbulo temporal mesial izquierdo en la fase de recuperación de esos mismos datos, sin que se muestren significaciones estadísticamente en relación con el hemisferio derecho ya sea en una localización temporal o frontal. Como algunos autores comentan, existe evidencia de algún grado de especialización de estructuras temporales mesiales izquierdas para la memoria verbal (41). No existe sin embargo un grado de robustez equivalente en cuanto a la relación de las estructuras temporales mesiales derechas y la especialización de un material mnésico visoespacial. Si bien en pacientes intervenidos de ELTM izquierda su rendimiento mnésico postquirúrgico está además relacionado con el tamaño de la resección realizada, de modo que a mayor extensión sobre el hipocampo mayores déficits de memoria verbal se observan, esto no es igualmente replicable en casos de ELTM derecha. Lo que de nuevo apunta a poner en duda la dicotomía asumida hasta el momento temporal izquierdo/ temporal derecho – memoria verbal/ memoria visoespacial. Todo esto parte del hecho ya puesto aquí de manifiesto tanto en nuestro estudio como en los de otros autores, de que alteraciones en el lóbulo temporal no conllevan exclusivamente déficits de memoria, sino también sobre otros procesos cognitivos habitualmente atribuidos a otras regiones corticales. Probablemente estas ideas resulten obvias para aquellas personas implicadas en investigación, pero muchos de los que se dedican a la clínica pueden seguir erróneamente buscando relaciones de localización y lateralidad que quizá no existan y asumiendo las encontradas simplemente como una cuestión de mayor frecuencia. De hecho las actualizaciones que periódicamente se realizan de los test neuropsicológicos más utilizados (p.e. Escalas de Memoria Wechsler WMS-R, WMS-III, WMS-IV), continúan estableciendo esta dicotomía, a pesar de las críticas que han recibido incluso por no ofrecer las suficientes garantías de validez; parece ser que dichas actualizaciones se deben más a cuestiones de marketing que a cambios de paradigma o a la comprobación de que los nuevos subtest proporcionen información más relevante que las antiguas versiones (148). En el campo de la rehabilitación neuropsicológica sin embargo, la cuestión de la localización o la lateralidad, puede tener menos peso; el objetivo en estos casos se centra sobre los procesos alterados y preservados en concreto en una persona individual y en las repercusiones que a nivel funcional conllevan en su vida diaria.

En consonancia con algunos de los resultados aquí mostrados, otros estudios en los que pretendían analizar la capacidad de memoria y de funciones ejecutivas a través de tareas de la vida diaria, no encontraron tampoco diferencias significativas entre pacientes con ELT y ELF (149); aparecieron sin embargo alteraciones de memoria en ambos grupos en relación a los datos normativos, mientras su rendimiento en funciones ejecutivas permanecía dentro de los límites normales. Por otra parte encontraron alteraciones atencionales en los pacientes con ELT y dificultades lingüísticas en los pacientes con ELF. No obstante algunas de las limitaciones de este estudio, radican en la pequeña muestra utilizada (25 pacientes con ELT y 9 pacientes con ELF), la heterogeneidad de cada grupo que limita su comparabilidad (no todos los pacientes eran lesionales) o la posibilidad referida por los propios autores de que la prueba utilizada no fuese lo suficientemente sensible a la hora de detectar déficit específicos asociados a la ELF y ELT; por ejemplo, utilizaban como medida de deterioro frontal una prueba de fluidez verbal cuando en el subtest de funciones ejecutivas de la vida diaria se medía la capacidad de toma de decisiones y de resolución de problemas, que alude a procesos distintos y más complejos.

Wagner et al (1998) por su parte, encontraron activación mediante RMf en la corteza frontal inferior izquierda ante tareas de codificación y recuperación de información verbal, mientras que observaron activación en la misma zona contralateral para el material no verbal (150).

Murray et al (2007), mediante estudios de neuroimagen encontraron activación del córtex prefrontal dorsolateral durante la codificación de la información cuando se requiere del establecimiento de relaciones entre los datos a memorizar, mientras que sugirieron que la corteza prefrontal ventrolateral habitualmente asociada a la codificación, parece mostrar un rol más general que facilite que la MLP se forme con éxito (151). Durante la tarea de codificación se produjo activación de forma bilateral sobre las cortezas prefrontal dorsolateral y ventrolateral, así como sobre la corteza parahipocampal izquierda y el giro fusiforme izquierdo.

Este tipo de resultados podría explicar por qué en nuestro estudio no aparecen diferencias en codificación de información entre los pacientes con ELTM y ELF, cuando sin embargo ambos se diferencian respecto del control; ambos ejecutan deficitariamente, demostrando la implicación de diferentes regiones dentro del lóbulo frontal y del temporal en este tipo de tareas.

Así y en lo que respecta al estudio de la memoria, las diferentes medidas que se utilizan para valorarla, así como los diferentes métodos utilizados, complican las comparaciones entre los diversos estudios. Como ya hemos visto, mientras que la memoria se asocia con frecuencia al lóbulo temporal medial y especialmente al hipocampo en el hemisferio dominante para la memoria verbal, algunos autores a través de otra metodología, como puede ser la de medir cambios en la actividad neuronal encuentran también relaciones en el lóbulo temporal lateral o neocórtex, asociando las fases de codificación, almacenamiento y recuperación con el córtex lateral inferior y basal, mientras que relacionan el córtex lateral superior y posterior a la memoria implícita y al reconocimiento (152). Asocian incluso a zonas específicas del lóbulo temporal un rol de monitorización normalmente atribuido al lóbulo frontal (153); refieren cambios en la actividad neuronal en el lóbulo temporal lateral que diferencian entre respuestas en cuanto a reconocimiento o recuerdo inmediato, que aparecen de forma temprana y que en opinión de los autores probablemente reflejen percepción y procesamiento; mientras que observan otras neuronas en el lóbulo temporal-basal, en las que la diferenciación entre las respuestas se produce de forma más tardía, lo que reflejaría una respuesta de monitorización.

Ruiz-Vargas (2010), recogiendo la evolución que han experimentado las clasificaciones de la memoria de los principales grupos de investigación hasta el momento, expone de forma sintética los aspectos más destacados (p. 100), de los cuales se presentarán aquí sólo los más relevantes para el presente estudio (Tabla 16).

Tabla 16. Sistemas y subsistemas de la memoria humana

<p>Memoria semántica:</p> <ul style="list-style-type: none">- Compuesta por muchos subsistemas aún no identificados.- Conocimiento conceptual representado en una red neural ampliamente distribuida- Locus cerebral: Córtex prefrontal izquierdo, lóbulo temporal medio, diencefalo.
<p>Memoria operativa:</p> <ul style="list-style-type: none">- Ejecutivo central: Locus cerebral en lóbulos frontales (región dorsolateral); no resultados concluyentes- Auditiva (verbal): Locus cerebral en red bilateral con regiones del córtex parietal inferior y prefrontal anterior y red temporo-parietal izquierda (área de Broca, área motora suplementaria del hemisferio izquierdo y posiblemente el cerebelo.- Visoespacial: Locus cerebral en córtex parietal izdo., áreas de Broca, áreas motoras y premotoras del hemisf. Izdo. Córtex parieto-occipital derecho.- Buffer episódico: Locus cerebral en giro frontal medio, área motora suplementaria del hemisferio izquierdo, córtex opercular frontal bilateral y partes anteriores y medias del sulcus intraparietal (planteamiento hipotético).
<p>Memoria episódica:</p> <ul style="list-style-type: none">- Locus cerebral en córtex prefrontal izquierdo/derecho, lóbulo temporal medio, diencefalo.- Codificación: actividad aumentada en regiones del córtex prefrontal izquierdo, regiones izquierdas temporo-fusiformes, regiones del cíngulo y regiones vecinas a la formación hipocampal.<ul style="list-style-type: none">o Función del hipocampo izquierdo en la codificación: registro de la novedad de la información.- Recuperación: activación del córtex prefrontal anterior derecho, regiones temporo-mediales (incluyendo el hipocampo), córtex parietal medial posterior, cíngulo anterior, cerebelo y córtex bilateral fronto-opercular.

Como se puede apreciar en la tabla 16 tanto el lóbulo temporal como el frontal, entre otras regiones aquí no comentadas, muestran su implicación en los diferentes sistemas de memoria, especialmente en cuanto a la memoria semántica (conocer) y a la memoria episódica (recordar) se refiere. A pesar de no conocerse con exactitud el número de sistemas de memoria, sí existe un amplio consenso relacionado con la idea

de que los sistemas de memoria son funcional y biológicamente dissociables, al menos en parte.

Noreña y Maestú (2008) apuntan por otra parte a la idea de que “las disociaciones clásicas entre sistemas de memoria pueden estar reflejando no tanto la participación de sistemas distintos, neuroanatómica y funcionalmente, sino estados funcionales distintos de las mismas redes de memoria” (p.203), (105). En cualquier caso, se destaca el estudio de la memoria como una capacidad que interactúa con otras, como las funciones ejecutivas.

En cuanto a los procesos de consolidación de la memoria se asume que suceden en el lóbulo temporal medial; la consolidación de la información supone la transformación de la MCP a la MLP. Como señala Ruiz-Vargas (2010) existen diferentes teorías acerca de cómo se produce este proceso. Para el llamado “modelo estándar”, defendido por Scoville, Milner y Penfield, el proceso de consolidación implica que la memoria consolidada se va haciendo independiente del hipocampo con el transcurrir del tiempo; se produce una organización en el almacenamiento de la MLP, pasando a depender del neocórtex. Así se explica que lesiones sobre el hipocampo en un momento cercano al aprendizaje conlleven una pérdida de la MLP, mientras que si el daño se produce en un momento posterior, puede no tener efectos sobre ésta. Durante la consolidación de la memoria, su almacenamiento y recuperación dependerán del buen funcionamiento del hipocampo; una vez consolidada y esto puede durar entre meses y años, el almacenamiento y recuperación de la huella de memoria, dependerá del neocórtex.

Por el contrario, para los defensores de la “teoría de huellas múltiples” como Nadel y Moscovitch, el hipocampo será siempre necesario para el almacenamiento y recuperación de la memoria, independientemente del tiempo transcurrido (154). Memorias episódicas podrán convertirse en memorias semánticas, pudiendo éstas existir al margen del hipocampo. Las memorias episódicas dependerán de la acción continua del hipocampo y del córtex frontal.

Más recientemente se ha planteado la idea de que la recuperación de la información supone una reconsolidación de la huella de memoria, por lo que a su vez implica una recodificación de ésta y que será de nuevo codificada, representada y distribuida en una red hipocampal (155). El acto de recordar se convierte así en un proceso en constante transformación y reorganización de las memorias. De nuevo podemos ver tanto la relación que se da entre distintas zonas del cerebro así como entre los distintos procesos y subprocesos cognitivos.

Las funciones ejecutivas por su parte, suponen la capacidad cognitiva más compleja por su implicación en la formulación de metas, la búsqueda y creación de estrategias para resolver problemas, la planificación de los pasos a seguir en la consecución de un fin, etc. Así, son consideradas como el conjunto de habilidades que posibilitan el buen rendimiento de otros procesos cognitivos considerados más básicos, incluyendo entre ellos a la memoria (105). De este modo, las alteraciones de memoria en pacientes con lesiones frontales no afectan tanto al contenido como a su organización. Personas con estrategias ineficaces para organizar la información que reciben, fallarán en la codificación y en la recuperación de esos datos, aunque puedan ser capaces de acceder a ellos a través de pruebas de reconocimiento. Así pacientes con ELF y pacientes con ELTM, pueden mostrar un bajo rendimiento en tareas de memoria episódica, aunque por motivos distintos.

En cuanto a la relación existente entre el lóbulo frontal y la memoria, autores como Fuster (156) establecen tres funciones para la corteza prefrontal en su relación con la memoria:

- la capacidad de memoria retrospectiva provisional que permite mantener la atención sobre una información durante breves periodos de tiempo,
- la capacidad de memoria prospectiva que posibilita la planificación y anticipación de sucesos que se producirán en el futuro
- y una última función relacionada con la inhibición de interferencias que posibilita la información presente.

El correcto funcionamiento de los lóbulos frontales potenciaría así una adecuada codificación y recuperación de la información proporcionada, motivo por el cual no es de extrañar encontrar alteraciones mnésicas en pacientes frontales. En Noreña y Maestú (2008) podemos encontrar una clara exposición de las alteraciones de memoria relacionadas con los lóbulos frontales, en cuanto a los componentes estratégicos (estrategias de codificación y recuperación de información, memoria de la fuente, memoria prospectiva y del orden temporal de los sucesos), de control de la propia memoria (metamemoria), distorsiones de la memoria (falsos reconocimientos y fabulaciones) y de la memoria de trabajo u operativa.

Del mismo modo que aparecen alteraciones de funciones ejecutivas en pacientes con ELTM, cuyo interés ha ido en aumento en los últimos años (157), surgen pues alteraciones de memoria en pacientes con ELF; para algunos autores de nuevo la explicación vuelve a centrarse sobre las áreas implicadas en el origen de la crisis y su propagación, lo que determinaría la gran variabilidad observada en cuanto al rendimiento mnésico de este grupo de pacientes (158).

A la vez pueden distinguirse diferentes formas de funcionamiento disejecutivo teniendo en cuenta las variadas conexiones que existen entre el córtex prefrontal y otras regiones corticales y subcorticales. Así el córtex prefrontal conecta con zonas posteriores como los lóbulos temporal y parietal y estructuras límbicas como la amígdala y el hipocampo entre otras regiones (68).

Dada así la gran interacción entre los distintos procesos cognitivos, en este caso entre la memoria y las funciones ejecutivas, no tiene sentido abordarlos de forma aislada o pretender que la alteración en unos no afecte a los otros. Además y como señalan algunos autores (68), cuando se atiende a las funciones ejecutivas, se hace de forma conjunta con otros procesos, siendo imposible realizarlo de otro modo, teniendo en cuenta que se estudia el acto mental por excelencia.

Una teoría interesante en la que podemos observar esta interrelación es la teoría del marcador somático de Antonio Damasio (159). El marcador somático supone un cambio fisiológico, vegetativo, neuroendocrino y muscular que actúa como un reflejo

de un estado emocional y que guía la toma de decisiones ante una situación dada. Esta teoría explica la relación entre las emociones y la toma de decisiones, atribuidas a las funciones ejecutivas. Los marcadores somáticos atribuidos anatómicamente a la región ventromedial de la corteza prefrontal, influyen sobre el funcionamiento de la atención y la memoria operativa en la región dorsolateral de la corteza prefrontal. La región ventromedial requiere de tres subsistemas (68):

- uno que represente los patrones somáticos de los estados afectivos y motivacionales: ínsula y corteza somatosensorial.
- uno necesario para la toma de decisiones: corteza prefrontal dorsolateral y el hipocampo, fundamental en la memoria y las funciones ejecutivas.
- uno implicado en la inhibición de respuestas: región cingulada anterior y cerebro basal anterior.

Éste supondría un ejemplo de cómo es necesario el buen funcionamiento de todos los procesos cognitivos para que la conducta de las personas se desarrolle con normalidad. Una lesión sobre cualquier componente de un mismo circuito, aún siendo pequeña, alteraría el adecuado proceso de la toma de decisiones en mayor o menor medida.

En este repaso de los resultados obtenidos y de los que otros autores muestran, no podemos dejar de comentar las limitaciones presentes en nuestro estudio y que de forma inevitable condicionan las interpretaciones realizadas. Como se comentaba en el apartado referente al Análisis de datos, una de las principales limitaciones obedece al tamaño de la muestra, el cual hubiese sido deseable ampliar con el objetivo de poder establecer algunas conclusiones con mayor rotundidad. Sin embargo, también nos da una idea de la dificultad que entraña realizar investigaciones con determinadas poblaciones en las que se pretenden controlar criterios muy específicos, incluso teniendo el acceso desde una unidad médica especializada como con la que se contactó.

Relacionado con lo anterior y como ya han comentado algunos autores (125), hay pocos estudios con pacientes epilépticos que incluyan los tipos de crisis y su frecuencia; en este caso particular, son datos que no se han incluido en los análisis por no tenerlos disponibles en gran parte de los pacientes. Como curiosidad, se puede comentar que una gran cantidad de pacientes desconoce datos esenciales respecto de su enfermedad (p.e. edad de inicio, si existen antecedentes en la familia, etc.) y es necesario recurrir a familiares o a los archivos de las historias clínicas, donde en ocasiones tampoco se encuentran. Lo mismo sucede en cuanto al tipo de crisis epilépticas y a su ocurrencia; es frecuente que no se consideren como crisis aquellas que no implican convulsiones o pérdida de conocimiento, por lo que minimizan su importancia y no las contabilizan. Por otra parte, aún hoy en día, la epilepsia supone una enfermedad en la que muchos de sus afectados se sienten estigmatizados, por lo que hay informaciones a las que es complicado acceder.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio consiste no haber logrado establecer diferencias anatómicas dentro del grupo con ELF como sí se han hecho en el grupo de pacientes con ELT, en el que todos ellos presentan esclerosis mesial. Autores como Upton et al (1996) que así lo han intentado analizar y a los que nos referimos con anterioridad, refieren sin embargo cómo dadas las complejas características de las crisis del lóbulo frontal, resulta difícil intentar discriminar déficit específicos asociados a distintas regiones sobre una muestra de pacientes epilépticos (62).

Resumiendo y volviendo sobre los datos disponibles en cuanto a la epilepsia y las alteraciones cognitivas que se derivan de ella, existen varias ideas y teorías que darían explicación al hecho de que crisis con diferentes localizaciones compartan déficits.

El hecho de que semiológicamente las crisis frontales puedan confundirse con las crisis temporales que cursan con alteración de la conciencia, puede ser un indicador de que estén formando parte de la misma red neuronal; del mismo modo podemos asumir que estén compartiendo alteraciones neuropsicológicas.

Teniendo además en cuenta la rápida propagación que se produce desde distintas regiones del cerebro hacia zonas frontales, como puede ser hacia el área motora suplementaria, es fácil encontrar las posturas asimétricas características de éstas, en crisis epilépticas con otros orígenes. De nuevo podemos deducir que al igual que pueden asemejarse en su semiología, pueden hacerlo en cuanto a déficit neuropsicológicos se refiere.

Incluso la interpretación de los registros electroencefalográficos de las crisis frontales puede resultar confusa, sugiriendo localizaciones temporales ipsilaterales, por lo que se recomienda atender de forma conjunta al registro ictal y las características de la crisis.

Algunas de las hipótesis que pretenden explicar los mecanismos que subyacen a las alteraciones de funciones ejecutivas en pacientes con ELTM (134), proponen que estos déficit se deben a la propagación de las descargas epilépticas desde un foco de origen en el lóbulo temporal hacia los lóbulos frontales. Existen conexiones de sustancia blanca que comunican ambos lóbulos, por lo que las descargas epilépticas pueden propagarse a través de esas proyecciones.

Lieb et al (1991), analizaron la secuencia de propagación de las crisis de 24 pacientes con ELTM mediante registros EEG y la implantación de electrodos profundos. A pesar de que los patrones de propagación variaban entre los pacientes y en relación con ellos mismos, sí pudieron observar ciertas características generales. Era muy habitual que la descarga se propagase en inicio hacia el lóbulo frontal ipsilateral (observado en 22 de 24 pacientes). El patrón de propagación más frecuente consistía en: inicio en el lóbulo temporal - lóbulo frontal ipsilateral – lóbulo frontal contralateral – lóbulo temporal contralateral.; esto sucedió en 15 de 24 pacientes. Observaron además una tendencia de las crisis iniciadas en el lóbulo temporal mesial para invadir la corteza orbitofrontal, frente al cíngulo anterior. Estos resultados les llevaron a concluir que la región prefrontal, especialmente la corteza orbitofrontal se ve muy influida por las descargas epilépticas de inicio temporal mesial (160).

Otra hipótesis explica los problemas de funciones ejecutivas en pacientes con ELTM como una disfunción del hipocampo; de este modo refieren que dada la implicación del hipocampo para la recuperación de la información desde la memoria a corto plazo, para la formación de memorias asociativas y el aprendizaje de nueva información, los fallos de los pacientes con ELTM en memoria de trabajo y de funciones ejecutivas que necesitan de esos procesos, deben depender de una disfunción del hipocampo.

A la vez surgen estudios que relacionan anomalías funcionales y estructurales de zonas extratemporales con las alteraciones de funciones ejecutivas en los pacientes con ELT; así encontramos datos de alteraciones en circuitos frontosubcorticales, pérdidas de volumen de determinadas áreas como veíamos anteriormente respecto a la cabeza del núcleo caudado o cambios metabólicos.

En esta línea nos encontramos también con estudios recientes como el de Schneider et al (2014), en los que se pone de manifiesto cómo existe una relación entre el grosor de determinadas zonas del cuerpo calloso (parte anterior del cuerpo calloso y parte posterior de la zona media) y el rendimiento en tareas de inteligencia general por parte de pacientes con ELTM (161). El cuerpo calloso supone la mayor zona de sustancia blanca que conecta ambos hemisferios, por lo que su papel en la transferencia de información es fundamental. Los autores refieren cómo estas áreas muestran un menor volumen en este tipo de pacientes. Además observan cómo las partes anteriores del cuerpo calloso se encuentran más afectadas por un inicio temprano de la enfermedad mostrando un menor grosor, así como por su lateralidad, manifestando cómo orígenes de las crisis en el hemisferio izquierdo producen efectos más perjudiciales sobre la cognición.

Por su parte, Yuan et al (2014) realizaron una revisión para analizar la relación entre el volumen de la corteza prefrontal, su grosor y el rendimiento en tareas de funciones ejecutivas (WCST, dígitos inversos y TMT) en participantes adultos sanos (162). Encontraron asociaciones entre un mayor volumen y grosor de la corteza prefrontal con mejores resultados en pruebas de funciones ejecutivas.

Respecto a las epilepsias con un inicio temprano en el desarrollo, implican un funcionamiento cerebral anormal y pueden afectar a funciones cognitivas que dependen del desarrollo tardío de ciertas estructuras, como es el caso de los lóbulos frontales. A pesar de la gran plasticidad cerebral en esas etapas, alteraciones tempranas resultan más devastadoras, ya que implican que algunas habilidades no se desarrollarán o lo harán de forma anómala. Esto se ha estudiado en relación a otros tipos de epilepsias como es la epilepsia benigna de la infancia, en la que se han encontrado correlaciones con pobres rendimientos en tareas que miden impulsividad e inhibición, ambas relacionadas con las funciones ejecutivas, a pesar de no existir signos neurológicos frontales evidentes (163). Podría ser este también un motivo por el cual pacientes con ELTM normalmente relacionados con inicios tempranos de la enfermedad, muestren alteraciones propias de los lóbulos frontales.

En una revisión realizada acerca de la ELF en la infancia, los autores comentan cómo la naturaleza y severidad de las alteraciones es muy variable, mostrando no obstante déficit atencionales y de funciones ejecutivas como los más frecuentes. Así, el inicio temprano de la enfermedad parece ser el único factor de riesgo encontrado de forma consistente (164). Además el 40% de estos niños no logra controlar sus crisis con fármacos y manifiesta problemas conductuales, siendo los más frecuentes los relacionados con dificultades de atención e hiperactividad.

A la vez es de suponer que el inicio temprano de la enfermedad independientemente de su localización dificultará la inserción en un sistema educativo normalizado, pudiéndose así explicar en parte por qué los niveles educativos inferiores se asocian con rendimientos más bajos en diferentes procesos cognitivos en este tipo de pacientes.

Otro factor importante mencionado con anterioridad es el relativo al uso de los fármacos. Sabemos que con frecuencia tienen efectos negativos sobre la cognición, especialmente cuando concurren más de uno. De este modo en pacientes farmacorresistentes, tendríamos las alteraciones derivadas de la zona de descarga así como las de la propagación, unidas a las producidas por los propios FAE, por lo que

resultaría de gran utilidad clínica poder valorar neuropsicológicamente a los pacientes antes de instaurar un tratamiento farmacológico. Existen evidencias de que pacientes con ELTM fármacorresistente manifiestan dificultades no sólo limitadas al lóbulo temporal como es la memoria, sino que muestran problemas de funciones ejecutivas muy variables entre sujetos y que se relacionan específicamente con problemas de flexibilidad cognitiva, planificación y control inhibitorio, imprescindibles en la vida cotidiana. Por lo que pacientes con ELTM pueden mostrar dificultades en su día a día ante situaciones novedosas que requieran de respuestas rápidas y flexibles (134).

Para concluir, es importante destacar que las pruebas neuropsicológicas no deben utilizarse en la búsqueda de una única ubicación cerebral. Que no proporcionen esa información no significa en absoluto, que no tengan utilidad diagnóstica; ya hemos visto cómo en realidad no es su objetivo o no debería serlo. El fallo en una prueba puede deberse a alteraciones sobre diversos procesos cognitivos dada su gran interrelación y no exclusivamente al que se supone destinado a medir esa tarea en sí. Aquí entra el conocimiento y la habilidad del neuropsicólogo para unificar la información cualitativa, o el proceso, junto a la información cuantitativa proporcionada por las distintas puntuaciones e índices y todo ello a su vez enmarcado dentro de los factores que producen gran parte de la variabilidad y que son intrínsecos tanto a la propia enfermedad (existencia de lesiones estructurales, edad de comienzo de las crisis epilépticas, tipo de crisis, frecuencia con que suceden, tratamiento farmacológico, etc.), como a la individualidad de cada persona.

Dado que las tareas a las que nos enfrentamos a diario y la mayoría a las que exponemos a nuestros pacientes son multifactoriales, también lo serán los resultados que obtengamos. Sólo si se incluyen en las valoraciones neuropsicológicas pruebas relacionadas con todos los procesos cognitivos y a ello se le suma la información cualitativa del modo de actuar de la persona, podremos hacer un diagnóstico preciso de su funcionamiento y de las repercusiones que sus déficit pueden ocasionarle en su vida diaria. Nunca una única prueba podrá dar cuenta del rendimiento cognitivo de la persona evaluada, ni el resultado numérico en ella podrá inclinarnos hacia una

localización precisa del foco epileptógeno. Del mismo modo, el hecho de que una lesión cerebral sea focal, no implica que se asocie a una alteración cognitiva sobre un solo dominio.

Recientemente, desde la Comisión de Diagnóstico de la ILAE, se ha encargado al Grupo de Trabajo de Neuropsicología el establecimiento de recomendaciones acerca del papel de esta especialidad en los centros de epilepsia. Así, se ha establecido un conjunto de dominios psicológicos y cognitivos a tener en cuenta en toda valoración, que proporcionen una visión global del paciente, atendiendo a su estado cognitivo, emocional y psicosocial a través de valoraciones tanto cuantitativas como cualitativas, realizadas con cierta periodicidad. Enfatizan igualmente la importancia de proporcionar esta información a los pacientes así como de diseñar programas de rehabilitación individualizados en los casos necesarios (165).

Dado que como sugieren algunos autores (60), una única región cerebral por sí sola resulta insuficiente para completar con éxito cualquier tarea, deberemos centrarnos en perfilar las redes funcionales que de forma conjunta contribuyen al éxito del correcto funcionamiento cognitivo.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Álvarez-Carriles J, López-Hernández B, Martín-Plasencia P, Maestú-Unturbe F. Neuropsicología y Epilepsia. En: Tirapu Urstárroz J, Ríos Lago M, Maestú Unturbe F editores. Manual de Neuropsicología. Barcelona: Viguera Editores S.L.; 2008; p.337-356.
- (2) Sancho Rieger J, Pascual-Leone A, Pascual-Leone García A. Epidemiología de la epilepsia. En: Alfaro A, Palao A, Sancho J, editores. Neuroepidemiología. Barcelona: Editorial MCR, 1990; p. 55-62
- (3) Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures: presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'Epilepsie. *Epilepsia* 2001; 42(4):464-75.
- (4) Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou , BogaczA, Cross H, Elger CE, Engel J, Forsgress L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4):475–482.
- (5) Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: Entering the 21st century. *Epilepsia* 2011; 52(6):1058–1062.
- (6) ILAE Commission Report. The epidemiology of the epilepsies: future directions, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38: 614-8.
- (7) Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. En Enger, J. (Ed.). Surgical treatment of epilepsies. New York: Raven Press 1987. p. 511-540.
- (8) von Lehe M, Lutz M, Kral T, Schramm J, Elger CE, Clusmann H. Correlation of health-related quality of life after surgery for mesial temporal lobe epilepsy with two seizure outcome scales. *Epilepsy Behav.* 2006 Aug; 9(1):73-82.
- (9) Bien CG, Raabe AL, Schramm J, Becker A, Urbach H, Elger CE. Trends in presurgical evaluation and surgical treatment of epilepsy at one centre from 1988–2009. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84:54–61.
- (10) Bonilha L, Martz GU, Glazier SS, Edwards JC. Subtypes of medialtemporal lobe epilepsy: influence on temporal lobectomy outcomes?. *Epilepsia* 2012; 53:1–6.

- (11) Sankar T, Bernasconi N, Kim H, Bernasconi A. Temporal lobe epilepsy: differential pattern of damage in temporopolar cortex and white matter. *Hum Brain Mapp* 2008; 29:931–944
- (12) Bernhardt BC, Bernasconi N, Concha L, Bernasconi A. Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: reproducibility and relation to outcome. *Neurology* 2010; 74:1776–1784.
- (13) Janszky J, Janszky I, Schulz R, Hoppe M, Behne F, Pannek HW, Ebner A. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005; 128:395–404.
- (14) Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, Bernasconi N, Bien CC, Cendes F, Coras R, Cross JH, Jacques TS, Kahane P, Mathern GW, Miyata H, Moshé SL, Oz B, Özkara Ç, Peruca E, Sisoidya S, Wiebe S, Spreafico R. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013, 54(7):1315–1329.
- (15) Cendes F. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2004; 17: 161-4.
- (16) Cendes F. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome: an updated overview. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2005; 11: 141-4.
- (17) Blümcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol* 2002; 12: 199-211.
- (18) Armijo JA. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En: Florez J, Armijo JA, Media Villa A. 3ª Ed. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson, S.A., 1997 , 3ª Ed.
- (19) Herranz Fernández JL. El futuro de los fármacos antiepilépticos. En: IV Congreso Internacional Fundación Síndrome de West: Nuevos avances en epilepsia pediátrica y autismo. Madrid: Fundación Ramón Areces; Nov 2011.
- (20) Herranz JL. Farmacología en epilepsia. ¿Hacia dónde vamos?. *Rev neurol* 2004; 38 (2): 167-172.
- (21) Aldenkamp, AP, Vermeulen J. Efectos de los fármacos antiepilépticos en la cognición. *Rev Neurol* 2002; 34 (9): 851-856

- (22) Arnedo M, Espinosa M, Ruiz R, Sánchez-Álvarez JC. Intervención neuropsicológica en la clínica de la epilepsia. *Rev neurol* 2006; 43 (supl 1): S83-S88).
- (23) Crawford PM. Epidemiology of intractable focal epilepsy. En: Oxbury JM, Polkey CE, Duchowny M. (Eds.). *Intractable focal epilepsy*. London: 2000; W.B. Saunders; pp. 25-40.
- (24) Engel JJ. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334: 647-652.
- (25) Engel JJ. Update on surgical treatment of the epilepsies. Summary of the Second International Palm Desert Conference on the Surgical Treatment of the Epilepsies (1992). *Neurology* 1993; 43: 1612-1617.
- (26) Rosenow F, Lüders H. Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain* 2001, 124: 1683-1700.
- (27) Wada J. A new method for the determination of the side of cerebral speech dominance: a preliminary report on the intracarotid injection of sodium Amytal in man. *Igaku to Seibutsugaku*; 1949; 14: 221-222.
- (28) Wada J, Rasmussen T. Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of speech dominance. *J Neurosurg* 1960, 17: 266-282.
- (29) Milner B, Branch C, Rasmussen T. Study of short-term memory after intracarotid injection of sodium Amytal. *Trans Am Neurol Assoc* 1962; 87:224-226.
- (30) Loring DW, Meador KJ, Lee GP, King DW. *Amobarbital effects and lateralized brain function: the WADA test*. New York: 1992; Springer-Verlag.
- (31) Baxendale S, Thompson PJ, Duncan JS. The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey. *Epilepsia* 2008; 49: 715–720.
- (32) Duncan J. The current status of neuroimaging for epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2009; 22:179–184.
- (33) Andelman F, Neufeld MY, Fried I. Contribution of neuropsychology to epilepsy surgery. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2004. ; 41(2):125-32.
- (34) Sierra A, Martín-Suárez S, Valcárcel-Martín R, Pascual-Brazo J, Aelvoet SA, Abiega O, Deudero JJ, Brewster AL, Bernales I, Anderson AE, Baekelandt V, Maletić-Savatić M, Encinas JM. Neuronal hyperactivity accelerates depletion of

- neural stem cells and impairs hippocampal neurogenesis. *Cell Stem Cell*. 2015 May 7;16(5):488-503.
- (35) Tirapu-Ustárrroz J, Maestú-Unturbe F, González-Marqués J, Ríos-Lago M, Ruiz JM. Visión histórica y concepto de neuropsicología. En: Tirapu Urstárrroz J, Ríos Lago M, Maestú Unturbe F editores. *Manual de Neuropsicología*. Barcelona: Viguera Editores S.L.; 2008; p.3-32.
- (36) Blázquez-Alisente JL, González-Rodríguez B, Paúl-Lapedriza N. Evaluación neuropsicológica. En: Tirapu Urstárrroz J, Ríos Lago M, Maestú Unturbe F editores. *Manual de Neuropsicología*. Barcelona: Viguera Editores S.L.; 2008; p.35-56.
- (37) Muñoz-Céspedes JM, Tirapu-Ustárrroz J. *Rehabilitación neuropsicológica*. Madrid: Síntesis; 2001.
- (38) López-Hernández B, Paúl-Lapedriza N, Muñoz –Céspedes JM, Ríos-Lago M. Efectividad de la Rehabilitación Neuropsicológica en pacientes con TCE. II Congreso Internacional de Neuropsicología en Internet. Mayo 2003.
- (39) Peña-Casanova J. Programa integrado de exploración neuropsicológica. *Test Barcelona revisado*. TBR. Barcelona: Masson; 2005.
- (40) Loring DW. History of Neuropsychology Through Epilepsy Eyes. *Archives of Clinical Neuropsychology* 25 (2010) 259–273.
- (41) Baxendale S, Thompson P. Beyond localization: the role of traditional neuropsychological test in an age of imaging. *Epilepsia* 2010; 51 (11): 2225-2230.
- (42) Aldenkamp AP, Baker GA, Miador KJ. The neuropsychology of epilepsy: what are the factors involved?. *Epilepsy & Behavior* 2004, 5; S1-S2.
- (43) Loring DW. Neuropsychological evaluation in epilepsy surgery. *Epilepsia* 1997, 38 (4); S18; S23.
- (44) Thompson PJ, Korenhof L, Kapur N. Memory rehabilitation in people with epilepsy. In Zeman A, Kapur N, Jones-Gotman M (Eds) *Epilepsy and memory*, Oxford University Press, Oxford, 2012.
- (45) Demase DF, Gruenthal M, Balint J. The national temporal lobectomy survey. *Seizure* 2009; 18:702–710.

- (46) Ponds RWHM, Hendriks M. Cognitive rehabilitation of memory problems in patients with epilepsy. *Seizure* 2006; 15, 267-273
- (47) Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp AP, Carpay JA, Doelman JC, Keizer K, Vecht CJ, de Krom MC, van Donselaar CA. A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure* 2006; 15: 242-8.
- (48) Halgren E, Stapleton J, Domalski T, Swartz BE, Delgado-Excuceta AV, Walsh GO. Memory dysfunction in epilepsy: patient as a derangement of normal physiology. Smith D, Treiman D, Trimble M. Eds. *Advances in neurology; Neurobehavioral problems in epilepsy*, vol 55. New York: Raven Press; 1991.
- (49) Vermeulen J, Aldenkamp AP, Alpherts WC. Memory complaints in epilepsy: correlations with cognitive performance and neuroticism, *Epilepsy Res* 1993; 15: 157-70.
- (50) Cañizares S, Torres X, Boget T, Rumia J, Elices E, Arroyo S. Does neuroticism influence cognitive self-assessment after epilepsy surgery? *Epilepsia* 2000; 41: 1303-9.
- (51) Hendriks MPH, Aldenkamp AP, Van der Vlut H, Alpherts WCT, Vermeulen J. Memory complaints in medically refractory epilepsy: relation-ship to epilepsy-related factors. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 165-72.
- (52) Marino SE, Meador KJ, Loring DW, Okun MS, Fernandez HH, Fessler AJ, Kustra RP, Miller JM, Ray PG, Roy A, Schoenberg MR, Vahle VJ, Werz MA. Subjective perception of cognition is related to mood and not performance. *Epilepsy Behav.* 2009 Mar;14(3):459-64.
- (53) Jokeit H, Ebner A. Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: a cross sectional study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:44—50.
- (54) López-Hernández B, Díaz-Obregón Santos MC, Maestú-Unturbe F. Experience about cognitive functioning in 161 epilepsy patients. Abstracts from the 7th European Congress on Epileptology; Helsinki, July, 2006.
- (55) Loring DW, Marino S, Meador KJ. Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychol Rev.* 2007 Dec;17(4):413-25.

- (56) Dodrill CB. Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy. *Prog Brain Res* 2002; 135: 399-407.
- (57) Mirsky AF, Duncan CC, Levav M. Neuropsychological studies in idiopathic generalized epilepsies. In Jambaqué I, Lasseonde M, Dulac O, eds. *Neuropsychology of childhood epilepsy*. New York: Plenum Press; 2001.
- (58) Hommet C, Sauerwein HC, De Toffol B, Lasseonde M. Idiopathic epileptic syndromes and cognition. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 85-96.
- (59) Devinsky O, Gershengorn J, Brown E, Perrine K, Vazquez B, Luciano D. Frontal functions in juvenile myoclonic epilepsy. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997; 10: 243-6.
- (60) Martín-Plasencia P, Maestú-Unturbe F, Koronis E, Pulido P, García de Sola R. Alteraciones de memoria en pacientes epilépticos. Estudio de seguimiento pre-posquirúrgico. *Rev Neurol*, 1997, 25; (138): 205-207.
- (61) Upton D, Thompson PJ. Epilepsy in the frontal lobes: neuropsychological characteristics. *J Epilepsy* 1996; 9: 215-22.
- (62) Shulman MB. The frontal lobes, epilepsy and behavior. *Epilepsy & Behavior*, 2000, 1: 384-395.
- (63) Ajmone-Marsan C. Seizures originating from the orbital cortex of the frontal lobe. *Epilepsia*, 1988, 29, Suppl.208.
- (64) Bancaud J, Talairach J. Clinical semiology of frontal lobes seizures. In Chauval P, Delgado-Escueta AV, Halgren E, Bancaud J. Eds. *Frontal lobe seizures and epilepsy*. *Advances in Neurology* Vol. 57. New York: Raven Press, 1992, pp 3-58.
- (65) Williamson PD, Spencer DD, Spencer SS, Novelly RS, Mattson RH. Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Annals of Neurology*, 1985, 18; 497-504.
- (66) Stuss DT, Benson DF. *The Frontal Lobes*. New York: Raven Press, 1986.
- (67) Wang PL. Concept formation and frontal lobe function: The search for a clinical frontal lobe test. In: *The Frontal Lobes Revised*, ed Pribram E. New York: IRBN Press, 1987.
- (68) Tirapu-Ustárrroz J, Luna-Lario P. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. En: Tirapu Urstárrroz J, Ríos Lago M, Maestú Unturbe F editores. *Manual de Neuropsicología*. Barcelona: Viguera Editores S.L.; 2008; p.221-256.

- (69) Forcadas-Berdusán MI. Problemas diagnósticos y tratamiento de las epilepsias frontales. *Rev Neurol* 2002; 35 (Suppl 1): S42-S46.
- (70) Helmstaedter C, Kemper B, Elger CE. Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 1996, 34 (5); 399-406.
- (71) Levin HS, Mendelson D, Lilly M, Fletcher J, Culhane K, Chpman S, Harward H, Kusnerik L, Bruce D, Eisenberg H. Tower of London performance in relation to magnetic resonance imaging following closed head injury in children. *Neuropsychology*, 1994, 8; 171-179.
- (72) Boone KB, Miller BL, Rosenberg L, Durazo A, McIntyre H, Weil M. Neuropsychological and behavioral abnormalities in an adolescent with frontal lobe seizures. *Neurology*, 1988, 38; 583-586.
- (73) Centeno M, Thompson PJ, Koepp MJ, Helmstaedter C, Duncan JS. Memory in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010 Oct;91 (2-3):123-32.
- (74) Patrikelis P, Angelakis E, Gatzonis S. Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Behav.* 2009 Jan;14 (1):19-26.
- (75) O'Muircheartaigh J, Richardson MP. Epilepsy and the frontal lobes. *Cortex.* 2012 Feb;48 (2):144-55.
- (76) Exner C, Boucsein K, Lange C, Winter H, Weniger G, Steinhoff BJ, et al. Neuropsychological performance in frontal lobe epilepsy. *Seizure* 2002; 11: 20-32.
- (77) Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH, Novelly RA. Memory function in focal epilepsy: a comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 1980; 16: 103-17.
- (78) Tulving E, Kapur S, Craik FIM. Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc natl Acad Sci USA* 1994; 91: 2016-20.
- (79) Kapur S, Craik FIM, Tulving E. Neuroanatomical correlates of encoding in episodic memory: levels of processing effect. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91:2008-11.
- (80) Helmstaedter C. Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Prog Brain Res* 2002; 135: 439-53.

- (81) Helmstaedter C, Grunwald T, Lechner K, Gleibner U, Schramm J, Elger CE. Differential involvement of left temporo-lateral and temporo-mesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn* 1997; 35: 110-31.
- (82) Del Vecchio N, Liporace J, Nei M, Sperling M, Tracy J.. A dissociation between implicit and explicit verbal memory in left temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45: 1124-33.
- (83) Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 665-9.
- (84) Barr WB, Chelune GJ, Hermann BP, Loring DW, Perrine K, Strauss E, Trenerry MR, Westerveld M. The use of figural reproduction test as measures of nonverbal memory in epilepsy surgery candidates. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3: 435-43.
- (85) Glikmann-Johnston Y, Saling MM, Chen J, Cooper KA, Beare RJ, Reutens DC. Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain* 2008; 131:3006–3018.
- (86) Frisch C, Helmstaedter C. Object location performance: detection of functional impairment in right temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2014 Jun;35:28-33.
- (87) Saling MM. Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain* 2009; 132:570–582.
- (88) Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997; 54:369–376.
- (89) Burgess N, Maguire EA, O'Keefe J. The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron* 2002; 35:625–641.
- (90) Sommer T, Rose M, Glascher J, Wolbers T, Buchel C. Dissociable contributions within the medial temporal lobe to encoding of object location associations. *Learn Mem* 2005; 12:343–351.

- (91) Kennepohl S, Sziklas V, Garver KE, Wagner DD, Jones-Gotman M. Memory and the medial temporal lobe: hemispheric specialization reconsidered. *Neuroimage* 2007; 36:969–978.
- (92) Maestú F, Martín P, de Sola RG, Obregón MC, Gómez-Utrero E, Fernández A, et al. Neuropsicología de la epilepsia parcial temporal: una comparación entre pacientes controlados y fármacorresistentes. *Rev Neurol.* 2000a; Nov 1-15;31(9):817-21.
- (93) Bell BD, Hermann BP, Woodard AR, Jones JE, Rutecki PA, Sheth R, Dow CC, Seidenberg M. Object naming and semantic knowledge in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology* 2001; 15: 434-43.
- (94) Bell BD et al. Visual and auditory naming in patients with left or bilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 55: 29-37.
- (95) Hermann B, Seidenberg M, Lee EJ, Chan F, Rutecki P. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc* 2007; 13:12–20.
- (96) Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, Newmann N, Witte OW, Ebner A. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997a; 120: 2283-2294.
- (97) Martin RC, Sawrie SM, William FG, Palmer CA, Faught E, Morawetz RB et al. Wisconsin Card Sorting performance in patients with temporal lobe epilepsy: clinical and neuroanatomical correlates. *Epilepsia* 2000; 41(12): 1626-1632.
- (98) Upton D, Corcoran R. The role of the right temporal lobe in card sorting: a case study. *Cortex*, 1995, 31 (2); 405-409.
- (99) Luria AR. The functional organization of the brain. *Sci. Am* 1970; 222: 256.
- (100) Ojemann GA, Schoenfield-McNeill J, Corina DP. Anatomic subdivisions in human temporal cortical neuronal activity related to recent verbal memory. 2001 Nature Publishing group <http://neurosc.nature.com>
- (101) Ojemann GA, Schoenfield-McNeill J, Corina D. Different neurons in different regions of human temporal lobe distinguish correct from incorrect identification or memory. *Neuropsychologia* 2004; 42; 1383-1393.
- (102) Grupo de Cirugía Funcional de la Sociedad Española de Neurocirugía (SENEC), Grupo de Estudio de Trastornos del Movimiento de la Sociedad

- Española de Neurología (SEN). Documento de consenso sobre estimulación profunda en la enfermedad de Parkinson. *Rev Neurol* 2009; 49 (6): 327-331.
- (103) Mesulam MM. A cortical network for directed attention and unilateral neglect. *Ann Neurol*. 1981 Oct; 10 (4): 309-25.
- (104) Geschwind N. Disconnection syndromes in animals and human. *Brain* 1965; 88: 237-94.
- (105) Noreña D, Maestú-Unturbe F. Neuropsicología de la memoria. En: Tirapu Ustárrroz J, Ríos Lago M, Maestú Unturbe F editores. *Manual de Neuropsicología*. Barcelona: Viguera Editores S.L.; 2008; p.191-217.
- (106) Ruiz-Vargas JM. *Manual de psicología de la memoria*. Madrid: Síntesis: 2010.
- (107) Tirapu-Ustárrroz J, Muñoz-Céspedes JM. Memoria y funciones ejecutivas. *Rev Neurol* 2005; 41 (8): 475-484.
- (108) Tirapu-Ustárrroz J, García-Molina A, Luna-Lario P, Roig-Rovira T, Pelegrín-Valero C. Modelos de funciones y control ejecutivo (I). *Rev. Neurol.* (2008a); 46 (11): 684-692.
- (109) Téllez-Zenteno JF, Ladino LD. Epilepsia temporal: aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *Rev Neurol* 2013; 56: 229-42.
- (110) Helmstaedter C. Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, 2004, 5; S45-S55.
- (111) Upton D, Thompson PJ. Age at onset and neuropsychological function in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1997, 38 (10); 1103-1113.
- (112) Wechsler D. *Wechsler Memory Scale - Revised*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation. 1987.
- (113) Goodglass H, Kaplan E. *Evaluación de la afasia y de trastornos relacionados*. 2ª Ed. Madrid: Panamericana; 1986.
- (114) Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press; 1995.
- (115) Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 1958; 8: 271-6.

- (116) Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*; Volume 19, Issue 2, March 2004, Pages 203–214.
- (117) Reitan RM, Wolfson D. *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery: theory and clinical interpretation*. Tucson, AZ: Neuropsychology Press; 1993.
- (118) Spreen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary*. Oxford University Press, USA. 1998.
- (119) Ríos-Lago M, Periañez JA, Rodríguez-Sánchez JM. Neuropsicología de la atención. En: Tirapu Urstárroz J, Ríos Lago M, Maestú-Unturbe F editores. *Manual de Neuropsicología*. Barcelona: Viguera Editores S.L.; 2008; p.151- 188.
- (120) Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-62.
- (121) Heaton RK. *The Wisconsin Card Sorting Test*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1981.
- (122) Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press; 1995.
- (123) Wilson BA, Alderman N, Burges PW et al. *The neurobehavioural assessment of the dysexecutive syndrome*. Bury St. Edmund: Thames Valley; 1996.
- (124) Pardo, A. y Ruiz, M. A. *Análisis de datos en ciencias sociales y de la salud III*. Madrid: Síntesis, 2012.
- (125) Dodrill CB. Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy Behav.* 2004 ;5 (1):S214.
- (126) Dodrill CB. Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy. *Prog Brain Res.* 2002;135:399-407.
- (127) Witt JA, Helmstaedter C. Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure* 2015 ;26:65-8.
- (128) Miller JW, Jayadev S, Dodrill CB, Ojemann GA. Gender differences in handedness and speech lateralization related to early neurologic insults. *Neurology.* 2005 Dec 27;65(12):1974-5.

- (129) Klusman LE, Cripe LI, Dodrill CB. Analysis of errors on the Trail Making Test. *Percept Mot Skills* 1989, 68; 1199-204.
- (130) McDonald CR, Delis DC, Norman MA, Tecoma ES, Iragui-Madozi VI. Is impairment in set-shifting specific to frontal-lobe dysfunction? Evidence from patients with frontal-lobe or temporal-lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc.* 2005 Jul;11(4):477-81.
- (131) Zakzanis KK, Mraz R, Graham SJ. An fMRI study of the Trail Making Test. *Neuropsychologia* 2005; 43 (13); 1878-1886.
- (132) Hernández MT, Sauerwein HC, Jambaqué I, De Guise E, Lussier F, Lortie A, Dulac O, Lassonde M. Deficits in executive functions and motor coordination in children with frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia.* 2002;40(4):384-400.
- (133) McDonald CR, Delis DC, Norman MA, Wetter SR, Tecoma ES, Iragui VJ. Response inhibition and set shifting in patients with frontal lobe epilepsy or temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005 Nov;7(3):438-46.
- (134) Zamarian L, Trinka E, Bonatti E, Kuchukhidze G, Bodner T, Benke T, Koppelstaetter F, Delazer M. Executive functions in chronic mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat.* 2011;2011:596174.
- (135) Riley JD, Moore S, Cramer SC, Lin JJ. Caudate atrophy and impaired frontostriatal connections are linked to executive dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior* 2011; (21); 80-87.
- (136) Giovagnoli AR. Relation of sorting impairment to hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia.* 2001;39(2):140-50.
- (137) Kim CH, Lee SA, Yoo HJ, Kang JK, Lee JK. Executive performance on the Wisconsin Card Sorting Test in mesial temporal lobe epilepsy. *Eur Neurol.* 2007;57(1):39-46.
- (138) Drake M, Allegri RF, Thomson A. Executive cognitive alteration of prefrontal type in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Medicina (B Aires).* 2000;60(4):453-6.
- (139) Drane D, Lee G, Cech H, Huthwaite J, Ojemann G, Ojeman J, Loring D, Meador K. Structured Cueing on a Semantic Fluency Task Differentiates Patients with Temporal Versus Frontal Lobe Seizure Onset. *Epilepsy Behav.* 2006 September ; 9(2): 339–344.

- (140) Martin RC, Loring DW, Meador KJ, Lee GP. The effects of lateralized temporal lobe dysfunction on formal and semantic word fluency. *Neuropsychologia* 1990;28:823–829.
- (141) Gleissner U, Elger CE. The hippocampal contribution to verbal fluency in patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex* 2001;37:55–63.
- (142) Metternich B, Buschmann F, Wagner K, Schulze-Bonhage A, Kriston L. Verbal fluency in focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2014 Jun;24(2):200-18.
- (143) Loring DW, Strauss E, Hermann BP, Barr WB, Perrine K, Trenerry MR, Chelune G, Westerveld M, Lee GP, Meador KJ, Bowden SC. Differential neuropsychological test sensitivity to left temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008 May;14(3):394-400.
- (144) Bonelli SB, Powell R, Thompson PJ, Yogarajah M, Focke NK, Stretton J, Vollmar C, Symms MR, Price CJ, Duncan JS, Koepp MJ. Hippocampal activation correlates with visual confrontation naming: fMRI findings in controls and patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011 Aug;95(3):246-54.
- (145) Schacter DL. *En busca de la memoria. El cerebro, la mente y el pasado.* Barcelona. Ediciones B. 1999.
- (146) Wisniewski I, Wendling AS, Manning L, Steinhoff BJ. Visuo-spatial memory test in right temporal lobe epilepsy foci: clinical validity. *Epilepsy Behav.* 2012 Mar;23(3):254-60.
- (147) Witt JA, Coras R, Schramm J, Becker AJ, Elger CE, Blümcke I, Helmstaedter C. The overall pathological status of the left hippocampus determines preoperative verbal memory performance in left mesial temporal lobe epilepsy. *Hippocampus.* 2014 Apr;24(4):446-54.
- (148) Loring DW, Bauer RM. Testing the limits: cautions and concerns regarding the new Wechsler IQ and memory scales. *Neurology* 2010; 74: 685-690.
- (149) Cahn-Weiner DA, Wittenberg D, McDonald C. Everyday cognition in temporal lobe and frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disord.* 2009 Sep;11 (3):222-7.

- (150) Wagner AD, Poldrack RA, Eldridge LL, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JD. Material-specific lateralization of prefrontal activation during episodic encoding and retrieval. *Neuroreport*. 1998 Nov 16;9(16):3711-7.
- (151) Linda J. Murray and Charan Ranganath. The Dorsolateral Prefrontal Cortex Contributes to Successful Relational Memory Encoding. *The Journal of Neuroscience* 2007;27(20):5515–5522.
- (152) Ojemann GA, Schoenfield-McNeill J, Corina DP. Anatomic subdivisions in human temporal cortical neuronal activity related to recent verbal memory. *Nature neuroscience*; 2002; (5); 64-71.
- (153) Nadel L. Moscovitch M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiolog*. 1997; (7); 217-227.
- (154) Winocur G, Moscovitch M, Bontempi B. Memory formation and long-term retention in humans and animals: convergence towards a transformation account of hippocampal-neocortical interactions. *Neuropsychologia*. 2010 Jul;48(8):2339-56
- (155) Ojemann GA Schoenfield-McNeill J, Corina D. Different neurons in different regions of human temporal lobe distinguish correct from incorrect identification or memory. *Neuropsychologia* 42 (2004) 1383–1393.
- (156) Fuster JM. *The prefrontal cortex: anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe*. 2 ed. New York: Raven Press, 1989.
- (157) Stretton J, Thompson PJ Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2012 Jan;98(1):1-13.
- (158) Centeno M, Thompson PJ, Koepp MJ, Helmstaedter C, Duncan JS. Memory in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010 Oct;91(2-3):123-32.
- (159) Damasio A. *El error de Descartes: La emoción, la razón y el cerebro humano*. Ed. Barcelona: Crítica: Grijalbo Mondadori; 1996.
- (160) Lieb JP, Dasheiff RM, Engel J Jr. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia*. 1991 Nov-Dec;32(6):822-37.
- (161) Schneider C, Helmstaedter C, Luders E, Thompson P, Toga AW, Elger C, Weber B. Relation of Callosal Structure to Cognitive Abilities in Temporal Lobe Epilepsy. *Front Neurol*. 2014; 5: 16.

- (162) Yuan P, Raz N. Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 May;42:180-92.
- (163) Chevalier H, Metz-Lutz MN, Segalowitz SJ. Impulsivity and control of inhibition in Benign Focal Childhood Epilepsy (BFCE). *Brain Cogn*. 2000 Jun-Aug;43(1-3):86-90.
- (164) Braakman HM, Vaessen MJ, Hofman PA, Debeij-van Hall MH, Backes WH, Vles JS, Aldenkamp AP. Cognitive and behavioral complications of frontal lobe epilepsy in children: a review of the literature. *Epilepsia*. 2011 May;52(5):849-56.
- (165) Wilson SJ, Baxendale S, Barr W, Hamed S, Langfitt J, Samson S, Watanabe M, Baker GA, Helmstaedter C, Hermann BP, Smith ML. Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013-2017. *Epilepsia*. 2015;56 (5):674-81.)