



FACULTAD DE PSICOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA BIOLÓGICA Y DE LA SALUD

**FACTORES DE RESERVA ASOCIADOS AL DETERIORO
COGNITIVO EN EPILEPSIA REFRACTARIA DEL LÓBULO
TEMPORAL**

TESIS DOCTORAL

AUTORA

LARA PACHECO CUEVAS

DIRECTORES

PILAR MARTÍN PLASENCIA

FERNANDO CARVAJAL MOLINA

MADRID, 2017

*a mis padres
a María
para Julia*



Agradecimientos

Al llegar al final del recorrido que ha sido este trabajo es importante parar y mirar atrás y ver a todas las personas que han hecho que sea posible.

Para empezar, los dos imprescindibles, mis directores, Fernando y Pilar, que han sido los que han dado lugar completamente a este proyecto. Gracias por confiar en mí para empezar, por mantener esto extrañamente vivo, por aguantarme y por vuestro compromiso hasta el final. Si algún mérito es mío, no lo es sin vosotros, porque vuestros puntos de vista complementarios (y a veces opuestos!) no han hecho más que enriquecer este proceso.

También agradecer a Sandra Rubio, por ser tan admirable que me orientó a esta locura, y todos los miembros del grupo de investigación Neuropsicología de la Emoción, el Lenguaje y la Memoria, que ayudan a la construcción de este proyecto todos los días. Por supuesto, mi agradecimiento a los pacientes del Hospital de la Princesa, que a pesar de su situación se prestan y aguantan pacientemente las pruebas neuropsicológicas.

Para continuar esta tesis ha sido fundamental la Biblioteca de Derecho de la UAM, y sus gentes, especialmente Julia Bruna, por valorar mi trabajo y empujarme siempre a seguir. Y a Goiz, que apareció sin esperarlo y se convirtió en alguien muy importante.

Mi otra gran dedicación, la psicoterapia, ha sido en tantas ocasiones fuente de energía que es necesario agradecer a mis pacientes, porque todos los días me enseñan lo que es luchar y confiar más en mí que en sí mismos, porque sin saberlo, día a día me dan fuerzas para mi propia vida.

Gracias a Toni, que me salvó dos veces y supo comprender, apoyar, estar presente y darme oxígeno para continuar respirando.

También quiero agradecer a mi familia, tíos y abuelos, porque aunque en ocasiones parece que viene dado, me dan un soporte imprescindible. A mi tío Felipe, que fue el primero que tristemente me hizo ver la importancia del cerebro, y a quién sé que me hubiera encantado conocer siendo adulta.

A mi hermana, de quién he aprendido tanto de la vida que sin ella yo no sería yo. También porque si por sí misma ya molaba, además trajo a esas dos personas que tanto me aportan sin darse ni cuenta, Edurne y Zoe, gracias también a vosotras.

Gracias a mis padres. Porque desde el primer momento, ambos, cada uno a su manera me han enseñado a amar la ciencia. Y todo este esfuerzo no habría existido sin ese amor. También porque para todo, al final, ellos están ahí.

A mi familia política, Daniel y Flora, al igual que Daniel y Mónica, porque me hacen sentir que soy de su familia y eso, por sí mismo es genial, porque me enseñan diferentes paradigmas del afecto que no imaginaba y ahora soy parte de ello.

A mis amigos, mis compañeros de carrera, Cristina, Javi, Oliva y Laura que me acompañaron en los buenos y malos momentos de entonces y lo siguen haciendo hoy. A Bea, que insiste en verme mejor de lo que soy y a Laura Zos, compañera de aventuras y siempre estimulante.

Gracias a David, el más cotidiano, que día a día es más que un socio y más que un compañero, es sobretodo un amigo incondicional. También gracias a Sandra, que está para lanzar su ayuda y apoyo siempre que la necesite, que pregunta y anima lo apropiado.

A Vero, que me ha demostrado lo presente que se puede estar aún a un océano de distancia. Y lo sencillo que puede ser. Gracias por ser mi amiga. Y a Alberto y Marta, mi familia elegida, por estar y por manteneros, por permitirme ser parte de vuestras vidas.

Todas estas personas han aportado de una u otra manera algo a mi vida y a este trabajo, pero nadie es comparable a María. Gracias María por existir y por ser como eres, porque me acompañas, porque me quieres como nadie y porque no me es posible imaginarme sin ti. No existen palabras para mostrar el agradecimiento hacia tí. Espero lograr algún día hacerte sentir lo que tú me das todos los días.

Y sin falta, gracias a Julia, por enseñarme simple y llanamente, lo que es la felicidad.

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad neurológica que, con frecuencia, cursa con alteraciones neuropsicológicas. Concretamente en el caso de la epilepsia refractaria del lóbulo temporal, se produce un deterioro, especialmente en la memoria episódica. Ante la falta de respuesta al tratamiento farmacológico, una alternativa es la intervención quirúrgica, que consiste en la resección del foco epiléptico.

La reserva cerebral y la reserva cognitiva son constructos que se aplican cuando existe deterioro cognitivo y pueden actuar como factores de protección. La reserva cerebral se centra en variables biológicas y estables en el tiempo mientras que la reserva cognitiva hace hincapié en factores modificables, más relacionados con la actividad cognitiva a lo largo de la vida.

En la epilepsia refractaria, tanto por la presencia de crisis como por la propia intervención quirúrgica, se pueden producir alteraciones neuropsicológicas, por tanto, se propone aplicar el concepto de reserva cognitiva en este grupo de pacientes. Así, en este trabajo se plantea la posibilidad de aplicar la reserva cerebral y cognitiva a una población con epilepsia refractaria del lóbulo temporal que van a ser intervenidos quirúrgicamente. Se evalúa el rendimiento neuropsicológico de 238 pacientes (109 con localización en el hemisferio derecho y 129 con localización en el hemisferio izquierdo), tanto antes como después de la intervención. Tras estas evaluaciones, se analizan las diferentes puntuaciones en función de su Reserva Cerebral y su Reserva Cognitiva, distinguiendo éstas según el hemisferio de localización del foco epiléptico.

Los resultados indican que en la evaluación pre-quirúrgica, la Reserva Cognitiva alta da lugar a un mejor rendimiento en las diferentes pruebas neuropsicológicas, exceptuando la capacidad atencional y la capacidad de resistencia a la interferencia. La Reserva Cerebral, por su parte, sólo mejora el rendimiento, con independencia del hemisferio en el que se localice el foco, en el caso del índice general de inteligencia verbal, la memoria de trabajo en su componente de bucle fonológico articulatorio, la memoria verbal demorada y la memoria visual. En el caso de los pacientes con localización en el hemisferio derecho la Reserva Cerebral implica un mejor rendimiento en el índice general de inteligencia manipulativa, en la resistencia a la interferencia, la atención, el componente

del ejecutivo central de la memoria de trabajo y la fluidez verbal fonológica. Sin embargo, cuando la localización es en el hemisferio izquierdo, la Reserva Cerebral alta implica un peor rendimiento en la capacidad de resistencia a la interferencia, así como en atención y fluidez verbal fonológica.

Respecto al cambio post-quirúrgico, se encuentra una disminución en memoria verbal y una mejora del índice general de inteligencia verbal, así como del bucle fonológico articulatorio de la memoria de trabajo. Atendiendo al papel de la Reserva Cognitiva sobre este cambio, podemos plantear que actúa como un factor protector para la memoria verbal demorada y para la memoria de trabajo. Además, en el hemisferio derecho, es un factor protector para el bucle fonológico articulatorio y para la memoria inmediata, tanto verbal como visual. En el caso del hemisferio izquierdo, la Reserva Cognitiva es un factor protector en la capacidad de atención sostenida y en la fluidez verbal fonológica. La Reserva Cerebral, a diferencia de la Reserva Cognitiva, no se muestra como una variable de protección sobre ninguna medida neuropsicológica.

En conclusión, se puede afirmar que la Reserva Cognitiva es relevante para la afectación neuropsicológica en pacientes con ELT que van a ser intervenidos quirúrgicamente. Esta capacidad de protección se dará específicamente en las áreas que no se ven afectadas directamente por el foco epiléptico, dando lugar a mejores capacidades cuando se relacionan con las áreas extratemporales y contralaterales.

Abstract

Epilepsy is a neurological disorder that often presents neuropsychological alterations. Particularly, in refractory temporal lobe epilepsy case there is cognitive impairment, specifically in episodic memory. Surgical intervention, which consist in the resection of the seizure focus, is an alternative when there isn't appropriate response to pharmacological treatment.

Cognitive and cerebral reserve, are constructs that are applied when there is cognitive impairment and can act as protection factors. Brain reserve is focus on biological variables stable over the time, while cognitive reserve emphasizes in modifiable factors, related with cognitive activity throughout life.

Neuropsychological alterations can befall in refractory epilepsy, both by the presence of seizures

and by the surgical intervention itself, so it is proposed to apply the cognitive reserve concept in this patients group. Therefore, in this work, we suggest the possibility of applying the brain and cognitive reserve in patients with refractory temporal lobe epilepsy that are going to have surgery. Neuropsychological performance of 238 patients (109 with right hemisphere localization and 129 with left hemisphere localization) both before and after the surgical intervention, is evaluated. After these evaluations, the different scores are analyzed according to their Brain Reserve and their Cognitive Reserve, distinguishing these according to the hemisphere of location of the epileptic focus.

The results indicate that in the pre-surgical assessment, high Cognitive Reserve results in a better performance in different neuropsychological tests, with the exception of attentional function and resistance to interference. On the other hand, Brain Reserve, only improves the performance in general index of verbal intelligence and in working memory, in its phonological articulatory loop component, in the delayed verbal memory and in visual memory, regardless of the hemisphere in which the focus is located. In the case of patients with right hemisphere localization, Brain Reserve implies a better performance in general index of manipulative intelligence, in resistance to interference, attention, the central executive component of working memory and phonological verbal fluency. However, in left hemisphere patients, high Brain Reserve implies worst performance in resistance to interference, as well as in attention and in phonological verbal fluency.

Regarding the post-surgical change, there is a decrease in verbal memory and an improvement of general index of verbal intelligence, as well as the articulatory phonological loop component of working memory. According to the Cognitive Reserve role in this change, we suggest that it is a protective factor to delayed verbal memory and working memory. In the right hemisphere, besides, it is a protective factor to phonological articulatory loop and immediate memory, both verbal and visual. In left hemisphere case, Cognitive Reserve is a protective factor in sustained attention and in phonological verbal fluency. Brain Reserve, unlike Cognitive Reserve, is not shown as a protective factor on any neuropsychological tests.

In conclusion, it can be assert that Cognitive Reserve is relevant for neuropsychological involvement in patients with TLE who will undergo surgery. This protective capacity take place specifically in areas that are not directly affected by the epileptic focus, resulting in improved capabilities when related to the extratemporal and contralateral areas.

Índice de contenido

1.MARCO TEÓRICO.....	27
1.1.Epilepsia.....	27
1.1.1.Definición, concepto y epidemiología.....	27
1.1.2.Clasificación y tipos de epilepsia	28
1.1.3.Fisiología de la epilepsia.....	35
1.1.4.Neuropsicología de la epilepsia.....	41
1.1.4.1.Alteraciones neuropsicológicas en epilepsia.....	41
1.1.4.2.Alteraciones neuropsicológicas en Epilepsia del Lóbulo Temporal.....	48
1.1.4.3.Tratamiento de la epilepsia.....	53
1.1.4.4.Rendimiento neuropsicológico postquirúrgico.....	55
1.2.Concepto de reserva.....	59
1.2.1.Reserva cerebral.....	62
1.2.2.Reserva cognitiva.....	65
1.2.3.Reserva cerebral y reserva cognitiva en la epilepsia.....	73
2.OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	79
3.MÉTODO.....	83
3.1.Participantes.....	83
3.2.Procedimiento.....	83
3.3.Instrumentos.....	84
3.3.1.Pruebas neuropsicológicas.....	84
3.3.2.VARIABLES DE RESERVA.....	88
4.RESULTADOS.....	93
4.1.Agrupación de datos de variables de reserva.....	94
4.2.Comparaciones en rendimiento neuropsicológico prequirúrgico.....	96
4.3.Comparación entre rendimiento prequirúrgico y postquirúrgico.....	105
4.4.Análisis de regresión lineal entre variables pre-quirúrgicas y post-quirúrgicas.....	109

4.4.1.Hemisferio derecho.....	109
4.4.2.Hemisferio izquierdo.....	111
4.5.Análisis de regresión lineal entre factores y puntuaciones residuales.....	112
4.5.1.Hemisferio derecho.....	113
4.5.2.Hemisferio izquierdo.....	113
5.DISCUSIÓN.....	117
5.1.Agrupación de variables de reserva.....	118
5.2.Rendimiento neuropsicológico pre-quirúrgico en ELT en función de los factores de reserva	119
5.2.1.Reserva Cognitiva y cerebral en el grupo total.....	120
5.2.2.Diferencias hemisféricas.....	122
5.3.Cambios en el rendimiento neuropsicológico post quirúrgico en ELT en función de los factores de reserva.....	125
5.4.Relación de los factores de reserva con los cambios no explicados por el rendimiento previo	129
5.5.Implicaciones clínicas y limitaciones del estudio.....	131
6.CONCLUSIONES.....	137
7.BIBLIOGRAFÍA.....	141

Índice de tablas

Tabla 1 Clasificación clásica de las crisis epilépticas ILAE (1981).....	23
Tabla 2. Clasificación internacional de las epilepsias y síndromes (1981).....	24
Tabla 3. Nueva clasificación de las crisis epilépticas (2010).....	25
Tabla 4. Síndromes electroclínicos y otras epilepsias (2010).....	27
Tabla 5. Distribución de los participantes conforme a variables demográficas y localización del foco	77
Tabla 6. Batería de evaluación neuropsicológica.....	79
Tabla 7. Puntuaciones medias y desviaciones típicas de las pruebas de la batería de evaluación.....	87
Tabla 8. Saturación de las diferentes variables en cada uno de los factores rotados.....	89
Tabla 9. Rendimiento pre-quirúrgico en función de las variables de reserva por hemisferio.....	116
Tabla 10. Pruebas con relación significativa entre sus puntuaciones residuales y la Reserva Cognitiva.....	126

Índice de ilustraciones

Figura 1: Gráfico de saturación de componentes rotados.....	91
Figura 2: Diferencias de CIV según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	93
Figura 3: Diferencias de CIV según Reserva Cerebral y Hemisferio.....	93
Figura 4: Diferencias de CIM según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	94
Figura 5: Diferencias de CIM según Reserva Cerebral y Hemisferio.....	94
Figura 6: Diferencias de ML1 según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	94
Figura 7: Diferencias de ML2 según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	95
Figura 8: Diferencias de ML2 según Reserva Cerebral y Hemisferio.....	95
Figura 9: Diferencias de RV1 según Reserva Cerebral y Hemisferio.....	96
Figura 10: Diferencias de RV1 según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	96
Figura 11: Diferencias de RV2 según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	96
Figura 12: Diferencias de RV2 según Reserva Cerebral y Hemisferio.....	96
Figura 13: Diferencias de Dígitos Total según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	97

Figura 14: Diferencias de Dígitos Total según Reserva Cerebral y Hemisferio.....	97
Figura 15: Diferencias de Dígitos Directos según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	97
Figura 16: Diferencias de Dígitos Inversos según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	98
Figura 17: Diferencias de Dígitos Inversos según Reserva Cerebral y Hemisferio.....	98
Figura 18: Diferencias de Resistencia a la Interferencia (Stroop) según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	99
Figura 19: Diferencias de Resistencia a la Interferencia (Stroop) según Reserva Cerebral y Hemisferio.....	99
Figura 20: Diferencias de TMT-A según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	99
Figura 21: Diferencias de Fluidez Fonológica según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	100
Figura 22: Diferencias de Fluidez Fonológica según Reserva Cerebral y Hemisferio.....	100
Figura 23: Diferencias de Fluidez Semántica según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	101
Figura 24: Diferencias BNT según Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	101
Figura 25: Medias pre-post ML1 por Grupos de Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	103
Figura 26: Medias pre-post ML2 por Grupos de Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	103
Figura 27: Medias pre-post Stroop por Grupos de Reserva Cognitiva y Hemisferio.....	105
Figura 28: Medias pre-post Stroop por Grupos de Reserva Cerebral y Hemisferio.....	105

Índice de Abreviaturas

5-HT	Serotonina
BNT	Boston Naming Test
CIM	Cociente intelectual manipulativo
CIT	Cociente intelectual total
CIV	Cociente intelectual verbal
ELT	Epilepsia del Lóbulo Temporal
FASf	Fluidez Verbal Fonológica
FASs	Fluidez Verbal Semántica
GABA	Ácido γ -aminobutírico
HD	Hemisferio Derecho
HI	Hemisferio Izquierdo
ILAE	International League Against Epilepsy
ML1	Memoria Lógica I
ML2	Memoria Lógica II
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
RV1	Reproducción Visual I
RV2	Reproducción Visual II
TMT	Trail Making Test
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale - III
WMS-III	Wechsler Memory Scales - III

MARCO TEÓRICO



1. MARCO TEÓRICO

1.1. Epilepsia

1.1.1. Definición, concepto y epidemiología

Según la Liga Internacional contra la epilepsia (ILAE) la epilepsia se define como: “Una enfermedad caracterizada por una predisposición duradera a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición” (Fisher et al., 2005). Es importante aclarar que una crisis epiléptica es un evento, mientras que la epilepsia es la enfermedad que implica estas crisis recurrentes no provocadas (o reflejas). La definición actual para esta enfermedad requiere de alguna de las siguientes condiciones. 1) Al menos dos crisis epilépticas no provocadas que ocurran en un plazo superior a 24 horas o 2) Una crisis epiléptica no provocada y un riesgo de presentar nuevas crisis similar al derivado tras tener dos crisis no provocadas (de al menos un 60% de probabilidad de recurrencia en los próximos 10 años); o 3) El diagnóstico de un síndrome epiléptico (Fisher et al., 2014). Se calcula que de un 5% a un 10% de la población experimentará una crisis epiléptica a lo largo de su vida, lo cual no implica que se desarrolle epilepsia. Sólo un 20% de estas crisis se convertirán posteriormente en recurrentes. La ILAE y la Oficina Internacional por la Epilepsia (IBE) definen las crisis epilépticas como “Ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal cerebral anormalmente excesiva o sincronizada” (Fisher et al., 2005).

En cuanto a la epidemiología de la epilepsia, la Organización Mundial de la Salud, plantea que la proporción de personas con epilepsia es de 4 a 10 casos por cada 1.000 habitantes. Se estima por tanto que en el mundo hay 50 millones de personas que padecen esta enfermedad. En los países desarrollados, la incidencia se sitúa entre 30 y 50 nuevos casos al año por cada 100.000 habitantes («WHO | Epilepsy», 2017).

En nuestro país, según el informe emitido por la Fundación Española de Enfermedades Neurológicas (García-Ramos, Pastor, Masjuan, Sánchez, & Gil, 2011), la incidencia anual de epilepsia se encuentra en un rango de 31 a 57 casos por cada 100.000 habitantes; lo que significaría de 12.400 a 22.000 nuevos casos al año.

1.1.2. Clasificación y tipos de epilepsia

Existen diferentes tipos de crisis así como de epilepsias. La ILAE considera un esquema diagnóstico para la epilepsia basado en 5 ejes. 1) Fenomenología ictal, obtenida del Glosario de Terminología Ictal. 2) Tipo de crisis; atendiendo a la Lista de Crisis Epilépticas, incluyendo la localización o el estímulo precipitante en el caso de crisis reflejas. 3) Síndrome Epiléptico, siempre y cuando las características del paciente se adscriban a los síndromes definidos, contando con la posibilidad de que la sintomatología del paciente pueda no cumplir los criterios para ninguno de los síndromes ahí presentados. 4) Etiología; obtenida de la Clasificación de las Enfermedades Frecuentemente Asociadas a Crisis Epilépticas o Síndromes Epilépticos. Asimismo, cuando sea posible, se recomienda incluir los defectos genéticos asociados o la patología de las epilepsias sintomáticas focales. 5) Deterioro; el cual se plantea como una inclusión opcional (Engel, 2001)

En cuanto a la clasificación del tipo de crisis (Tabla 1), nos encontramos que pueden ser parciales o generalizadas. Además, en las crisis parciales, podemos diferenciar entre simple o compleja. El término generalizado se usa en la clasificación de 1981 para definir aquellas crisis que comienzan en ambos hemisferios y se distribuyen por toda la corteza. Mientras que las crisis parciales, son aquellas que tienen su origen en una zona localizada del cerebro, en un sólo hemisferio, proviniendo de un foco cortical. Dentro de este tipo de crisis, debemos diferenciar entre las crisis simples, en las que no aparece una pérdida de conciencia, y las crisis complejas, en las que la pérdida de conciencia ha de estar presente. En las crisis generalizadas, por su

parte, aparece sistemáticamente la pérdida de conciencia desde el inicio de la crisis.

Tabla 1 Clasificación clásica de las crisis epilépticas ILAE (1981)

Crisis parciales (focales, locales)
Crisis parciales simples (sin afectación de la conciencia)
Con signos motores
Con síntomas somatosensoriales
Con síntomas o signos autonómicos
Con síntomas psíquicos
Crisis parciales complejas (con afectación de la conciencia)
Comienzo parcial simple seguido de afectación de la conciencia
Con afectación de la conciencia desde el comienzo
Crisis parciales con evolución a crisis secundariamente generalizadas
Crisis parciales simples secundariamente generalizadas
Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas
Crisis parciales simples que evolucionan a complejas y a secundariamente generalizadas
Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)
Ausencias
Ausencias típicas
Ausencias atípicas
Crisis mioclónicas simples o múltiples
Crisis clónicas
Crisis tonicoclónicas
Crisis atónicas (astáticas)
Crisis epilépticas inclasificables

La clasificación más usada aún hoy para las diferentes manifestaciones de la epilepsia es la que definió la ILAE en 1981 («Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures», 1981).

En la clasificación de epilepsias, se diferencia entre idiopática, sintomática o criptogénica (Tabla 2). Se entiende que las epilepsias desarrolladas por una causa conocida son aquellas que podemos clasificar como sintomáticas. Cuando no tienen una causa de aparición se clasifica como epilepsia idiopática. El término criptogénica se emplea cuando se le supone una causa concreta pero que es desconocida por el momento. En las nuevas definiciones propuestas en el 2001 (Engel, 2001) se elimina el término, sustituyendo su uso por el de “probablemente sintomática”.

Tabla 2. Clasificación internacional de las epilepsias y síndromes (1981)

Epilepsias y síndromes epilépticos relacionados con la localización (focales, locales, parciales)
- Idiopáticos (con inicio relacionado con la edad): Epilepsia benigna de la infancia con foco centrotemporal, Epilepsia infantil con paroxismos occipitales, Epilepsia primaria de la lectura
- Sintomáticos: Epilepsia parcial continua crónica progresiva de la infancia
- Síndromes caracterizados por crisis precipitadas por factores específicos: Epilepsia del lóbulo temporal, Epilepsia del lóbulo frontal, Epilepsia del lóbulo parietal, Epilepsia del lóbulo occipital
- Criptogénicos (presumiblemente sintomáticos, de etiología desconocida)
Epilepsias y síndromes epilépticos generalizados
- Idiopáticos (con inicio relacionado con la edad, por orden cronológico): Convulsiones neonatales familiares benignas, Convulsiones neonatales benignas, Epilepsia mioclónica benigna de la infancia, Epilepsia-ausencia de la infancia (picnolepsia), Epilepsia-ausencia juvenil, Epilepsia mioclónica juvenil (pequeño mal impulsivo), Epilepsia con crisis tonicoclónicas (gran mal) al despertar, Otras epilepsias generalizadas idiopáticas no definidas, Epilepsia con crisis precipitadas por factores específicos de activación
- Criptogénicos (por orden cronológico): Síndrome de West (espasmos infantiles), Síndrome de Lennox-Gastaut, Epilepsia con ausencias mioclónicas, Epilepsia con crisis mioclonicoastáticas
- Sintomáticos: Con etiología específica, Encefalopatía mioclónica precoz, Encefalopatía mioclónica infantil precoz con paroxismos-supresión, otras epilepsias generalizadas sintomáticas no definidas.
- Síndromes específicos
Epilepsias y síndromes epilépticos de carácter indeterminado focal o generalizado
- Con crisis generalizadas y focal simultáneamente: Convulsiones neonatales, Epilepsia mioclónica grave de la infancia, Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento, Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner), Otras epilepsias indeterminadas no definidas.
- Sin características inequívocas de carácter focal o generalizado.

Pese a que la clasificación de 1981 continúa siendo la más utilizada, en 2010 la ILAE propuso una nueva clasificación tanto de crisis como de epilepsias (Berg et al., 2010), que se recogen en las tablas 3 y 4, respectivamente.

La definición de crisis generalizada se modifica y se caracteriza este tipo porque tras el inicio de la actividad anormal en un punto del cerebro, ésta se extiende rápidamente y lo hace en redes neuronales distribuidas bilateralmente, aunque no tienen porqué abarcar toda la corteza. El inicio de estas crisis puede darse tanto a nivel

cortical como subcortical y además puede cambiar su punto de inicio desde una crisis a la siguiente. En la clasificación de 2010 (Tabla 3) se sustituye el término parcial para definir este tipo de crisis por focal. En esta nueva clasificación, las crisis focales se definen como menos extensas y lo hacen sólo en un mismo hemisferio cerebral aunque a través de algunas redes preferentes pueden propagarse de forma contralateral. Sistemáticamente el inicio de las crisis aparece en el mismo lugar y puede ser de carácter subcortical (Berg et al., 2010) Además, se eliminan los términos simple y compleja, aunque para la práctica clínica se indica la necesidad de definir si existe o no pérdida de conciencia.

Tabla 3. Nueva clasificación de las crisis epilépticas (2010)

Crisis epilépticas generalizadas
Tonicoclónicas (en cualquier combinación)
Ausencias
Típicas
Atípicas
Con características especiales
Ausencias mioclónicas
Mioclonías palpebrales
Mioclónicas
Mioclónicas
Mioclonicoatónicas
Mioclonicotónicas
Clónicas
Tónicas
Atónicas
Crisis epilépticas focales
Crisis desconocidas
Espasmos epilépticos

Además de presentar una clasificación de los tipos de crisis epilépticas, en el documento de 2010, la ILAE presenta y clasifica los síndromes epilépticos o epilepsias. Esto es importante precisamente por la relevancia clínica que éstos pueden tener al estar ampliamente reconocidos, así como para el tratamiento de los mismos. La

clasificación de estos síndromes se divide en síndromes electroclínicos, constelaciones, epilepsias estructurales/metabólicas y epilepsias de causa desconocida (Tabla 4). En esta nueva clasificación, los términos para definir la etiología epiléptica serán: genética, estructural/metabólica o de causa desconocida. Se define la epilepsia genética como aquella que tiene algún marcador genético definido, o bien la presencia conocida de una historia familiar en la que aparezca este trastorno. El tipo estructural/metabólico implica la presencia de una condición que aumente significativamente el riesgo de desarrollar epilepsia. Este grupo incluye las epilepsias originadas por un accidente cerebrovascular, traumatismo, infección, etc. Finalmente, se define un nuevo término aplicable a aquellos tipos de epilepsia que no puedan adscribirse a las anteriores clasificaciones; la epilepsia por causa desconocida.

En referencia a los síndromes, se recomienda eliminar la dicotomía de generalizados o focales, puesto que en éstos hay otra serie de características que son esenciales para establecer distinciones. En estas características se incluyen la edad de inicio, los antecedentes y consecuencias cognitivas del desarrollo, exámenes motor y sensitivo, el electroencefalograma, los factores precipitantes y los patrones de crisis durante el sueño.

Pese a su intento en ser exhaustivos en los criterios empleados, la última propuesta de clasificación dada por la ILAE, ha suscitado enormes críticas entre los expertos en el campo (Casas-Fernández, 2012; Ferrie, 2010; Gómez-Alonso & Bellas-Lamas, 2011; Guerrini, 2010; Salas-Puig, 2011; Shinnar, 2010). En términos generales, se critica la falta de evidencias que justifiquen los cambios realizados en la nueva clasificación (Ferrie, 2010). Se echa de menos una definición más ajustada a la realidad en lugar de un cambio drástico por otros términos igualmente poco definidos. La eliminación de la clásica separación entre parcial y generalizado en los “síndromes epilépticos” suscita a su vez grandes críticas (Wolf, 2010). El argumento en relación a la

supresión incide en que la sola enumeración de estos síndromes en la nueva clasificación no aporta un mayor conocimiento de la situación del paciente, así como la falta de relación entre síndrome epiléptico y tipo de crisis.

Tabla 4. Síndromes electroclínicos y otras epilepsias (2010)

Síndromes electroclínicos (según su edad de comienzo)
- Neonatal: Epilepsia neonatal familiar benigna, Encefalopatía mioclónica precoz, Síndrome de Ohtahara
- Lactancia: Epilepsia del lactante con crisis focales migratorias, Síndrome de West, Epilepsia mioclónica de la infancia, Epilepsia infantil benigna, Epilepsia infantil familiar benigna, Síndrome de Dravet, Encefalopatía mioclónica en enfermedades neurológicas no progresivas
- Infancia: Crisis febriles plus (con inicio en la infancia), Síndrome de Panayiotopoulos, Epilepsia con crisis mioclonicoatónicas (previamente astáticas), Epilepsia benigna con puntas centrotemporales, Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante, Epilepsia occipital infantil de inicio tardío (tipo Gastaut), Epilepsia con ausencias mioclónicas, Síndrome de Lennox-Gastaut, Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua en el sueño lento, Síndrome de Landau-Kleffner, Epilepsia-ausencia infantil
- Adolescente/adulto: Epilepsia-ausencia juvenil, Epilepsia mioclónica juvenil, Epilepsia con crisis tonicoclónicas generalizadas únicamente, Epilepsia mioclónica progresiva, Epilepsia autosómica dominante con síntomas auditivos, Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal
- Relación menos específica con la edad: Epilepsia focal familiar con foco variable, Epilepsias reflejas
Constelaciones distintivas
Epilepsia del lóbulo temporal mesial con esclerosis del hipocampo Síndrome de Rasmussen Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico Hemiconvulsión-hemiplejía-epilepsia
Epilepsias atribuidas a causas estructurales/metabólicas
Malformaciones del desarrollo cortical (hemimegalencefalia, heterotopías...) Síndromes neurocutáneos (complejo esclerosis tuberosa, Sturge-Weber...) Tumor Infección Traumatismo Angioma (perinatal, accidente cerebrovascular agudo...)
Epilepsias de causa desconocida
Entidades con crisis epilépticas tradicionalmente no diagnosticadas como epilepsia <i>per se</i>
Crisis neonatales benignas Crisis febriles

Por otra parte, la eliminación de las categorías etiológicas tradicionales de idiopática, sintomática o criptogénica es también muy criticada, principalmente por la falta de ajuste con las de la nueva clasificación; genética, estructural/metabólica o de causa desconocida. No obstante, este último término es más aceptado que el de “criptogénica”, que puede resultar confuso. Las críticas respecto a las etiologías

genética *versus* estructural/metabólica principalmente se basan en una falta actual de conocimiento de las causas genéticas de la epilepsia. El avance en este tipo de estudios, precisamente, comienza a definir que la etiología de la epilepsia en muchos casos es epigenética, con una clara combinación de factores genéticos predisponentes que son expresados diferencialmente en función de diversas causas ambientales o sistémicas (Qureshi & Mehler, 2010).

Al referirse específicamente a la nueva clasificación de las crisis epilépticas, en algunos casos se alaba la nueva definición, en la que se especifican más claramente las diferencias entre crisis focales y generalizadas, así como la posibilidad de incluir texto libre describiendo características específicas de las crisis en cada paciente, con la finalidad de proporcionar una definición más ajustada a cada individuo (Fisher, 2010). Sin embargo, otros autores califican esto de problemático, puesto que no permite la comparación entre pacientes para estudios epidemiológicos y de investigación (Panayiotopoulos, 2011; Shinnar, 2010). Además, ante este debate se corre el riesgo, como apuntan diferentes autores (Ferrie, 2010; Salas-Puig, 2011; Shinnar, 2010), de no poder establecer comparaciones adecuadas entre estudios anteriores y posteriores a la nueva clasificación, debido al cambio radical propuesto en la misma.

Posteriormente a esta clasificación, se publica otra propuesta en la que se utilizan los términos tradicionales de idiopática, sintomática y criptogénica; añadiendo además una nueva categoría, la epilepsia “provocada” (Shorvon, 2011). Esta última categoría respondería a aquellas epilepsias que son respuesta a un estímulo, sin que podamos decir de éste que sea su causa; este tipo corresponderían a las epilepsias reflejas de las anteriores clasificaciones.

Publicaciones como la de Wong (2011), parecen intentar dirigir a una posibilidad de consenso entre la nueva clasificación y las anteriores. El mayor problema de la ILAE, según este autor, es la enumeración de causas y descriptores de la epilepsia entre los

que se ha de escoger uno, sin proporcionar una clasificación jerárquica. En su propuesta, los diagnósticos de epilepsia habrían de presentar, por un lado, el tipo de síndrome epiléptico, el cual se denominaría “secundario a” con la causa etiológica de la que se supone proviene. Este estilo de clasificación en dos niveles no rompería completamente con las anteriores y sin embargo parece ser de mayor utilidad clínica, ayudando al pronóstico y tratamiento de la enfermedad.

1.1.3. Fisiología de la epilepsia

La investigación acerca de la fisiología de la epilepsia se asienta en tres tipos de metodología. En primer lugar, en el estudio de tejido humano extirpado en los casos de pacientes con epilepsia refractaria. Además, en estudios con animales, tendríamos por una parte el modelo de “kindling”; en el que se provocan crisis mediante estimulación eléctrica repetida en zonas cerebrales susceptibles de desarrollarlas. Y, por otra, en el que se inducen las crisis mediante la administración de diferentes sustancias convulsivas, como el kainato o la pilocarpina. (De Cabo de la Vega, Hernández, & Martín, 2006).

A continuación se resumen las alteraciones principales encontradas mediante estas técnicas en tres niveles: la alteración del sistema de neurotransmisores, de la estructura celular y de la propagación entre regiones cerebrales (Jefferys, 2010).

En cuanto al sistema de neurotransmisores, el primero a considerar cuando hablamos de los mecanismos alterados en la epilepsia es el del ácido γ -aminobutírico (GABA). Este neurotransmisor es el inhibidor principal en la corteza (Kolb & Whishaw, 2006). La hipótesis gabaérgica es una de las planteadas a la hora de definir cómo se desarrolla la epilepsia. Según ésta, se propone que existirán alteraciones en la capacidad inhibitoria del sistema gabaérgico ya que se ha encontrado que enzimas relacionadas con la síntesis del GABA, como la enzima málica o la glutamina sintetasa, estarían influyendo sobre el desarrollo de la epilepsia idiopática generalizada así como

sobre la epilepsia del lóbulo temporal (Greenberg et al., 2005; Hel et al., 2005)

En epilepsias focales y en el modelo animal de Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) crónica, se ha podido observar una alteración de los canales de sodio dependientes de GABA. Concretamente, el receptor GABA_B no tiene respuesta postsináptica, lo que lleva a un aumento de la despolarización paroxística facilitando la ocurrencia de crisis epilépticas (Mangan & Lothman, 1996). Además de esto, en las células piramidales en tejido humano, la pérdida de estos receptores fomenta la respuesta excitatoria mediada por el GABA (Deisz, 2002).

El segundo neurotransmisor implicado en la epilepsia sería el glutamato, que aunque no muestra alteraciones concretas (Badawy, Harvey, & Macdonell, 2009), sí tiene implicación sobre el sistema dopaminérgico, también relevante en la fisiología de la epilepsia, como comentaremos más adelante. Además, fármacos agonistas del receptor NMDA para el glutamato son potentes anticonvulsivos y la activación de los diferentes receptores postsinápticos para el glutamato conlleva un aumento de hiperexcitabilidad. Sin embargo, este tipo de fármacos no pueden ser utilizados como tratamiento para la epilepsia, puesto que causan graves efectos secundarios como alucinaciones y reducción en la capacidad de aprendizaje (Meldrum, 1996).

El tercer neurotransmisor a tener en cuenta en la epilepsia es la acetilcolina. Podría ser relevante en la medida que las aplicaciones de la pilocarpina y otros agonistas muscarínicos y bloqueantes de la acetilcolinesterasa son usados para inducir crisis epilépticas o “status epilepticus” en modelos de roedores (Friedman, Behrens, & Heinemann, 2007). Se ha observado que en diferentes modelos de epilepsia se encuentran niveles bajos de acetilcolina en el tejido extirpado, probablemente debido a una síntesis reducida de este neurotransmisor. La acetilcolina tendría un efecto disparador en la expresión de genes que llevan a excitotoxicidad. Este proceso tras una crisis puede dar lugar a un incremento de la sensibilidad de los inhibidores de

acetilcolina y antagonistas muscarínicos, lo cual se asociaría con el mecanismo anteriormente mencionado de inducción de crisis epilépticas (Friedman & Dingledine, 2011).

La serotonina (5-HT) sería el cuarto neurotransmisor implicado en la epilepsia. Por una parte se ha observado que una mayor presencia de 5-HT endógena tiene efectos anticonvulsivos (Borowicz, Stêpień, & Czuczwar, 2006). Además, en general, la alteración de los receptores de serotonina hace que disminuya la excitabilidad en muchas de las redes implicadas en las crisis epilépticas. Una falta de receptores de 5-HT en ratones con alteraciones genéticas da lugar a una mayor actividad epiléptica, así como a una reducción del umbral para desarrollar crisis (Witkin, Baez, Yu, Barton, & Shannon, 2007).

El último sistema de neurotransmisores que se ha visto alterado es el sistema dopaminérgico. Concretamente, se observa una mayor presencia de receptores D1 y menor presencia de receptores D2 (Bozzi & Borrelli, 2013). En ELT se han encontrado niveles elevados de dopamina, así como una mayor tasa de disparo en neuronas dopaminérgicas. Específicamente, Starr (1996) propone que la acción del glutamato sobre las neuronas dopaminérgicas en su fase tónica desensibilizaría los receptores de recaptación de dopamina. Se propone que la activación del receptor D2 tendría una función anticonvulsiva y neuroprotectora de las neuronas dopaminérgicas hipocampales, mientras que el receptor D1, mediante la función mediadora de activación de las neuronas glutamatérgicas, daría lugar a la función opuesta. (comprobar si pasa eso con las neuronas dopaminérgicas hipocampales)

En cuanto a las alteraciones en estructuras celulares, la región más afectada es el giro dentado donde se observa la presencia de una alta proporción de axones aberrantes, en sus células granulares. Éstos axones son proyectados a otras capas o a otras células granulares que dan lugar a un patrón de excitabilidad recurrente. La

presencia de estas células dispersas se asocia con crisis febriles graves, lo que sugiere una alteración en el patrón de migración celular en la ELT. Además, se ha encontrado que el hipocampo de personas con epilepsia puede tener presencia de células *Cajal-Retzius*, las cuales suelen desaparecer durante el desarrollo. La expresión de estas células es baja, lo que puede ser clave para la reorganización de esta estructura (Blümcke, Beck, Lie, & Wiestler, 1999; Duveau, Madhusudan, Caleo, Knuesel, & Fritschy, 2011; Luhmann, 2013) En el hipocampo, por su parte, se encuentran también alteraciones de los axones llamadas “mossy fibre sprouting”. Este tipo de alteración se aprecia en proyecciones desde el giro dentado hasta la región hilar polimórfica y a las neuronas piramidales de CA3. Estas alteraciones surgen tras un evento de muerte neuronal, en el que se da una degeneración de fibras y es compensado a través de un mayor crecimiento axonal de este tipo y una reorganización. Finalmente, estas proyecciones incrementan el poder excitatorio de estas regiones (Schmeiser, Zentner, Prinz, Brandt, & Freiman, 2017; Sutula, He, Cavazos, & Scott, 1988).

Cabe destacar que en el hipocampo y en otras áreas del sistema medial-temporal, encontramos una alteración estructural conocida como esclerosis hipocampal. Este patrón se encuentra también en ratas a las que se ha inducido un *status epilepticus*. Básicamente, la esclerosis hipocampal consiste en el desarrollo de gliosis y pérdida neuronal. Las áreas más afectadas, reproducidas en modelos animales, serían la región hilar y la región CA1 de células piramidales, con afectación también del área CA2 y lesión intermedia de CA3 en las células granulares dentadas (Cavazos & Cross, 2006).

Desde que se propone que el cerebro humano es capaz de crear nuevas neuronas en la etapa adulta, se ha estudiado este mecanismo ampliamente (Eriksson et al., 1998; Gage, 2002; Knoth et al., 2010; Yuan, Li, Ding, & Arias-Carrion, 2014). Es precisamente en el estudio de modelos de ELT en roedores, donde se ha podido observar que uno de los estímulos más potentes para el incremento de células

neuronales en la edad adulta es la actividad epiléptica, aunque se considera cualitativamente diferente la neurogénesis inducida por crisis epilépticas a la neurogénesis adulta no patológica (Cho et al., 2015; Jessberger & Parent, 2015; Parent, Elliott, Pleasure, Barbaro, & Lowenstein, 2006). Específicamente en ELT, esta generación celular aparece en el periodo latente desde la agresión hasta la aparición de crisis (Williams et al., 2009). Esta proliferación celular tras el daño cerebral ha sido planteada como uno de los mecanismos para el desarrollo de la ELT, apoyándose en que, ante la generación de un gran número de células en este periodo, la integración de las mismas no es la adecuada en el giro dentado (Parent & Murphy, 2008). Esta estructura parece tener importancia sobre la regulación de los mecanismos excitatorios e inhibitorios en el cerebro y, además, el fallo de este mecanismo está presente en múltiples modelos de epilepsia (Dudek & Sutula, 2007).

Diferentes trastornos en la migración y el desarrollo cerebral pueden dar lugar a la generación de crisis epilépticas, de hecho, de las células anteriormente descritas con morfología aberrante como el “mossy fibre sprouting”, se ha podido comprobar que gran parte de ellas son células nacidas en la edad adulta (Jessberger et al., 2007; Kron, Zhang, & Parent, 2010; Murphy et al., 2011). Aproximadamente un 10% de las nuevas células están hipertrofiadas, mostrando un soma más grande, dendritas apicales gruesas y acumulación de espinas. Estas células tendrían un importante papel en la generación y mantenimiento de crisis epilépticas, puesto que reciben un *input* recurrente (Murphy et al., 2011).

Cuando se refiere a de zonas corticales, en lugar de subcorticales, existen diferentes alteraciones que pueden ser epileptógenas. Por ejemplo, en la displasia focal cortical se observan neuronas piramidales hipertróficas con reducción de la ramificación dendrítica y menos densidad de espinas dendríticas (Battaglia, Colciaghi, Finardi, & Nobili, 2013). Aún así, no es del todo conocido cómo estas neuronas son

capaces de producir crisis epilépticas. Las alteraciones que pueden considerarse como epileptógenas son múltiples, y pueden tener un origen tanto genético como ambiental. Entre ellas, se encuentra el complejo tuberoesclerótico, el tumor neuroepitelial disembrionárico, los hamartomas o malformaciones cavernosas cerebrales. En este tipo de lesiones, generalmente aparece o bien una estructura celular muy alterada capaz de generar por sí misma disparos espontáneos, o tal y como se comentó respecto a las alteraciones de los sistemas de neurotransmisores, una función inadecuada del GABA, alteraciones en el tejido perilesional en las que el sistema de neurotransmisores también se modifica, dando lugar a un aumento de neurotransmisión excitatoria así como un decremento de la neurotransmisión inhibitoria (Badawy, Harvey, & Macdonell, 2009).

Por último, es importante tener en cuenta en la fisiología de la epilepsia el desarrollo de las crisis y la propagación entre regiones, ya que la crisis epiléptica no es un suceso estático, sino que existen diferentes fases en las que la crisis epiléptica evoluciona. En cada una de estas fases, habrá varias regiones o redes neuronales implicadas en el proceso. Para diferenciar los sustratos subyacentes a las diferentes etapas de una crisis epiléptica, es útil hacerlo en función de la implicación que éstos pueden tener en la aparición y desaparición de la crisis. Tal y como Bertram (2013) sugiere, podríamos diferenciar de esta forma cuatro elementos indispensables para la crisis epiléptica, los cuales implicarían diferentes regiones cerebrales. Así, el primer elemento sería el foco epiléptico, el segundo sería el circuito de iniciación, el tercero las vías de propagación y el cuarto los circuitos moduladores. Aunque existe una gran variabilidad, las vías de propagación más frecuentes suelen ser la temporal-lateral y la frontal. Algunas áreas serán candidatas a promover la extensión de la propagación hacia el neocórtex, así como hacia el córtex entorrinal y perirrinal. Concretamente, en estudios animales se ha observado que cuando se inhibe la línea media de los núcleos

del tálamo, disminuye la severidad y propagación de las crisis (Bertram, 2009), lo que señala claramente el papel del tálamo en la propagación de las crisis epilépticas.

La actividad epiléptica puede propagarse hasta zonas distales de la corteza aunque generalmente se mantiene preferentemente en la capa V. La propagación de bajo rango en tejido cortical y en el hipocampo a menudo no es contiguo, lo que implica que ha de haber mecanismos más allá de los sinápticos para la propagación, más relacionados con la conectividad neuronal, así como patrones variables de excitación (Khambhati et al., 2015; McCormick & Contreras, 2001).

Como se puede observar, los mecanismos fisiológicos que intervienen en la epilepsia abarcan desde los de tipo celular, referidos a los neurotransmisores, a las interconexiones entre diferentes áreas cerebrales y a las redes que se activan durante una crisis epiléptica. En este apartado se ha tratado de dar una visión general de los fisiología más estudiada a este respecto en los diferentes niveles de análisis, si bien aún no se comprende plenamente como se inicia y mantiene una enfermedad como la epilepsia, con tan diferentes manifestaciones clínicas y neurológicas.

1.1.4. Neuropsicología de la epilepsia

1.1.4.1. Alteraciones neuropsicológicas en epilepsia

Teniendo en cuenta las alteraciones fisiológicas anteriormente comentadas, lo esperable es que en personas que padecen epilepsia se den cambios a nivel cognitivo. Los factores que pueden llevar a que esto ocurra en mayor o menor medida son muchos, aunque los considerados como más importantes son los siguientes: el tipo de crisis, la frecuencia de crisis, el efecto de los fármacos antiepilépticos administrados y el control o no de crisis epilépticas por ellos, la etiología de la epilepsia y la edad cronológica de inicio de las crisis (Dodrill, 2004; Bruce Hermann & Seidenberg, 2007; Motamedi & Meador, 2003).

En primer lugar, respecto al tipo de crisis, se observan diferentes alteraciones. Éstas son dependientes de si la crisis es generalizada o focal. En las descargas focales, la sobre-inhibición que tiene lugar durante la aparición de ondas lentas indica una despolarización prolongada de grupos de neuronas para evitar las crisis, sin embargo, este tipo de sobre-inhibición también produce una interferencia con los procesos cognitivos que necesitan de las ondas rápida (gamma) para desarrollarse con normalidad (Hughes, 2008). Durante la aparición de descargas epilépticas, se ha descrito el enlentecimiento en los tiempos de respuesta, depresión de la actividad neuronal de áreas implicadas en la crisis hasta 24h después, problemas atencionales y falta de procesamiento inicial de la información, con la consiguiente amnesia total que han podido ser descritos en niños (Berg, 2011; Berman et al., 2010; Nicolai et al., 2012; Prevey et al., 1998). Mediante estudios de EEG combinado con resonancia magnética funcional (fMRI), se ha podido observar el patrón de activación y desactivación de las diferentes áreas cerebrales, con el objetivo de poder dilucidar las causas de estos efectos transitorios negativos sobre la cognición que aparecen durante las crisis. En estos estudios se ha comprobado una activación incrementada en el tálamo, así como activación variable en áreas frontales (Aghakhani et al., 2004; Laufs, Lengler, Hamandi, Kleinschmidt, & Krakow, 2006; Salek-Haddadi et al., 2003). Las áreas que muestran un decremento de la activación en presencia de descargas generalizadas, por su parte, serían el cíngulo posterior, la corteza medial frontal, así como áreas bilaterales parietales, el precuneus y además, áreas en el tronco cerebral posterior, incluida la formación reticular (Archer, Abbott, Waites, & Jackson, 2003; De Tiège, Goldman, & Van Bogaert, 2011; Elshoff et al., 2012).

El tipo de crisis epiléptica que mayores efectos produce sobre la cognición es el *status epiléptico* (Jallon, 2003). También, tradicionalmente se ha establecido que las crisis generalizadas tendrán un mayor efecto sobre el deterioro cognitivo que las crisis parciales (Klove & Matthews, 1974). Sin embargo, posteriormente se comprobó que las

crisis generalizadas de ausencia producían un grado de deterioro similar al de las crisis parciales (Aldenkamp & Arends, 2004; Caplan et al., 2008). Por otra parte, parece que la diferencia sustancial se basa en una mayor especificidad en la alteración de las funciones cognitivas en las crisis parciales, estando éstas relacionadas más concretamente con la memoria (Thompson & Duncan, 2005). En algunos estudios, de hecho, no ha podido constatarse claramente esta diferencia entre crisis generalizadas y parciales (Dodrill, 1992). Además, se observó que la presencia de más de un tipo de crisis daría lugar a mayores daños que cuando el paciente tiene un sólo tipo de crisis (Seidenberg, Pulsipher, & Hermann, 2007a).

Respecto a la frecuencia, se ha encontrado una correlación positiva y significativa entre el número de crisis y un decremento en las habilidades cognitivas, especialmente en el nivel de alerta, velocidad de procesamiento y en la capacidad de memoria, además, se encuentran cambios en la capacidad cognitiva debidos modificaciones en la frecuencia de las crisis (Badawy, Johnson, Cook, & Harvey, 2012; Dodrill, 2002; Seidenberg, O'Leary, Berent, & Boll, 1981; Voltzenlogel, Vignal, Hirsch, & Manning, 2014). Aunque se constate esta relación, es importante considerar que representa uno de los factores que habitualmente se consideran como menos importantes a la hora de mostrar un deterioro cognitivo (Hermann, Meador, Gaillard, & Cramer, 2010) e incluso en algunos estudios se cuestiona esta relación entre la frecuencia de las crisis y un peor rendimiento, aludiendo a que este deterioro se relacionaría con un menor volumen hipocampal, que no dependerá de la frecuencia de las crisis (Pacagnella et al., 2014; Spanaki et al., 2000).

En tercer lugar, un factor que es claramente determinante para el rendimiento neuropsicológico en los pacientes con epilepsia es la administración de fármacos antiepilépticos. Es importante tener en cuenta, antes de centrarnos en este tipo de efectos, los graves problemas metodológicos que tiene el estudio de los efectos sobre la

cognición en estos fármacos (Lennox, 1942; Loring, Marino, & Meador, 2007). En primer lugar, los problemas metodológicos más claros se relacionan con la administración variable en función del caso. Generalmente, la administración de fármacos antiepilépticos se modifica y es variable hasta que se logra el control de las crisis epilépticas, por este motivo en diferentes pacientes hay disparidades entre los tipos de fármacos, las dosis administradas y el orden de administración. Además, en muchas ocasiones el hecho de no lograr controlar las crisis en un paciente hace que se pueda administrar una combinación de más de un fármaco, con el objetivo de sumar el mecanismo de acción de éstos (Patsalos & Bourgeois, 2013). El siguiente problema metodológico al tratar de realizar un estudio sobre la forma en la que los fármacos antiepilépticos influyen sobre la cognición tiene que ver con la propia naturaleza de la epilepsia sobre el rendimiento cognitivo. Ya que se halla un deterioro cognitivo previo al diagnóstico o en los pacientes con inicio reciente de la enfermedad, sería imposible equiparar el grado de deterioro cognitivo previo a la administración de fármacos en personas con epilepsia (Austin et al., 2001; Witt & Helmstaedter, 2012).

En relación con los efectos producidos por los fármacos antiepilépticos se ha encontrado que en los pacientes que logran controlar las crisis hay una mejora en el rendimiento en las diferentes pruebas neuropsicológicas, ya sea manteniendo el efecto de los fármacos antiepilépticos o habiendo retirado éstos (Hessen, Lossius, & Gjerstad, 2013). Sin embargo, se han establecido ciertas claves que pueden llevar a hipotetizar que existe una afectación negativa de las funciones cognitivas. La primera de ellas es el hecho de que aumente el rendimiento intelectual cuando se reduce el número de fármacos, o bien cuando se pasa de politerapia a monoterapia. Por otra parte, también se encuentra que existe una relación directa sobre la cantidad de fármaco en sangre y el deterioro de las funciones cognitivas (Javed et al., 2015; Kwan & Brodie, 2001). Además, cuando se administran fármacos antiepilépticos en voluntarios sanos, se observan afectaciones a nivel cognitivo, especialmente en memoria verbal, en memoria

de trabajo y en la capacidad de resistencia a la interferencia (Martin et al., 2001; Meador et al., 2016; Salinsky et al., 2005; Salinsky, Storzbach, & Munoz, 2010). Por último, en pacientes epilépticos de nuevo diagnóstico, se puede encontrar que un mes después de la administración de fármacos antiepilépticos presentan un menor rendimiento cognitivo que aquellos pacientes que no están recibiendo tratamiento alguno, con diferencias más notables en pruebas motoras y de atención (Campos-Castelló & Campos-Soler, 2004).

Sin embargo, posiblemente debido a los problemas metodológicos anteriormente comentados, existe cierto desacuerdo sobre la influencia de los fármacos en la cognición. Por una parte, se establece que en dosis altas de fármacos o en pautas de politerapia se ha podido observar alteraciones en el nivel de alerta, la concentración, la coordinación visomotora, la memoria, la atención, la velocidad de procesamiento y el lenguaje (García-Peñas, Fournier-Del Castillo, & Domínguez-Carral, 2014). Sin embargo, estas alteraciones no se han descrito en todos los estudios realizados, puesto que los resultados cuando se pasa de monoterapia a politerapia no siempre muestran un deterioro significativo (Hermann et al., 2006a; Seidenberg, Pulsipher, & Hermann, 2007b). En términos generales, en el caso de la administración en dosis altas, los efectos encontrados son una alteración de la memoria, una disminución del nivel de conciencia, fatiga, cansancio, torpeza, dificultad para despertarse y apatía (Campos-Castelló & Campos-Soler, 2004).

En cuarto lugar, la etiología es un factor que en ocasiones se señala como variable influyente en el deterioro cognitivo, si bien parece más dudoso que otros (Dodrill, 2004). Generalmente se ha establecido que la epilepsia sintomática produce mayores niveles de deterioro (Martín-Plasencia, Maestu-Unturbe, Koronis, Pulido, & García de Sola, 1997), sin embargo, ante el hecho de que las alteraciones puedan dar lugar a deterioro cognitivo por sí mismas y cursen con disfunción cognitiva, no se puede

atribuir claramente el deterioro a la propia epilepsia (Rzezak, Valente, & Duchowny, 2014).

En el quinto factor que estaría interviniendo en el deterioro cognitivo producido en las personas con epilepsia, se hace referencia a la edad de inicio de la enfermedad. Desde estudios pioneros en este campo se establece que una edad de inicio temprana será causante de mayores niveles de deterioro cognitivo (Dikmen, Matthews, & Harley, 1977). En éste influirán diferentes componentes, de forma que tanto el impacto de las crisis epilépticas, como los efectos de los fármacos administrados sobre un cerebro en desarrollo, producirán un daño mayor que cuando la afectación se da en el cerebro ya conformado. Además, estas afectaciones producidas en etapas de formación académica podrían estar dando lugar a un menor desempeño y por tanto a una peor adquisición de capacidades cognitivas (Berg, Zelko, Levy, & Testa, 2012; Maestú, Martín, Sola, & Ortiz, 1999; Motamedi & Meador, 2003).

Además de estos factores propios de la enfermedad, también se ha tenido en cuenta en diferentes estudios el posible efecto de la reserva cognitiva o reserva cerebral en la afectación cognitiva de las personas con epilepsia. Más adelante se explicará este concepto en detalle, pero un nivel educativo más bajo se considera un factor que puede afectar al deterioro cognitivo en la epilepsia, al igual que lo hace en otros cuadros neurológicos (Pai & Tsai, 2005; Sawrie et al., 2000).

Respecto a funciones cognitivas afectadas, la que se ve más frecuentemente afectada es la memoria declarativa (Helmstaedter, Kurthen, Lux, Reuber, & Elger, 2003; Holmes, Dodrill, Wilkus, Ojemann, & Ojemann, 1998). De hecho, las personas con esta enfermedad tienen una percepción subjetiva de su afectación cognitiva que refiere generalmente a problemas de memoria, (Hendriks, Aldenkamp, Van der Vlugt, Alpherts, & Vermeulen, 2002; Samarasekera, Helmstaedter, & Reuber, 2015). Aunque esta percepción subjetiva en muchas ocasiones tiene una relación mayor con

afectaciones emocionales, como estrés o depresión e incluso afectación de funciones cognitivas diferentes, como la atención (Grewe, Nikstat, Koch, Koch-Stoecker, & Bien, 2016; Liik, Vahter, Gross-Paju, & Haldre, 2009). Sin embargo, hay consenso en que la afectación de la capacidad de memoria, se encuentra de forma clara en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y afectaciones hipocampales (Hermann, Seidenberg, Lee, Chan, & Rutecki, 2007), que se comentarán en detalle en el epígrafe siguiente.

Para comprender cómo se afectan las capacidades cognitivas de los pacientes con epilepsia, tratando de minimizar los efectos de las crisis o los fármacos, se realizan estudios de estas funciones en grupos de pacientes con un diagnóstico reciente (Witt & Helmstaedter, 2015b). De este modo, se encuentra que en las epilepsias sintomáticas, el perfil cognitivo estará definido por la lesión subyacente. Cuando no existe una patología cerebral, se encuentra que hasta un 18% de los pacientes tendrán déficit en atención, función ejecutiva y memoria (Taylor et al., 2010), y en torno a la mitad (entre el 48 y el 54%) el déficit se dará en al menos uno de estos tres, especialmente en atención y memoria, es decir, en sólo un tercio de los pacientes el desempeño cognitivo se considerará normal (Ogunrin, Adamolekun, Ogunniyi, & Aldenkamp, 2000; Pulliainen, Kuikka, & Jokelainen, 2000; Witt & Helmstaedter, 2012).

Más allá de los factores que pueden hacer que varíe la afectación cognitiva en pacientes con epilepsia, se ha encontrado que aquellos con crisis no controladas sufren pérdidas de capacidad en múltiples dominios cognitivos (Dodrill, 2004). La progresión del deterioro en estos pacientes está presente de forma clara en un intervalo a partir de 3-4 años en la población de mediana edad (Seidenberg et al., 2007a). Se encuentra que el deterioro progresivo observado en la epilepsia podría tener que ver con mecanismos más allá de las propias crisis y sería mayor en los procesos epileptógenos más agresivos (Avanzini, Depaulis, Tassinari, & de Curtis, 2013). Sin embargo, se ha hallado un mantenimiento de las capacidades cognitivas en grupos de personas con epilepsia

cuando se logran controlar las crisis (Elger, Helmstaedter, & Kurthen, 2004; Holmes, Dodrill, Wilkus, Ojemann, & Ojemann, 1998). Ante este mantenimiento de las capacidades cognitivas en las personas con epilepsia se propone que se debería más a una pérdida del efecto de la práctica que se podría observar en el test-retest. De esta forma, el hecho de que los pacientes con epilepsia mantengan sus resultados en pruebas cognitivas podría estar indicándonos una debilidad en la capacidad de aprendizaje (Baker, Taylor, Aldenkamp, 2011; Hermann et al., 2006).

En las pruebas de test-retest, en personas con epilepsia, estas diferencias en los resultados de rendimiento cognitivo, se pueden atribuir a un tipo de afectación de la memoria denominado como “olvido acelerado a largo plazo” (*accelerated long-term forgetting*) (Fitzgerald, Mohamed, Ricci, Thayer, & Miller, 2013). Este efecto causa que, a pesar de mostrar un aprendizaje y retención inmediatos normales, aumentando este plazo a días o semanas, sí se encuentra un deterioro en las tareas de memoria respecto a la población general (Butler et al., 2007; Manes, Graham, Zeman, de Lujan Calcagno, & Hodges, 2005), especialmente en memoria episódica (Viskontas, McAndrews, & Moscovitch, 2000; Voltzenlogel et al., 2006).

Sin embargo, aunque como se comentó anteriormente, la memoria es una capacidad que se encuentra alterada en las personas con epilepsia en general, parece que está especialmente relacionada con la epilepsia del lóbulo temporal. Puesto que este trabajo se centre en este tipo de epilepsia, a continuación se presentan en detalle las alteraciones cognitivas propias de estos pacientes.

1.1.4.2. Alteraciones neuropsicológicas en Epilepsia del Lóbulo Temporal

Tal y como se comentó anteriormente, hay multitud de estudios que se centran en el rendimiento cognitivo de pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT). Este tipo de epilepsia es el más frecuente en los casos de epilepsia focal y en la gran mayoría de los casos hay afectación en el hipocampo (Bernasconi et al., 2003; Simon S. Keller et

al., 2014; Maccotta et al., 2013; Salmenperä, Kälviäinen, Partanen, & Pitkänen, 2001; Zeng, Pizarro, Nair, La, & Prabhakaran, 2013). Está bien establecido que los pacientes con este tipo de epilepsia sufren un deterioro estructural del hipocampo, pudiendo además desarrollar esclerosis al menos en el 87% de los casos (Estupiñán-Díaz et al., 2008; Jardim et al., 2012). Al deteriorarse esta estructura, se ve afectada invariablemente la función cognitiva relacionada con ella, la memoria (Besson et al., 2014; Hermann, Seidenberg, Schoenfeld, & Davies, 1997; Witt et al., 2015a). De hecho, una parte importante del conocimiento sobre el funcionamiento de la memoria humana se han basado en el estudio de personas con este trastorno que han sufrido graves daños en la memoria tras una intervención quirúrgica, como es el famoso caso de HM (Scoville & Milner, 1957).

Respecto a la lateralización del foco epiléptico, se hipotetizó inicialmente que cada hemisferio estaría especializado en una modalidad, el izquierdo sería el dominante para material verbal y el derecho para material visual. Se conoce que cuando el hemisferio afectado es el izquierdo, se encuentra deterioro en la modalidad verbal de las tareas de memoria, y no en los aspectos visuales (Bonelli et al., 2012; Doucet et al., 2015; Sidhu et al., 2015). Cuando el foco epiléptico se encuentra en el hemisferio derecho, por el contrario, no hay unos resultados tan establecidos. En este sentido, en algunos trabajos se corrobora esta hipótesis (Giovagnoli, Casazza, & Avanzini, 1995), aunque en otros no se ha podido establecer este funcionamiento con claridad (Alessio et al., 2004; Sola et al., 2005). Esta diferencia entre los resultados cuando el foco se encuentra en el hemisferio derecho da lugar al planteamiento de un funcionamiento más complejo de la memoria humana. Se propone que existe una gran variabilidad en los estímulos no-verbales; desde memoria de trabajo, localización de objetos, hasta la más tradicional memoria para estímulos visuales (Doucet, Osipowicz, Sharan, Sperling, & Tracy, 2013; Frisch & Helmstaedter, 2014; Golby et al., 2002). Incluso se descarta el planteamiento anterior relacionado con una especialización hemisférica para material

verbal y visuoespacial, proponiendo alternativamente que la memoria semántica sobre las características definitorias de un objeto, estará afectada en la ELT, siendo esto independiente de que sean verbales o visuales (Giovagnoli, Erbetta, Villani, & Avanzini, 2005). Por último, el procesamiento y recuerdo de material no verbal puede resultar complejo de definir en función de lo que consideremos como tal. Por este hecho, las estructuras implicadas en la memoria para material visual tendrán una distribución cerebral más extensa, en función del tipo de material y formato en que sea codificado (Burgess, Maguire, & O'Keefe, 2002; Drag et al., 2016; Longoni et al., 2015).

A pesar de que el foco epiléptico en estos pacientes se encuentra localizado en el lóbulo temporal, se observa también un deterioro neuropsicológico más distribuido. En diferentes estudios se ha comprobado que puede haber un descenso del Cociente Intelectual (CI) en estos pacientes, así como afectación en funciones ejecutivas (Hermann & Seidenberg, 1995; Keller, Baker, Downes, & Roberts, 2009; Moore & Baker, 2002; Oyegbile et al., 2004).

En relación con las funciones ejecutivas, se ha observado que los pacientes adultos con ELT pueden mostrar alteraciones en la inhibición de respuesta (Alvarez-Alamilla, Velasco, & Río-Portilla, 2016), la atención alterna (Piazzini et al., 2006) o respuestas perseverativas (Kellermann et al., 2016). Respecto a la puesta en marcha de mecanismos atencionales, se plantea que éstos se verían más comprometidos cuando las tareas impliquen un nivel de procesamiento elevado, siendo las tareas más afectadas las que requieren de atención alterna, dividida o selectiva, mientras que no se produciría en el mismo modo en la atención sostenida (Hudson, Flowers, & Walster, 2014; Kim, Lee, Yoo, Kang, & Lee, 2006).

Teniendo en cuenta la forma en la que las funciones ejecutivas se ven afectadas, se plantean dos hipótesis complementarias entre sí. Por una parte, se podría atribuir esta disfunción a la propia afectación del hipocampo, puesto que podría estar dando

lugar a una incapacidad de comparar varias acciones a la hora de realizar las pruebas, lo que daría lugar a un descenso en el rendimiento (Corcoran & Upton, 1993). La otra hipótesis planteada haría referencia al llamado *ruido epileptogénico*, basado en alteraciones funcionales en el lóbulo frontal debidas a la actividad del foco epiléptico presente en el hipocampo, que se propagaría a otras zonas cerebrales interfiriendo con la apropiada actividad de éstas (Giovagnoli, 2001; Hermann, Wyler, & Richey, 1988; Oddo et al., 2003). Más allá de estas hipótesis, se plantea la posibilidad de que los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal muestren una afectación cerebral más amplia, de carácter extratemporal.

De esta forma no sólo se encuentran daños en áreas frontales y prefrontales sino también en el conjunto de la superficie cortical de los pacientes con ELT. El nivel de circunvoluciones y giros corticales es menor, y además, presentan un menor grosor cortical en múltiples áreas cerebrales, tanto en el hemisferio afectado como en el contralateral (Lin et al., 2007; McDonald et al., 2008; Mueller et al., 2009; Oyegbile et al., 2004). Esta reducción de la curvatura cortical se ha asociado significativamente con variables neuropsicológicas como el CI manipulativo, la memoria verbal y visual, el procesamiento psicomotor y la destreza manual fina. El área cortical total, por su parte, se ha asociado únicamente con CI verbal (Oyegbile et al., 2004).

Por otra parte, distintos estudios han mostrado alteraciones tanto en la sustancia blanca como en la materia gris en pacientes con ELT (Doucet, He, Sperling, Sharan, & Tracy, 2015; Stretton & Thompson, 2012; Keller & Roberts, 2008; Riley, Moore, Cramer, & Lin, 2011), que llevarían a plantear este trastorno como causante de mayor deterioro cerebral que el producido únicamente por el propio foco epileptógeno. Las alteraciones en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda causan un deterioro de la fluidez verbal fonológica, mientras que la afectación de la corteza prefrontal ventral izquierda se relaciona con peor rendimiento en tareas de inhibición. Incluso la

afectación de cortezas y tractos cerebrales más allá del lóbulo temporal, tienen también influencia sobre el déficit producido en tareas de memoria (Diehl et al., 2008; Jokeit et al., 1997; C. R. McDonald et al., 2008; Riley, Moore, Cramer, & Lin, 2011).

Las alteraciones encontradas en la ELT no sólo aparecen en la corteza cerebral, sino también en la sustancia blanca de estos pacientes. Así, se encuentran anomalías en vías frontotemporales en el fascículo uncinado (Diehl et al., 2008) y en el fascículo arqueado (Matsumoto et al., 2008; Rodrigo et al., 2007). Las alteraciones de estos tractos se relacionan con disfunción cognitiva con con disfunciones en la memoria; de tipo verbal en el hemisferio izquierdo y visual cuando es en el derecho y alteraciones en la memoria y en el lenguaje (McDonald et al., 2008). Además, se han encontrado alteraciones en vías temporo-occipitales en el fascículo longitudinal inferior y en vías fronto-occipitales, en el fascículo inferior fronto-occipital (Ahmadi et al., 2009). Por último, se ha podido observar también afectación de vías como en el cuerpo caloso (Concha, Gross, Wheatley, & Beaulieu, 2006), y cuando se analizan los efectos concretos de la integridad del cuerpo caloso, se ha observado que puede aparecer un deterioro en la memoria verbal inmediata, en resolución de problemas no verbales y precisión psicomotora (Hermann et al., 2003). Lo que se puede observar a niveles de conectividad general en estos pacientes es que existe una conectividad patológica tanto ipsilateral como contralateral, especialmente en áreas temporales (Bonilha et al., 2013; Haneef et al., 2014). En este sentido, se ha encontrado que el volumen total de sustancia blanca se relaciona con la velocidad de procesamiento, el tiempo de reacción y la inteligencia fluida (Dow, Seidenberg, & Hermann, 2004).

Por último, subrayar que se han encontrado afectaciones en estructuras cerebrales subcorticales en estos pacientes, las cuales además se han podido relacionar con diferentes alteraciones neuropsicológicas. Entre estas estructuras encontramos afectación en el tálamo, con disfunción en memoria verbal e inteligencia (Rausch et al.,

1994; Seidenberg et al., 2008), los ganglios basales, con relación con apatía, aplanamiento y alogia (Chaudhuri & Behan, 2000; Geary, Seidenberg, & Hermann, 2009) y en la amígdala, relacionados estos daños con la aparición de psicopatología en estos pacientes, así como un deterioro en el recuerdo de material emocional (Boucsein, Weniger, Mursch, Steinhoff, & Irle, 2001; Elst et al., 2002; Elst, Woermann, Lemieux, Thompson, & Trimble, 2000). También se encuentran alteraciones en el cerebelo, afectando al condicionamiento reflejo (Hermann et al., 2004).

No sólo se ha tratado de estudiar cómo determinadas afectaciones cerebrales se relacionan con diferentes capacidades deterioradas en pacientes con ELT, sino que también se han tratado de establecer agrupaciones, dando lugar a los llamados “perfiles cognitivos”. Éstos se podrían establecer en función de un substrato neurológico concreto afectado. Se encuentran tres tipos de perfiles; uno de ellos de rendimiento cognitivo normal, otro con afectación sólo en memoria y por último, el más severo, que mostraría un deterioro en funciones de memoria, funciones ejecutivas, así como en velocidad psicomotora (Dabbs, Jones, Seidenberg, & Hermann, 2009; Bruce Hermann et al., 2007). El hecho de asociar sustratos neuroanatómicos específicos a un cierto patrón cognitivo concreto podría dar lugar a olvidar la variabilidad entre pacientes, tanto cognitiva como anatómica, ya que podrían asociarse con un deterioro neuroanatómico específico. No sólo se propone esto, sino que también se podrían discriminar diferentes perfiles cognitivos en función del síndrome epiléptico al que nos estuviéramos refiriendo. Esta propuesta, aunque interesante, sería más compleja de establecer en un contexto de investigación médica, ya que, como vimos anteriormente, el rendimiento cognitivo en estos pacientes se ve afectado por los muy variables efectos de la medicación para cada uno de los síndromes e incluso en cada caso en particular.

1.1.4.3. Tratamiento de la epilepsia

Cuando nos referimos al tratamiento para las personas con epilepsia, el objetivo

es lograr la ausencia de crisis. El tratamiento de elección inicial cuando se diagnostica epilepsia es la administración de fármacos. En primer lugar, para aplicar el mejor tratamiento farmacológico, es necesario un correcto diagnóstico del tipo de crisis y de la etiología; además de esto, es importante un adecuado control de los factores precipitantes de las crisis. Una vez realizados estos pasos preventivos, se considera la administración del fármaco más eficaz para este tipo de crisis, siempre con la dosis mínima su control y causando los menores efectos secundarios posibles (Shorvon, 2010). Se establece que una vez tratado con monoterapia de varios fármacos diferentes sin lograr el control de las crisis, se llevará a cabo una intervención con politerapia. Entre un 30% y 50% de los pacientes que no logran controlar las crisis con un sólo fármaco, sí lo consiguen con politerapia. Siempre que sea posible, se desaconseja el uso de tres fármacos para el control de las crisis, puesto que en estos casos las probabilidades de lograr este control de las crisis suele ser muy bajo y en cambio incrementa considerablemente la posibilidad de que haya efectos secundarios (Panayiotopoulos, 2010).

Los fármacos más frecuentemente utilizados para epilepsia son diversos y dependen del tipo de crisis. Los fármacos tradicionales en el uso antiepiléptico son el fenobarbital, la carbamacepina, la fenitoína o el valproato. Posteriormente, a partir de finales de la década de 1990, se desarrollaron los nuevos fármacos antiepilépticos, centrados en lograr unos menores efectos secundarios. Entre ellos podríamos destacar el topiramato, la lamotrigina, la gabapentina, o el felbamato (García-Peñas, 2014).

Por último, tras la primera línea de intervención, farmacológica, entre un 20% y un 30% de los pacientes con epilepsia no logran el control de las crisis (Caraballo & Fejerman, 2009). Concretamente en España podríamos hablar de que en un total de 400.000 personas con epilepsia, 100.000 casos serían intratables farmacológicamente (Martín, Maestú, & Sola, 2002). En estos pacientes, hay diferentes afectaciones que

pueden derivar de la presencia de crisis epilépticas continuadas, como el aumento de la mortalidad por diversas causas, o mayor morbilidad por accidentes, fallos renales o cardíacos (Shorvon, 2010), así como afectación cognitiva.

Por esto, en los casos que el tratamiento farmacológico no logra un control de las crisis, se considera la intervención quirúrgica. Ésta es especialmente recomendable cuando existe una lesión resectable, o esclerosis hipocampal unilateral ya que en un 70% de los casos de adultos con ELT farmacorresistente se logra un control de las crisis a largo plazo (Kwan, Schachter, & Brodie, 2011). La cirugía para la epilepsia, por tanto, se convierte en un tratamiento de elección en este grupo de pacientes ya que es seguro, efectivo y con un coste relativamente bajo a medio plazo frente al farmacológico (Picot et al., 2016).

1.1.4.4. Rendimiento neuropsicológico postquirúrgico

Cuando se lleva a cabo este tipo de cirugía en pacientes farmacorresistentes, se ha observado que entre un 70% y 92% de ellos logran un control de las crisis (Bandt et al., 2013; Engel et al., 2003; Mihaylova, Khan, Buchtel, Sagher, & Selwa, 2015). Sin embargo, incluso aunque la cirugía se desarrolle con éxito, existe cierta probabilidad de desarrollar problemas a nivel cognitivo en los dominios que comentaremos a continuación.

La función que se ve afectada más probablemente en los pacientes con ELT es la memoria episódica. Cuando hablamos de rendimiento postquirúrgico, el patrón habitual consiste en un deterioro de la memoria verbal en pacientes con localización en el hemisferio izquierdo (Bandt et al., 2013; Gargaro et al., 2013; Sherman et al., 2011; Shin et al., 2009; Thompson, Baxendale, McEvoy, & Duncan, 2015; Witt et al., 2015b). Si nos referimos a la memoria visual, los resultados, del mismo modo que comentamos anteriormente sobre el rendimiento cognitivo prequirúrgico, no son tan claros. Así, encontramos estudios en los que existe un deterioro en la memoria visual en aquellos

pacientes con localización en el hemisferio derecho (Sherman et al., 2011); sin embargo, también encontramos resultados que no indican deterioro en la memoria visual, ni para los pacientes con localización del foco izquierdo como derecho (Bandt et al., 2013; Shin et al., 2009; Thompson et al., 2015). De igual modo a lo comentado previamente, el hecho de que la memoria visual no se vea tan claramente determinada por las localizaciones hemisféricas podría tener que ver tanto con una menor especificidad de esta función en las pruebas neuropsicológicas como con el hecho de que pueda existir una red cerebral más distribuida (Becke, Müller, Vellage, Schoenfeld, & Hopf, 2015; Ester, Sprague, & Serences, 2015).

En un intento por profundizar en cuál es el efecto de la intervención quirúrgica sobre el rendimiento neuropsicológico, distintos autores se han interesado por las diferencias individuales que se observan en los pacientes intervenidos. Así, Gargaro (2013) clasifica una muestra de pacientes con ELT en función de la alteración neuropsicológica tras la intervención. En su estudio, encuentra que un 25% de los pacientes sometidos al procedimiento quirúrgico de resección del foco muestran el perfil típico, sin embargo, un 75% muestran alteraciones que no se adscribirían a éste. Dentro de este 75% se podrían agrupar en tres grupos distintivos. Por una parte, se observa que un 32% de los pacientes mostrarían un rendimiento postquirúrgico normal en tareas de memoria; un 24% de los pacientes, déficits de bilaterales de memoria; un 7% mostrarían un deterioro bilateral de memoria además de una presencia de deterioro más generalizado mostrando un bajo CI y por último, un 12% de los pacientes presentarían déficit de memoria contralaterales al esperado por la localización del foco epiléptico.

A la vista de estos resultados, el autor plantea que en estas alteraciones cognitivas atípicas en los pacientes con ELT, inducen a concluir que la organización cerebral previa a la resección debería estar alterada. En aquellos que presentan un deterioro

generalizado, se observa un menor volumen hipocampal contralateral al foco, por lo que se comprueba que las crisis en un hemisferio pueden afectar fisiológicamente al otro. Por otra parte, en el grupo de pacientes que presentan un déficit de memoria contralateral, podría explicarse debido a una mayor capacidad del cerebro para crear redes alternativas, y en ellos se habría dado una reorganización en el uso de cada uno de los hemisferios cerebrales. Por último, se hipotetiza que el perfil que no sufriría pérdidas tras la intervención sería el que presenta de forma prequirúrgica un mayor CI general, de modo que dispondría de mejores estrategias para la codificación adecuada del material verbal presentado.

Esta hipótesis se vería apoyada por diversos estudios en los que se ha podido comprobar que la integridad hipocampal previa a la intervención quirúrgica es un factor relevante para el posterior deterioro, el hipocampo con un mayor deterioro previo a la intervención predice un mejor rendimiento postquirúrgico en las tareas de memoria (Baxendale, Thompson, & Sander, 2013a; Witt et al., 2015b).

Más allá de la memoria, se han estudiado otras funciones. En este sentido, se encuentra que en términos de CI general, no hay diferencia de rendimiento entre las dos localizaciones hemisféricas del foco y se encuentra en mayor medida una mejoría (Baldeweg & Skirrow, 2015; Shin et al., 2009) aunque en algunas ocasiones también se puede encontrar grupos que reducen su CI (Sherman et al., 2011).

Las discrepancias encontradas cuando hablamos de CI también pueden ser explicadas de forma similar a las que aparecen respecto al deterioro en memoria tras la intervención quirúrgica. Cuando se observa que la conectividad cerebral está más intacta en la evaluación prequirúrgica, hay más probabilidades de que se produzcan deterioros en la función cognitiva (Doucet et al., 2015; Pravatà et al., 2014).

Respecto al rendimiento en funciones ejecutivas, se encuentra que en la capacidad atencional de estos pacientes, en términos generales, no se observan

pérdidas. En el caso concreto de la atención sostenida, por el contrario, sí hay ganancias tanto en los pacientes con foco en el hemisferio izquierdo como en el derecho, con una media de mejora del 28% y el 29% respectivamente y tan sólo una pérdida media de un 2% para ambos grupos (Chelune, Naugle, Lüders, Sedlak, & Awad, 1993; Helmstaedter et al., 2003; Sherman et al., 2011)

En el campo de las funciones lingüísticas, tras la intervención, los pacientes con localización en el hemisferio izquierdo muestran más problemas en la capacidad de denominación que los pacientes con afectación en el hemisferio derecho (Bonelli et al., 2012; Sherman et al., 2011), mientras que en la capacidad de comprensión lingüística y gramatical el rendimiento en ambos grupos es adecuado (Bonelli et al., 2012; Kho et al., 2008).

Es importante destacar que existe una influencia importante del rendimiento previo a la intervención para encontrar diferentes afectaciones postquirúrgicas. Por una parte, tal y como se comentó anteriormente, cuando hablamos de la capacidad de memoria cabe esperar que un buen rendimiento prequirúrgico dé lugar a mayor deterioro postquirúrgico (Helmstaedter, 2004; Lee, Yip, & Jones-Gotman, 2002), especialmente en el hemisferio izquierdo. Este deterioro, sin embargo, generalmente tiende a estabilizarse con el paso del tiempo tras la intervención e incluso con frecuencia aparecen mejoras en esta función, al menos en pacientes a los que se les ha intervenido el hemisferio derecho (Baxendale, Thompson, & Duncan, 2012).

Otro factor importante a tener en cuenta sobre el rendimiento postquirúrgico es que más allá de la afectación en memoria, el mostrar un mejor rendimiento intelectual previo es predictor de un mejor rendimiento posterior a la intervención (Elger et al., 2004; Helmstaedter, 2004). Lo que se propone en estos casos es que la presencia de unas mejores capacidades cognitivas previa permitirá varios mecanismos que pueden dar lugar a un mejor rendimiento postquirúrgico. En este sentido, tendríamos una

plasticidad cerebral suficiente para crear nuevas redes neuronales que realicen las funciones del tejido extirpado, que incluso podrían haber estado actuando tiempo antes de la intervención (Alessio et al., 2013; Doucet, Rider, et al., 2015; Finke, Bruehl, Düzel, Heekeren, & Ploner, 2013). En este sentido, cuando las capacidades cognitivas previas a la intervención son mayores se podrían desarrollar mecanismos de compensación más eficiente a través de otras áreas cerebrales e incluso de otras funciones cognitivas intactas (Bresson, Lespinet-Najib, Rougier, Claverie, & N’Kaoua, 2007; Elger et al., 2004).

Precisamente este tipo de mecanismos del cerebro, tienen que ver con las hipótesis de la reserva cerebral y posteriormente reserva cognitiva, de las cuales se tratará en el próximo apartado. Aunque no se ha abordado habitualmente en la población de pacientes con epilepsia, estas variables sí se han estudiado extensamente en otras poblaciones clínicas, especialmente en aquellas con Enfermedad de Alzheimer y, sobre todo, en el campo del envejecimiento en general, y en menor medida, también en distintas patologías que comentaremos a continuación.

1.2. Concepto de reserva

Los conceptos de reserva cerebral y cognitiva provienen de las observaciones en el trabajo clínico y hacen referencia a las variables que preservarían la capacidad cognitiva ante un determinado daño cerebral. Frente a una misma lesión, dos sujetos mostrarían o no afectación de la capacidad cognitiva dependiendo de su nivel de reserva. La reserva actuaría por tanto como factor protector, y por ende, la presencia de afectación clínica tras un daño cerebral se asentaría en la combinación del nivel de reserva y la envergadura del daño (Barulli & Stern, 2013a).

Aunque como se comentará más adelante, la reserva cerebral y la reserva cognitiva se pueden solapar conceptualmente, con la finalidad de clarificar, aquí se hará

referencia a la reserva cerebral y a la reserva cognitiva como dos conceptos diferenciados. Tratado así, la reserva cerebral se relaciona con la capacidad que tiene el cerebro para hacer frente a daños cada vez mayores, medida sobretodo en términos de volumen cerebral. La reserva cognitiva, por su parte, se considera un enfoque activo que considera que a través de procesos cognitivos alternativos o mecanismos compensatorios se minimizaría el deterioro (Satz, 1993; Yaakov Stern, 2002). Si se usa la metáfora del ordenador para conceptualizar estos dos modos de afrontamiento, la reserva cognitiva hace referencia al software, mientras que la reserva cerebral al hardware (Stern, 2016). Para una correcta comprensión del planteamiento de estos conceptos, con sus diferencias y similitudes, es necesario conocer el origen histórico, así como el antecedente de ambos, asentado en la hipótesis del umbral. En este sentido, ya a principios del siglo XX, al establecer la relación entre la presencia de placas seniles u ovillos neurofibrilares y la patología por entonces descrita como demencia senil, se hizo patente que la presencia de estas placas u ovillos neurofibrilares irían acompañadas de una pérdida neuronal, atrofia cerebral y la consiguiente demencia (Alzheimer, 1907; Fischer, 1907). Sin embargo, también se pudo describir pronto que en individuos con envejecimiento considerado normal, aún en presencia de estas anomalías en el sistema nervioso, no se desarrollaba demencia.

Ya en un trabajo escrito por Gellerstedt a principios del siglo pasado (Gellerstedt, 1933) se observa que en algunos individuos, pese a presentar placas seniles y pérdida neuronal se mantenía preservada la capacidad cognitiva. Este hecho fue investigado en profundidad por Blessed, Roth y Tomlinson (Blessed et al., 1968; Roth, 1971; Tomlinson et al., 1970) cuantificando las placas seniles tanto en individuos sanos como con demencia. Tras estos estudios se planteó por vez primera el concepto de reserva cerebral, basándose en que cuando los cambios neuropatológicos derivados del envejecimiento normal sobrepasan un determinado nivel, dan lugar a la presencia de deterioro. Sin embargo, ya en estas primeras observaciones se encuentran que se puede

acomodar una cierta cantidad de daño sin causar un cambio intelectual manifiesto (Roth, Tomlinson, & Blessed, 1967). Kazman y colaboradores (1988) encuentran resultados compatibles; en este caso, se realizan autopsias a diferentes individuos y en el grupo de alta capacidad cognitiva, por encima del percentil 80, se observa que la patología cerebral encontrada podría corresponderse con el diagnóstico de Alzheimer moderado sin que hubiera aparecido una sintomatología clínica asociada. Como posible explicación, los autores remarcan que en este grupo con rendimiento cognitivo superior se observa la presencia de un mayor número de neuronas piramidales y un mayor peso cerebral, en comparación con los grupos que sufrían deterioro, e incluso por encima del grupo de ancianos sin daño cerebral.

En esta línea, Birren (1959) alude tempranamente, en el caso de cambios a lo largo del proceso de envejecimiento a nivel biológico, psicológico y social, al concepto de umbral, junto con el de discontinuidad. Esta idea hace referencia a que los factores fisiológicos pueden carecer de importancia para el funcionamiento psicológico hasta que se alcanzan unos niveles de cambio fisiológico elevados, como sucedería en la edad avanzada. Sin embargo, durante la década de 1980, el concepto de umbral de daño en el sistema nervioso tan solo despertó un interés esporádico, considerándolo como un factor protector o de vulnerabilidad para la presencia de síntomas clínicos. En estos años se constató este efecto de umbral en diversas enfermedades en las que se produce daño en el sistema nervioso; tales como la Enfermedad de Parkinson, o la Enfermedad de Alzheimer, así como en el infarto cerebral o el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (Nowak et al., 1991; Quinn, Rossor, & Marsden, 1986; Martin Roth, 1986; Tomlinson et al., 1970). También se comienza a plantear que el daño cerebral podría ser sumatorio, por ejemplo, en la demencia por infarto múltiple, en el daño cerebral traumático, en la llamada “demencia pugilística” o en el incremento de ovillos neurofibrilares y placas seniles (Jedliński, Gatarski, & Szymusik, 1970; Roth, 1986).

Ante estos hallazgos, otros investigadores (Gurland, 1981; Mortimer, 1988) tratan de unir el concepto de umbral con otras medidas más indirectas como el nivel educativo y la medida de inteligencia, aunque ninguna de estas aportaciones son suficientes para establecer una teoría clara del umbral, ya que la investigación en estos primeros momentos se realiza con muy diversas metodologías, también con poblaciones variables y diferentes hipótesis de trabajo. Pese a estas discrepancias, se asume que tanto en el envejecimiento como en el daño cerebral, se puede aplicar el concepto de umbral y capacidad de reserva. Esta idea, de hecho, ha estado presente tradicionalmente en el ámbito clínico, donde se puede constatar que un nivel educativo o de inteligencia mayor será un factor protector para el deterioro (Satz, 1993).

1.2.1. Reserva cerebral

Basándose precisamente en estos resultados en diferentes poblaciones clínicas, se lleva a cabo la primera elaboración del concepto de reserva cerebral (Satz, 1993), presentando varios postulados e hipótesis esenciales para la teoría y proponiéndose que podría cuantificarse en términos de volumen cerebral o bien de relaciones funcionales anatómicas. Las hipótesis planteadas por este autor, aún vigentes a día de hoy, se podrán resumir en dos grupos, uno de ellos considera el efecto de la reserva cerebral y el otro los efectos de las lesiones.

En primer lugar, se plantea complementariamente que una mayor reserva cerebral dará lugar a una mayor redundancia neuronal y, por tanto, a una protección ante los daños cerebrales, mientras que una baja reserva cerebral dará lugar a alteraciones neuropsicológicas incluso en los casos de daños cerebrales menores. Siendo esto así, el efecto de las lesiones agregadas se produce de una forma más acusada, ya que además de una primera lesión, donde la reserva cerebral se reduce, la redundancia será menor y de este modo es más probable el deterioro con lesiones posteriores (De Obaldia & Parsons, 1984; Grant, 1987; Quinn et al., 1986; Roth, 1986).

En segundo lugar, la hipótesis planteada por Satz (1993) establece que la progresión de lesiones o enfermedades neurodegenerativas será diferente en función de la reserva cerebral disponible. En este sentido, se observa que, con una reserva mayor, ante la misma progresión de una enfermedad neurodegenerativa los síntomas clínicos se establecerán de forma más tardía (Katzman, Terry, et al., 1988; Stern et al., 1991). Cuando la reserva cerebral es menor, por su parte, se encuentra una aparición temprana de la sintomatología clínica, tal y como podría darse en el caso de un pronto desarrollo de manifestaciones clínicas de demencia en personas con Síndrome de Down (Wisniewski, Wisniewski, & Wen, 1985). Igualmente, esta hipótesis plantea que la progresión de una enfermedad mostrará síntomas clínicos precoces cuando se haya producido previamente algún tipo de daño cerebral (Amaducci et al., 1986; Broe et al., 1990; Corkin, Rosen, Sullivan, & Clegg, 1989). Estas diferencias en la progresión de las manifestaciones clínicas de una afectación neurodegenerativa explicaría también el hecho de que al comenzar la aparición de síntomas, en las personas con una reserva cerebral elevada, la progresión, una vez establecido el deterioro clínico será más rápida, ya que la enfermedad estará en ese momento mucho más avanzada. En algún sentido, la reserva estaría encubriendo los daños hasta el momento en el que empiezan a manifestarse (Calne, McGeer, Eisen, & Spencer, 1986; Fleminger, Oliver, Lovestone, Rabe-Hesketh, & Giora, 2003; Kidger, Barnes, Trauer, & Taylor, 1980; J. A. Mortimer, French, Hutton, & Schuman, 1985; Schofield et al., 1997).

En relación con este encubrimiento del deterioro en casos de alta reserva, el último planteamiento que Satz elabora al respecto de la reserva cerebral tiene que ver con las pruebas de esfuerzo que ya se realizaban en la medicina cardiovascular. En caso del sistema cardiovascular, se observa que en reposo las pruebas diagnósticas no detectan adecuadamente los posibles problemas que pueda presentar un paciente. Por esto, se realizan las medidas diagnósticas al tiempo que el paciente lleva a cabo un esfuerzo físico, o incluso creado farmacológicamente, con el objetivo de llevar al límite

este sistema. De este modo se pueden detectar adecuadamente algunos problemas cardiovasculares (de León et al., 2010). En el caso de la reserva cerebral, se propone que las pruebas diagnósticas que pueden determinar la presencia de una enfermedad neurodegenerativa no detectarían un deterioro cognitivo cuando la reserva es alta, ya que se encubrirá este daño con un rendimiento previo muy elevado en estas pruebas y debido a esto, no mostrarán síntomas clínicos. Aunque cuando se planteó la teoría de la reserva cerebral aún no existían estudios en este sentido, se propone que aumentando la exigencia en las pruebas neuropsicológicas a personas con mayor reserva cerebral, se lograría detectar una afectación.

En el momento en que se plantea la hipótesis de la reserva cerebral, se indica que las principales medidas de la misma son las del volumen cerebral, de la cabeza o bien del volumen intracraneal (Coffey, Saxton, Ratcliff, Bryan, & Lucke, 1999; Edland et al., 2002; Katzman, Brown, et al., 1988; Kidron et al., 1997; Mortimer, Snowdon, & Markesbery, 2003; Schofield et al., 1997; Tisserand, Bosma, Boxtel, & Jolles, 2001; Wolf, Julin, Gertz, Winblad, & Wahlund, 2004). Sin embargo, tal y como se pone de manifiesto en los modelos animales, aunque el tamaño cerebral parece recoger una gran variabilidad en la capacidad de aprendizaje, no es tan sólo un cerebro de mayor tamaño lo que proveería al animal de una capacidad de aprendizaje mayor, sino que la presencia de un ambiente enriquecido también podría resultar crucial en la maduración cerebral. Tempranamente, ya Renner y Rosenzweig (1987) ponen de relevancia las modificaciones cerebrales que el enriquecimiento ambiental puede causar sobre el cerebro, en concreto, estos autores relacionan el peso y tamaño de diferentes áreas corticales o la densidad neuronal y sináptica con el ambiente al que el animal ha estado expuesto. Además, en este mismo texto ya se explica cómo pueden darse también modificaciones neuroquímicas en función de las diferentes experiencias (Renner & Rosenzweig, 1987). Esta variabilidad en la especialización también se ha podido observar en humanos (Shaw et al., 2008), de modo que las áreas cerebrales que a lo

largo del desarrollo han tenido una mayor funcionalidad se especializarían más. Por ejemplo, se observa que hay una predisposición en la corteza visual al procesamiento de estímulos en movimientos que ya se han aprendido a lo largo del desarrollo, así como una alta conectividad con las áreas corticales auditivas respecto a palabras que definen una acción (Howard et al., 1996). O en el caso del desarrollo lingüístico, en el que con el lenguaje localizado en el hemisferio izquierdo, se halla una proporción mayor de dendritas distales en este hemisferio que en el derecho, de hecho, este tipo de ramas dendríticas se concentran específicamente en las áreas relacionadas con el lenguaje. (Scheibel, Conrad, Perdue, Tomiyasu, & Wechsler, 1990). En el caso de la corteza motora, también se puede observar de forma directa cómo se reorganiza esta corteza cerebral durante el aprendizaje de una secuencia motora y la consolidación de este aprendizaje, con modificaciones tanto en la corteza motora primaria como en la conexión de ésta con otras áreas como el cerebelo, el núcleo estriado u otras áreas motoras adyacentes (Ungerleider, Doyon, & Karni, 2002). Esta plasticidad cerebral, entendida como las modificaciones en el sistema nervioso central en función de la experiencia, se hace aún más patente en el caso de personas con algún tipo de discapacidad, como por ejemplo las personas ciegas. En este caso, la reorganización se produce en diferentes áreas cerebrales, basándose además en modificaciones en la conectividad cerebral y siendo esta reorganización variable según el momento de la vida en el que se produzca esta discapacidad (Ortiz-Terán et al., 2016).

1.2.2. Reserva cognitiva

Debido a los hallazgos relativos a las variaciones de la capacidad cerebral que se muestran en función del tipo de ambiente, así como la plasticidad descrita para la especialización de determinadas áreas cerebrales, la teoría de la reserva cerebral cuenta con ciertas limitaciones teóricas en su planteamiento. En un intento de solventar estas dificultades, Stern (2002) elabora un nuevo concepto apoyado sobre el de capacidad de

reserva, al que denomina “reserva cognitiva”. Este concepto propondría que cada individuo puede sobrellevar el deterioro cerebral mediante el aumento de estrategias de procesamiento más eficientes o incluso mediante la compensación. Inicialmente, el concepto de reserva cognitiva se planteó desde la perspectiva epidemiológica, sin embargo, ya desde los inicios se ha mantenido el deseo de conocer su base biológica y los procesos cognitivos implicados, ya que le darían una mayor plausibilidad al constructo. Además, se ha tratado de conocer cómo se desarrolla esta reserva así como los mecanismos y la forma en la que se pondría en marcha, especialmente durante el envejecimiento (Stern, 2011).

Así pues, desde esta perspectiva inicial se realizan estudios epidemiológicos en poblaciones con mayor y menor nivel educativo. En este sentido, diversos autores han encontrado un mayor riesgo relativo de demencia en poblaciones con un nivel educativo bajo, resultados que parecen especialmente claros en el caso de la Enfermedad de Alzheimer (Evans et al., 1993; Kalaria et al., 2008; Kaup et al., 2014; Launer et al., 1999; Qiu, Bäckman, Winblad, Agüero-Torres, & Fratiglioni, 2001; Solfrizzi et al., 2004), tal y como se presenta también en el Informe Mundial de Alzheimer (Prince, 2014). Sin embargo, los estudios más adecuados serían de tipo prospectivo, en los que se contara con el nivel premórbido de CI, para valorar la importancia de esta variable en el establecimiento de demencia; como el estudio realizado por Whalley y Deary (2001), quienes encuentran que la incidencia de demencia es significativamente mayor en las personas con peores resultados en tareas cognitivas a la edad de 11 años. A nivel epidemiológico, finalmente, se realizan varios estudios prospectivos en los que se concluye que la educación es un factor protector para la demencia (de Bruijn et al., 2015; Valenzuela & Sachdev, 2006; Xu et al., 2016).

La reserva cognitiva, al basarse en las características adquiridas a lo largo de la vida, a diferencia de la reserva cerebral, cambia el planteamiento de la existencia de un

punto de corte fijo a partir del cual comenzarían a manifestarse los signos clínicos. Para la teoría de la reserva cognitiva el punto de corte es variable y hace referencia a cómo de eficiente será una persona respecto de otra en responder al daño (Scarmeas & Stern, 2003; Stern et al., 2005), centrándose más en lo que tiene que en lo que se ha perdido. De hecho, puede no aparecer asociación entre un mayor deterioro y una menor reserva cognitiva, incluso se puede hallar que en grupos con diferente grado de reserva el progreso del deterioro es similar en varias funciones cognitivas (Singh-Manoux et al., 2011). De este modo, se entiende que un conocimiento mayor en la aplicación de la reserva cognitiva puede dar lugar a intervenciones más exitosas en procesos de recuperación de diferentes patologías cerebrales (Bherer et al., 2006; Whalley, Deary, Appleton, & Starr, 2004).

Cada vez más, conocemos que la plasticidad cerebral es continua en el desarrollo, lo que incide en esta idea de prevención, dando lugar a un establecimiento más tardío de la enfermedad (Stern, 2013). En este sentido, se ha comprobado que las intervenciones relacionadas con el aumento de ejercicio aeróbico serían prometedoras en la mejora de la reserva cerebral (Angevaren, Aufdemkampe, Verhaar, Aleman, & Vanhees, 2008). Complementariamente, no se ha logrado demostrar que los entrenamientos de las funciones cognitivas en exclusiva sean efectivos para lograr una generalización en habilidades en la vida diaria, y por ende, para la mejora en las actividades de la vida diaria (Jobe et al., 2001). Sin embargo, mediante videojuegos específicamente desarrollados para el entrenamiento de las funciones ejecutivas se logra una mejoría, aunque no está clara la fórmula por la que se podría implementar la reserva. Parece que la mejor intervención para la mejora sería una combinación de estos videojuegos complejos, junto con el aumento del ejercicio aeróbico (Maillot, Perrot, & Hartley, 2012; Yaakov Stern, 2012). Debido a que es en población con demencia en la que se ha aplicado con más frecuencia el modelo de reserva cognitiva, es

en este tipo de pacientes donde se vienen reclamando intervenciones para una adecuada prevención (Garibotto et al., 2008; Hall et al., 2009). Al ser un modelo dinámico, se entiende que la reserva cognitiva es moldeable a lo largo de la vida, de forma que, en las personas en riesgo de desarrollar algún tipo de demencia, se propone que se realice una adecuada prevención. Esto se llevaría a cabo mediante estimulación cognitiva y en general a partir de actividades que requieran una activación cognitiva, tratanto de esta forma de aumentar la reserva cognitiva.

En cuanto a los mecanismos que subyacen en la reserva cognitiva, se puede diferenciar entre los que aluden a una reserva neuronal y los que hacen referencia a una compensación neuronal. Estos dos tipos de mecanismos se pondrían en marcha en los casos en los que aparezca daño cerebral o bien cuando aumente la exigencia de las tareas que se están realizando (Stern, 2002). Concretamente, el de reserva neuronal sería el mecanismo principal, según el cual un uso más eficaz de las redes neuronales implicaría la aplicación de esquemas cognitivos poco susceptibles de ser alterados, este mecanismo aparecerá normalmente en las personas sanas cuando aumenta la demanda exigida por la tarea (Nithianantharajah & Hannan, 2011; Reuter-Lorenz & Cappell, 2008). En cuanto a el mecanismo de compensación neuronal, que sólo aparece tras un daño cerebral, se observa que las redes para algunas tareas cognitivas son diferentes de las empleadas por los individuos sanos (Becker et al., 1996; Deutsch, Halsey, Brooks, & Harrell, 1993; Stern et al., 2000). Sin embargo, es difícil desentrañar si la red usada de forma alternativa es una red compensatoria o si simplemente se emplea porque el nivel de dificultad de la tarea resulta mayor por la presencia de deterioro. En este sentido, se sugiere que el término compensación se emplee en referencia a un reclutamiento neuronal alternativo tras la pérdida de capacidades cognitivas normales (Barulli & Stern, 2013b; Belleville et al., 2011; Ward & Frackowiak, 2006). Las diferencias en la capacidad de compensación en el envejecimiento considerado normal aparecerían en

aquellos individuos con una mayor reserva cognitiva, que presumiblemente serían aquellos con más años de educación, o bien aquellos con más rendimiento intelectual en términos de CI (Stern, 2003).

Los estudios dirigidos a analizar los procesos biológicos de la reserva cognitiva se centran más en los circuitos neuronales que en variables biológicas estáticas (Petrosini et al., 2009). Es decir, en lugar de tomar como referencia la cantidad de neuronas, de sinapsis, o del volumen cerebral, la reserva cognitiva se centraría en la función nerviosa, su eficiencia y su capacidad de respuesta. Planteado de este modo, el concepto de reserva se usa de forma similar en campos como la Medicina, especialmente en la Medicina Geriátrica, asimilándolo al concepto de “homeostenosis”. Éste se refiere a una capacidad reducida del organismo para recuperar la homeostasis a lo largo de los años (Alguacil & Villaverde, 2011). Así, con el envejecimiento, se produce un declive gradual de la capacidad del organismo para restablecerse, aunque esta reducción se verá afectada por factores diversos, tanto ambientales como genéticos. Cuando se somete al organismo del individuo a un esfuerzo de cualquier tipo, se logra sacarlo de su homeostásis y se puede observar cuánto tarda y cómo se recupera tras este cambio. Conociendo su capacidad para recuperar este equilibrio podremos establecer la homeostenosis de este individuo.

Teniendo esto en cuenta, y tal y como se ha comentado anteriormente, se propone aumentar la dificultad de las pruebas neuropsicológicas para someter a un esfuerzo cognitivo a individuos que puedan tener una mayor reserva. Estas pruebas de esfuerzo en el plano de rendimiento cognitivo se realizan de diferentes maneras. Inicialmente, se propone el paradigma de “*testing the limits*”, consistente en el aprendizaje de una lista de palabras. Para establecer el límite máximo y lograr que los grupos experimentales se encuentren en la mayor igualdad, se les entrena en la estrategia de memoria conocida como “El Método de Loci” y se aumenta tanto el número de palabras a recordar como el

tiempo de presentación de las mismas (Baltes & Kliegl, 1992; Kliegl, Smith, & Baltes, 1989). Posteriormente, se modifican los estímulos de presentación en esta tarea por figuras abstractas, de forma que se lleva a cabo este entrenamiento haciendo que la tarea sea desconocida y se elimina el componente verbal. En los estudios de esfuerzo aplicado al rendimiento cognitivo, se encuentra que la reserva es mayor en los jóvenes que en adultos mayores. Cuanto más dificultad entrañe la tarea, mayor se hace la diferencia entre jóvenes y mayores (Salthouse, 1985). De la misma forma, en comparación con personas mayores sin riesgo de demencia, aquellas personas que sí presentan este riesgo no logran mejorar su rendimiento ante el entrenamiento cuando la tarea aumenta su exigencia (Baltes, 1992). Así pues, plantean que será un indicador de que la reserva en mayores con riesgo de demencia es menor que en mayores sanos y a su vez en éstos será menor que en jóvenes.

En estudios realizados con resonancia magnética funcional sobre el esfuerzo cognitivo realizado, se encuentra además que en los participantes con mayor reserva cognitiva, la activación cerebral es menor, de forma que se plantea que ante un “esfuerzo cognitivo” la respuesta cerebral será más eficiente en los casos que haya más capacidad de reserva cognitiva disponible (Stern et al., 2003; Stern, Scarmeas, & Habeck, 2004). También en los casos de Deterioro Cognitivo Leve o Enfermedad de Alzheimer se ha podido comprobar que hay mayor activación cerebral que en los casos de envejecimiento normal (Sugarman et al., 2012; Woodard et al., 2009). Estos hallazgos son coherentes con lo planteado años atrás respecto a que un menor gasto energético cerebral se podría relacionar con mayores capacidades cognitivas (Hatazawa, Brooks, Di Chiro, & Campbell, 1987). Al contrario que en el caso de los músculos, e inversamente a lo que se ha observado en las pruebas de esfuerzo cardiovascular, en el caso de realizar tareas más exigentes, el cerebro no siempre tendrá un gasto energético mayor. Este planteamiento es importante ya que se propone que el gasto energético cerebral aumenta con el deterioro, poniendo en marcha mecanismos

de compensación neuronal que se relacionarían en gran medida con la reserva cognitiva, ya que los individuos con más reserva tendrían a su disposición más posibilidades de compensación y más eficiente, mostrando una menor activación en términos generales que los que tienen menor reserva.

Teniendo en cuenta la variabilidad en el funcionamiento de la reserva cognitiva y la complejidad en su representación cerebral, Stern (2011) admite la existencia de problemas conceptuales importantes. Por una parte, la reserva cognitiva es un constructo hipotético del que no se dispone de medidas objetivas sino sólo de aproximaciones a partir de diversos factores. Además, estas aproximaciones no son sencillas de cuantificar, de modo que, si no se puede estimar de manera fiable el riesgo ni el alcance de un factor, es complejo conocer si la medida resulta o no apropiada. Los estudios respecto a las variables intervinientes en la reserva cognitiva, se han dirigido a la medición de diversas variables mediadoras, como la educación, el cociente intelectual, la prueba de Vocabulario de la Escala de Inteligencia de Weschler, la red social o los recursos de procesamiento (Corral, Rodríguez, Amenedo, Sanchez, & Diaz, 2006; Jones et al., 2011; Yaakov Stern, 2009). En muchas ocasiones se valora que estas variables no serán constructos diferentes y que la relación entre ellas es tal que podríamos definir las como múltiples variables intervinientes en un único constructo que sería la reserva en sí misma (Salthouse & Davis, 2006).

En este trabajo se ha hecho referencia a dos modelos de afrontamiento del daño cerebral diferenciados, la reserva cerebral y la reserva cognitiva, separados para una mejor comprensión. Uno de ellos sería el más biológico, el de la reserva cerebral (Katzman et al., 1989; Mortimer & Schuman, 1981; Satz, 1993), pasivo en su forma de afrontar el daño, mientras que existiría paralelamente un proceso más activo de afrontamiento del daño, compuesto de variables psicosociales, que sería la reserva cognitiva (Staff, Murray, Deary, & Whalley, 2004; Whalley et al., 2004).

Ha de tenerse en cuenta que, probablemente, esta dicotomía no exista, y el hecho de que el cerebro se modifique a través de la actividad cognitiva llevada a cabo a lo largo de la vida parece bastante claro, de modo que se plantea incluso que el nivel educativo o las actividades de ocio estarían relacionados con un mayor volumen cerebral (Foubert-Samier et al., 2012; Schultz et al., 2015). Bien sea por la arborización dendrítica que se presenta en la edad adulta (Kolb & Gibb, 2011), por la propia neurogénesis que se da a lo largo de la vida (Ming & Song, 2005) o por la plasticidad que se encuentra en un órgano como el cerebro (Lövdén, Wenger, Mårtensson, Lindenberger, & Bäckman, 2013), así como las modificaciones que observamos en él a través del ambiente, hace que los límites entre reserva cerebral y cognitiva se difuminen (Barulli & Stern, 2013b). De hecho, los planteamientos más recientes respecto a la reserva cognitiva están en línea con la idea general de que para la comprensión del funcionamiento del cerebro es más importante la forma de conectar diversas áreas entre sí que la propia activación de estas áreas o su tamaño (Park & Friston, 2013). En el campo de la reserva cognitiva, los estudios se asientan más en la complejidad de las redes neuronales y la efectividad de las mismas, sobretudo en áreas parietales y temporales (Lopez et al., 2014; Solé-Padullés et al., 2009). También en la presencia de múltiples vías neuronales para el procesamiento cognitivo, que compensarán las placas de beta-amiloide o la atrofia de materia gris que aparece en el envejecimiento (Oh et al., 2016). Respecto a las variaciones en la conectividad cerebral, se propone que la desconexión entre el cíngulo posterior y los lóbulos temporales subyace a un deterioro cognitivo significativo. Además, en el caso de personas con un mayor nivel educativo, se ha observado mayor conectividad entre estas áreas, por lo que dichas regiones podrían ser importantes a la hora de definir la implementación biológica de la reserva cognitiva (Bozzali et al., 2015).

El modelo de reserva cognitiva se ha aplicado principalmente en poblaciones de personas con demencia, en especial en la Enfermedad de Alzheimer, en enfermedades

neurodegenerativas o en envejecimiento considerado normal. Sin embargo, aunque tradicionalmente estos hayan sido los principales grupos estudiados, lo cierto es que este modelo se aplica a otras poblaciones clínicas, tales como las que presentan daño cerebral adquirido (Green et al., 2008), enfermedad de Parkinson (Pernecky et al., 2008), esclerosis múltiple (Sumowski et al., 2014), esquizofrenia (Rund, 2009), VIH (Stern, Silva, Chaisson, & Evans, 1996) o epilepsia (Pai & Tsai, 2005).

1.2.3. Reserva cerebral y reserva cognitiva en la epilepsia

Tal y como se acaba de comentar, el concepto de reserva podría aplicarse en diferentes cuadros. En este sentido, cuando se revisan los intentos por aplicar el concepto de reserva en el marco de la epilepsia, aunque en términos generales parece pertinente su aplicación, encontramos resultados contradictorios. Al tratar de conocer la influencia del nivel educativo sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con epilepsia, encontramos que aquellos que tienen un nivel educativo mayor muestran un mejor rendimiento cognitivo, especialmente en atención, funciones ejecutivas, fluidez verbal, memoria y visoconstrucción. Sin embargo, cuando se trata de un deterioro resultante de la progresión de la enfermedad en el tiempo sólo se observa esta influencia en la memoria de trabajo (Pai & Tsai, 2005; Parente, Manfredi, Villani, Franceschetti, & Giovagnoli, 2013; Santamarina Pérez & Corral, 2009).

Por otra parte, existen otros autores que subrayan la influencia limitada de la reserva en pacientes con epilepsia (Akman, Hu, Fu, & Holmes, 2003; Marques et al., 2007; Thompson & Duncan, 2005). Tanto en estudios animales como con pacientes, se observa que en epilepsia, lo más relevante es el hecho de sufrir el daño de las crisis en sí mismo. Así pues, se plantea que los mejores predictores para el deterioro cognitivo en epilepsia serán el tipo de crisis o la duración de la enfermedad, sin una influencia relevante del nivel educativo. El hecho de comparar diferentes tipos de crisis podría estar indicando lesiones diferenciadas, produciendo un efecto similar al anteriormente

comentado de lesiones agregadas.

Pese al interés que tiene el estudio del concepto de reserva en esta población, no podemos olvidar ciertas limitaciones metodológicas a la hora de comprender dicho concepto, ya que es complejo conocer el daño producido por la presencia de las crisis epilépticas ni tampoco el efecto que tiene la medicación antiepiléptica sobre la reserva cognitiva. Además, el nivel educativo se relaciona en gran medida con un mejor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas, de modo que no podríamos hablar de reserva cognitiva, sino simplemente de un mejor rendimiento cognitivo. Se plantea que un modo de solventar este problema es la medida de índices de deterioro desde una línea base, en lugar del rendimiento total. Analizando los resultados de esta forma, se encuentra que las variables más relevantes para el deterioro serán una menor volumetría en las áreas afectadas, una línea base de nivel cognitivo menor, la duración de la enfermedad y la edad de comienzo de la epilepsia. Las funciones con más afectación serán las funciones ejecutivas, la velocidad de procesamiento, la memoria y la capacidad de denominación (Hermann et al., 2006).

Respecto a lo encontrado en los casos en los que se mide el rendimiento pre y postoperatorio en aquellos pacientes intervenidos quirúrgicamente con el objetivo de controlar las crisis, será especialmente importante el hecho de tener en cuenta que el tejido extirpado tenga una baja funcionalidad, puesto que en el caso de la resección de un tejido no lesional tendría consecuencias negativas sobre la función cognitiva del paciente (Helmstaedter, Petzold, & Bien, 2011). Esto es coherente con el hecho de que en pacientes con ELT puede darse, en ocasiones, una cierta reorganización de las funciones en tejidos cerebrales diferentes a los habituales (Chelune, 1995; Gleissner, Helmstaedter, & Elger, 2002). En pacientes con un buen rendimiento preoperatorio de memoria se encuentra que tras la intervención aparece un deterioro de la memoria verbal, mientras que en los pacientes con peor rendimiento se observa que la memoria

mejora (Baxendale, Thompson, & Sander, 2013; Witt et al., 2015), posiblemente debido a una reorganización funcional del tejido.

Este mecanismo cerebral constatado en los pacientes con ELT, de hecho, podría ser un ejemplo claro de lo que en el contexto de la reserva se denominan como mecanismos de compensación (Stern, 2002), que en los pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal se podría estar poniendo en marcha junto con otros más activos.

Si tomamos en conjunto estos resultados, podemos plantear que la reserva estaría funcionando como una variable que enmascara los daños sufridos en pacientes farmacorresistentes. Posteriormente, cuando estos daños son suficientes como para mostrar un deterioro, el sustrato biológico ya no es funcional, de modo que se comenzaran a manifestar los síntomas clínicos de deterioro de un modo más exacerbado. De este planteamiento se desprende un modelo de deterioro no lineal, con la reserva como factor moderador en pacientes con epilepsia (Breuer et al., 2016; Oyegbile et al., 2004; Sawrie et al., 2000; Seidenberg, Pulsipher, & Hermann, 2007b).

A la vista de lo expuesto anteriormente, la aplicación del concepto de reserva en población con ELT farmacorresistente constituye un escenario idóneo para el estudio de dicho constructo, puesto que, en primer lugar, se trata de un daño focal restringido y limitado; en segundo lugar y en esta misma línea, permite conocer con exactitud el área resectada, y en tercer lugar, disponemos de una imagen clara sobre qué ocurre a nivel cognitivo antes y después de la intervención quirúrgica. Por estos motivos, debemos subrayar la idoneidad y relevancia de llevar a cabo estudios sobre la reserva con esta población.

Además de constituir una gran ventaja a la hora de investigar sobre el funcionamiento de la reserva, así como su papel protector ante el daño cerebral, la consideración de la reserva en la ELT arroja posible implicaciones de gran relevancia a

nivel clínico. Disponer de un conocimiento previo a la intervención quirúrgica de cuáles son las variables protectoras puede ser clave, pues se puede acercar a llevar a cabo una mejor minimización de la afectación cognitiva postoperatoria.



OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

La capacidad de reserva, ya sea cerebral o cognitiva se conoce como un factor de influencia en el desarrollo de las manifestaciones clínicas de diferentes afectaciones neurológicas, si bien ha sido estudiado principalmente en trastornos neurodegenerativos, como la Enfermedad de Alzheimer. En cambio, en otras patologías como la epilepsia ha sido poco utilizada, en concreto, las investigaciones realizadas con pacientes con epilepsia han constatado que la presencia continuada de crisis epilépticas conlleva deterioro cognitivo a medio y largo plazo. Por tanto, dadas estas características, cabe plantearse el papel que las variables de reserva pueden jugar en estos pacientes.

En este sentido, el objetivo general de este trabajo es conocer la influencia que tiene la reserva cerebral y la reserva cognitiva en el funcionamiento cognitivo de pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal.

Los objetivos específicos que se plantean son los siguientes:

1. Determinar si es posible agrupar en términos de Reserva cerebral y cognitiva las variables edad, años de clínica de la enfermedad, Cociente de Inteligencia Total, Vocabulario del WAIS-III y nivel educativo.
2. En su caso, conocer las diferencias en el rendimiento neuropsicológico que muestran los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal en función de su Reserva Cerebral y Reserva Cognitiva.
3. Evaluar la diferencia en el rendimiento neuropsicológico en este grupo de pacientes tras la intervención quirúrgica consistente en la resección del foco epiléptico en el lóbulo temporal y si la reserva cerebral o la reserva cognitiva pueden ser factores de protección para el posible deterioro post-quirúrgico en la población de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

Teniendo en cuenta estos objetivos específicos, las hipótesis planteadas a este respecto serán las siguientes:

– H1: La reserva cerebral se relacionará con las variables de edad y años de clínica, mientras que la reserva cognitiva se relacionará con las variables de Cociente de Inteligencia Total, Vocabulario y nivel educativo.

– H2: Los pacientes con mayor reserva, tanto cerebral como cognitiva, tendrán un mejor rendimiento pre-quirúrgico en las pruebas neuropsicológicas.

– H3: Los pacientes con mayor reserva, tanto cerebral como cognitiva, tendrán un efecto de protección sobre los cambios post-quirúrgicos, incluso sin contar con el efecto del rendimiento pre-quirúrgico, especialmente en la capacidad de memoria.



MÉTODO

3. MÉTODO

3.1. Participantes

La muestra se compone de un total de 238 pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal, de la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid. De estos pacientes, 121 (50,8%) son hombres y 117 (49,2%) son mujeres. El rango de edad es de 16 a 73 años, con una edad media de 33,38 años y una desviación típica de 10,65. De los 238 participantes, 109 (45,8%) tienen una localización en el lóbulo temporal derecho y 129 (54,2%) tienen localizado el foco en el lóbulo temporal izquierdo. Respecto al nivel educativo de la población, 146 (61,3%) tienen un nivel de estudios primarios, 30 (12,6%) habían estudiado hasta bachillerato, 36 (15,1%) hasta Formación Profesional y 26 (10,9%) habían cursado estudios superiores. Se presentan estos datos descriptivos en la Tabla 5.

Tabla 5. Distribución de los participantes conforme a variables demográficas y localización del foco

		Hemisferio derecho		Hemisferio izquierdo		Total	
		n	%	n	%	n	%
Sexo	Hombre	54	44,6%	67	55,4%	121	100,0%
	Mujer	55	47,0%	62	53,0%	117	100,0%
Educación	Estudios Primarios	67	45,9%	79	54,1%	146	100,0%
	Bachillerato	9	30,0%	21	70,0%	30	100,0%
	FP	21	58,3%	15	41,7%	36	100,0%
	Estudios Superiores	12	46,2%	14	53,8%	26	100,0%

3.2. Procedimiento

La evaluación neuropsicológica se realizó en el Servicio de Neurocirugía del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid. Los pacientes evaluados se incluyeron en el protocolo de cirugía de la epilepsia al ser diagnosticados como farmacorresistentes.

En primer lugar se realiza una entrevista clínica y posteriormente se aplican las pruebas neuropsicológicas en dos sesiones de una hora de duración. Este mismo procedimiento de evaluación se lleva a cabo tras la intervención quirúrgica (con una

media de 17 meses tras la intervención) para medir el rendimiento post-quirúrgico.

Para la localización del foco epiléptico se realizan la electroencefalografía (EEG), el video-EEG, la tomografía axial computerizada (TAC craneal), resonancia magnética cerebral (RM), la angiografía digital y la implantación bilateral de electrodos del foramen oval (EFO).

Tras la localización del foco y la evaluación inicial, los pacientes son intervenidos quirúrgicamente, en esta intervención se lleva a cabo la resección cortical y amigdalohipocampectomía mediante la técnica de Spencer (Spencer & Ojemann, 1993). La resección cortical tallada se realiza también en función de los hallazgos de los registros individuales de cada paciente, el área de tejido neuronal dañada o anormal, así como la ruta de propagación observada (Martín et al, 2002).

3.3. Instrumentos

3.3.1. Pruebas neuropsicológicas

La evaluación neuropsicológica realizada consta de una batería de pruebas que miden el rendimiento cognitivo general, la capacidad de memoria, las funciones ejecutivas y lingüísticas. Las pruebas incluidas en la batería se muestran en la Tabla 6, y a continuación se describen brevemente.

Tabla 6. Batería de evaluación neuropsicológica

Pruebas		Función	Tipo de medida
Escala de Inteligencia en Adultos de Weschler III (WAIS-III)	Cociente de Inteligencia Total (CIT)	Funcionamiento intelectual general	Cociente de inteligencia
	Cociente de Inteligencia Verbal (CIV)	Funcionamiento verbal general	Cociente de inteligencia
	Cociente de Inteligencia Manipulativo (CIM)	Funcionamiento manipulativo general	Cociente de inteligencia
	Dígitos Total (DigT)	Atención, Memoria auditiva inmediata y memoria de trabajo	Puntuación escalar
	Dígitos Directos (DigDir)	Memoria auditiva inmediata	Puntuación directa
	Dígitos Inversos (DigInv)	Memoria de trabajo	Puntuación directa
Escala de Memoria de Weschler (WMS)	Memoria Lógica I (ML1)	Codificación, memoria verbal inmediata	Percentil
	Memoria Lógica II (ML2)	Recuperación, memoria verbal demorada	Percentil
	Reproducción Visual I (RV1)	Codificación, memoria visual inmediata	Percentil
	Reproducción Visual II (RV2)	Recuperación, memoria visual demorada.	Percentil
Trail Making Test	Parte A (TMTA)	Atención sostenida, memoria de trabajo	Número de errores
	Parte B (TMTB)	Atención alterna, flexibilidad cognitiva	Número de errores
Prueba de fluidez verbal	FAS fonológica (FASf)	Fluidez verbal fonológica	Número de palabras
	FAS semántica (FASs)	Fluidez verbal semántica	Número de palabras
Test de Stroop	Interferencia (Stroop)	Control atencional	Puntuación de resistencia a la interferencia
Test de Vocabulario de Boston	Puntuación total (BNT)	Acceso léxico, denominación.	Puntuación total

- Escala de Inteligencia en Adultos de Weschler (WAIS) versión III (Wechsler, 2002). Esta prueba evalúa la capacidad intelectual en adultos y se compone de 11 escalas que miden diferentes funciones cognitivas, a partir de las cuales, se obtienen el

funcionamiento intelectual general (CIT) y dos sub-índices cuyas puntuaciones mostrarían las capacidades verbales (CIV) y las capacidades manipulativas (CIM).

- Memoria Lógica (Wechsler, 2004). Evalúa la capacidad de codificación y recuerdo auditivo verbal tanto inmediato como a largo plazo. En ella, se presentan de modo auditivo dos historias breves, con 25 ítems a recordar cada una. En la primera parte de esta prueba, Memoria Lógica I, tras la lectura de cada una de las historias, se pide al paciente que repita la historia con el mayor número de detalles posibles. Posteriormente, pasados 10 minutos, se preguntarán de nuevo las dos historias, con la finalidad de obtener un resultado en Memoria Lógica II, que consiste en el recuerdo demorado de la capacidad de memoria auditiva-verbal. En función del número de ideas recordadas se obtiene una puntuación percentil en cada una de las dos partes de la prueba.

- Reproducción Visual; (Wechsler, 2004). Mediante esta prueba se logra valorar la capacidad de codificación y recuperación de materia visual, inmediato y demorado. Se presentan 4 dibujos compuestos por figuras geométricas simples. En la parte I, de memoria visual inmediata, se le enseña cada dibujo durante 10 segundos y después se le solicita que lo reproduzca en un papel. El primer dibujo consta de 7 ítems, el segundo de 7 ítems, el tercero de 9 ítems y el último de 18 ítems. Posteriormente, pasados 10 minutos, se le vuelve a pedir que reproduzca los cuatro dibujos, de forma que se obtiene una puntuación de memoria visual a largo plazo. En cada uno de los dibujos se asigna una puntuación en función de la forma, cantidad de detalles, así como posición de los mismos para conocer el rendimiento y se transforman las puntuaciones anteriormente obtenidas con los baremos correspondientes en puntuaciones percentiles.

- Test de Stroop (Golden, 1999). Este test evalúa la capacidad de inhibición y control atencional del paciente. Se presenta en primer lugar una lista de palabras con

nombres de colores para que el paciente las lea en el menor tiempo posible (Palabra). Posteriormente, se presenta en el mismo formato una serie de caracteres (“XXXXX”) de un determinado color para que se indique el color de la tinta empleada (Color). Por último, se presenta una lista de palabras que indican un color, pero cuya tinta es de otro diferente. Se pide al paciente que describa el color de la tinta en lugar de leer la palabra (Palabra-Color). Es a partir de la disonancia entre el color de la tinta y el nombre de color que está escrito, donde se produce el efecto de interferencia. En estas tres tareas, se mide el número de ítems leídos en 45 segundos. Con las puntuaciones de las dos primeras pruebas, se obtiene la puntuación estimada en ausencia del efecto de interferencia. Esta estimación consiste en $(\text{Palabra} \times \text{Color}) / (\text{Palabra} + \text{Color})$ y posteriormente se realiza una resta entre el número de ítems logrados en “Palabra-Color” y este resultado. De esta resta se obtiene una puntuación de resistencia a la interferencia.

- Trail Making Test, o test del trazo, en su forma A y B; (Reitan, 1955). Esta prueba evalúa la capacidad atencional sostenida, selectiva y alterna. En la parte A, se pide al paciente que en un folio con 25 números distribuidos y encerrados en un círculo cada uno, los una por orden correlativo. En la parte B, por su parte, se valora la capacidad de atención alterna, así como la memoria de trabajo. Se pide al paciente que realice el mismo ejercicio, con 24 ítems, alternando números y letras, por orden correlativo los números y alfabético las letras. Se contabiliza el número de errores cometidos a la hora de realizar estas dos tareas.

- Fluidez verbal, tanto fonológica (Benton, Hamsher, & Sivan, 1994) como semántica (Stricks, Pittman, Jacobs, Sano, & Stern, 1998). Esta prueba mide la capacidad de expresión lingüística, así como el acceso léxico, tanto fonológico como semántico. Se le pide al paciente que “diga todas las palabras que pueda cuya letra inicial sea “F”, en el caso fonético, usando también la inicial “A” y “S”. En el caso semántico, se le pide que “diga todas las palabras que pueda que sean “frutas y

verduras”, así como las categorías de “animales” y “cosas que se pueden encontrar en un supermercado”. Esta enumeración se realiza en un tiempo de un minuto y se contabiliza el número de palabras diferentes y correctas enunciadas por el paciente.

- Test de Vocabulario de Boston (Goodglass & Kaplan, 1996). Este test se utiliza para la evaluación de la capacidad lingüística de denominación. Se presentan al paciente 60 láminas con dibujos de objetos de la vida cotidiana con una frecuencia de uso variable y se le pide que los nombre. Si no logra nombrar un objeto, se proporciona una clave semántica y si aún así tampoco logra la denominación, se le proporciona una clave fonética. De este modo se extrae la puntuación total en esta prueba, calculada mediante la resta de las claves fonéticas proporcionadas a la totalidad de palabras correctamente denominadas.

3.3.2. Variables de reserva

En este trabajo se plantean, por otra parte, cinco variables como medidas de reserva, ya utilizadas por distintos autores (Corral, Rodríguez, Amenedo, Sánchez, & Díaz, 2006; Tucker & Stern, 2011; Moral, Mayordomo & Sales, 2013; Okada et al., 2003; Santamarina Pérez & Corral, 2009; Stern, 2012; Stern et al., 2005; Tucker-Drob, Johnson, & Jones, 2009):

- Edad. Esta variable implica la modificación en la capacidad de reserva, ya que con el paso del tiempo y el envejecimiento es ampliamente conocido que se producen ciertos cambios en el organismo y que influyen en la capacidad de reserva.

- Años de duración de la enfermedad. Se considera que esta variable reduce la capacidad de reserva, ya que, tal y como se comentó anteriormente, tanto por el efecto de los fármacos antiepilépticos así como por el propio efecto de las crisis, los años de clínica contribuyen al daño cerebral.

- Cociente de Inteligencia Total. Utilizada como medida de inteligencia general, tal como se comentó en el marco teórico, es un factor de influencia en la reserva, a

través de una mejora de estrategias cognitivas de afrontamiento del daño, o bien una mayor redundancia neural.

- Vocabulario del WAIS-III. Esta prueba se incluye como medida de capacidad intelectual premórbida, ya que en la ELT se produce una afectación del rendimiento cognitivo por sí mismo, será de utilidad considerar la capacidad previa al desarrollo de la enfermedad.

- Nivel educativo. Esta variable ha sido utilizada tradicionalmente como medida de capacidad cognitiva. Del mismo modo que se ha comentado sobre el CIT, mecanismos relativos al procesamiento de la información, así como de modificación cerebral inicial, no del todo definidos, pero sí relevantes para la capacidad de reserva.

2.3 Análisis estadístico

El análisis de los datos recogidos para este estudio se realiza con el paquete estadístico SPSS 24. En primer lugar, se explora la posibilidad de agrupar mediante un análisis factorial de componentes principales las variables de reserva para lograr un mejor manejo de las mismas, ya que, tal y como se describió en el marco teórico, estas variables pueden ser constructos previsiblemente solapados entre sí.

Con los factores que puedan extraerse, se realizará un primer análisis del funcionamiento prequirúrgico de los pacientes. En éste, se llevarán a cabo Análisis de la Varianza (ANOVA) univariados de tres factores, definiendo como variables dependientes las puntuaciones prequirúrgicas de las diferentes pruebas de la evaluación neuropsicológica y, como factores, el hemisferio de localización del foco epiléptico, y el factor o factores extraídos mediante el análisis factorial. Tras estos análisis, se realizará una comparación entre la puntuación pre-quirúrgica y la post-quirúrgica mediante un ANOVA de medidas repetidas. En este caso, las variables intrasujetos son las puntuaciones pre-quirúrgicas y post-quirúrgicas de las pruebas anteriormente mencionadas de la evaluación neuropsicológica.

No sólo se intenta extraer información sobre los cambios de rendimiento pre-quirúrgico, sino también se trata de conocer cuánto influye este rendimiento pre-quirúrgico sobre el que se observa tras la intervención. Para ello, se realizan pruebas de Regresión Lineal para cada una de las pruebas neuropsicológicas, definiendo como variable dependiente la puntuación post-quirúrgica e independiente la pre-quirúrgica. De este análisis de Regresión Lineal se desprenden unas puntuaciones residuales que posteriormente podrán ser relacionadas con las diferentes puntuaciones de reserva cognitiva o cerebral. Estas nuevas variables estarán formadas por aquellas puntuaciones que no pueden ser explicadas por los niveles funcionales pre-quirúrgicos. Es decir, aquellas puntuaciones obtenidas después de la intervención quirúrgica que se alejan de lo que podríamos explicar mediante el análisis de Regresión Lineal al haber obtenido determinada puntuación en las pruebas antes de la intervención.

Por último, respecto a estas variables, se analiza la relación de las puntuaciones residuales con los factores que se pueden extraer del análisis factorial, mediante un análisis de Regresión Lineal por pasos sucesivos en el que se definen como variables independientes estos factores y como variables dependientes, las puntuaciones residuales del cambio pre-post quirúrgico observado.



RESULTADOS

4. RESULTADOS

En primer lugar, se presentan los estadísticos descriptivos de las diferentes pruebas de la evaluación neuropsicológica, en la tabla 7. En dicha tabla se presenta la puntuación (1) pre-quirúrgica y post-quirúrgica, tanto para la muestra completa de los pacientes como para los dos grupos de pacientes diferenciados en función de la localización del foco epiléptico.

Tabla 7. Puntuaciones medias y desviaciones típicas de las pruebas de la batería de evaluación

	PRE						POST					
	TOTAL		HD		HI		TOTAL		HD		HI	
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
CIT	94,69	15,8	99,59	13,52	95,41	14,82	100,74	14,94	103,38	14,13	98,3	15,17
CIV	93,6	14,98	98	12,42	94,67	13,85	99,28	13,33	102,56	11,93	96,17	13,34
CIM	96	15,99	101,19	14,95	95,25	15,32	101,23	16,27	102,3	17,18	100,23	15,49
ML1	27,99	25,6	31,3	25,35	26,34	26,18	23,88	24,95	32,91	28,14	18,36	20,24
ML2	26,47	22,33	29,74	21,86	24,55	22,31	24,62	25,44	33,76	28,19	19,06	21,07
RV1	51,04	33,19	52,73	32,1	51,13	35,15	49,21	32,16	50,18	31,53	50,75	34,76
RV2	35,99	33,51	34,76	31,68	38,49	35,47	36,35	32,91	38,16	33,92	41,02	33,78
DígT	9,27	3,09	9,81	3,01	9,5	2,96	10,19	3,02	10,08	2,81	10,48	2,97
DígDir	5,5	1,62	5,44	1,66	5,11	1,08	5,48	1,54	5,43	1,48	5,43	1,29
DigInv	3,91	1,41	3,9	1,3	3,79	1,19	4,11	1,26	4,03	1,13	4,13	1,11
Stroop	2,65	9,19	1,01	10,58	1,79	9,04	2,46	9,12	-0,18	7,08	0,6	12,01
TMTA	0,15	0,54	0,1	0,45	0,11	0,46	0,09	0,4	0	0	0	0
TMTB	2,12	4,1	2,9	4,46	0,35	0,81	1,79	2,98	2,11	3,25	2,06	4,16
FASf	8,88	4,86	9,25	5,31	8,23	4,06	8,46	4,35	8,83	5,07	7,25	3,02
FASs	14,53	5,49	13,62	5,5	13,22	4,52	14,27	4,42	15,01	3,22	13,09	3,4
BNT	45,37	9	49,28	6,64	41,88	9,14	45,06	9,29	51,26	5,69	40,37	11,13

(1) En la tabla 6 se recoge el tipo de medida considerado para cada prueba aquí descrita

A continuación se realizarán los análisis recogidos en el apartado de método en función de las hipótesis planteadas. De este modo, el primer paso será un análisis factorial exploratorio para la posible reducción y agrupación de los datos de las variables de reserva planteadas. Posteriormente, mediante diferentes análisis de la

varianza (ANOVA) univariados se analizará comparativamente entre los grupos de alta o baja Reserva Cerebral y Reserva Cognitiva, así como la localización del foco derecha o izquierda, las variaciones en el rendimiento neuropsicológico pre-quirúrgico. Después se realizarán ANOVAs de medidas repetidas para la comparativa entre el rendimiento neuropsicológico pre-post quirúrgico en función de los mismos grupos. Tras esto, se llevará a cabo un análisis de regresión lineal siendo las variables independientes las puntuaciones neuropsicológicas pre-quirúrgicas y las dependientes, las post-quirúrgicas, en función del hemisferio de localización del foco. Por último, para analizar la variabilidad no explicada por este rendimiento pre-quirúrgico, se realiza un análisis de regresión lineal por pasos, también en función de la localización hemisférica.

4.1. Agrupación de datos de variables de reserva

En primer lugar, se realiza un análisis exploratorio con la finalidad de conocer si del conjunto de variables de reserva que podrán influir sobre el rendimiento cognitivo del grupo de pacientes se pueden agrupar factorialmente. Tal y como se indicó en el apartado de Método, las variables definidas como indicadores de reserva serán la edad, los años de duración de la enfermedad, el nivel educativo alcanzado por el paciente, la puntuación total de CI antes de la intervención, así como la prueba de Vocabulario del WAIS-III.

El análisis factorial se realizó mediante el método de extracción de Componentes Principales. De esta forma, se encuentra un resultado de extracción de dos factores, los cuales, de forma acumulada explicarían un 66,56% de la varianza. El primer factor explicaría un 40,71%, mientras que el segundo factor un 25,86%. Posteriormente se realizó una rotación de factores Varimax, para analizar cuáles de las variables tienen un peso significativo en cada uno de los dos factores obtenidos. Así, en la matriz de componentes rotados observamos que en el primer factor se encontrarían las variables

de nivel educativo, la puntuación en el CI total y la puntuación en Vocabulario. En el segundo factor obtenido, la variable de edad así como los años de clínica. Los pesos de cada una de estas variables en cada uno de los factores se pueden observar en la tabla 8 y su representación gráfica en la Figura 1.

Tabla 8. Saturación de las diferentes variables en cada uno de los factores rotados

	Componente	
	1	2
Edad	-0,024	0,815
Años de clínica	-0,045	0,787
Vocabulario	0,851	0,099
Educación	0,716	-0,040
CIT prequirúrgica	0,873	-0,181

A partir de este análisis se crearon dos variables, el componente 1 al que se denomina en adelante Factor de Reserva Cognitiva y el componente 2 al que se denomina Factor de Reserva Cerebral. A continuación se presenta el gráfico de componentes rotados.

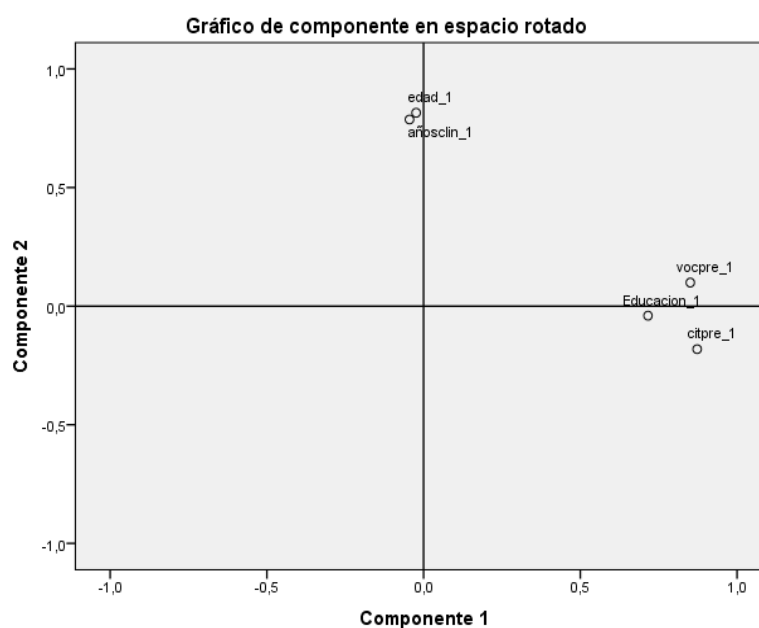


Figura 1: Gráfico de saturación de componentes rotados

4.2. Comparaciones en rendimiento neuropsicológico prequirúrgico

En primer lugar se crean, en función de estos dos factores, un grupo de Reserva Cerebral alta y otro de Reserva Cerebral baja así como un grupo de Reserva Cognitiva alta y otro de Reserva Cognitiva baja. Esta división se realiza con la puntuación de la mediana, que en el caso de la Reserva Cerebral fue de -0,161 y para el caso de la Reserva Cognitiva fue de -0,115. Además, con la finalidad de facilitar la comprensión en el caso de la Reserva Cerebral, a más edad y más años de clínica, la Reserva Cerebral en estos pacientes será más baja. Por el contrario, en el caso de la Reserva Cognitiva el grupo de pacientes que obtuvo una puntuación más alta, se le asignó al grupo de alta Reserva Cognitiva.

En la comparación entre las variables de rendimiento cognitivo se llevan a cabo diferentes análisis de la varianza (ANOVA) univariado con tres factores. Estos factores son la localización del foco epiléptico (Hemisferio), el Factor de Reserva Cognitiva (Reserva Cognitiva) y el Factor de Reserva Cerebral (Reserva Cerebral). Este análisis se realiza para cada una de las variables neuropsicológicas evaluadas. En los resultados que son significativos se muestra a continuación una gráfica ilustrativa de esta relación, indicando la puntuación media en la prueba, el grupo de localización hemisférica y en dos tablas los dos factores de reserva diferenciados.

Para la variable de CI verbal, se encuentra un efecto significativo tanto de la Reserva Cognitiva ($F(1, 212)=178,58; p<.0001$), como de la Reserva Cerebral ($F(1, 212)=4,91; p<.05$). Además, se observa un efecto de la interacción entre los factores de Reserva Cognitiva y de Reserva Cerebral ($F(1, 212)=4,99; p<.05$). En los grupos de Reserva Cognitiva y Reserva Cerebral alta, se encuentra que muestran una puntuación mayor en CI verbal. Respecto al efecto de la interacción, se observa que, mientras que en los pacientes con alta Reserva Cerebral, las diferencias en este índice son mínimas, en el grupo de baja Reserva Cognitiva existe una diferencia más acusada entre los

grupos de alta y baja Reserva Cerebral. Por el contrario, cuando la Reserva Cognitiva es alta, no existen diferencias significativas en la puntuación en CIV, entre el grupo de alta y baja Reserva Cerebral.

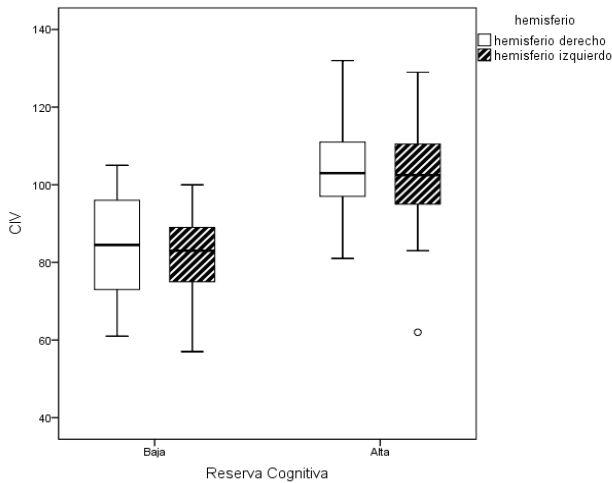


Figura 2: Diferencias de CIV según Reserva Cognitiva y Hemisferio

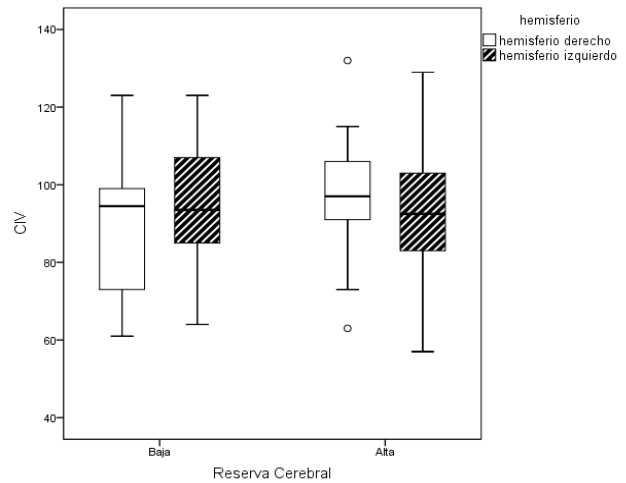


Figura 3: Diferencias de CIV según Reserva Cerebral y Hemisferio

En CI manipulativo, el análisis arroja un efecto significativo de la Reserva Cognitiva ($F(1, 214)=129,03$; $p < .0001$), de la Reserva Cerebral ($F(1, 214)=5,62$; $p < .05$) así como de la interacción entre la Reserva Cerebral y Hemisferio ($F(1, 214)=6,02$; $p < .05$). Así, mientras para la Reserva Cognitiva, el hecho de pertenecer al grupo de alta puntuación conlleva un mejor CIM con independencia de en qué hemisferio se localiza el foco. En cambio, en el caso de la Reserva Cerebral, cuando la localización del foco es en el hemisferio derecho, una Reserva Cerebral alta implica una puntuación en CIM mayor, mientras que esta diferencia no aparece en el caso del hemisferio izquierdo.

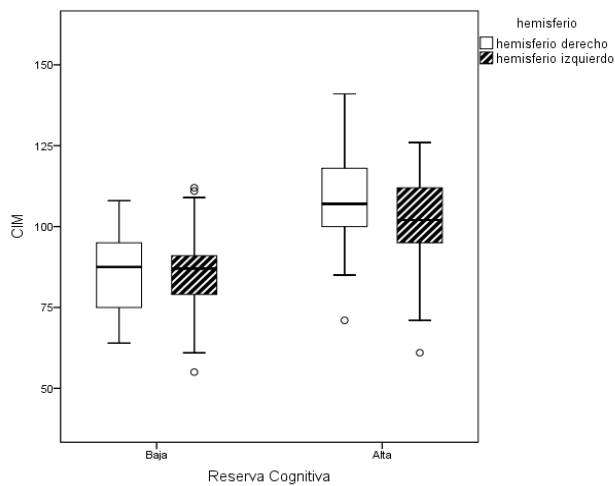


Figura 4: Diferencias de CIM según Reserva Cognitiva y Hemisferio

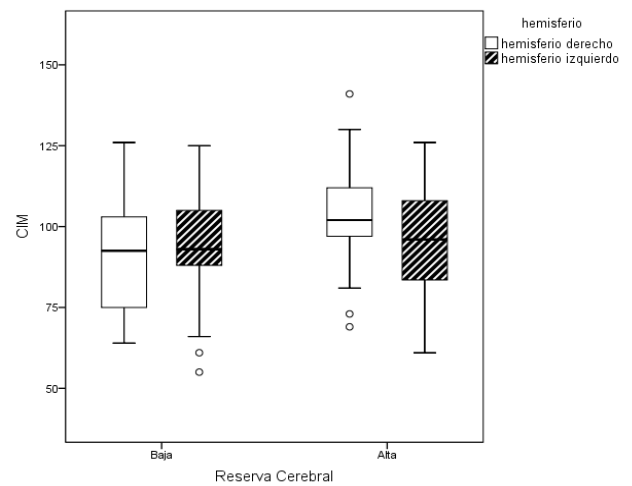


Figura 5: Diferencias de CIM según Reserva Cerebral y Hemisferio

Respecto a la variable de ML1, se observa un efecto significativo de la Reserva Cognitiva ($F(1, 222)=66,16; p<.00011$), siendo el grupo de alta Reserva Cognitiva el que muestra una puntuación superior de ML1.

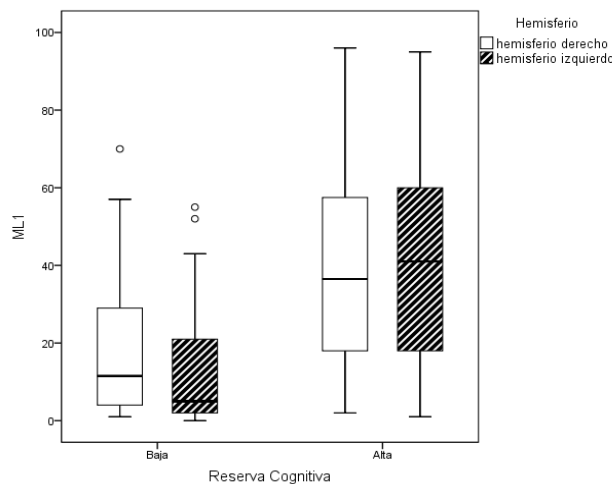


Figura 6: Diferencias de ML1 según Reserva Cognitiva y Hemisferio

En el caso de ML2, se encuentra que el efecto significativo es tanto para la Reserva Cognitiva ($F(1,221)= 52,75; p<.0001$) como para la Reserva Cerebral ($F(1, 221)=4,12; p<0.05$). En ambos casos, el grupo con mayor reserva (Cognitiva y Cerebral) obtiene un mejor rendimiento en la prueba de ML2 que el grupo de menor reserva.

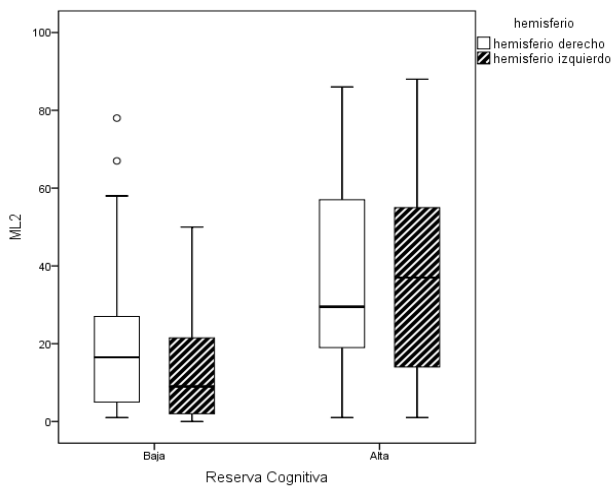


Figura 7: Diferencias de ML2 según Reserva Cognitiva y Hemisferio

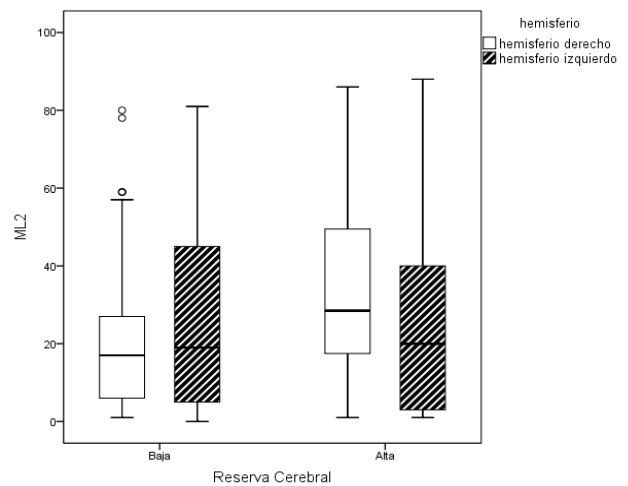


Figura 8: Diferencias de ML2 según Reserva Cerebral y Hemisferio

En la puntuación obtenida en RV1, hay un efecto significativo de la Reserva Cognitiva ($F(1, 220)=42,28; p < .0001$) así como de la Reserva Cerebral ($F(1, 220)=15,81; p < .0001$). Tanto para la Reserva Cognitiva como para la Reserva Cerebral, el grupo de puntuación más alta también es el que obtiene un rendimiento mejor en RV1.

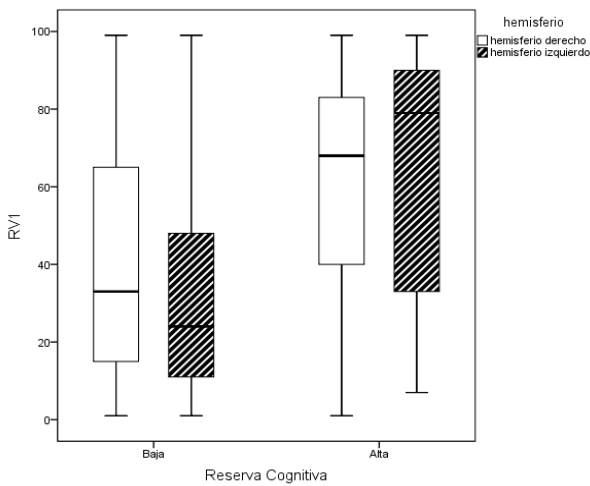


Figura 10: Diferencias de RV1 según Reserva Cognitiva y Hemisferio

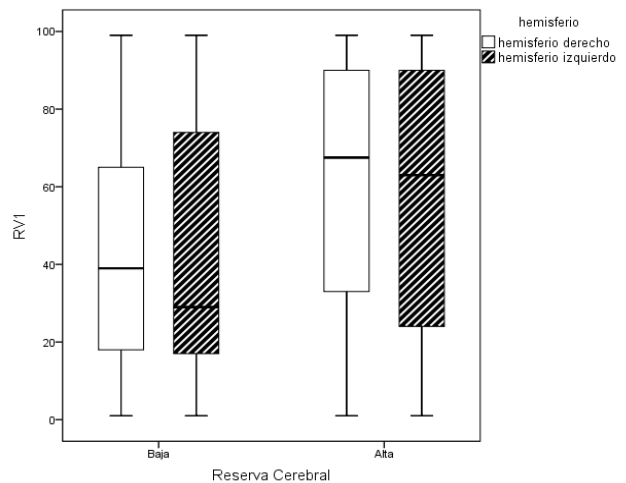


Figura 9: Diferencias de RV1 según Reserva Cerebral y Hemisferio

Por su parte, en la puntuación de RV2, también se obtiene un efecto significativo de la Reserva Cognitiva ($F(1, 201)=23,28; p < .0001$), y de la Reserva

Cerebral ($F(1, 201)=7,83; p<.01$). En la Reserva Cognitiva y en Reserva Cerebral, el grupo de alta reserva muestra una mejor puntuación en RV2.

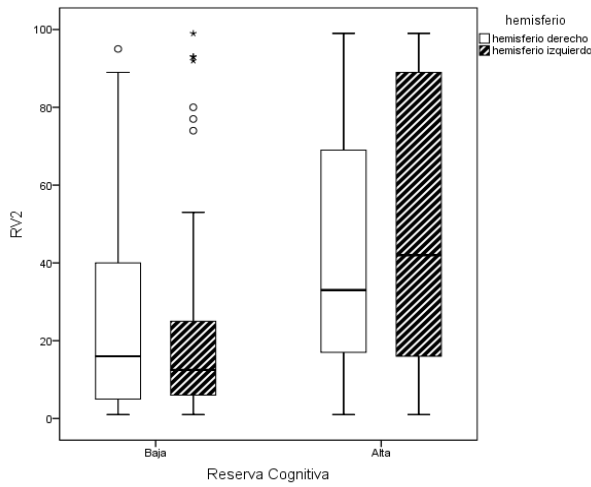


Figura 11: Diferencias de RV2 según Reserva Cognitiva y Hemisferio

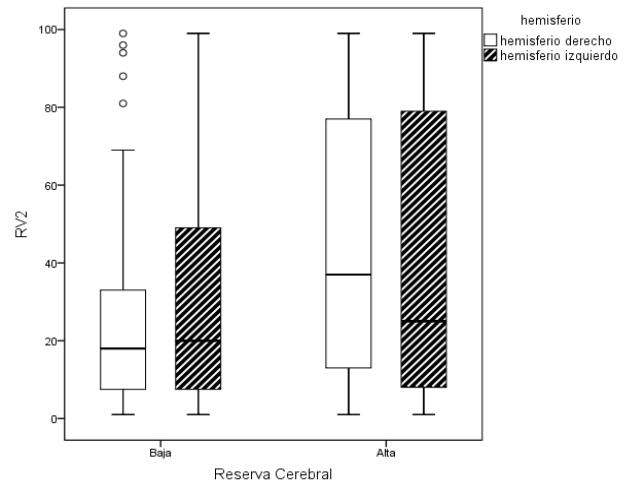


Figura 12: Diferencias de RV2 según Reserva Cerebral y Hemisferio

Para la puntuación de Dígitos Total, se encuentra un efecto significativo de las variables de Reserva Cognitiva ($F(1, 214)=43,82; p<.0001$) y de Reserva Cerebral ($F(1, 214)=11,12; p<.005$). De nuevo en ambos casos la puntuación en Dígitos Total es peor con una reserva más baja.

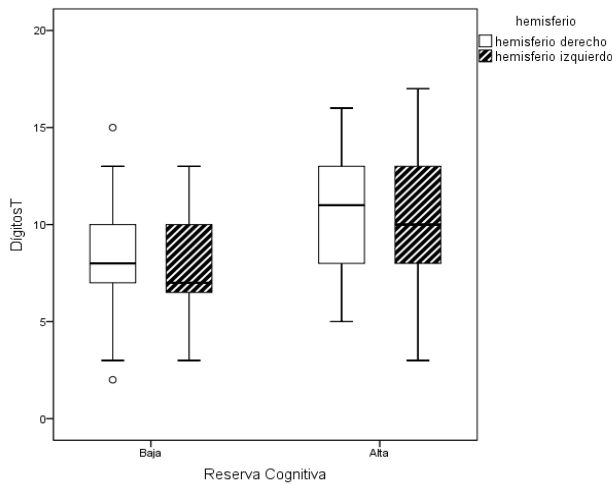


Figura 13: Diferencias de Dígitos Total según Reserva Cognitiva y Hemisferio

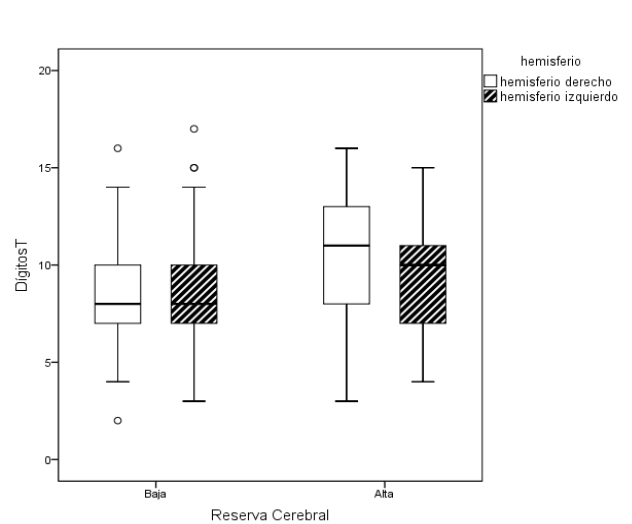


Figura 14: Diferencias de Dígitos Total según Reserva Cerebral y Hemisferio

En la puntuación de Dígitos Directos, sólo se encuentra significativo el

efecto de la variable de Reserva Cognitiva ($F(1, 214)=14$; $p < .0001$), en la que el grupo de alta Reserva Cognitiva tiene una mejor puntuación.

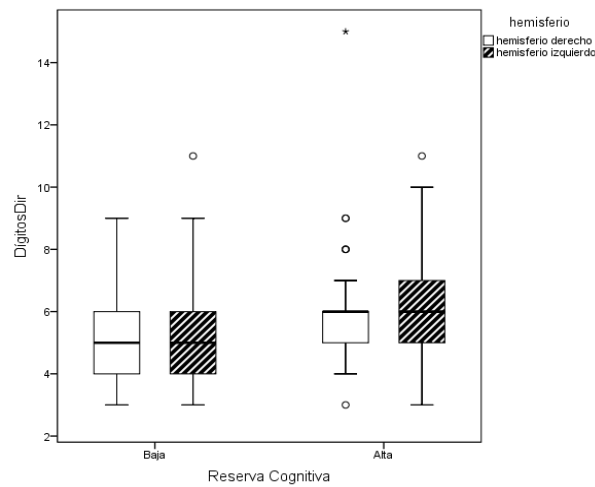


Figura 15: *Diferencias de Dígitos Directos según Reserva Cognitiva y Hemisferio*

Para la prueba de Dígitos Inversos, se da un efecto significativo tanto para la variable de Reserva Cognitiva ($F(1, 214)=19,68$; $p < .0001$) como para la intersección entre la Reserva Cerebral y el Hemisferio ($F(1, 214)=4,31$; $p < .05$). En el caso de la Reserva Cognitiva, el grupo de alta reserva, muestra una mejor puntuación media en la prueba de Dígitos Inversos. El efecto de la interacción implica que en el grupo de alta Reserva Cerebral la puntuación en Dígitos Inversos es menor que en el de baja Reserva Cerebral, pero sólo en el caso de tener localizado el foco en el hemisferio derecho.

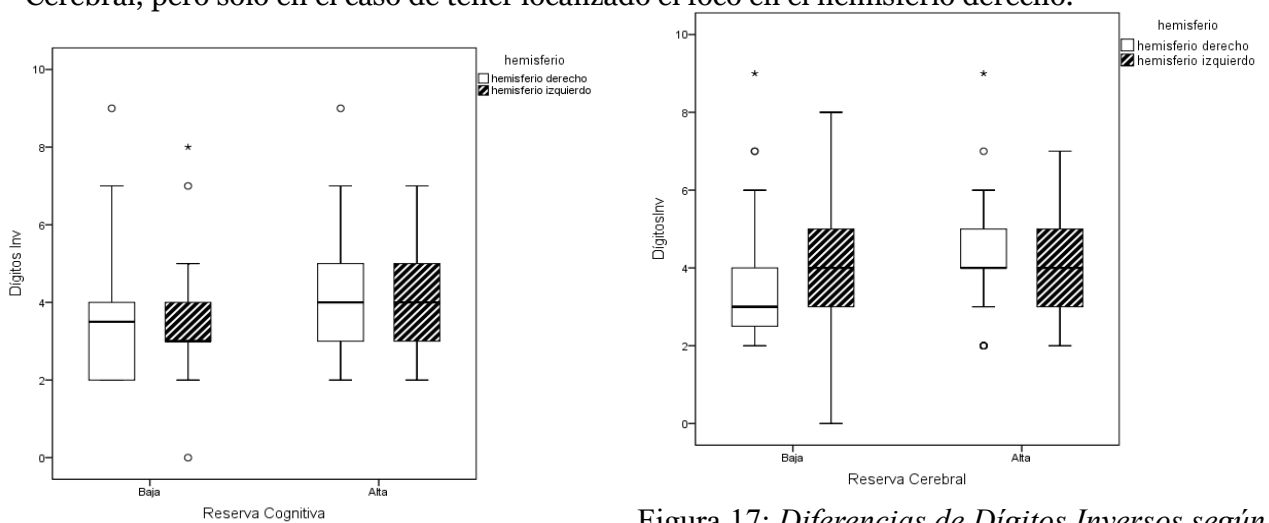


Figura 16: *Diferencias de Dígitos Inversos según Reserva Cognitiva y Hemisferio*

Figura 17: *Diferencias de Dígitos Inversos según Reserva Cerebral y Hemisferio*

En la puntuación de resistencia a la interferencia del Test de Stroop, hay un efecto significativo de la intersección entre las variables de Reserva Cognitiva y Hemisferio ($F(1, 99)=6,64; p < .05$) así como la interacción entre las variables de Reserva Cerebral y Hemisferio ($F(1, 99)=3,98; p < .05$). Tanto para la Reserva Cognitiva como para la Reserva Cerebral, se encuentra que en los grupo de alta reserva el grado de resistencia a la interferencia es alto, siempre y cuando la localización del foco esté en el hemisferio derecho. Sin embargo, en el caso de tener la localización en el hemisferio izquierdo, los grupos de alta Reserva, muestran una menor resistencia a la interferencia.

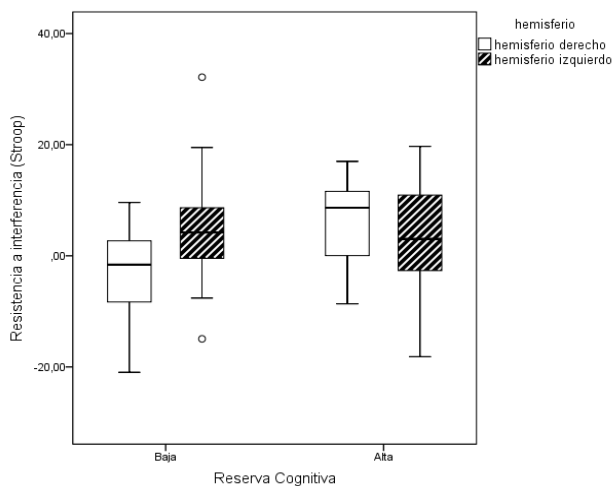


Figura 18: *Diferencias de Resistencia a la Interferencia (Stroop) según Reserva Cognitiva y Hemisferio*

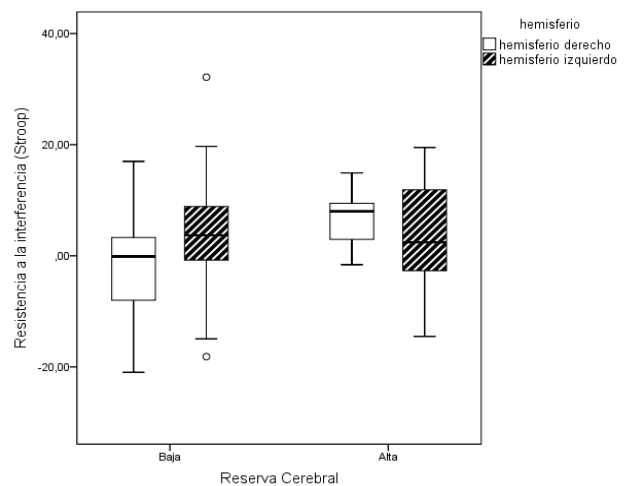


Figura 19: *Diferencias de Resistencia a la Interferencia (Stroop) según Reserva Cerebral y Hemisferio*

Respecto a la prueba de TMT-A, se observa un efecto significativo de la intersección entre las variables de Reserva Cerebral y Hemisferio ($F(1, 87)=6,56; p < .05$). En este caso, el grupo con el foco en el hemisferio derecho y baja Reserva Cerebral, encontramos una media de errores más alta en el TMT-A. Por el contrario, cuando se trata del grupo con la localización en el hemisferio izquierdo, el grupo de alta Reserva Cerebral da lugar a mayor media en los errores en el TMT-A.

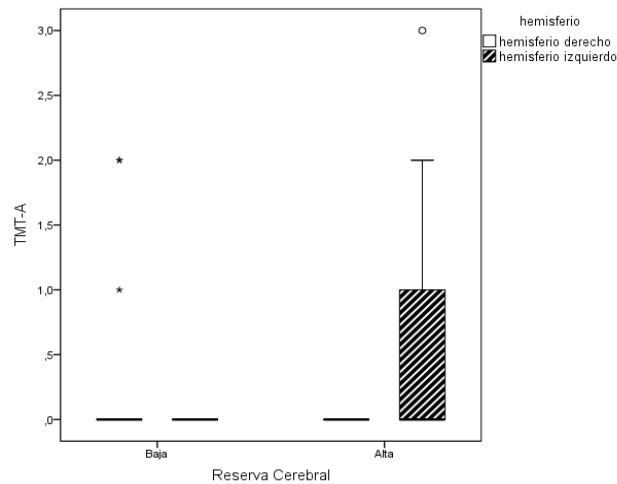


Figura 20: Diferencias de TMT-A según Reserva Cognitiva y Hemisferio

Para la variable de fluidez fonológica prequirúrgica, se encuentra que existe un efecto significativo de la variable de Reserva Cognitiva ($F(1, 92) = 9,39; p < .01$) así como de la interacción entre Hemisferio y Reserva Cerebral ($F(1, 92) = 4,12; p < .05$). En el caso de la Reserva Cognitiva, el grupo de reserva alta tiene mejor puntuación en esta prueba. Respecto a la interacción, se observa que si se refiere al hemisferio derecho, el grupo de Reserva Cerebral alta, muestran una media más alta. Sin embargo, en el grupo de pacientes con la localización en el hemisferio izquierdo, el grupo de baja reserva obtiene una mejor puntuación en esta prueba que el de alta reserva.

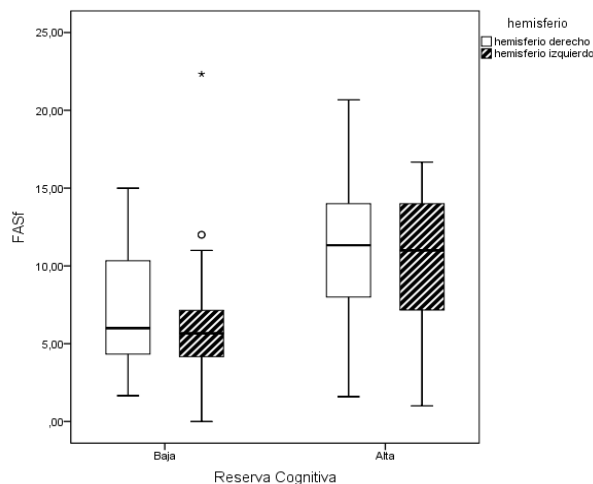


Figura 21: Diferencias de Fluidez Fonológica según Reserva Cognitiva y Hemisferio

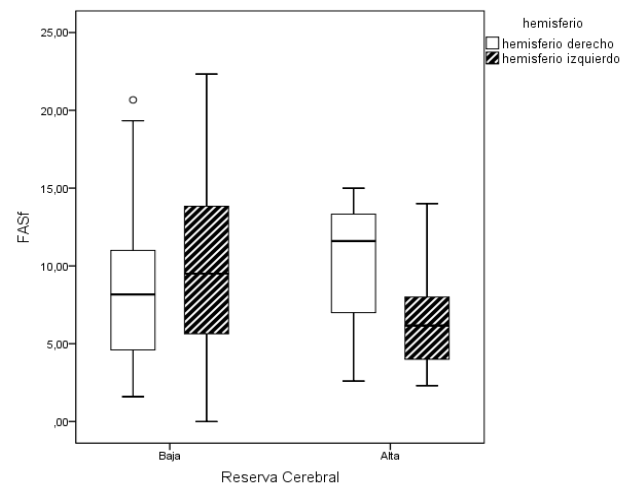


Figura 22: Diferencias de Fluidez Fonológica según Reserva Cerebral y Hemisferio

Al analizar las diferencias en la variable FAS semántica se aprecia un efecto significativo del factor de Reserva Cognitiva ($F(1, 86) = 6,50; p < .05$). En concreto, el grupo de alta reserva tiene una puntuación mayor en la prueba.

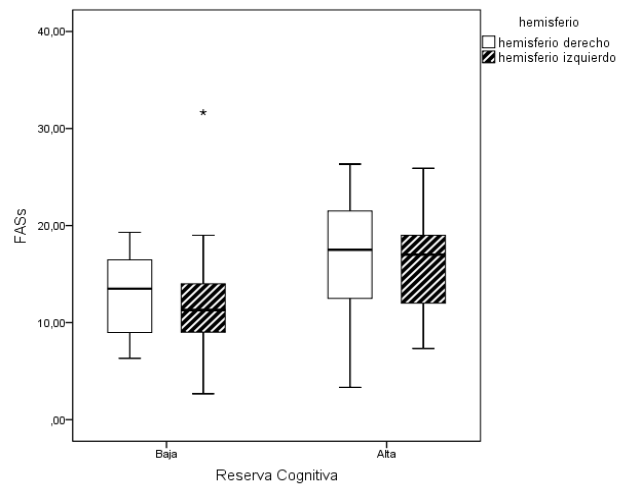


Figura 23: *Diferencias de Fluidez Semántica según Reserva Cognitiva y Hemisferio*

Por último, en la puntuación en el BNT, se halla un efecto significativo de la variable de Reserva Cognitiva ($F(1, 106) = 16,32; p < .0001$) y además del Hemisferio ($F(1, 106) = 11,16; p < .005$). En el caso de la variable de Reserva Cognitiva, el grupo de reserva alta tiene una puntuación mayor que el de reserva baja. Respecto al Hemisferio, el grupo de pacientes cuya localización del foco está en el hemisferio derecho tienen un mejor rendimiento en el BNT que el grupo con localización izquierda.

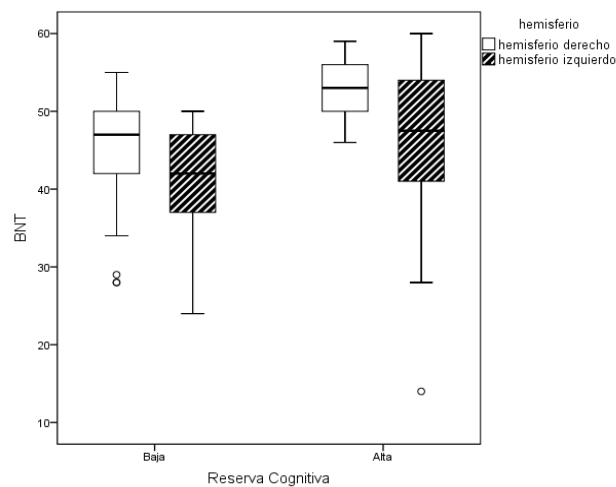


Figura 24: *Diferencias BNT según Reserva Cognitiva y Hemisferio*

En resumen, respecto al rendimiento pre-quirúrgico, se observa un mejor rendimiento en el grupo de alta Reserva Cognitiva en las puntuaciones de CIV, CIM, ML1, ML2, RV1, RV2, Díg Total, Dígitos directos, Dígitos inversos, FAS fonológica y semántica y en el BNT. Además, también el rendimiento es más alto en el grupo de alta Reserva Cerebral en las puntuaciones de CIV, ML2, RV1, RV2 y Dígitos Total. La única puntuación que muestra un efecto exclusivo del hemisferio es la del BNT, en la que los pacientes con localización derecha tienen mayor puntuación. Por último, se observan efectos de interacción entre factores en el caso de las puntuaciones en CIM, Dígitos Inversos, Test de Stroop, TMT-A y FAS fonológica, en ellas, la puntuación es más alta en el caso de tener una Reserva Cerebral alta y la localización en el hemisferio derecho.

4.3. Comparación entre rendimiento prequirúrgico y postquirúrgico

Con la finalidad de determinar cómo afecta la intervención quirúrgica al rendimiento en las diferentes pruebas neuropsicológicas, se realiza un ANOVA de medidas repetidas siendo la variable intrasujetos la prueba neuropsicológica correspondiente con dos niveles, pre y post-quirúrgico. Los factores intersujetos se corresponden con las variables “hemisferio de localización del foco (Hemisferio)”, “Reserva Cognitiva” y “Reserva Cerebral”. A continuación se describen las relaciones significativas para cada una de las pruebas neuropsicológicas, presentando los efectos del cambio producido de pre a post-quirúrgico con los resultados intrasujetos del análisis.

Así, se encuentra que en la prueba de CI verbal resulta significativo el efecto principal del cambio pre a post quirúrgico ($F(1, 122) = 4,40; p < .05$), mostrando una puntuación mejor en el funcionamiento postquirúrgico.

Para la prueba de ML1, en el caso del contraste entre el rendimiento pre-post quirúrgico, se observa que las diferencias significativas intrasujetos aparecen en el cambio pre-post ($F(1, 172) = 6,87; p < .05$), en la interacción entre el cambio pre-post y

Hemisferio ($F(1, 172) = 7,78; p < .01$), así como en la intersección del cambio pre-post y la Reserva Cognitiva ($F(1, 172) = 5,18; p < .05$). En este sentido, en el caso de tener el foco en el hemisferio izquierdo se produce una pérdida de rendimiento tras la intervención. Además, cuando se observa la interacción entre el cambio pre-post y la Reserva Cognitiva, encontramos que en aquellos pacientes con una alta Reserva Cognitiva, la pérdida es más acusada que en el grupo de baja Reserva Cognitiva. Para una mejor comprensión de estos resultados, se muestran las puntuaciones medias de cada uno de los grupos (Reserva Cognitiva y Hemisferio) en el gráfico a continuación.

Medias ML1

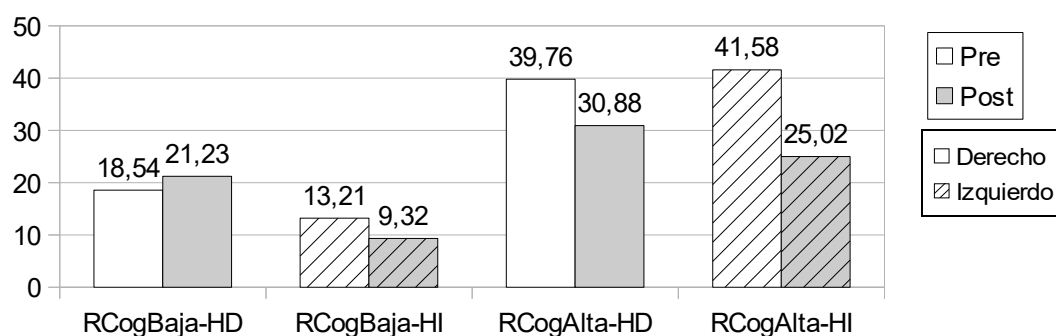


Figura 25: Medias pre-post ML1 por Grupos de Reserva Cognitiva y Hemisferio

Respecto a las diferencias encontradas en la prueba de ML2, se observa que en las variables intrasujetos, existen diferencias en la interacción entre las variables de Hemisferio y cambio pre-post ($F(1, 170) = 9,43; p < .005$), con un empeoramiento en el rendimiento postquirúrgico en el caso de los pacientes con localización en el hemisferio izquierdo y Reserva Cognitiva alta. Este efecto de interacción se presenta en el siguiente gráfico.

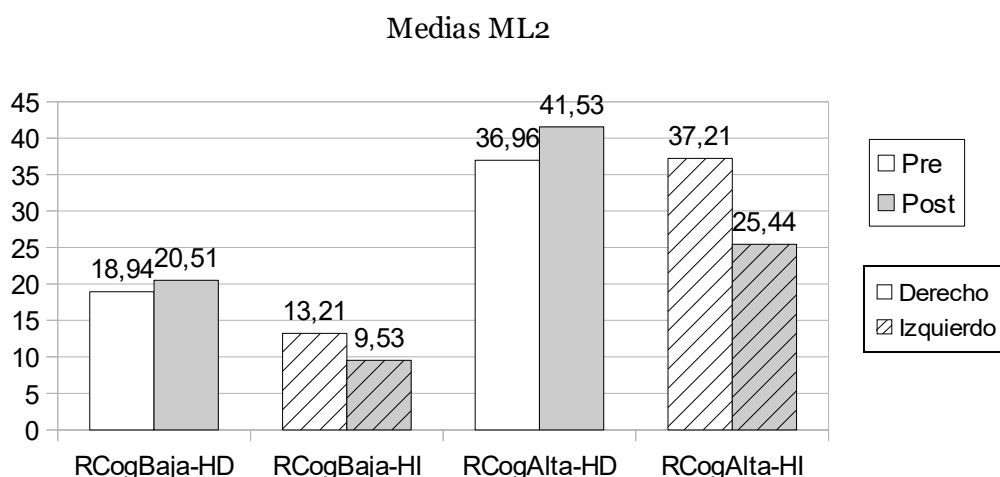


Figura 26: Medias pre-post ML2 por Grupos de Reserva Cognitiva y Hemisferio

En las pruebas de Dígitos Total así como en Dígitos Directos se encuentra que existen unas diferencias significativas para la variable de cambio pre-post, ($F(1, 121) = 5,12$ y $F(1, 116) = 4,58$; $ps < .05$), y en ambas se produce una mejora significativa tras la resección quirúrgica.

Por último, en el Test de Stroop, encontramos que en el análisis intrasujetos existen diferencias significativas en la interacción del cambio pre-post con la Reserva Cognitiva y el Hemisferio ($F(1, 57) = 4,96$; $p < .05$) y también en la interacción del cambio pre-post con la Reserva Cerebral y el Hemisferio ($F(1, 57) = 4,96$; $p < .05$). En este sentido, cuando nos referimos a la Reserva Cognitiva, se encuentra que en el hemisferio derecho, ante una Reserva Cognitiva alta, la puntuación en resistencia a la interferencia disminuye tras la intervención quirúrgica, mientras que en el grupo de baja Reserva Cognitiva ésta aumenta. Sin embargo, cuando se trata del hemisferio izquierdo, la puntuación en resistencia a la interferencia disminuye levemente tras la intervención. Por su parte, respecto a la Reserva Cerebral, al igual que sucede con la Reserva Cognitiva, en el caso de los pacientes con foco en el hemisferio derecho, en el grupo de baja Reserva Cerebral la resistencia a la interferencia aumenta y en el de alta Reserva disminuye. En cambio, en los pacientes con foco en el hemisferio izquierdo, la

Reserva Cerebral baja implica una reducción en la resistencia a la interferencia mientras que el grupo de alta reserva tiene un aumento post-quirúrgico de esta variable. Se presenta también estos efectos de interacción tanto para la Reserva Cognitiva como para la Reserva Cerebral en siguientes gráficos.

Media Resistencia a la Interferencia Stroop

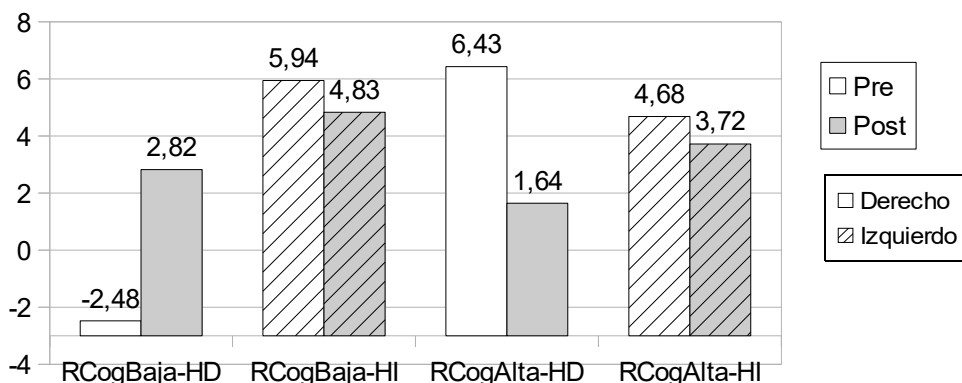


Figura 27: Medias pre-post Stroop por Grupos de Reserva Cognitiva y Hemisferio

Media Resistencia a la Interferencia Stroop

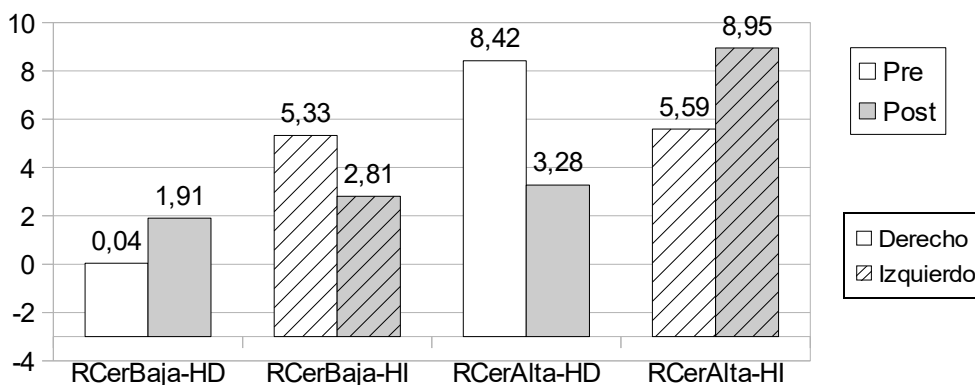


Figura 28: Medias pre-post Stroop por Grupos de Reserva Cerebral y Hemisferio

En resumen, en la comparativa entre el rendimiento pre-quirúrgico y post-quirúrgico, en función de los diferentes factores planteados, se encuentra que existe un efecto significativo de la intervención en CIV, Dígitos Total y Dígitos directos, mejorando estas puntuaciones de tras la cirugía. Asimismo, se encuentra un efecto de la interacción en las pruebas de ML1 y ML2, en las que se observa que en el caso de tener

localización izquierda, el rendimiento se ve deteriorado post-quirúrgicamente, especialmente en el caso de tener alta Reserva Cognitiva. Por último, en el caso de la puntuación pre-postquirúrgica en el Test de Stroop, se encuentra que en el hemisferio derecho, la Reserva Cognitiva baja implica una mayor puntuación y alta una menor puntuación en resistencia a la interferencia post-quirúrgicamente. Sin embargo, en el caso del hemisferio izquierdo, tras la intervención esta puntuación es menor tanto para la Reserva Cognitiva alta o baja como para la Reserva Cerebral baja. Sí aumenta de forma post-quirúrgica la puntuación en resistencia a la interferencia en el caso de tener una alta Reserva Cerebral.

4.4. Análisis de regresión lineal entre variables pre-quirúrgicas y post-quirúrgicas

Tras los resultados obtenidos respecto a las puntuaciones prequirúrgicas en función de la Reserva Cerebral, la Reserva Cognitiva y el Hemisferio de localización del foco, así como el análisis de medidas repetidas para conocer el cambio de pre a post-quirúrgico, se analizan las variaciones en función de cuánto de estos cambios puede ser explicado por la puntuación prequirúrgica. Así pues, se realizan análisis de regresión lineal en los cuales la puntuación prequirúrgica es la variable independiente y la puntuación postquirúrgica es la variable dependiente. Tras realizar esta prueba de regresión lineal, se crean nuevas variables con los residuos obtenidos, con la finalidad de realizar nuevos análisis posteriormente. Para una mejor comprensión de los mismos, se presentan aquí sólo aquellas relaciones que son significativas, es decir, donde la puntuación prequirúrgica predice de modo significativo la postquirúrgica, y en función del hemisferio de localización del foco epiléptico.

4.4.1. Hemisferio derecho

En el análisis de regresión de CIT, la puntuación en R^2 corregida es de 0.636 con una puntuación de $F(1,59) = 103,96$; ($p < .0001$), la puntuación β es de 0,801 con una

puntuación $t= 10,20$; ($p<.0001$). Cuando se refiere a CIV, se encuentra que la R^2 corregida es de $0,598$ con un valor de $F(1, 60)= 91,67$; ($p<.0001$), y la β es de $0,777$ con un valor de $t=9,57$; ($p<.0001$). En CIM la R^2 corregida es de $0,428$ con un valor de $F(1, 60)= 46,72$; ($p<0.001$), la puntuación de β es de $0,662$ con un valor de $t=6,84$; ($p<0.001$).

En ML1, los resultados indican una R^2 corregida de $0,394$ con una $F(1, 79)= 52,97$; ($p<.0001$). Además, que la puntuación de β es de $0,634$ con un valor de $t= 7,28$ ($p<.0001$). Por su parte, en la prueba de ML2, la R^2 corregida es de $0,417$ con un valor de $F(1, 78)= 57,52$; ($p<.0001$), así como la puntuación de β es de $0,651$ con un valor de $t=7,58$ ($p<.0001$).

Para RV1, se encuentra que la regresión lineal simple, la puntuación en R^2 corregida es de $0,201$ con un valor de $F(1,80)= 21,40$; ($p<.0001$), la puntuación de β es de $0,459$ con un valor de $t=4,63$ ($p<.0001$). En RV2 se observa que la R^2 corregida es de $0,069$ con un valor de $F(1,64)= 5,83$; ($p<.05$).

Respecto a Dígitos Total, la puntuación de β es de $0,289$ con un valor de $t=2,42$ ($p<.05$). la puntuación de R^2 corregida de 0.548 con una puntuación en $F(1,57)= 71,44$; ($p<.0001$). La puntuación en β de esta regresión lineal es de $0,746$ con un valor de $t= 8,45$ ($p<.0001$). En el análisis de regresión respecto a las puntuaciones de Dígitos directos se encuentra que la R^2 corregida tiene un valor de $0,417$ con una $F(1,53)=39,59$; ($p<.0001$). Además, la puntuación de β es de $0,654$ con un valor de $t=6,29$ ($p<.0001$). Por su parte la R^2 corregida en Dígitos Inversos es de $0,454$ con $F(1,53)= 45,89$; ($p<.0001$). El resultado de β es de $0,681$ con un valor de $t=6,77$ ($p<.0001$).

En la prueba de FASf se encuentra también este efecto significativo y la puntuación de R^2 corregida es de $0,716$ con el valor $F(1,25)= 66,70$; ($p<.0001$), el valor de β en este caso es de $0,853$ con una $t= 8,17$ ($p<.0001$). Por su parte, en FASs, la

puntuación de R^2 corregida es de 0,401 con el valor $F(1,22)= 16,40$; ($p < .005$), el valor de β es de 0,654 con una $t= 4,05$ ($p < .005$). Por último, se observa que existe una capacidad predictiva de la variable prequirúrgica de BNT sobre la postquirúrgica, obteniendo una puntuación en R^2 corregida de 0,353 con un valor de $F(1,22)= 13,57$; ($p < 0.01$), cuya puntuación β es de 0,618 con una $t= 3,68$ ($p < 0.01$).

4.4.2. Hemisferio izquierdo

En el análisis de regresión de CIT se observa una R^2 corregida que tiene un valor de 0,802 con $F(1,59)= 243,44$; ($p < .0001$). El resultado de β es de 0,897 con un valor de $t=15,60$; ($p < .0001$), en CIV un resultado de R^2 corregida de 0,695 con una puntuación $F(1,59)= 137,94$; ($p < .0001$). El resultado de β es de 0,837 con un valor de $t=11,75$ ($p < .0001$). En el caso del CIM, la R^2 corregida es de 0,663 con un valor de $F(1,60)= 120,94$; ($p < .0001$), la puntuación de β es de 0,818 con un valor de $t=11$ ($p < .0001$).

Por su parte, en la prueba de ML1, se observa una R^2 corregida de 0,164 con un valor de $F(1,90)= 18,82$; ($p < .0001$), la puntuación de β es de 0,416 con un valor de $t=4,34$ ($p < .0001$) y la regresión lineal en ML2 presenta una R^2 corregida de 0,246 con un valor de $F(1,89)= 30,32$; ($p < .0001$), la puntuación de β es de 0,504 con un valor de $t=5,51$ ($p < .0001$). Cuando nos referimos a las puntuaciones en RV1, la R^2 corregida es de 0,416 con un valor de $F(1,88)= 64,43$; ($p < .0001$), la puntuación de β es de 0,650 con un valor de $t=8,03$ ($p < .0001$), mientras que en RV2, se encuentra una R^2 corregida de 0,307 con un valor de $F(1,82)= 37,71$; ($p < .0001$), y una puntuación de β de 0,561 con un valor de $t=6,14$ ($p < .0001$).

Para Dígitos Total, la R^2 corregida es de 0,502 con un valor de $F(1,61)= 63,48$; ($p < .0001$). En este resultado, la puntuación de β es de 0,714 con un valor de $t=7,97$ ($p < .0001$), respecto a las puntuaciones de Dígitos Directos se encuentra que la R^2 corregida

es de 0,458 con un valor de $F(1,60) = 52,52$; ($p < .0001$), la puntuación de β es de 0,683 con un valor de $t=7,25$ ($p < .0001$) y en Dígitos Inversos se observa una R^2 corregida de 0,245 con un valor de $F(1,60) = 20,76$; ($p < .0001$) y la puntuación de β es de 0,507 con un valor de $t=4,56$ ($p < .0001$).

En relación a la prueba de Stroop, la puntuación en R^2 corregida es de 0,156 con un valor de $F(1,30) = 6,74$; ($p < 0.05$), cuya puntuación β es de 0,428 con una $t = 2,60$ ($p < 0.05$). Asimismo, en la prueba de TMT en su forma A la puntuación de R^2 corregida es de 0,766 con $F(1,27) = 92,56$; ($p < .0001$); el valor de β en este caso es de 0,880 con una $t = 9,62$ ($p < .0001$).

En las pruebas de fluidez, encontramos que la fonológica (FASf) muestra una puntuación R^2 corregida de 0,478 y un valor de $F(1,29) = 28,43$; ($p < .0001$), así como una puntuación β de 0,704 con una $t = 5,33$ ($p < .0001$), mientras que la semántica (FASs) muestra una R^2 corregida de 0,297 con un valor de $F(1,29) = 13,66$; ($p < .01$), cuya puntuación β es de 0,566 con una $t = 3,70$ ($p < .01$). Por último, la prueba de BNT, la R^2 corregida es de 0,453 con el valor de $F(1,35) = 30,86$; ($p < .0001$), cuya puntuación β es de 0,685 con una $t = 5,55$ ($p < .0001$).

En resumen, en este análisis se observa que, en general, el rendimiento prequirúrgico predice el post-quirúrgico, exceptuando el Test de Stroop y el TMT-A en el caso de tener la localización en el hemisferio derecho.

4.5. Análisis de regresión lineal entre factores y puntuaciones residuales

Por último, se realiza un análisis de regresión por pasos para las puntuaciones residuales anteriormente obtenidas, es decir, para la puntuación en cada variable de las diferentes pruebas neuropsicológicas que no puede ser explicada por el propio rendimiento prequirúrgico. Las variables independientes son los factores de Reserva Cognitiva y Reserva Cerebral. Realizados estos análisis, en función de los dos grupos de

pacientes con localización en el hemisferio derecho o izquierdo, se obtienen los siguientes resultados.

4.5.1. Hemisferio derecho

Se encuentra una relación significativa en el caso de la prueba de ML1, sólo para el factor de Reserva Cognitiva siendo la puntuación en R^2 corregida de 0,036 con una puntuación de $F(1,79) = 4,02$; ($p < .05$), la puntuación de β es de 0,220 con una puntuación de $t=2,00$ ($p < .05$). También se observa que existe una relación en el caso de la prueba de ML2, para la variable de Reserva Cognitiva con la puntuación de R^2 corregida de 0,042 con un valor de $F(1,78) = 4,51$; ($p < .05$), la β es de 0,234 con una puntuación de $t=2,12$ ($p < .05$). En la variable de RV1, se halla una capacidad predictiva sólo de la variable de Reserva Cognitiva, teniendo una puntuación en R^2 corregida de 0,063 con una de $F(1,80) = 6,41$; ($p < .05$), asimismo, la puntuación de β es de 0,272 con una puntuación de $t=2,53$ ($p < .05$).

En la de Dígitos Total, por su parte, se halla efecto significativo de la variable predictora de Reserva Cognitiva mostrando un valor de R^2 corregida de 0,067 con una puntuación de $F(1,57) = 5,18$; ($p < .05$), la puntuación de β es de 0,289 con una puntuación de $t=2,28$ ($p < .05$). Esta relación se encuentra también cuando se trata de Dígitos Inversos, y en este caso la R^2 corregida es de 0,084 con una $F(1,53) = 5,92$; ($p < .05$), y cuya puntuación en β es de 0,317 con un valor de $t=2,43$ ($p < .05$).

4.5.2. Hemisferio izquierdo

Existe en este grupo de pacientes una relación significativa para la variable de ML2, cuya puntuación en R^2 corregida es de 0,043 con una puntuación de $F(1,89) = 5,03$; ($p < .05$), la puntuación de β es de 0,231 con un valor de $t= 2,24$ ($p < .05$).

También se encuentra que hay una relación con la variable de Reserva Cognitiva en el caso de las puntuaciones residuales de Dígitos Inversos. En este análisis encontramos

que la puntuación en R^2 corregida es de 0,066 con $F(1,60)= 5,30$; ($p < .05$), y cuya puntuación en β es de 0,285 con una $t=2,30$ ($p < .05$).

Aparece una relación significativa respecto a la puntuación en el TMT parte A, en el cual la variable de Reserva Cognitiva arroja una puntuación en R^2 corregida de 0,152 con una $F(1,27)= 6,04$; ($p < .05$), y cuya puntuación en β es de -0,427 con una $t= -2,46$ ($p < .05$).

Por último, en este grupo se observa esta relación sólo en el caso de la prueba de fluidez fonológica con la variable de Reserva Cognitiva, con una puntuación en R^2 corregida de 0,147 con $F(1,29)= 5,30$; ($p < .05$), y cuya puntuación en β es de 0,419 con un valor de $t=2,49$ ($p < .05$).

Como síntesis de este apartado, cabe destacar que se encuentra que sólo la Reserva Cognitiva es un factor de protección para ciertas pruebas neuropsicológicas, si omitimos aquello que es explicado por el rendimiento pre-quirúrgico. Tanto en el hemisferio derecho como en el izquierdo, lo es para las pruebas de ML2 y Dígitos Inversos. Sólo en el caso de tener localización derecha, la Reserva Cognitiva es protectora para las pruebas de ML1 y RV1, mientras que cuando se refiere al grupo de localización izquierda, lo es para la prueba de TMT-A y FAS fonológica.



DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

El objetivo de esta tesis es analizar si los conceptos de reserva cerebral y de reserva cognitiva son aplicables a pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal. Así, se ha tratado de conocer en primer lugar la afectación neuropsicológica que muestran estos pacientes y cómo varía dicha afectación en función de su reserva, y en segundo lugar, cómo influye esta reserva en los cambios que se producen tras la intervención quirúrgica.

En general, los resultados obtenidos indican que es pertinente la aplicación de los constructos de reserva cognitiva y cerebral a las personas con ELT, teniendo especial relevancia para las pruebas de memoria, como es esperable teniendo en cuenta que el área cerebral alterada es el lóbulo temporal (Doucet et al., 2015; Milner, 1970; Reminger et al., 2004). En concreto, si atendemos al perfil neuropsicológico pre-quirúrgico, cabe destacar que la variable de Reserva Cognitiva se relaciona con un mejor rendimiento en la mayor parte de las pruebas neuropsicológicas aplicadas. Por su parte, la Reserva Cerebral tiene una influencia más limitada y, en muchos casos, muy relacionada con la localización hemisférica del foco.

Cuando se hace referencia al cambio producido tras la intervención, los resultados indican que no existe una variación significativa en el perfil cognitivo post-quirúrgico frente al pre-quirúrgico. No obstante, cabe destacar que se encuentra una mejoría en el rendimiento cognitivo general verbal y en la memoria inmediata. Sin embargo, estos cambios en el rendimiento tras la intervención, se ven influidos en gran medida por la localización hemisférica, especialmente cuando se trata de la memoria episódica verbal. Además, en relación con las variables de reserva, se observa que post-quirúrgicamente, sin contar con el rendimiento pre-quirúrgico, existe una influencia significativa de la Reserva Cognitiva pero no de la Reserva Cerebral. Respecto a esta influencia, se observan diferencias en función del hemisferio afectado, ya que es beneficioso para la

memoria, especialmente para la codificación, cuando esta localización se encuentra en el hemisferio derecho. Sin embargo, en el caso de la Reserva Cognitiva en los pacientes con localización en el hemisferio izquierdo este efecto protector se aplica a las funciones ejecutivas.

En este apartado se describen y discuten en detalle los resultados obtenidos organizados en cuatro subapartados. En el primero, de acuerdo a la primera hipótesis se hace referencia a la posibilidad de agrupar las variables de CIT, Vocabulario, nivel educativo, edad y años de enfermedad, que pueden estar relacionadas con dos factores de reserva que podremos considerar biológicas frente a las de funcionamiento cognitivo. En segundo lugar se discutirán los resultados del rendimiento pre-quirúrgico en función de las diferentes variables de reserva. Posteriormente, se comentarán los resultados pre y post-quirúrgicos, en referencia al cambio de rendimiento tras el proceso quirúrgico. Por último, se discutirá la relación de estos cambios postquirúrgicos con el grado de reserva observada, eliminando la influencia pre-quirúrgica de las capacidades neuropsicológicas, con el fin de de clarificar la pertinencia del uso de este concepto en los pacientes con ELT que van a ser intervenidos quirúrgicamente. Se terminará la discusión con un quinto apartado acerca de las implicaciones clínicas y las limitaciones de este trabajo.

5.1. Agrupación de variables de reserva

La primera hipótesis planteada, se confirma tras realizar el análisis factorial exploratorio. Con las variables de CIT, Vocabulario, nivel educativo, edad y duración de la enfermedad, se encuentra una agrupación en dos factores, uno de ellos será el que se denomina Reserva Cerebral y el otro Reserva Cognitiva. En cuanto al primero de ellos, el de Reserva Cerebral constará de la edad y los años de clínica. El otro factor, el de Reserva Cognitiva, consta de las puntuaciones en CIT, en la prueba de Vocabulario del WAIS-III así como el nivel educativo alcanzado.

Es esperable que la edad tenga relación con la duración de la enfermedad, ya que los pacientes que en el momento de la evaluación contaban con más edad, es posible que en términos generales también lleven más tiempo con epilepsia. Por otra parte, las variables de CIT, el índice de Vocabulario del WAIS-III y el nivel educativo se relacionan claramente y pueden ser agrupadas entre sí, tal y como está definido en la literatura, observándose también en la población aquí analizada (Kaufman, Salthouse, Scheiber, & Chen, 2016; Tommasi et al., 2015). Tal y como se comentó anteriormente, es complejo definir las variables a partir de las cuales se puede medir la reserva, pero en cualquier caso, los resultados de este estudio indican que estas tres forman parte de un mismo constructo.

La denominación de estos factores se basa en las diferencias teóricas anteriormente mencionadas, por las que la reserva cognitiva tendrá relación con variables de tipo más dinámico, modificable y relacionadas más con la eficacia en el rendimiento cognitivo (Stern, 2009). La reserva cerebral, por su parte, hará referencia a un sustrato biológico que se puede ir deteriorando tanto con el paso del tiempo como con la presencia de lesiones cerebrales, por lo que podremos definir que el hecho de tener una edad mayor así como más años de clínica epiléptica darían lugar a una menor reserva cerebral, ya que la presencia de crisis, así como como la administración de fármacos antiepilépticos, pueden incidir en que se deteriore el sustrato biológico de la capacidad de Reserva Cerebral (Samarasekera, Helmstaedter, & Reuber, 2015; Witt et al., 2014a; Witt & Helmstaedter, 2015).

5.2. Rendimiento neuropsicológico pre-quirúrgico en ELT en función de los factores de reserva

Respecto a la segunda hipótesis, en la cual se plantea que el rendimiento pre-quirúrgico en estos pacientes será mejor en el caso de tener más Reserva Cognitiva y/o Cerebral, se observa que se puede confirmar sólo de modo parcial. A continuación

detallaremos los resultados obtenidos para toda la muestra y después diferenciaremos entre aquellos resultados que afectan a los pacientes con foco temporal derecho o con foco temporal izquierdo. En la tabla 9 se muestra el resumen de las diferencias encontradas entre los grupos de diferente reserva y éstas en función del foco de localización hemisférica.

Tabla 9. *Rendimiento pre-quirúrgico en función de las variables de reserva por hemisferio*

	TOTAL	HD	HI
RESERVA COGNITIVA	CIV+ CIM+ ML1 + ML2+ RV1+ RV2+ DígT+ DígDir+ DígInv+ FAS fon + FAS sem + BNT +	Stroop +	Stroop -
RESERVA CEREBRAL	CIV+ ML2 + RV1+ RV2+ DígT+	CIM+ DígInv + Stroop + TMTAerrores + FAS fon +	Stroop - TMTAerrores - FAS fon -
(+) Relación directa entre grupo de alta-baja reserva y mejor-peor rendimiento (-) Relación inversa entre grupo de alta-baja reserva y mejor-peor rendimiento			

5.2.1. Reserva Cognitiva y cerebral en el grupo total

Cuando se analizan los resultados obtenidos en el rendimiento en función de su Reserva Cognitiva, se observa que éste es mejor en la mayor parte de las pruebas administradas. Esto indica que la Reserva Cognitiva tiene un efecto protector sobre la capacidad cognitiva en los pacientes con ELT refractaria, de modo que a pesar de mantener crisis epilépticas, y sin posibilidad de tratamiento farmacológico, estos pacientes obtienen el beneficio de una mayor Reserva Cognitiva. Este resultado puede considerarse esperable si se atiende a que en estudios previos se ha descrito la relación

entre diversas medidas neuropsicológicas y, ya sea el nivel educativo o el rendimiento intelectual (Brickman et al., 2005; Diaz-Asper, Schretlen, & Pearlson, 2004; Ivnik et al., 1991; Luoni et al., 2015; Schretlen, Testa, Winicki, Pearlson, & Gordon, 2008). Sin embargo, en este estudio se puede establecer un efecto conjunto de ambas variables, así como del Vocabulario en un único factor al que podemos considerar Reserva Cognitiva.

Este resultado permite hacer una consideración general acerca de la relación entre Reserva Cognitiva y funciones cerebrales. De este modo, no se encuentra que exista esta relación entre la Reserva Cognitiva y las pruebas de atención presentes en esta batería de evaluación. Esta falta de influencia puede relacionarse con el hecho de que la capacidad de atención no varía en función de la Reserva Cognitiva, aunque también se ha de tratar con precaución este resultado pues podría explicarse principalmente debido a que, en la medida empleada, el número de errores, es escaso. Además, concretamente en el caso del TMT-B, la muestra de pacientes que llega a realizar la prueba es muy desigual entre grupos y por tanto, aunque se observa una tendencia similar a la parte A, los resultados no son significativos. De todos modos, teniendo en cuenta que el número de errores en estas pruebas sólo se relacionan con las regiones dorsolaterales y no con las regiones inferiores y mediales del lóbulo frontal (Stuss et al., 2001) parece también claro que en los pacientes con ELT, no tendría por que existir esta afectación.

Por lo que respecta a la Reserva Cerebral, al analizar las puntuaciones pre-quirúrgicas, en función de tener una alta o baja Reserva Cerebral, los resultados obtenidos no muestran una relación tan clara entre reserva y rendimiento en personas con ELT.

En primer lugar, es destacable el mejor rendimiento en el grupo de alta Reserva Cerebral respecto a las pruebas relacionadas con la memoria visuoespacial. Si consideramos que éstas tienen una localización más distribuida (Alessio et al., 2004;

Nenert, Allendorfer, & Szaflarski, 2014), es de esperar que con el paso del tiempo y una mayor duración de la enfermedad se deteriore esta función independientemente del hemisferio de localización del foco, como vemos que está ocurriendo en este grupo de pacientes (Bernhardt et al., 2009; Seidenberg et al., 2005). Respecto al rendimiento diferencial entre los grupos de Reserva Cerebral sobre las capacidades verbales, así como en la memoria verbal, se puede comprobar que aunque en toda la muestra existe una mejora en el caso del grupo de alta Reserva Cerebral, hay un efecto muy diferente en función de los dos hemisferios, y esto se comentará en detalle en el apartado en referencia a las diferencias hemisféricas.

Además, cabe destacar que cuando se observa la influencia de los dos tipos de reserva aquí mencionados respecto a la capacidad verbal general, se produce un efecto significativo de la interacción entre Reserva Cognitiva y Reserva Cerebral. En este caso, se observa que, ante una baja Reserva Cognitiva, las diferencias entre alta y baja Reserva Cerebral son importantes, mientras que en el grupo de alta Reserva Cognitiva, la afectación de este componente verbal no parece influido por el grupo de Reserva Cerebral al que se pertenezca. Este resultado implicará que la Reserva Cognitiva puede ser de especial utilidad para los pacientes con ELT refractaria minimizando los efectos de la enfermedad, independientemente de su Reserva Cerebral.

5.2.2. Diferencias hemisféricas

Más allá de los resultados pre-quirúrgicos generales en función de la Reserva Cognitiva y la Reserva Cerebral, dado que el foco epiléptico es unilateral, tienen especial relevancia las variaciones en el rendimiento en relación con el hemisferio en el que se localice el foco.

Siendo así, cuando se hace referencia a la afectación que se encuentra en el hemisferio derecho, encontramos que el hecho de tener una alta Reserva Cognitiva implica una mejor capacidad de resistencia al efecto de interferencia. Respecto a este resultado, podemos decir que es bastante llamativo, ya que al menos en el caso del

envejecimiento, los estudios del rendimiento neuropsicológico en esta capacidad en relación con la reserva señalan que un nivel educativo más alto da lugar a mejores puntuaciones en interferencia (Van der Elst, Van Boxtel, Van Breukelen, & Jolles, 2006). En el hemisferio derecho, por tanto, se podrá plantear que este efecto se produce del mismo modo. Mientras, en el caso del hemisferio izquierdo se halla que en la capacidad de resistencia a la interferencia, el grupo de mayor Reserva Cognitiva obtendrá peor rendimiento. Así, cuando las crisis se dan en el hemisferio izquierdo, independientemente de la Reserva Cognitiva, esta capacidad de resistencia a la interferencia se verá afectada, incluso mostrando una menor capacidad de resistencia a la interferencia en el caso de tener una alta Reserva Cognitiva.

Por lo que respecta a la Reserva Cerebral, tal y como se planteó anteriormente, si atendemos a los datos respecto a la capacidad verbal general, podemos observar que ante una alta Reserva Cerebral, existe una mayor capacidad. Sin embargo, este beneficio se da principalmente en el caso de tener la localización en el hemisferio derecho. Este efecto diferencial entre los pacientes con localización en el hemisferio derecho implica que en este caso las capacidades verbales se verán afectadas sólo cuando los pacientes llevan más tiempo sufriendo la enfermedad, posiblemente por el efecto de crisis prolongadas en el tiempo, dando lugar a afectación contralateral del hemisferio izquierdo, más implicado en tareas verbales.

Esto se puede presentar también para la memoria verbal. Cuando observamos los resultados obtenidos en las pruebas de memoria verbal, especialmente en la demorada, y al igual que se recoge en otras investigaciones (Bernhardt et al., 2009; Seidenberg et al., 2005) en este estudio se encuentra que el deterioro se da en los pacientes con una menor Reserva Cerebral. En cualquier caso, los pacientes con el foco localizado en el hemisferio derecho se benefician de esta mayor reserva mientras que los pacientes con localización en el hemisferio izquierdo no mostrarán apenas este beneficio. Ya que la

capacidad de memoria verbal se encuentra más limitada al hemisferio izquierdo (Bauer et al., 2013; Doucet et al., 2015; Ezzati et al., 2016; McDonald et al., 2014), se podrá plantear que ya en el momento en que comienzan a sufrir ELT se produce este deterioro. Asimismo, el daño producido por las crisis epilépticas es más rápido en el caso del hemisferio izquierdo, lo que hace coherente esta explicación sobre la afectación de la memoria verbal en estos pacientes (Coan, Appenzeller, Bonilha, Li, & Cendes, 2009). En este sentido, el hecho de que la enfermedad tenga una mayor o menor duración no podrá afectar más, produciéndose un efecto suelo para este grupo.

Además, se halla que, el tener una mayor Reserva Cerebral influirá positivamente sobre las funciones ejecutivas en caso de localización en el hemisferio derecho. El hecho de que tener una Reserva Cerebral mayor funcione de un modo protector en la función ejecutiva pre-quirúrgica, sólo en este hemisferio, tiene relación con el efecto anteriormente mencionado. En los primeros años de desarrollo de la epilepsia, estas funciones, preferentemente localizadas en áreas frontales izquierdas (Alvarez-Alamilla, Velasco, & Río-Portilla, 2016; Biesbroek et al., 2016a; Seo et al., 2008; Wagner, Sebastian, Lieb, Tüscher, & Tadić, 2014) no se verán afectadas por las crisis. Sin embargo, con el paso del tiempo y el daño acumulativo de la enfermedad, la red afectada será mayor y por tanto terminará repercutiendo negativamente en las funciones ejecutivas (Bernasconi, Natsume, & Bernasconi, 2005; Bernhardt et al., 2009; Coan et al., 2009; Seidenberg et al., 2005; Zhang et al., 2017).

En los pacientes con foco temporal izquierdo, encontramos que una mayor Reserva Cerebral implicará un peor rendimiento en las funciones ejecutivas. Se podría plantear que el hecho de que aumenten los años de clínica epiléptica puede dar lugar a una reorganización de las áreas relacionadas con estas funciones, tal y como se recoge en varios trabajos (Álvarez-Alamilla et al., 2016; Osipowicz, Sperling, Sharan, & Tracy, 2015). Así, una Reserva Cerebral mayor (y por tanto menos tiempo de duración de la enfermedad) implicará que aún no se ha podido dar esta reorganización y por ello

existe aún un rendimiento inadecuado, deteriorado por las crisis epilépticas, que, además, en el hemisferio izquierdo causan una mayor afectación de tipo ipsilateral (Besson et al., 2014) a diferencia de la localización derecha.

Tomados todos estos resultados en conjunto, se puede tener en cuenta que existe un efecto de la reserva sobre el rendimiento neuropsicológico en las personas con ELT, tanto en las funciones más tradicionalmente afectadas como en otras funciones más relacionadas con el lóbulo prefrontal, tal y como se plantea en estudios recientes sobre la propagación de la afectación cerebral en estos pacientes (Zhang, 2017). Especialmente en referencia a la Reserva Cerebral, podemos observar los posibles efectos producidos por las crisis epilépticas con el paso del tiempo en función del hemisferio, tal y como hemos planteado anteriormente.

5.3. Cambios en el rendimiento neuropsicológico post quirúrgico en ELT en función de los factores de reserva

Respecto a la tercera hipótesis planteada en este trabajo, podemos decir que también se confirmará de modo parcial. En ella se plantea que tanto la Reserva Cerebral como la Reserva Cognitiva actuarán como factores de protección en cuanto a los cambios post-quirúrgicos.

En este sentido, cabe señalar que tan sólo se producen cambios post-quirúrgicos en 6 de los 16 índices analizados, concretamente en el CIV, Dígitos Total, Dígitos directos, ML1, ML2 y el Test de Stroop. Como se detallará a continuación, estos cambios en unos casos implican mejora tras la intervención y en otras un empeoramiento.

Así, en términos generales, se encuentra que independientemente de que los pacientes tengan una alta o una baja Reserva Cognitiva y/o Reserva Cerebral, tras la intervención quirúrgica mejoran en su capacidad intelectual verbal, así como en la memoria de trabajo. Teniendo en cuenta lo anteriormente mencionado sobre la

afectación producida en áreas frontales en la ELT, se podría explicar esta mejora gracias a la minimización de estos daños que conllevaría el eliminar las crisis y su propagación a diversas áreas cerebrales. Ya que en las funciones en las que se da una mejora tras la intervención estarán implicadas regiones inferiores de ambos lóbulos frontales (Usui et al., 2009) y en términos generales, la función verbal se ve especialmente afectada en el caso de la ELT (Besson et al., 2014; Takaya et al., 2014), al eliminar las crisis, se esperará que la función verbal general mejore, especialmente si se trata del hemisferio derecho, pues se mantendrá una mayor integridad de las estructuras izquierdas.

En la afectación pre-post observada en los pacientes que tienen la localización del foco en el hemisferio derecho, se dan resultados diferenciales respecto a los pacientes con localización del foco en el hemisferio izquierdo en el caso de la memoria verbal, así como en la capacidad de resistencia a la interferencia.

Cuando se hace referencia a la memoria verbal demorada, se encuentra que tras la intervención quirúrgica, los pacientes con localización derecha se benefician de la intervención, mejorando en esta capacidad tanto aquellos con reserva alta como baja. Esto posiblemente sea debido a la desaparición de las crisis que podría estar dando lugar a una mejora de esta capacidad, con mayor implicación del hemisferio izquierdo, ya que además se conoce que el deterioro postquirúrgico en el hemisferio derecho está más restringido a este hemisferio y no al contralateral (Tang et al., 2017).

Sin embargo, cuando se trata de la memoria verbal inmediata o bien de la capacidad de resistencia a la interferencia, al tener una alta reserva no se produce esta mejora, sino un deterioro post-quirúrgico, de forma similar a los perfiles atípicos encontrados en investigaciones previas (Gargaro et al., 2013). Encontramos así que posiblemente las estructuras derechas necesarias para estas dos capacidades estarán

siendo funcionales y por tanto se producirá este deterioro. Por el contrario, en el caso de la Reserva Cognitiva baja, estas estructuras pueden no haber desarrollado esta capacidad funcional, de forma que al eliminar las crisis epilépticas estas funciones concretas mejorarán. El hecho de que se produzca este efecto en el hemisferio derecho, es llamativo respecto a que la capacidad de memoria verbal se asocia con el hemisferio izquierdo, sin embargo, el hecho de que ocurra en la memoria inmediata y no en la demorada puede estar indicando que se produce un efecto de “especialización” (Guida, Leroux, Lavielle-Guida, & Noël, 2016), es decir, la visualización mental de tareas verbales para su correcta realización en el caso una recuperación inmediata de la información. De esta forma, la capacidad visual tendrá cierta capacidad para realizar correctamente las tareas de memoria verbal y por tanto una mayor implicación del hemisferio derecho.

Según el planteamiento de que una mayor Reserva Cognitiva implicará un mejor desarrollo de estrategias cognitivas diversas y más eficientes (Barulli & Stern, 2013), este resultado representará un ejemplo de cómo estas estrategias pueden ser dañadas en el caso de llevar a cabo una intervención quirúrgica en pacientes con una alta Reserva Cognitiva. No obstante, este efecto sólo se produce tomando como referencia un valor prequirúrgico. Cuando se elimina este efecto de la capacidad pre-quirúrgica, como veremos en el apartado siguiente, sí se encuentra que la Reserva Cognitiva es un factor de protección para la memoria verbal.

Cuando el foco está localizado en el hemisferio izquierdo, el pronóstico post-quirúrgico será peor para la capacidad de memoria verbal, ya que tanto la inmediata como la demorada, puntúan más bajo tras la intervención quirúrgica. Además, es importante valorar que cuando la Reserva Cognitiva es más alta, la pérdida es mayor. Tal y como se ha definido en diferentes estudios empíricos, podríamos entender que la memoria verbal es una función claramente lateralizada (Besson et al., 2014; Sidhu et

al., 2015; Witt et al., 2014b), motivo por el cual se da este efecto, en el que se observa la pérdida post-quirúrgica de memoria cuando se refiere al hemisferio izquierdo y especialmente en el caso de tener una mayor Reserva Cognitiva. Esto es coherente con el hecho de que la memoria verbal en los pacientes con ELT refractaria tenga una mayor conectividad ipsilateral en caso de que la localización esté en el hemisferio izquierdo (Li et al., 2017), por tanto, al producirse la resección en este hemisferio hay un deterioro de esta capacidad, tal y como señalan otros autores (Frings et al., 2008).

Respecto a la capacidad de resistencia a la interferencia, se aprecia que, en el caso de tener la localización en el hemisferio izquierdo, una Reserva Cognitiva alta sí disminuye levemente dicha capacidad de resistencia a la interferencia respecto del grupo con una baja Reserva Cognitiva.

Por su parte, cuando se refiere a la Reserva Cerebral, se puede ver como en el hemisferio izquierdo, tras la intervención se produce un aumento de la resistencia a la interferencia en los pacientes con Reserva Cerebral alta. Este resultado es coherente con lo planteado previamente sobre las funciones ejecutivas afectadas antes de la intervención. Si se propone que en el caso de tener una alta Reserva Cerebral no ha habido aún un periodo de tiempo suficiente para la reorganización y asunción de esta función por el hemisferio contralateral, al eliminar la presencia de crisis, se producirá una mejora. Sin embargo, si la Reserva Cerebral es baja, es posible que el daño producido ya en este momento no pueda dar lugar a mejoras en esta capacidad, e incluso el proceso de intervención quirúrgica puede llevar a una disminución en la misma.

Tras este análisis de los cambios de rendimiento de la fase pre a la post, junto con la influencia que tienen los diferentes factores de reserva en este cambio, en el próximo apartado se analiza si la puntuación pre-quirúrgica es un factor predictivo de la

puntuación que se obtiene post-quirúrgicamente. Más allá de la influencia del propio rendimiento pre-quirúrgico sobre el post-quirúrgico, se estudia también la relación entre el grado de reserva y la parte de variabilidad de las pruebas neuropsicológicas no explicada por este rendimiento pre-quirúrgico.

5.4. Relación de los factores de reserva con los cambios no explicados por el rendimiento previo

Para contrastar la tercera hipótesis del estudio en relación al efecto protector que cabe esperar de la Reserva Cognitiva y la Reserva Cerebral en el rendimiento neuropsicológico tras la intervención quirúrgica, además de lo analizado en el apartado anterior, se hace necesario plantear cuánto del rendimiento es explicado por el nivel previo a la resección. En este sentido, se comprueba que la puntuación pre-quirúrgica es un factor predictivo de la puntuación que se obtiene post-quirúrgicamente. Sin embargo, no es así en el caso de que la localización del foco se encuentre en el hemisferio derecho y estemos haciendo referencia a la capacidad de atención y, de nuevo, a la capacidad de resistencia a la interferencia. Esto se puede entender como el efecto de las interacciones entre el foco de localización y la influencia de diferentes variables de reserva, comentado anteriormente. Por último, respecto a esta tercera hipótesis, una vez conocida la influencia del rendimiento pre-quirúrgico sobre el post-quirúrgico, se observará cuanto de lo que no se puede explicar por esta variabilidad pre-quirúrgica se relacionará con la Reserva, tanto Cognitiva como Cerebral. Los resultados, en este sentido, indican que mientras la Reserva Cerebral no se revela como una variable protectora para el deterioro, sin embargo, la Reserva Cognitiva sí que lo hace. Esto ocurre sólo en el caso de algunas funciones cognitivas, además, este efecto protector en algunos casos muestra una dependencia del hemisferio del foco. En la Tabla 10 se muestran las diferentes pruebas en las que se encuentra que la Reserva Cognitiva funciona como un factor protector en función del hemisferio de localización

del foco.

Tabla 10. Pruebas con relación significativa entre sus puntuaciones residuales y la Reserva Cognitiva

TOTAL	HD	HI
ML2 Dígitos Inversos	ML1 RV1 Dígitos	TMT-A FASf

En concreto, la Reserva Cognitiva sólo muestra una capacidad predictiva significativa con independencia de cuál sea el hemisferio en el que se localice el foco en la capacidad de memoria episódica demorada y en la memoria de trabajo. Respecto al hemisferio derecho, encontramos esta influencia para la memoria inmediata tanto verbal como visual. En el caso del hemisferio izquierdo, se muestra un mejor rendimiento por el hecho de tener una mayor Reserva Cognitiva en funciones ejecutivas, como la atención sostenida y la fluidez fonológica.

Se observa por tanto, que cuando se elimina el efecto que produce el propio rendimiento pre-quirúrgico, en ambos hemisferios existe un efecto de protección de la Reserva Cognitiva en funciones que implican una red distribuida, como la memoria de trabajo (Meng, Hu, Bachevalier, & Zhang, 2016; Stretton et al., 2014). También, a pesar de su lateralización izquierda, la memoria verbal demorada muestra una implicación de los dos hemisferios mayor que la inmediata (Reminger et al., 2004; Squire, 2017). Así, en el caso de pacientes con resección en el hemisferio derecho son las pruebas relacionadas con la memoria inmediata las que se benefician, ya que necesitan de una mayor implicación de las áreas temporales y éstas se habrán deteriorado menos (Doucet et al., 2015; Pereira et al., 2010; Zhang et al., 2017). Además, tal y como se planteó anteriormente, se puede estar dando un efecto de “*especialización*”, el cual se recuperará al extirpar el foco y eliminar las crisis epilépticas. En contraste, en el hemisferio izquierdo, la Reserva Cognitiva tiene esta influencia especialmente sobre las

funciones ejecutivas, que necesitan de la implicación de áreas frontales bilaterales (Biesbroek et al., 2016b; Kopp et al., 2015; Lee, Wallace, Raznahan, Clasen, & Giedd, 2014; Wagner et al., 2014), y que tras la intervención, en el caso de haber obtenido un entrenamiento a lo largo de la vida tendrán más posibilidades de mejorar al no estar recibiendo la influencia negativa del foco epiléptico. El hecho de que la fluidez verbal fonológica se beneficie del grado de Reserva Cognitiva, es coherente con lo encontrado en otras poblaciones clínicas, en las que se describe que el componente fonológico de la fluidez verbal es el más influido por el nivel educativo (García-Laredo, Maestú, Castellanos, Molina, & Pérez-Moreno, 2015).

De hecho, se encuentra que en la capacidad de atención, así como memoria de trabajo y la memoria visual inmediata no aparecen cambios tras la intervención quirúrgica, pero sí son capacidades especialmente relacionadas con la Reserva Cognitiva sin tener el rendimiento pre-quirúrgico en cuenta. Esto puede estar señalando un efecto especialmente protector en este caso, ya que posiblemente este mantenimiento de las capacidades post-quirúrgicas se asiente en la capacidad de Reserva Cognitiva.

Los resultados obtenidos en este análisis acerca de lo que no se explica por el rendimiento pre-quirúrgico podrían estar señalando que en el caso de la ELT, el concepto de Reserva Cognitiva se puede aplicar sobretodo en las funciones no directamente afectadas por el foco epiléptico, es decir, el posible deterioro extra-hipocampal, ipsi y contralateral se puede beneficiar de la Reserva Cognitiva, mientras que en las funciones dependientes en mayor medida de las áreas extirpadas, no habrá posibilidad de compensación de estas funciones.

5.5. Implicaciones clínicas y limitaciones del estudio

Los resultados aquí mostrados tienen algunas implicaciones para las personas con

epilepsia temporal refractaria. Se podrá concluir que, ante la presencia de crisis epilépticas en estos pacientes, la Reserva Cognitiva alta muestra unos resultados mejores en todas las pruebas neuropsicológicas, aunque no tendrá efecto sobre la capacidad de interferencia. A pesar de la presencia de crisis, además, se dará una elevada función cognitiva general y de memoria en el caso de tener una alta Reserva Cerebral, mientras que en las funciones ejecutivas, sólo se produce este efecto positivo de la alta Reserva Cerebral en el caso de tener una localización del foco derecha.

Los efectos producidos por la intervención quirúrgica en los pacientes con ELT son en términos generales positivos, dando lugar a un mantenimiento de la capacidad cognitiva, e incluso una mejora en la capacidad verbal general. Este trabajo tiene importantes aportaciones para las implicaciones clínicas de la ELT y su posible intervención quirúrgica. Será recomendable que ante una posible intervención, se pueda plantear la posibilidad de mejora o empeoramiento en función de su nivel pre-quirúrgico, ya que un mayor nivel implicará un mejor rendimiento post-quirúrgico.

Sin embargo, es también necesario prestar atención a la localización del foco, ya que en el caso del hemisferio derecho, las mejoras en diversas capacidades son siempre más probables. Mientras que en los casos que muestran un buen rendimiento en la capacidad de memoria verbal de modo pre-quirúrgico y con la localización izquierda del foco, sí resulta importante tener en cuenta que esta capacidad puede verse perjudicada tras la intervención quirúrgica.

También a tener en cuenta, como aportación importante de este trabajo, es el hecho de que ante una posible intervención quirúrgica, la Reserva Cognitiva tendrá una capacidad protectora sobre las funciones cognitivas del paciente, mientras que en el caso de la Reserva Cerebral, las implicaciones no serán tan definidas en este sentido.

Así, este trabajo aporta algunos datos de interés para la neuropsicología de la epilepsia, sin embargo se señalan aquí algunas limitaciones con las que cuenta. En

primer lugar, es importante señalar que la muestra utilizada se encuentra en un contexto clínico, a pesar de lo cual, el tamaño de la muestra asegura unos resultados fiables, aunque esta situación especial puede dar lugar en ocasiones a algunos sesgos de selección de la muestra.

Por otra parte, la capacidad de Reserva Cerebral aquí planteada tiene como limitación la falta de una medida directa del daño que se ha producido por la edad y duración de la epilepsia, como podría ser alguna medida de imagen cerebral.

Respecto a la Reserva Cognitiva, habría facilitado en cierta medida el hecho de aplicar el Cuestionario de Reserva Cognitiva (Nucci, Mapelli, & Mondini, 2012; Rami et al., 2011) permitiendo una mayor rapidez en la evaluación de esta variable, si bien para este cuestionario no existe una baremación adecuada, ya que sólo se ha aplicado a población anciana y joven (León, García, & Roldán-Tapia, 2011; Rami et al., 2011) y en la literatura se ha descrito que las puntuaciones son variables entre los grupos de edad joven y anciana y adulta (Nucci et al., 2012). Además, el cuestionario planteado en el estudio piloto de Leon et al (León et al., 2011), sólo incluye como factores de reserva cognitiva el tipo de actividades de ocio realizadas a lo largo de la vida, limitando en cierta medida el constructo.

Por último, las posibles líneas futuras de investigación se podrían dirigir específicamente a considerar cómo la reserva influye en estos pacientes teniendo una medida concreta de deterioro pre-quirúrgico, obtenida mediante pruebas de imagen en lugar de a través de pruebas de medida de funcionamiento cerebral indirectas como la duración de la enfermedad. Además, sería de interés comprobar la activación cerebral pre-quirúrgica para la realización de pruebas ejecutivas, con la finalidad de conocer si en estos pacientes se produce en efecto una reorganización de las áreas cerebrales implicadas en estas pruebas respecto a la población general.



CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. En la epilepsia refractaria del lóbulo temporal, se puede hablar de dos factores de reserva: la Reserva Cognitiva, compuesta por el cociente intelectual total, el nivel educativo y en la prueba de Vocabulario y la Reserva Cerebral, compuesta por la edad y por los años de enfermedad.
2. Antes de la cirugía, una mayor Reserva Cognitiva da lugar a un mejor rendimiento neuropsicológico, excepto en la capacidad de atención y de resistencia a la interferencia.
3. La Reserva Cerebral, por su parte, sólo se relaciona con un mejor rendimiento en la capacidad verbal general, la memoria verbal demorada, la memoria visuoespacial y el bucle fonológico articulatorio de la memoria de trabajo.
4. En el caso de la localización del foco en el hemisferio derecho, la Reserva Cerebral también guarda relación con la memoria de trabajo, atención, resistencia a la interferencia, capacidad manipulativa y fluidez verbal. Sin embargo, si la localización del foco es izquierda se produce un peor rendimiento en atención, fluidez fonológica y resistencia a la interferencia.
5. Tras la intervención quirúrgica, se encuentra una mejora en la capacidad verbal y del bucle fonológico articulatorio de la memoria de trabajo, así como un deterioro en la memoria episódica y en la capacidad de resistencia a la interferencia en el caso de presentar la localización del foco en el hemisferio izquierdo pero no en el hemisferio derecho.
6. El rendimiento pre-quirúrgico predice significativamente el post-quirúrgico, excepto en la capacidad de resistencia a la interferencia y atención sostenida.
7. En los cambios no explicados por el rendimiento pre-quirúrgico, la Reserva Cognitiva

tiene un efecto protector en la capacidad de memoria demorada y la memoria de trabajo. En el caso de la localización en el hemisferio derecho, también en el bucle fonológico articulatorio y en la memoria inmediata tanto verbal como visual, cuando la localización del foco es en el hemisferio izquierdo la Reserva Cognitiva supone un factor protector para la atención y la fluidez verbal.

8. La Reserva Cerebral no tiene un efecto relevante sobre el cambio post-quirúrgico.

9. Por último, se puede extraer como conclusión general que la Reserva Cognitiva tendrá un efecto protector sobre áreas indirectamente afectadas por la epilepsia del lóbulo temporal, como son el deterioro frontal y contralateral a la localización del foco, mientras que en las funciones que impliquen áreas afectadas directamente por la presencia de crisis no tendrán posibilidad de compensación mediante la reserva.

BIBLIOGRAFÍA



7. BIBLIOGRAFÍA

- Aghakhani, Y., Bagshaw, A. P., Benar, C. G., Hawco, C., Andermann, F., Dubeau, F., & Gotman, J. (2004). fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, *127*(5), 1127–1144.
- Ahmadi, M. E., Hagler, D. J., McDonald, C. R., Tecoma, E. S., Iragui, V. J., Dale, A. M., & Halgren, E. (2009). Side Matters: Diffusion Tensor Imaging Tractography in Left and Right Temporal Lobe Epilepsy. *American Journal of Neuroradiology*, *30*(9), 1740-1747. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1650>
- Akman, Ç. I., Hu, Y., Fu, D.-D., & Holmes, G. L. (2003). The influence of cognitive reserve on seizure-induced injury. *Epilepsy & Behavior*, *4*(4), 435-440. [https://doi.org/10.1016/S1525-5050\(03\)00150-1](https://doi.org/10.1016/S1525-5050(03)00150-1)
- Aldenkamp, A., & Arends, J. (2004). The Relative Influence of Epileptic EEG Discharges, Short Nonconvulsive Seizures, and Type of Epilepsy on Cognitive Function. *Epilepsia*, *45*(1), 54-63. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.33403.x>
- Alessio, A., Damasceno, B. P., Camargo, C. H. P., Kobayashi, E., Guerreiro, C. A. M., & Cendes, F. (2004). Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy & Behavior*, *5*(1), 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.10.010>
- Alessio, A., Pereira, F. R. S., Sercheli, M. S., Rondina, J. M., Ozelo, H. B., Bilevicius, E., ... Cendes, F. (2013). Brain plasticity for verbal and visual memories in patients with mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, *34*(1), 186-199. <https://doi.org/10.1002/hbm.21432>
- Alguacil, M. O., & Villaverde, A. R. (2011). Función Social y Envejecimiento. *Scientia:*

- revista multidisciplinar de ciencias de la salud*, 16(2), 74-84.
- Alvarez-Alamilla, J., Velasco, A. L., & Río-Portilla, Y. D. (2016). Conflict Processing and Response Inhibition in Patients with Temporal Lobe Epilepsy: fMRI Study. *Epilepsy J*, 2(113), 2472–895.
- Alzheimer, A. (1907). About a peculiar disease of the cerebral cortex. *Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-Gerichtlich Medicin*, 64, 146–148.
- Amaducci, L. A., Fratiglioni, L., Rocca, W. A., Fieschi, C., Livrea, P., Pedone, D., ... others. (1986). Risk factors for clinically diagnosed Alzheimer's disease A case-control study of an Italian population. *Neurology*, 36(7), 922–922.
- Angevaren, M., Aufdemkampe, G., Verhaar, H. J., Aleman, A., & Vanhees, L. (2008). Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 3(3).
- Archer, J. S., Abbott, D. F., Waites, A. B., & Jackson, G. D. (2003). fMRI «deactivation» of the posterior cingulate during generalized spike and wave. *Neuroimage*, 20(4), 1915–1922.
- Austin, J. K., Harezlak, J., Dunn, D. W., Huster, G. A., Rose, D. F., & Ambrosius, W. T. (2001). Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*, 107(1), 115–122.
- Avanzini, G., Depaulis, A., Tassinari, A., & de Curtis, M. (2013). Do seizures and epileptic activity worsen epilepsy and deteriorate cognitive function? *Epilepsia*, 54, 14-21. <https://doi.org/10.1111/epi.12418>
- Badawy, R. A., Harvey, A. S., & Macdonell, R. A. (2009a). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy–Part 1. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16(3), 355-365.
- Badawy, R. A., Harvey, A. S., & Macdonell, R. A. (2009b). Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy-Part 2. *Journal of Clinical Neuroscience*, 16(4), 485-500.

- Badawy, R. A., Johnson, K. A., Cook, M. J., & Harvey, A. S. (2012). A mechanistic appraisal of cognitive dysfunction in epilepsy. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(8), 1885–1896.
- Baker, G. A., Taylor, J., Aldenkamp, A. P., & on behalf of the SANAD group. (2011). Newly diagnosed epilepsy: Cognitive outcome after 12 months. *Epilepsia*, *52*(6), 1084-1091. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03043.x>
- Baldeweg, T., & Skirrow, C. (2015). Long-Term Cognitive Outcomes After Epilepsy Surgery in Children. En K. Malmgren, S. Baxendale, & J. H. Cross (Eds.), *Long-Term Outcomes of Epilepsy Surgery in Adults and Children* (pp. 85-101). Springer International Publishing.
- Baltes, P. B., & Kliegl, R. (1992). Further testing of limits of cognitive plasticity: Negative age differences in a mnemonic skill are robust. *Developmental Psychology*, *28*(1), 121.
- Bandt, S. K., Werner, N., Dines, J., Rashid, S., Eisenman, L. N., Hogan, R. E., ... Dowling, J. (2013). Trans-middle temporal gyrus selective amygdalohippocampectomy for medically intractable mesial temporal lobe epilepsy in adults: Seizure response rates, complications, and neuropsychological outcomes. *Epilepsy & Behavior*, *28*(1), 17-21. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.03.020>
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013a). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(10), 502-509. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.08.012>
- Barulli, D., & Stern, Y. (2013b). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity: emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in cognitive sciences*, *17*(10), 502–509.
- Battaglia, G., Colciaghi, F., Finardi, A., & Nobili, P. (2013). Intrinsic epileptogenicity of dysplastic cortex: Converging data from experimental models and human

- patients. *Epilepsia*, 54, 33-36. <https://doi.org/10.1111/epi.12272>
- Bauer, P., Swanson, S., Sabsevitz, D., Stengel, B., Humphries, C., Rozman, M., ... Binder, J. (2013). Combining fMRI Language Lateralization and Hippocampal Morphometry for Predicting Verbal Memory Outcome after Left Temporal Lobectomy (S28.003). *Neurology*, 80(7 Supplement), S28.003-S28.003.
- Baxendale, S., Thompson, P. J., & Duncan, J. S. (2012). Neuropsychological function in patients who have had epilepsy surgery: A long-term follow-up. *Epilepsy & Behavior*, 23(1), 24-29. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.10.021>
- Baxendale, S., Thompson, P. J., & Sander, J. W. (2013a). Neuropsychological outcomes in epilepsy surgery patients with unilateral hippocampal sclerosis and good preoperative memory function. *Epilepsia*, 54(9), e131-e134. <https://doi.org/10.1111/epi.12319>
- Baxendale, S., Thompson, P. J., & Sander, J. W. (2013b). Neuropsychological outcomes in epilepsy surgery patients with unilateral hippocampal sclerosis and good preoperative memory function. *Epilepsia*, 54(9), e131-e134. <https://doi.org/10.1111/epi.12319>
- Becke, A., Müller, N., Vellage, A., Schoenfeld, M. A., & Hopf, J.-M. (2015). Neural sources of visual working memory maintenance in human parietal and ventral extrastriate visual cortex. *NeuroImage*, 110, 78-86. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.059>
- Becker, J. T., Mintun, M. A., Aleva, K., Wiseman, M. B., Nichols, T., & DeKosky, S. T. (1996). Compensatory reallocation of brain resources supporting verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46(3), 692-700.
- Belleville, S., Clément, F., Mellah, S., Gilbert, B., Fontaine, F., & Gauthier, S. (2011). Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease. *Brain*, 134(6), 1623-1634. <https://doi.org/10.1093/brain/awr037>
- Berg, A. T. (2011). Epilepsy, cognition, and behavior: The clinical picture. *Epilepsia*,

- 52, 7-12. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02905.x>
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Boas, W. V. E., ... Mathern, G. W. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, *51*(4), 676-685.
- Berg, A. T., Zelko, F. A., Levy, S. R., & Testa, F. M. (2012). Age at onset of epilepsy, pharmacoresistance, and cognitive outcomes A prospective cohort study. *Neurology*, *79*(13), 1384-1391.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826c1b55>
- Berman, R., Negishi, M., Vestal, M., Spann, M., Chung, M. H., Bai, X., ... Blumenfeld, H. (2010). Simultaneous EEG, fMRI, and behavior in typical childhood absence seizures. *Epilepsia*, *51*(10), 2011-2022. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02652.x>
- Bernasconi, N., Bernasconi, A., Caramanos, Z., Antel, S. B., Andermann, F., & Arnold, D. L. (2003). Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain*, *126*(2), 462–469.
- Bernasconi, N., Natsume, J., & Bernasconi, A. (2005). Progression in temporal lobe epilepsy Differential atrophy in mesial temporal structures. *Neurology*, *65*(2), 223-228. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000169066.46912.fa>
- Bernhardt, B. C., Worsley, K. J., Kim, H., Evans, A. C., Bernasconi, A., & Bernasconi, N. (2009). Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *72*(20), 1747-1754.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000345969.57574.f5>
- Bertram, E. H. (2009). Temporal lobe epilepsy: where do the seizures really begin? *Epilepsy & behavior*, *14*(1), 32-37.
- Bertram, E. H. (2013). Neuronal circuits in epilepsy: do they matter? *Experimental*

neurology, 244, 67–74.

Besson, P., Dinkelaar, V., Valabregue, R., Thivard, L., Leclerc, X., Baulac, M., ...

Dupont, S. (2014). Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, 100, 135-144.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.071>

Bherer, L., Kramer, A. F., Peterson, M. S., Colcombe, S., Erickson, K., & Becic, E.

(2006). Testing the limits of cognitive plasticity in older adults: Application to attentional control. *Acta Psychologica*, 123(3), 261-278.

<https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2006.01.005>

Biesbroek, J. M., Zandvoort, M. J. E. van, Kappelle, L. J., Velthuis, B. K., Biessels, G.

J., & Postma, A. (2016a). Shared and distinct anatomical correlates of semantic and phonemic fluency revealed by lesion-symptom mapping in patients with ischemic stroke. *Brain Structure and Function*, 221(4), 2123-2134.

<https://doi.org/10.1007/s00429-015-1033-8>

Biesbroek, J. M., Zandvoort, M. J. E. van, Kappelle, L. J., Velthuis, B. K., Biessels, G.

J., & Postma, A. (2016b). Shared and distinct anatomical correlates of semantic and phonemic fluency revealed by lesion-symptom mapping in patients with ischemic stroke. *Brain Structure and Function*, 221(4), 2123-2134.

<https://doi.org/10.1007/s00429-015-1033-8>

Birren, J. E. (1959). Principles of research on aging. En *Handbook of aging and the individual* (pp. 3-42). Oxford, England: Univer. Chicago Press.

Blessed, G., Tomlinson, B. E., & Roth, M. (1968). The association between quantitative measures of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *The British Journal of Psychiatry*.

Blümcke, I., Beck, H., Lie, A. A., & Wiestler, O. D. (1999). Molecular neuropathology of human mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, 36(2), 205–223.

Bonelli, S. B., Thompson, P. J., Yogarajah, M., Vollmar, C., Powell, R. H. W., Symms,

- M. R., ... Duncan, J. S. (2012). Imaging language networks before and after anterior temporal lobe resection: Results of a longitudinal fMRI study. *Epilepsia*, 53(4), 639-650. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03433.x>
- Bonilha, L., Helpert, J. A., Sainju, R., Nesland, T., Edwards, J. C., Glazier, S. S., & Tabesh, A. (2013). Presurgical connectome and postsurgical seizure control in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 81(19), 1704-1710. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000435306.95271.5f>
- Borowicz, K. K., Stêpień, K., & Czuczwar, S. J. (2006). Fluoxetine enhances the anticonvulsant effects of conventional antiepileptic drugs in maximal electroshock seizures in mice. *Pharmacological reports*, 58(1), 83.
- Boucsein, K., Weniger, G., Mursch, K., Steinhoff, B. J., & Irle, E. (2001). Amygdala lesion in temporal lobe epilepsy subjects impairs associative learning of emotional facial expressions. *Neuropsychologia*, 39(3), 231-236. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00117-2](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00117-2)
- Bozzali, M., Dowling, C., Serra, L., Spanò, B., Torso, M., Marra, C., ... Cercignani, M. (2015). The Impact of Cognitive Reserve on Brain Functional Connectivity in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 44(1), 243-250. <https://doi.org/10.3233/JAD-141824>
- Bozzi, Y., & Borrelli, E. (2013). The role of dopamine signaling in epileptogenesis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 7.
- Bresson, C., Lespinet-Najib, V., Rougier, A., Claverie, B., & N'Kaoua, B. (2007). Verbal memory compensation: application to left and right temporal lobe epileptic patients. *Brain and language*, 102(1), 13-21.
- Breuer, L. E. M., Boon, P., Bergmans, J. W. M., Mess, W. H., Besseling, R. M. H., de Louw, A., ... Aldenkamp, A. P. (2016). Cognitive deterioration in adult epilepsy: Does accelerated cognitive ageing exist? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 64, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.004>

- Brickman, A. M., Paul, R. H., Cohen, R. A., Williams, L. M., MacGregor, K. L., Jefferson, A. L., ... Gordon, E. (2005). Category and letter verbal fluency across the adult lifespan: relationship to EEG theta power. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(5), 561-573. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2004.12.006>
- Broe, G. A., Henderson, A. S., Creasey, H. a al, McCusker, E., Korten, A. E., Jorm, A. F., ... Anthony, J. C. (1990). A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology*, 40(11), 1698–1698.
- Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002). The Human Hippocampus and Spatial and Episodic Memory. *Neuron*, 35(4), 625-641. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00830-9](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00830-9)
- Butler, C. R., Graham, K. S., Hodges, J. R., Kapur, N., Wardlaw, J. M., & Zeman, A. Z. (2007). The syndrome of transient epileptic amnesia. *Annals of neurology*, 61(6), 587–598.
- Calne, D. B., McGeer, E., Eisen, A., & Spencer, P. (1986). Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and motoneurone disease: abiotropic interaction between ageing and environment? *The Lancet*, 328(8515), 1067–1070.
- Campos-Castelló, J., & Campos-Soler, S. (2004). Neuropsicología y epilepsia. *Rev Neurol*, 39(2), 166–177.
- Caplan, R., Siddarth, P., Stahl, L., Lanphier, E., Vona, P., Gurbani, S., ... Shields, W. D. (2008). Childhood absence epilepsy: Behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*, 49(11), 1838-1846. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01680.x>
- Caraballo, R. H., & Fejerman, N. (2009). *Tratamiento de las Epilepsias*. Ed. Médica Panamericana.
- Casas-Fernández, C. (2012). Análisis crítico de la nueva clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia. *Rev Neurol*, 54(Supl 3), S7-18.

- Cavazos, J. E., & Cross, D. J. (2006). The role of synaptic reorganization in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 8(3), 483-493.
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2000). Fatigue and basal ganglia. *Journal of the Neurological Sciences*, 179(1), 34-42.
- Chelune, G. J. (1995). Hippocampal adequacy versus functional reserve: predicting memory functions following temporal lobectomy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 10(5), 413-432.
- Chelune, G. J., Naugle, R. I., Lüders, H., Sedlak, J., & Awad, I. A. (1993). Individual change after epilepsy surgery: Practice effects and base-rate information. *Neuropsychology*, 7(1), 41-52. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.7.1.41>
- Cho, K.-O., Lybrand, Z. R., Ito, N., Brulet, R., Tafacory, F., Zhang, L., ... Hsieh, J. (2015). Aberrant hippocampal neurogenesis contributes to epilepsy and associated cognitive decline. *Nature Communications*, 6, 6606. <https://doi.org/10.1038/ncomms7606>
- Coan, A. C., Appenzeller, S., Bonilha, L., Li, L. M., & Cendes, F. (2009). Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 73(11), 834-842. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b783dd>
- Coffey, C. E., Saxton, J. A., Ratcliff, G., Bryan, R. N., & Lucke, J. F. (1999). Relation of education to brain size in normal aging: Implications for the reserve hypothesis. *Neurology*, 53(1), 189-196.
- Concha, L., Gross, D. W., Wheatley, B. M., & Beaulieu, C. (2006). Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. *NeuroImage*, 32(3), 1090-1099. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.187>
- Corcoran, R., & Upton, D. (1993). A role for the hippocampus in card sorting? *Cortex*, 29(2), 293-304.

- Corkin, S., Rosen, T. J., Sullivan, E. V., & Clegg, R. A. (1989). Penetrating head injury in young adulthood exacerbates cognitive decline in later years. *The Journal of Neuroscience*, *9*(11), 3876–3883.
- Corral, M., Rodriguez, M., Amenedo, E., Sanchez, J. L., & Diaz, F. (2006). Cognitive Reserve, Age, and Neuropsychological Performance in Healthy Participants. *Developmental Neuropsychology*, *29*(3), 479-491.
https://doi.org/10.1207/s15326942dn2903_6
- Dabbs, K., Jones, J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2009). Neuroanatomical correlates of cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *15*(4), 445–451.
- de Bruijn, R. F., Bos, M. J., Portegies, M. L., Hofman, A., Franco, O. H., Koudstaal, P. J., & Ikram, M. A. (2015). The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Medicine*, *13*, 132. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0377-5>
- De Cabo de la Vega, C., Hernández, P. V., & Martín, A. P. (2006). Neuroquímica de la epilepsia, neurotransmisión inhibitoria y modelos experimentales: nuevas perspectivas. *Rev Neurol*, *42*, 159-168.
- de León, G., Aguadé-Bruix, S., Aliaga, V., Cuberas-Borrós, G., Romero-Farina, G., Castell-Conesa, J., ... Candell-Riera, J. (2010). Prueba de esfuerzo submáxima y atropina en la SPECT de perfusión miocárdica. *Revista Española de Cardiología*, *63*(10), 1155-1161. [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(10\)70247-5](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(10)70247-5)
- De Obaldia, R., & Parsons, O. A. (1984). Relationship of neuropsychological performance to primary alcoholism and self-reported symptoms of childhood minimal brain dysfunction. *Journal of studies on alcohol*, *45*(5), 386–392.
- De Tiège, X., Goldman, S., & Van Bogaert, P. (2011). Neuronal networks in children with continuous spikes and waves during slow sleep. *Brain*, *134*(5), e177–e177.

- Deisz, R. A. (2002). Cellular mechanisms of pharmacoresistance in slices from epilepsy surgery. En *Novartis Foundation symposium* (pp. 186–206). Chichester; New York; John Wiley; 1999.
- Deutsch, G., Halsey, J. H., Brooks, K. W., & Harrell, L. E. (1993). Exaggerated Cortical Blood Flow Reactivity in Early Alzheimer's Disease During Task Performance. *Journal Of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 13, S4–S4.
- Diaz-Asper, C. M., Schretlen, D. J., & Pearlson, G. D. (2004). How well does IQ predict neuropsychological test performance in normal adults? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(1), 82–90.
- Diehl, B., Busch, R. M., Duncan, J. S., Piao, Z., Tkach, J., & Lüders, H. O. (2008). Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(8), 1409-1418. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01596.x>
- Dikmen, S., Matthews, C. G., & Harley, P. (1977). Effect of Early Versus Late Onset of Major Motor Epilepsy on Cognitive-Intellectual Performance: Further Considerations. *Epilepsia*, 18(1), 31-36. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1977.tb05584.x>
- Dodrill, C. B. (1992). Neuropsychological aspects of epilepsy. *Psychiatric Clinics of North America*, 15, 383-394.
- Dodrill, C. B. (2002). Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy. *Progress in brain research*, 135, 399–407.
- Dodrill, C. B. (2004). Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy & Behavior*, 5, Supplement 1, 21-24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.004>
- Doucet, G. E., He, X., Sperling, M., Sharan, A., & Tracy, J. I. (2015). Frontal gray matter abnormalities predict seizure outcome in refractory temporal lobe epilepsy patients. *NeuroImage: Clinical*, 9, 458-466. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.09.006>

- Doucet, G. E., Rider, R., Taylor, N., Skidmore, C., Sharan, A., Sperling, M., & Tracy, J. I. (2015). Presurgery resting-state local graph-theory measures predict neurocognitive outcomes after brain surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *56*(4), 517-526. <https://doi.org/10.1111/epi.12936>
- Doucet, G., He, X.-S., Barnett, P., Skidmore, C., Sharan, A., Sperling, M., & Tracy, J. (2015). Episodic Memory Deficits are related to Gray Matter Volume and Functional Connectivity Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy (S14.006). *Neurology*, *84*(14 Supplement), S14.006.
- Doucet, G., Osipowicz, K., Sharan, A., Sperling, M. R., & Tracy, J. I. (2013). Hippocampal Functional Connectivity Patterns During Spatial Working Memory Differ in Right Versus Left Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Connectivity*, *3*(4), 398-406. <https://doi.org/10.1089/brain.2013.0158>
- Dow, C., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2004). Relationship between information processing speed in temporal lobe epilepsy and white matter volume. *Epilepsy & Behavior*, *5*(6), 919-925. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.007>
- Drag, L. L., Light, S. N., Langenecker, S. A., Hazlett, K. E., Wilde, E. A., Welsh, R., ... Bieliauskas, L. A. (2016). Patterns of frontoparietal activation as a marker for unsuccessful visuospatial processing in healthy aging. *Brain Imaging and Behavior*, *10*(3), 686-696. <https://doi.org/10.1007/s11682-015-9428-y>
- Dudek, F. E., & Sutula, T. P. (2007). Epileptogenesis in the dentate gyrus: a critical perspective. *Progress in brain research*, *163*, 755-773.
- Duveau, V., Madhusudan, A., Caleo, M., Knuesel, I., & Fritschy, J.-M. (2011). Impaired reelin processing and secretion by Cajal–Retzius cells contributes to granule cell dispersion in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, *21*(9), 935-944. <https://doi.org/10.1002/hipo.20793>
- Edland, S. D., Xu, Y., Plevak, M., O'Brien, P., Tangalos, E. G., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2002). Total intracranial volume: Normative values and lack of

- association with Alzheimer's disease. *Neurology*, 59(2), 272-274.
<https://doi.org/10.1212/WNL.59.2.272>
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 3(11), 663-672. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8)
- Elshoff, L., Groening, K., Grouiller, F., Wiegand, G., Wolff, S., Michel, C., ... Siniatchkin, M. (2012). The value of EEG-fMRI and EEG source analysis in the presurgical setup of children with refractory focal epilepsy. *Epilepsia*, 53(9), 1597-1606.
- Elst, L. T. van, Baeumer, D., Lemieux, L., Woermann, F. G., Koepp, M., Krishnamoorthy, S., ... Trimble, M. R. (2002). Amygdala pathology in psychosis of epilepsy A magnetic resonance imaging study in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*, 125(1), 140-149.
<https://doi.org/10.1093/brain/awf008>
- Elst, L. T. van, Woermann, F. G., Lemieux, L., Thompson, P. J., & Trimble, M. R. (2000). Affective aggression in patients with temporal lobe epilepsy A quantitative MRI study of the amygdala. *Brain*, 123(2), 234-243.
<https://doi.org/10.1093/brain/123.2.234>
- Engel, J. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796-803.
- Engel, J., Wiebe, S., French, J., Sperling, M., Williamson, P., Spencer, D., ... Enos, B. (2003). Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology*, 60(4), 538-547.
- Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.-M., Nordborg, C.,

- Peterson, D. A., & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine*, *4*(11), 1313-1317. <https://doi.org/10.1038/3305>
- Ester, E. F., Sprague, T. C., & Serences, J. T. (2015). Parietal and Frontal Cortex Encode Stimulus-Specific Mnemonic Representations during Visual Working Memory. *Neuron*, *87*(4), 893-905. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.013>
- Estupiñán-Díaz, B., Morales-Chacón, L. M., Lorigados-Pedre, L., García-Maeso, I., Bender-del Busto, J. E., Trápaga-Quincoses, O., ... Orozco-Suárez, S. (2008). Hallazgos patológicos neocorticales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal medial farmacorresistente sometidos a cirugía. *Rev Neurol*, *46*(4), 203–9.
- Evans, D. A., Beckett, L. A., Albert, M. S., Hebert, L. E., Scherr, P. A., Funkenstein, H. H., & Taylor, J. O. (1993). Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Annals of epidemiology*, *3*(1), 71–77.
- Ezzati, A., Katz, M. J., Zammit, A. R., Lipton, M. L., Zimmerman, M. E., Sliwinski, M. J., & Lipton, R. B. (2016). Differential association of left and right hippocampal volumes with verbal episodic and spatial memory in older adults. *Neuropsychologia*, *93*, Part B, 380-385. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.08.016>
- Ferrie, C. D. (2010). Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia*, *51*(4), 713-714.
- Finke, C., Bruehl, H., Düzel, E., Hecker, H. R., & Ploner, C. J. (2013). Neural Correlates of Short-Term Memory Reorganization in Humans with Hippocampal Damage. *The Journal of Neuroscience*, *33*(27), 11061-11069. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0744-13.2013>
- Fischer, O. (1907). Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmässige Veränderung der Hirnrinde bei seniler

- Demenz. *European Neurology*, 22(4), 361-372.
<https://doi.org/10.1159/000211873>
- Fisher, R. S. (2010). What is a classification essay? *Epilepsia*, 51(4), 714-715.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ...
 Wiebe, S. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Boas, W. van E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470-472.
- Fitzgerald, Z., Mohamed, A., Ricci, M., Thayer, Z., & Miller, L. (2013). Accelerated long-term forgetting: A newly identified memory impairment in epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 20(11), 1486-1491.
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2013.04.037>
- Fleminger, S., Oliver, D. L., Lovestone, S., Rabe-Hesketh, S., & Giora, A. (2003). Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(7), 857-862.
- Foubert-Samier, A., Catheline, G., Amieva, H., Dilharreguy, B., Helmer, C., Allard, M., & Dartigues, J.-F. (2012). Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: a population-based study. *Neurobiology of aging*, 33(2), 423-e15.
- Friedman, A., Behrens, C. J., & Heinemann, U. (2007). Cholinergic Dysfunction in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 48, 126-130. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01300.x>
- Friedman, A., & Dingledine, R. (2011). Molecular cascades that mediate the influence of inflammation on epilepsy. *Epilepsia*, 52(s3), 33-39.
- Frisch, C., & Helmstaedter, C. (2014). Object location performance: Detection of functional impairment in right temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 35,

- 28-33. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.03.027>
- Gage, F. H. (2002). Neurogenesis in the adult brain. *The Journal of neuroscience*, 22(3), 612-613.
- García-Laredo, E., Maestú, F., Castellanos, M. Á., Molina, J. D., & Pérez-Moreno, E. (2015). The Relationship Between Educational Years and Phonemic Verbal Fluency (PVF) and Semantic Verbal Fluency (SVF) Tasks in Spanish Patients Diagnosed With Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Psychotic Bipolar Disorder. *Medicine*, 94(39). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001596>
- García-Peñas, J. J., Fournier-Del Castillo, M. C., & Domínguez-Carral, J. (2014). Epilepsia y cognición: el papel de los fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol*, 58(Supl 1), S37–42.
- García-Ramos, R., Pastor, A. G., Masjuan, J., Sánchez, C., & Gil, A. (2011). FEEN: Informe sociosantario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología*, 26(9), 548-555.
- Gargaro, A. C., Sakamoto, A. C., Bianchin, M. M., Geraldi, C. de V., Scorsi-Rosset, S., Coimbra, É. R., ... Velasco, T. R. (2013). Atypical neuropsychological profiles and cognitive outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 27(3), 461-469.
- Garibotto, V., Borroni, B., Kalbe, E., Herholz, K., Salmon, E., Holtoff, V., ... others. (2008). Education and occupation as proxies for reserve in aMCI converters and AD FDG-PET evidence. *Neurology*, 71(17), 1342–1349.
- Geary, P. D., Elizabeth, Seidenberg, P. D., Michael, & Hermann, P. D., Bruce. (2009). Atrophy of Basal Ganglia Nuclei and Negative Symptoms in Temporal Lobe Epilepsy. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21(2), 152-159.
- Gellerstedt, N. (1933). Our knowledge of cerebral changes in normal involution of old age. *Uppsala-Lak/Foren Forh*, 38, 193–408.

- Giovagnoli, A. R. (2001). Relation of sorting impairment to hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, *39*(2), 140-150.
[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(00\)00104-4](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(00)00104-4)
- Giovagnoli, A. R., Casazza, M., & Avanzini, G. (1995). Visual Learning on a Selective Reminding Procedure and Delayed Recall in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, *36*(7), 704-711. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb01050.x>
- Giovagnoli, A. R., Erbetta, A., Villani, F., & Avanzini, G. (2005). Semantic memory in partial epilepsy: verbal and non-verbal deficits and neuroanatomical relationships. *Neuropsychologia*, *43*(10), 1482-1492.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.010>
- Gleissner, U., Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (2002). Memory reorganization in adult brain: observations in three patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy research*, *48*(3), 229-234.
- Golby, A. J., Poldrack, R. A., Illes, J., Chen, D., Desmond, J. E., & Gabrieli, J. D. E. (2002). Memory Lateralization in Medial Temporal Lobe Epilepsy Assessed by Functional MRI. *Epilepsia*, *43*(8), 855-863. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.20501.x>
- Golden, C. J. (1999). *Test de colores y palabras (Stroop)*. TEA Ediciones.
- Gómez-Alonso, J., & Bellas-Lamas, P. (2011). Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE):¿ un paso en dirección equivocada? *Rev Neurol*, *52*, 541-547.
- Goodglass, H., & Kaplan, E. (1996). Test de vocabulario de Boston. *Editorial médica panamericana: Madrid*.
- Grant, I. (1987). Alcohol and the brain: neuropsychological correlates. *Journal of consulting and clinical psychology*, *55*(3), 310.
- Green, R. E., Colella, B., Christensen, B., Johns, K., Frasca, D., Bayley, M., & Monette,

- G. (2008). Examining moderators of cognitive recovery trajectories after moderate to severe traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 89(12), S16–S24.
- Greenberg, D. A., Cayanis, E., Strug, L., Marathe, S., Durner, M., Pal, D. K., ... Shinnar, S. (2005). Malic enzyme 2 may underlie susceptibility to adolescent-onset idiopathic generalized epilepsy. *The American Journal of Human Genetics*, 76(1), 139-146.
- Grewe, P., Nikstat, A., Koch, O., Koch-Stoecker, S., & Bien, C. G. (2016). Subjective memory complaints in patients with epilepsy: The role of depression, psychological distress, and attentional functions. *Epilepsy Research*, 127, 78–86.
- Guerrini, R. (2010). Classification concepts and terminology: Is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia*, 51(4), 718-720.
- Gurland, B. J. (1981). The borderlands of dementia: the influence of sociocultural characteristics on rates of dementia occurring in the senium. *Aging*, 15, 61–84.
- Hall, C. B., Lipton, R. B., Sliwinski, M., Katz, M. J., Derby, C. A., & Verghese, J. (2009). Cognitive activities delay onset of memory decline in persons who develop dementia. *Neurology*, 73(5), 356–361.
- Hamamé, C. M., Alario, F.-X., Llorens, A., Liégeois-Chauvel, C., & Trébuchon-Da Fonseca, A. (2014). High frequency gamma activity in the left hippocampus predicts visual object naming performance. *Brain and language*, 135, 104–114.
- Haneef, Z., Lenartowicz, A., Yeh, H. J., Levin, H. S., Engel, J., & Stern, J. M. (2014). Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 55(1), 137–145.
- Hatazawa, J., Brooks, R. A., Di Chiro, G., & Campbell, G. (1987). Global cerebral glucose utilization is independent of brain size: a PET Study. *Journal of computer assisted tomography*, 11(4), 571–576.
- Hel, W. S. van der, Notenboom, R. G. E., Bos, I. W. M., Rijen, P. C. van, Veelen, C. W.

- M. van, & Graan, P. N. E. de. (2005). Reduced glutamine synthetase in hippocampal areas with neuron loss in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *64*(2), 326-333. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000149636.44660.99>
- Helmstaedter, C. (2004). Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, *5*, Supplement 1, 45-55. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.006>
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *54*(4), 425-432. <https://doi.org/10.1002/ana.10692>
- Helmstaedter, C., Petzold, I., & Bien, C. G. (2011). The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery—Results from MRI- and histopathology-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *52*(8), 1402-1408. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03157.x>
- Hendriks, M. P. H., Aldenkamp, A. P., Van der Vlugt, H., Alpherts, W. C. J., & Vermeulen, J. (2002). Memory complaints in medically refractory epilepsy: relationship to epilepsy-related factors. *Epilepsy & Behavior*, *3*(2), 165–172.
- Hermann, B., Meador, K. J., Gaillard, W. D., & Cramer, J. A. (2010). Cognition across the lifespan: Antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy & Behavior*, *17*(1), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.10.019>
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., & Bell, B. (2006a). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *60*(1), 80-87. <https://doi.org/10.1002/ana.20872>
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., & Bell, B. (2006b). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *60*(1), 80-87.
- Hermann, B. P., Wyler, A. R., & Richey, E. T. (1988). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with complex partial seizures of temporal-lobe origin. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *10*(4), 467–476.

- Hermann, B., & Seidenberg, M. (1995). Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: Effects of nociferous cortex versus hippocampal pathology. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *17*(6), 809-819.
<https://doi.org/10.1080/01688639508402430>
- Hermann, B., & Seidenberg, M. (2007). Epilepsy and cognition. *Epilepsy Currents*, *7*(1), 1-6.
- Hermann, B., Seidenberg, M., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R. D., Wendt, G., ... Magnotta, V. (2003). Extratemporal quantitative MR volumetrics and neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *9*(3), 353-362.
<https://doi.org/10.1017/S1355617703930013>
- Hermann, B., Seidenberg, M., Lee, E.-J., Chan, F., & Rutecki, P. (2007). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*(1), 12-20.
<https://doi.org/10.1017/S135561770707004X>
- Hermann, B., Seidenberg, M., Sears, L., Hansen, R., Bayless, K., Rutecki, P., & Dow, C. (2004). Cerebellar atrophy in temporal lobe epilepsy affects procedural memory. *Neurology*, *63*(11), 2129-2131.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000145774.89754.0C>
- Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, & Davies K. (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, *54*(4), 369-376.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550160019010>
- Hessen, E., Lossius, M. I., & Gjerstad, L. (2013). Repeated neuropsychological assessment in well-controlled epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *127*(1), 53-60. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2012.01682.x>
- Holmes, M. D., Dodrill, C. B., Wilkus, R. J., Ojemann, L. M., & Ojemann, G. A.

- (1998). Is Partial Epilepsy Progressive? Ten-Year Follow-Up of EEG and Neuropsychological Changes in Adults with Partial Seizures. *Epilepsia*, 39(11), 1189-1193. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01310.x>
- Howard, R. J., Brammer, M., Wright, I., Woodruff, P. W., Bullmore, E. T., & Zeki, S. (1996). A direct demonstration of functional specialization within motion-related visual and auditory cortex of the human brain. *Current Biology*, 6(8), 1015-1019. [https://doi.org/10.1016/S0960-9822\(02\)00646-2](https://doi.org/10.1016/S0960-9822(02)00646-2)
- Hudson, J. M., Flowers, K. A., & Walster, K. L. (2014). Attentional control in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of neuropsychology*, 8(1), 140–146.
- Hughes, J. R. (2008). Gamma, fast, and ultrafast waves of the brain: Their relationships with epilepsy and behavior. *Epilepsy & Behavior*, 13(1), 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.01.011>
- Ivnik, R. J., Smith, G. E., Tangalos, E. G., Petersen, R. C., Kokmen, E., & Kurland, L. T. (1991). Wechsler Memory Scale: IQ-dependent norms for persons ages 65 to 97 years. *Psychological Assessment: A Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 3(2), 156-161. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.3.2.156>
- Jallon, P. (2003). *Prognosis of Epilepsies*. John Libbey Eurotext.
- Jardim, A. P., Neves, R. S. da C., Caboclo, L. O. S. F., Lancellotti, C. L. P., Marinho, M. M., Centeno, R. S., ... Yacubian, E. M. T. (2012). Temporal lobe epilepsy with mesial temporal sclerosis: hippocampal neuronal loss as a predictor of surgical outcome. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 70(5), 319-324. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2012000500003>
- Javed, A., Cohen, B., Detyniecki, K., Hirsch, L. J., Legge, A., Chen, B., ... Choi, H. (2015). Rates and predictors of patient-reported cognitive side effects of antiepileptic drugs: An extended follow-up. *Seizure*, 29, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.013>
- Jedliński, J., Gatarski, J., & Szymusik, A. (1970). Encephalopathia pugilistica (punch

- drunkenness). *Acta Medica Polona*, 12(3), 443–451.
- Jefferys, J. G. (2010). Advances in understanding basic mechanisms of epilepsy and seizures. *Seizure*, 19(10), 638-646.
- Jessberger, S., & Parent, J. M. (2015). Epilepsy and Adult Neurogenesis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, a020677.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020677>
- Jessberger, S., Zhao, C., Toni, N., Clemenson, G. D., Li, Y., & Gage, F. H. (2007). Seizure-associated, aberrant neurogenesis in adult rats characterized with retrovirus-mediated cell labeling. *The Journal of Neuroscience*, 27(35), 9400-9407.
- Jobe, J. B., Smith, D. M., Ball, K., Tennstedt, S. L., Marsiske, M., Willis, S. L., ... others. (2001). ACTIVE: A cognitive intervention trial to promote independence in older adults. *Controlled clinical trials*, 22(4), 453–479.
- Jokeit, H., Seitz, R. J., Markowitsch, H. J., Neumann, N., Witte, O. W., & Ebner, A. (1997). Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*, 120(12), 2283–2294.
- Jones, R. N., Manly, J., Glymour, M. M., Rentz, D. M., Jefferson, A. L., & Stern, Y. (2011). Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(4), 593–601.
- Kalaria, R. N., Maestre, G. E., Arizaga, R., Friedland, R. P., Galasko, D., Hall, K., ... Antuono, P. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet neurology*, 7(9), 812-826. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70169-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70169-8)
- Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P., Kawas, C., Brown, T., Morgenstern, H., ... Ooi, W. L. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Annals of neurology*, 25(4), 317–324.

- Katzman, R., Brown, T., Thal, L. J., Fuld, P. A., Aronson, M., Butters, N., ... others. (1988). Comparison of rate of annual change of mental status score in four independent studies of patients with Alzheimer's disease. *Annals of neurology*, 24(3), 384–389.
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., ... Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of neurology*, 23(2), 138–144.
- Kaufman, A. S., Salthouse, T. A., Scheiber, C., & Chen, H. (2016). Age Differences and Educational Attainment Across the Life Span on Three Generations of Wechsler Adult Scales. *Journal of Psychoeducational Assessment*, 34(5), 421-441. <https://doi.org/10.1177/0734282915619091>
- Kaup, A. R., Simonsick, E. M., Harris, T. B., Satterfield, S., Metti, A. L., Ayonayon, H. N., ... Yaffe, K. (2014). Older Adults With Limited Literacy Are at Increased Risk for Likely Dementia. *The Journals of Gerontology: Series A*, 69(7), 900-906. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt176>
- Keller, S. S., Baker, G., Downes, J. J., & Roberts, N. (2009). Quantitative MRI of the prefrontal cortex and executive function in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 15(2), 186-195. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.005>
- Keller, S. S., O'Muircheartaigh, J., Traynor, C., Towgood, K., Barker, G. J., & Richardson, M. P. (2014). Thalamotemporal impairment in temporal lobe epilepsy: A combined MRI analysis of structure, integrity, and connectivity. *Epilepsia*, 55(2), 306-315. <https://doi.org/10.1111/epi.12520>
- Kellermann, T. S., Bonilha, L., Eskandari, R., Garcia-Ramos, C., Lin, J. J., & Hermann, B. P. (2016). Mapping the neuropsychological profile of temporal lobe epilepsy using cognitive network topology and graph theory. *Epilepsy & Behavior*, 63, 9-

16. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.030>
- Khambhati, A. N., Davis, K. A., Oommen, B. S., Chen, S. H., Lucas, T. H., Litt, B., & Bassett, D. S. (2015). Dynamic Network Drivers of Seizure Generation, Propagation and Termination in Human Neocortical Epilepsy. *PLOS Comput Biol*, *11*(12), e1004608. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004608>
- Kho, K. H., Indefrey, P., Hagoort, P., van Veelen, C. W. M., van Rijen, P. C., & Ramsey, N. F. (2008). Unimpaired sentence comprehension after anterior temporal cortex resection. *Neuropsychologia*, *46*(4), 1170-1178. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.014>
- Kidger, T., Barnes, T. R. E., Trauer, T., & Taylor, P. J. (1980). Sub-syndromes of tardive dyskinesia. *Psychological Medicine*, *10*(3), 513–520.
- Kidron, D., Black, S. E., Stanchev, P., Buck, B., Szalai, J. P., Parker, J., ... Bronskill, M. J. (1997). Quantitative MR volumetry in Alzheimer's disease Topographic markers and the effects of sex and education. *Neurology*, *49*(6), 1504-1512. <https://doi.org/10.1212/WNL.49.6.1504>
- Kim, C.-H., Lee, S.-A., Yoo, H.-J., Kang, J.-K., & Lee, J.-K. (2006). Executive Performance on the Wisconsin Card Sorting Test in Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *European Neurology*, *57*(1), 39-46. <https://doi.org/10.1159/000097009>
- Kliegl, R., Smith, J., & Baltes, P. B. (1989). Testing-the-limits and the study of adult age differences in cognitive plasticity of a mnemonic skill. *Developmental Psychology*, *25*(2), 247.
- Klove, H., & Matthews, C. G. (1974). Neuropsychological studies of patients with epilepsy. En R. M. Reitan & L. A. Davison (Eds.), *Clinical neuropsychology: Current status and applications* (p. xiii, 417). Oxford, England: V. H. Winston & Sons.
- Knoth, R., Singec, I., Ditter, M., Pantazis, G., Capetian, P., Meyer, R. P., ... Kempermann, G. (2010). Murine Features of Neurogenesis in the Human

- Hippocampus across the Lifespan from 0 to 100 Years. *PLOS ONE*, 5(1), e8809.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008809>
- Kolb, B., & Gibb, R. (2011). Brain plasticity and behaviour in the developing brain. *Journal of the Canadian Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 20(4).
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2006). *Neuropsicología humana*. Ed. Médica Panamericana.
- Kopp, B., Rösser, N., Tabeling, S., Stürenburg, H. J., de Haan, B., Karnath, H.-O., & Wessel, K. (2015). Errors on the Trail Making Test are associated with right hemispheric frontal lobe damage in stroke patients. *Behavioural neurology*, 2015.
- Kron, M. M., Zhang, H., & Parent, J. M. (2010). The developmental stage of dentate granule cells dictates their contribution to seizure-induced plasticity. *The Journal of Neuroscience*, 30(6), 2051-2059.
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2001). Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *The Lancet*, 357(9251), 216-222.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03600-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03600-X)
- Kwan, P., Schachter, S. C., & Brodie, M. J. (2011). Drug-resistant epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 365(10), 919-926.
- Laufs, H., Lengler, U., Hamandi, K., Kleinschmidt, A., & Krakow, K. (2006). Linking generalized Spike-and-Wave discharges and resting state brain activity by using EEG/fMRI in a patient with absence seizures. *Epilepsia*, 47(2), 444-448.
- Launer, L. J., Andersen, K., Dewey, M. E., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L. A., ... Groups, the E. I. R. G. and W. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*, 52(1), 78-78. <https://doi.org/10.1212/WNL.52.1.78>
- Lee, N. R., Wallace, G. L., Raznahan, A., Clasen, L. S., & Giedd, J. N. (2014). Trail making test performance in youth varies as a function of anatomical coupling

- between the prefrontal cortex and distributed cortical regions. *Frontiers in Psychology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00496>
- Lee, T. M. C., Yip, J. T. H., & Jones-Gotman, M. (2002). Memory Deficits after Resection from Left or Right Anterior Temporal Lobe in Humans: A Meta-Analytic Review. *Epilepsia*, 43(3), 283-291. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.09901.x>
- Lennox, W. G. (1942). Brain injury, drugs, and environment as causes of mental decay in epilepsy. *American Journal of psychiatry*, 99(2), 174–180.
- Liik, M., Vahter, L., Gross-Paju, K., & Haldre, S. (2009). Subjective complaints compared to the results of neuropsychological assessment in patients with epilepsy: The influence of comorbid depression. *Epilepsy research*, 84(2), 194–200.
- Lin, J. J., Salamon, N., Lee, A. D., Dutton, R. A., Geaga, J. A., Hayashi, K. M., ... Thompson, P. M. (2007). Reduced Neocortical Thickness and Complexity Mapped in Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Cerebral Cortex*, 17(9), 2007-2018. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhl109>
- Longoni, G., Rocca, M. A., Pagani, E., Riccitelli, G. C., Colombo, B., Rodegher, M., ... Filippi, M. (2015). Deficits in memory and visuospatial learning correlate with regional hippocampal atrophy in MS. *Brain Structure and Function*, 220(1), 435-444. <https://doi.org/10.1007/s00429-013-0665-9>
- Lopez, M. E., Aurtenetxe, S., Pereda, E., Cuesta, P., Castellanos, N. P., Bruña, R., ... Bajo, R. (2014). Cognitive reserve is associated with the functional organization of brain in healthy aging: A MEG Study. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 125.
- Loring, D. W., Marino, S., & Meador, K. J. (2007). Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychology review*, 17(4), 413–425.
- Lövdén, M., Wenger, E., Mårtensson, J., Lindenberger, U., & Bäckman, L. (2013).

- Structural brain plasticity in adult learning and development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(9, Part B), 2296-2310.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.02.014>
- Luhmann, H. J. (2013). *Comprehensive Developmental Neuroscience: Cellular Migration and Formation of Neuronal Connections: Chapter 45. Cajal–Retzius and Subplate Cells: Transient Cortical Neurons and Circuits*. Elsevier Inc. Chapters.
- Luoni, C., Balottin, U., Rosana, L., Savelli, E., Salini, S., & Termine, C. (2015). Confrontation Naming and Reading Abilities at Primary School: A Longitudinal Study. *Behavioural Neurology*, 2015, e981548.
<https://doi.org/10.1155/2015/981548>
- Maccotta, L., He, B. J., Snyder, A. Z., Eisenman, L. N., Benzinger, T. L., Ances, B. M., ... Hogan, R. E. (2013). Impaired and facilitated functional networks in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, 2, 862-872.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.06.011>
- Maestú, F., Martín, P., Sola, R. G., & Ortiz, T. (1999). Neuropsicología y deterioro cognitivo en la epilepsia. *Rev neurol*, 28(8), 793–8.
- Maillot, P., Perrot, A., & Hartley, A. (2012). Effects of interactive physical-activity video-game training on physical and cognitive function in older adults. *Psychology and Aging*, 27(3), 589-600. <https://doi.org/10.1037/a0026268>
- Manes, F., Graham, K. S., Zeman, A., de Lujan Calcagno, M., & Hodges, J. R. (2005). Autobiographical amnesia and accelerated forgetting in transient epileptic amnesia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(10), 1387–1391.
- Mangan, P. S., & Lothman, E. W. (1996). Profound disturbances of pre-and postsynaptic GABAB-receptor-mediated processes in region CA1 in a chronic model of temporal lobe epilepsy. *Journal of neurophysiology*, 76(2), 1282–1296.
- Marques, C. M., Caboclo, L. O. S. F., da Silva, T. I., da Silva Noffs, M. H., Carrete Jr.,

- H., Lin, K., ... Yacubian, E. M. T. (2007). Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy & Behavior, 10*(3), 477-485. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.002>
- Martin, R., Meador, K., Turrentine, L., Faught, E., Sinclair, K., Kuzniecky, R., & Gilliam, F. (2001). Comparative cognitive effects of carbamazepine and gabapentin in healthy senior adults. *Epilepsia, 42*(6), 764-771.
- Martín-Plasencia, P., Maestu-Unturbe, F., Koronis, E., Pulido, P., & García de Sola, R. (1997). Alteraciones de memoria en pacientes epilépticos. Estudio de seguimiento pre-posquirúrgico. *Rev Neurol, 25*(138), 205-7.
- Martín, P., Maestú, F., & Sola, R. G. (2002). Effects of surgical treatment on intellectual performance and memory in a Spanish sample of drug-resistant partial onset-temporal lobe epilepsy patients. *Seizure, 11*(3), 151-156.
- Matsumoto, R., Okada, T., Mikuni, N., Mitsueda-Ono, T., Taki, J., Sawamoto, N., ... Ikeda, A. (2008). Hemispheric asymmetry of the arcuate fasciculus. *Journal of Neurology, 255*(11), 1703-1711. <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0005-9>
- M. Tucker, A., & Stern, Y. (2011). Cognitive Reserve in Aging. *Current Alzheimer Research, 8*(4), 354-360. <https://doi.org/10.2174/156720511795745320>
- McCormick, D. A., & Contreras, D. (2001). On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annual Review of Physiology, 63*(1), 815-846.
- McDonald, C. R., Ahmadi, M. E., Hagler, D. J., Tecoma, E. S., Iragui, V. J., Gharapetian, L., ... Halgren, E. (2008). Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology, 71*(23), 1869-1876. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000327824.05348.3b>
- McDonald, C. R., Leyden, K. M., Hagler, D. J., Kucukboyaci, N. E., Kemmotsu, N., Tecoma, E. S., & Iragui, V. J. (2014). White matter microstructure complements morphometry for predicting verbal memory in epilepsy. *Cortex, 58*, 139-150. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.05.014>

- Meador, K. J., Loring, D. W., Boyd, A., Echauz, J., LaRoche, S., Velez-Ruiz, N., ...
Webster, E. (2016). Randomized double-blind comparison of cognitive and EEG effects of lacosamide and carbamazepine. *Epilepsy & Behavior*, 62, 267-275.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.007>
- Meldrum, B. S. (1996). Update on the Mechanism of Action of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*, 37, S4-S11. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb06038.x>
- Meng, Y., Hu, X., Bachevalier, J., & Zhang, X. (2016). Decreased functional connectivity in dorsolateral prefrontal cortical networks in adult macaques with neonatal hippocampal lesions: Relations to visual working memory deficits. *Neurobiology of Learning and Memory*, 134, Part A, 31-37.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.04.003>
- Mihaylova, T., Khan, F., Buchtel, H. A., Sagher, O., & Selwa, L. M. (2015). Outcomes of epilepsy surgery for medically refractory temporal lobe epilepsy in older patients. *Ann Arbor*, 1001, 48109.
- Milner, B. (1970). Memory and the medial temporal regions of the brain. En K. Pribram (Ed.), *Biology of Memory* (p. 19). London: Academic Press.
- Ming, G., & Song, H. (2005). Adult Neurogenesis in the Mammalian Central Nervous System. *Annual Review of Neuroscience*, 28(1), 223-250.
<https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.28.051804.101459>
- Moore, P. M., & Baker, G. A. (2002). The neuropsychological and emotional consequences of living with intractable temporal lobe epilepsy: implications for clinical management. *Seizure*, 11(4), 224-230.
<https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0668>
- Moral, M., Carlos, J., Mayordomo Rodríguez, T., & Sales Galán, A. (2013). Comparison between Healthy Elderly with High and Low Cognitive Reserve and Cognitive Impairment Elderly. *Universitas Psychologica*, 12(1), 73-80.
- Mortimer, J. (1988). Do psychosocial risk factor contribute to Alzheimer's disease?

Etiology of dementia of Alzheimer's type.

- Mortimer, J. A., French, L. R., Hutton, J. T., & Schuman, L. M. (1985). Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology*, 35(2), 264-264.
<https://doi.org/10.1212/WNL.35.2.264>
- Mortimer, J. A., & Schuman, L. M. (1981). *The Epidemiology of Dementia: Based in Part Upon a Symposium Held in Minneapolis, September, 1979*. Oxford University Press.
- Mortimer, J. A., Snowdon, D. A., & Markesbery, W. R. (2003). Head Circumference, Education and Risk of Dementia: Findings from the Nun Study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 671-679.
<https://doi.org/10.1076/jcen.25.5.671.14584>
- Motamedi, G., & Meador, K. (2003). Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior*, 4, Supplement 2, 25-38. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.07.004>
- Mueller, S. G., Laxer, K. D., Barakos, J., Cheong, I., Garcia, P., & Weiner, M. W. (2009). Widespread neocortical abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial sclerosis. *NeuroImage*, 46(2), 353-359.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.02.020>
- Murphy, B. L., Pun, R. Y., Yin, H., Faulkner, C. R., Loepke, A. W., & Danzer, S. C. (2011). Heterogeneous integration of adult-generated granule cells into the epileptic brain. *The Journal of Neuroscience*, 31(1), 105-117.
- Nenert, R., Allendorfer, J. B., & Szaflarski, J. P. (2014). A Model for Visual Memory Encoding. *PLOS ONE*, 9(10), e107761.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107761>
- Nicolai, J., Ebus, S., Biemans, D. P. L. J. J. G., Arends, J., Hendriksen, J., Vles, J. S. H., & Aldenkamp, A. P. (2012). The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia*, 53(6), 1051-1059. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03491.x>

- Nithianantharajah, J., & Hannan, A. J. (2011). Mechanisms mediating brain and cognitive reserve: experience-dependent neuroprotection and functional compensation in animal models of neurodegenerative diseases. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(2), 331–339.
- Nowak, M. A., Anderson, R. M., McLean, A. R., Wolfs, T. F., Goudsmit, J., & May, R. M. (1991). Antigenic diversity thresholds and the development of AIDS. *Science*, 254(5034), 963–969.
- Nucci, M., Mapelli, D., & Mondini, S. (2012). Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. *Aging clinical and experimental research*, 24(3), 218–226.
- Oddo, S., Solís, P., Consalvo, D., Giagante, B., Silva, W., D'Alessio, L., ... Kochen, S. (2003). Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients. *Epilepsy & Behavior*, 4(6), 717-722. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.09.008>
- Ogunrin, O., Adamolekun, B., Ogunniyi, A. O., & Aldenkamp, A. P. (2000). Cognitive function in Nigerians with newly diagnosed epilepsy. *The Canadian journal of neurological sciences. Le journal canadien des sciences neurologiques*, 27(2), 148–151.
- Oh, H., Razlighi, Q., Gazes, Y., Habeck, C., & Stern, Y. (2016). PROTECTIVE MECHANISMS OF COGNITIVE RESERVE REVEALED BY MULTIMODAL NEUROIMAGING MARKERS. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 12(7), P81-P82. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.137>
- Okada, M., Zhu, G., Hirose, S., Ito, K.-I., Murakami, T., Wakui, M., & Kaneko, S. (2003). Age-dependent modulation of hippocampal excitability by KCNQ-channels. *Epilepsy research*, 53(1), 81–94.
- Ortiz-Terán, L., Ortiz, T., Perez, D. L., Aragón, J. I., Diez, I., Pascual-Leone, A., &

- Sepulcre, J. (2016). Brain Plasticity in Blind Subjects Centralizes Beyond the Modal Cortices. *Frontiers in Systems Neuroscience, 10*.
<https://doi.org/10.3389/fnsys.2016.00061>
- Osipowicz, K., Sperling, M. R., Sharan, A. D., & Tracy, J. I. (2015). Functional MRI, resting state fMRI, and DTI for predicting verbal fluency outcome following resective surgery for temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurosurgery, 124*(4), 929-937. <https://doi.org/10.3171/2014.9.JNS131422>
- Oyegbile, T., Hansen, R., Magnotta, V., O'Leary, D., Bell, B., Seidenberg, M., & Hermann, B. P. (2004). Quantitative Measurement of Cortical Surface Features in Localization-Related Temporal Lobe Epilepsy. *Neuropsychology, 18*(4), 729-737. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1037/0894-4105.18.4.729>
- Oyegbile, T. O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., ... Hermann, B. P. (2004). The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology, 62*(10), 1736-1742.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000125186.04867.34>
- Pacagnella, D., Lopes, T. M., Morita, M. E., Yasuda, C. L., Cappabianco, F. A. M., Bergo, F., ... Cendes, F. (2014). Memory impairment is not necessarily related to seizure frequency in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia, 55*(8), 1197-1204. <https://doi.org/10.1111/epi.12691>
- Pai, M.-C., & Tsai, J.-J. (2005). Is Cognitive Reserve Applicable to Epilepsy? The Effect of Educational Level on the Cognitive Decline After Onset of Epilepsy. *Epilepsia, 46*, 7-10.
- Panayiotopoulos, C. P. (2010). *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Springer Science & Business Media.
- Panayiotopoulos, C. P. (2011). The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. *Epilepsia, 52*(12), 2155-2160.

- Parent, J. M., Elliott, R. C., Pleasure, S. J., Barbaro, N. M., & Lowenstein, D. H. (2006). Aberrant seizure-induced neurogenesis in experimental temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *59*(1), 81-91. <https://doi.org/10.1002/ana.20699>
- Parent, J. M., & Murphy, G. G. (2008). Mechanisms and functional significance of aberrant seizure-induced hippocampal neurogenesis. *Epilepsia*, *49*(s5), 19-25.
- Parente, A., Manfredi, V., Villani, F., Franceschetti, S., & Giovagnoli, A. R. (2013). Investigating higher-order cognitive functions in temporal lobe epilepsy: Cognitive estimation. *Epilepsy & Behavior*, *29*(2), 330-336. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.07.031>
- Park, H.-J., & Friston, K. (2013). Structural and Functional Brain Networks: From Connections to Cognition. *Science*, *342*(6158), 1238411. <https://doi.org/10.1126/science.1238411>
- Patsalos, P. N., & Bourgeois, B. F. D. (2013). *The Epilepsy Prescriber's Guide to Antiepileptic Drugs*. Cambridge University Press.
- Pereira, F. R., Alessio, A., Sercheli, M. S., Pedro, T., Bilevicius, E., Rondina, J. M., ... Cendes, F. (2010). Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting state fMRI. *BMC Neuroscience*, *11*, 66. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-66>
- Pernecky, R., Drzezga, A., Boecker, H., Ceballos-Baumann, A. O., Granert, O., Förstl, H., ... Häussermann, P. (2008). Activities of daily living, cerebral glucose metabolism, and cognitive reserve in Lewy body and Parkinson's disease. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, *26*(5), 475-481.
- Petrosini, L., De Bartolo, P., Foti, F., Gelfo, F., Cutuli, D., Leggio, M. G., & Mandolesi, L. (2009). On whether the environmental enrichment may provide cognitive and brain reserves. *Brain Research Reviews*, *61*(2), 221-239. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.07.002>
- Piazzini, A., Turner, K., Chifari, R., Morabito, A., Canger, R., & Canevini, M. P. (2006).

- Attention and psychomotor speed decline in patients with temporal lobe epilepsy: a longitudinal study. *Epilepsy research*, 72(2), 89–96.
- Picot, M.-C., Jaussent, A., Neveu, D., Kahane, P., Crespel, A., Gelisse, P., ... Ryvlin, P. (2016). Cost-effectiveness analysis of epilepsy surgery in a controlled cohort of adult patients with intractable partial epilepsy: A 5-year follow-up study. *Epilepsia*, 57(10), 1669-1679. <https://doi.org/10.1111/epi.13492>
- Pravatà, E., Sestieri, C., Colicchio, G., Colosimo, C., Romani, G. L., & Caulo, M. (2014). Functional Connectivity MRI and Post-Operative Language Performance in Temporal Lobe Epilepsy: Initial Experience. *The Neuroradiology Journal*, 27(2), 158-162. <https://doi.org/10.15274/NRJ-2014-10031>
- Prevey, M. L., Delaney, R. C., Cramer, J. A., Mattson, R. H., Study, V. E. C., & others. (1998). Complex partial and secondarily generalized seizure patients: cognitive functioning prior to treatment with antiepileptic medication. *Epilepsy research*, 30(1), 1–9.
- Prince, M. J. (2014). *World Alzheimer Report 2014: dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable factors*.
- Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures. (1981). *Epilepsia*, 22(4), 489-501.
- Pulliainen, V., Kuikka, P., & Jokelainen, M. (2000). Motor and cognitive functions in newly diagnosed adult seizure patients before antiepileptic medication. *Acta Neurologica Scandinavica*, 101(2), 73-78. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.101002073.x>
- Qiu, C., Bäckman, L., Winblad, B., Agüero-Torres, H., & Fratiglioni, L. (2001). The Influence of Education on Clinically Diagnosed Dementia Incidence and Mortality Data From the Kungsholmen Project. *Archives of Neurology*, 58(12), 2034-2039. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.2034>

- Quinn, N. P., Rossor, M. N., & Marsden, C. D. (1986). Dementia and Parkinson's disease - pathological and neurochemical considerations. *British medical bulletin*, 42(1), 86–90.
- Qureshi, I. A., & Mehler, M. F. (2010). Epigenetic mechanisms underlying human epileptic disorders and the process of epileptogenesis. *Neurobiology of Disease*, 39(1), 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.02.005>
- Rami, L., Valls Pedret, C., Bartrés Faz, D., Caprile, C., Solé Padullés, C., Castellví, M., ... Molinuevo, J. L. (2011). Cuestionario de reserva cognitiva. Valores obtenidos en población anciana sana y con enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol*, 195–201.
- Rausch R, Henry TR, Ary CM, Engel J, Jr, & Mazziotta J. (1994). Asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive performance in epileptic patients. *Archives of Neurology*, 51(2), 139-144. <https://doi.org/10.1001/archneur.1994.00540140045013>
- Reitan, R. M. (1955). The relation of the trail making test to organic brain damage. *Journal of consulting psychology*, 19(5), 393.
- Reminger, S. L., Kaszniak, A. W., Labiner, D. M., Littrell, L. D., David, B. T., Ryan, L., ... Kaemingk, K. L. (2004). Bilateral hippocampal volume predicts verbal memory function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 5(5), 687-695. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.06.006>
- Renner, M. J., & Rosenzweig, M. R. (1987). The Neurobiology of Differential Experience. En *Enriched and Impoverished Environments* (pp. 12-38). Springer New York.
- Reuter-Lorenz, P. A., & Cappell, K. A. (2008). Neurocognitive Aging and the Compensation Hypothesis. *Current Directions in Psychological Science*, 17(3), 177-182. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2008.00570.x>
- Riley, J. D., Moore, S., Cramer, S. C., & Lin, J. J. (2011). Caudate atrophy and impaired

- frontostriatal connections are linked to executive dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 21(1), 80–87.
- Rodrigo, S., Oppenheim, C., Chassoux, F., Golestani, N., Cointepas, Y., Poupon, C., ... Meder, J.-F. (2007). Uncinate fasciculus fiber tracking in mesial temporal lobe epilepsy. Initial findings. *European Radiology*, 17(7), 1663-1668.
<https://doi.org/10.1007/s00330-006-0558-x>
- Roth, M. (1971). Classification and aetiology in mental disorders of old age: Some recent developments. *Recent developments in psychogeriatrics*, 1–18.
- Roth, M. (1986). The association of clinical and neurological findings and its bearing on the classification and aetiology of Alzheimer's disease. *British Medical Bulletin*, 42(1), 42–50.
- Roth, M., Tomlinson, B. E., & Blessed, G. (1967). The relationship between quantitative measures of dementia and of degenerative changes in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 60(3), 254.
- Rund, B. (2009). Is there a degenerative process going on in the brain of people with schizophrenia? *Frontiers in human neuroscience*, 3, 36.
- Rzezak, P., Valente, K. D., & Duchowny, M. S. (2014). Temporal lobe epilepsy in children: Executive and mnestic impairments. *Epilepsy & Behavior*, 31, 117-122.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.005>
- Salas-Puig, J. (2011). Nueva propuesta de clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). *Rev Neurol*, 52(9), 513-514.
- Salek-Haddadi, A., Lemieux, L., Merschhemke, M., Friston, K. J., Duncan, J. S., & Fish, D. R. (2003). Functional magnetic resonance imaging of human absence seizures. *Annals of neurology*, 53(5), 663–667.
- Salinsky, M. C., Storzbach, D., Spencer, D. C., Oken, B. S., Landry, T., & Dodrill, C. B.

- (2005). Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology*, *64*(5), 792–798.
- Salinsky, M., Storzbach, D., & Munoz, S. (2010). Cognitive effects of pregabalin in healthy volunteers A double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, *74*(9), 755–761.
- Salmenperä, T., Kälviäinen, R., Partanen, K., & Pitkänen, A. (2001). Hippocampal and amygdaloid damage in partial epilepsy. *Epilepsy Research*, *46*(1), 69-82.
[https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(01\)00258-3](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(01)00258-3)
- Salthouse, T. A. (1985). Speed of behavior and its implications for cognition.
Recuperado a partir de <http://psycnet.apa.org/psycinfo/1985-98143-015>
- Salthouse, T. A., & Davis, H. P. (2006). Organization of cognitive abilities and neuropsychological variables across the lifespan. *Developmental Review*, *26*(1), 31-54. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2005.09.001>
- Samarasekera, S. R., Helmstaedter, C., & Reuber, M. (2015). Cognitive impairment in adults with epilepsy: The relationship between subjective and objective assessments of cognition. *Epilepsy & Behavior*, *52*, 9–13.
- Santamarina Pérez, P., & Corral, M. (2009). Influencia de la reserva cognitiva en el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con epilepsia. *Medicina Clínica*, *132*(12), 459-462. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2008.04.012>
- Satz, P. (1993). Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: a formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology*, *7*(3), 273.
- Sawrie, S. M., Martin, R. C., Faught, R. E., Maton, B., Hugg, J. W., & Kuzniecky, R. I. (2000). Nonlinear Trends in Hippocampal Metabolic Function and Verbal Memory: Evidence of Cognitive Reserve in Temporal Lobe Epilepsy? *Epilepsy & Behavior*, *1*(2), 106-111.
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of clinical*

- and experimental neuropsychology*, 25(5), 625–633.
- Scheibel, A., Conrad, T., Perdue, S., Tomiyasu, U., & Wechsler, A. (1990). A quantitative study of dendrite complexity in selected areas of the human cerebral cortex. *Brain and cognition*, 12(1), 85–101.
- Schmeiser, B., Zentner, J., Prinz, M., Brandt, A., & Freiman, T. M. (2017). Extent of mossy fiber sprouting in patients with mesiotemporal lobe epilepsy correlates with neuronal cell loss and granule cell dispersion. *Epilepsy Research*, 129, 51–58. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.11.011>
- Schofield, P. W., Tang, M., Marder, K., Bell, K., Dooneief, G., Chun, M., ... Mayeux, R. (1997). Alzheimer's disease after remote head injury: an incidence study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 62(2), 119–124. <https://doi.org/10.1136/jnnp.62.2.119>
- Schretlen, D. J., Testa, S. M., Winicki, J. M., Pearlson, G. D., & Gordon, B. (2008). Frequency and bases of abnormal performance by healthy adults on neuropsychological testing. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(3), 436–445.
- Schultz, S. A., Larson, J., Oh, J., Kosciak, R., Dowling, M. N., Gallagher, C. L., ... Okonkwo, O. C. (2015). Participation in cognitively-stimulating activities is associated with brain structure and cognitive function in preclinical Alzheimer's disease. *Brain Imaging and Behavior*, 9(4), 729–736. <https://doi.org/10.1007/s11682-014-9329-5>
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1), 11–21.
- Seidenberg, M., Hermann, B., Pulsipher, D., Morton, J., Parrish, J., Geary, E., & Guidotti, L. (2008). Thalamic atrophy and cognition in unilateral temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(3), 384–393. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080399>

- Seidenberg, M., Kelly, K. G., Parrish, J., Geary, E., Dow, C., Rutecki, P., & Hermann, B. (2005). Ipsilateral and Contralateral MRI Volumetric Abnormalities in Chronic Unilateral Temporal Lobe Epilepsy and their Clinical Correlates. *Epilepsia*, *46*(3), 420-430. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.27004.x>
- Seidenberg, M., O'Leary, D. S., Berent, S., & Boll, T. (1981). Changes in Seizure Frequency and Test-Retest Scores on the Wechsler Adult Intelligence Scale. *Epilepsia*, *22*(1), 75-83.
- Seidenberg, M., Pulsipher, D. T., & Hermann, B. (2007a). Cognitive Progression in Epilepsy. *Neuropsychology Review*, *17*(4), 445-454. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9042-x>
- Seidenberg, M., Pulsipher, D. T., & Hermann, B. (2007b). Cognitive Progression in Epilepsy. *Neuropsychology Review*, *17*(4), 445-454. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9042-x>
- Seo, E. H., Lee, D. Y., Choo, H., Kim, S. G., Kim, K. W., Youn, J. C., ... Woo, J. I. (2008). Normative study of the Stroop Color and Word Test in an educationally diverse elderly population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *23*(10), 1020-1027. <https://doi.org/10.1002/gps.2027>
- Shaw, P., Kabani, N. J., Lerch, J. P., Eckstrand, K., Lenroot, R., Gogtay, N., ... Wise, S. P. (2008). Neurodevelopmental Trajectories of the Human Cerebral Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *28*(14), 3586-3594. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5309-07.2008>
- Sherman, E., Wiebe, S., Fay-McClymont, T. B., Tellez-Zenteno, J., Metcalfe, A., Hernandez-Ronquillo, L., ... Jetté, N. (2011). Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*, *52*(5), 857-869.
- Shin, M.-S., Lee, S., Seol, S.-H., Lim, Y.-J., Park, E.-H., Sergeant, J. A., & Chung, C. (2009). Changes in neuropsychological functioning following temporal

- lobectomy in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurological Research*, 31(7), 692-701. <https://doi.org/10.1179/174313209X389848>
- Shinnar, S. (2010). The new ILAE classification. *Epilepsia*, 51(4), 715-717.
- Shorvon, S. (2010). *Handbook of Epilepsy Treatment*. John Wiley & Sons.
- Shorvon, S. D. (2011). The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 52(6), 1052-1057.
- Sidhu, M. K., Stretton, J., Winston, G. P., Symms, M., Thompson, P. J., Koepp, M. J., & Duncan, J. S. (2015). Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection. *Neurology*, 84(15), 1512-1519. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001461>
- Singh-Manoux, A., Marmot, M. G., Glymour, M., Sabia, S., Kivimäki, M., & Dugravot, A. (2011). Does cognitive reserve shape cognitive decline? *Annals of neurology*, 70(2), 296–304.
- Sola, R. G., Hernando-Requejo, V., Pastor, J., García-Navarrete, E., De Felipe, J., Alijarde, M. T., ... others. (2005). Epilepsia farmacorresistente del lóbulo temporal. Exploración con electrodos del foramen oval y resultados quirúrgicos. *Revista de Neurología*, 41(1), 4–16.
- Solé-Padullés, C., Bartrés-Faz, D., Junqué, C., Vendrell, P., Rami, L., Clemente, I. C., ... Molinuevo, J. L. (2009). Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 30(7), 1114-1124. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.10.008>
- Solfrizzi, V., Panza, F., Colacicco, A. M., D'Introno, A., Capurso, C., Torres, F., ... Group, for the I. L. S. on A. W. (2004). Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, 63(10), 1882-1891. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000144281.38555.E3>
- Spanaki, M. V., Kopylev, L., Liow, K., DeCarli, C., Fazilat, S., Gaillard, W. D., &

- Theodore, W. H. (2000). Relationship of Seizure Frequency to Hippocampus Volume and Metabolism in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 41(9), 1227-1229. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00330.x>
- Spitler, K., Tirol, F., Fried, I., Engel, J., & Salamon, N. (2014). Diffusion tensor imaging correlates of hippocampal sclerosis and anterior temporal lobe T2 signal changes in pharmaco-resistant epilepsy. *International Journal of Epilepsy*, 1(1), 1–7.
- Squire, L. R. (2017). Memory for relations in the short term and the long term after medial temporal lobe damage. *Hippocampus*, 27(5), 608-612. <https://doi.org/10.1002/hipo.22716>
- Staff, R. T., Murray, A. D., Deary, I. J., & Whalley, L. J. (2004). What provides cerebral reserve? *Brain*, 127(5), 1191-1199. <https://doi.org/10.1093/brain/awh144>
- Starr, M. S. (1996). The role of dopamine in epilepsy. *Synapse*, 22(2), 159-194.
- Stern, M., Dulaney, E., Gruber, S. B., Golbe, L., Bergen, M., Hurtig, H., ... Stolley, P. (1991). The epidemiology of Parkinson's disease: a case-control study of young-onset and old-onset patients. *Archives of neurology*, 48(9), 903–907.
- Stern, R. A., Silva, S. G., Chaisson, N., & Evans, D. L. (1996). Influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning in asymptomatic human immunodeficiency virus-1 infection. *Archives of Neurology*, 53(2), 148–153.
- Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(3), 448–460.
- Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: a catalyst for research. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 25(5), 589–593.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–2028.
- Stern, Y. (2011). Elaborating a Hypothetical Concept: Comments on the Special Series on Cognitive Reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(4), 639–642. <https://doi.org/10.1017/S1355617711000579>

- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *11*(11), 1006-1012. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70191-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70191-6)
- Stern, Y. (2016). An approach to studying the neural correlates of reserve. *Brain Imaging and Behavior*, 1-7. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9566-x>
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., ... van Heertum, R. (2005a). Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cerebral Cortex*, *15*(4), 394-402.
- Stern, Y., Habeck, C., Moeller, J., Scarmeas, N., Anderson, K. E., Hilton, H. J., ... van Heertum, R. (2005b). Brain Networks Associated with Cognitive Reserve in Healthy Young and Old Adults. *Cerebral Cortex*, *15*(4), 394-402. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhh142>
- Stern, Y., Moeller, J. R., Anderson, K. E., Lubner, B., Zubin, N. R., DiMauro, A. A., ... Sackeim, H. A. (2000). Different brain networks mediate task performance in normal aging and AD: defining compensation. *Neurology*, *55*(9), 1291-1297.
- Stern, Y., Scarmeas, N., & Habeck, C. (2004). Imaging cognitive reserve. *International journal of psychology*, *39*(1), 18-26.
- Stern, Y., Zarahn, E., Hilton, H. J., Flynn, J., DeLaPaz, R., & Rakitin, B. (2003). Exploring the neural basis of cognitive reserve. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 691-701.
- Stretton, J., Sidhu, M. K., Winston, G. P., Bartlett, P., McEvoy, A. W., Symms, M. R., ... Duncan, J. S. (2014). Working memory network plasticity after anterior temporal lobe resection: a longitudinal functional magnetic resonance imaging study. *Brain*, *137*(5), 1439-1453. <https://doi.org/10.1093/brain/awu061>
- Stretton, J., & Thompson, P. J. (2012). Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *98*(1), 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.10.009>
- Stuss, D. T., Bisschop, S. M., Alexander, M. P., Levine, B., Katz, D., & Izukawa, D. (2001). The trail making test: A study in focal lesion patients. *Psychological*

- Assessment*, 13(2), 230-239. <https://doi.org/10.1037/1040-3590.13.2.230>
- Sugarman, M. A., Woodard, J. L., Nielson, K. A., Seidenberg, M., Smith, J. C., Durgerian, S., & Rao, S. M. (2012). Functional magnetic resonance imaging of semantic memory as a presymptomatic biomarker of Alzheimer's disease risk. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1822(3), 442-456. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2011.09.016>
- Sumowski, J. F., Rocca, M. A., Leavitt, V. M., Dackovic, J., Mesaros, S., Drulovic, J., ... Filippi, M. (2014). Brain reserve and cognitive reserve protect against cognitive decline over 4.5 years in MS. *Neurology*, 82(20), 1776-1783. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000433>
- Sutula, T., He, X.-X., Cavazos, J., & Scott, G. (1988). Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science*, 239(4844), 1147-1150.
- Takaya, S., Tanaka, N., Liu, H., Greve, D., Reinsberger, C., Cole, A., ... Stufflebeam, S. (2014). Mismatch Of Structural And Functional Reorganization In Language Network In Left Temporal Lobe Epilepsy (S43. 005). *Neurology*, 82(10 Supplement), S43-5.
- Taylor, J., Kolamunnage-Dona, R., Marson, A. G., Smith, P. E., Aldenkamp, A. P., & Baker, G. A. (2010). Patients with epilepsy: cognitively compromised before the start of antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*, 51(1), 48-56.
- Thompson, P. J., Baxendale, S. A., McEvoy, A. W., & Duncan, J. S. (2015). Cognitive outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in older patients. *Seizure*, 29, 41-45. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.017>
- Thompson, P. J., & Duncan, J. S. (2005). Cognitive Decline in Severe Intractable Epilepsy. *Epilepsia*, 46(11), 1780-1787. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00279.x>
- Tisserand, D. J., Bosma, H., Boxtel, M. P. J. V., & Jolles, J. (2001). Head size and

- cognitive ability in nondemented older adults are related. *Neurology*, 56(7), 969-971. <https://doi.org/10.1212/WNL.56.7.969>
- Tomlinson, B. E., Blessed, G., & Roth, M. (1970). Observations on the brains of demented old people. *Journal of the neurological sciences*, 11(3), 205–242.
- Tommasi, M., Pezzuti, L., Colom, R., Abad, F. J., Saggino, A., & Orsini, A. (2015). Increased educational level is related with higher IQ scores but lower g-variance: Evidence from the standardization of the WAIS-R for Italy. *Intelligence*, 50, 68-74. <https://doi.org/10.1016/j.intell.2015.02.005>
- Trebuchon-Da Fonseca, A., Guedj, E., Alario, F.-X., Laguitton, V., Mundler, O., Chauvel, P., & Liegeois-Chauvel, C. (2009). Brain regions underlying word finding difficulties in temporal lobe epilepsy. *Brain*, 132(10), 2772–2784.
- Tucker-Drob, E. M., Johnson, K. E., & Jones, R. N. (2009). The cognitive reserve hypothesis: a longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. *Developmental psychology*, 45(2), 431.
- Ungerleider, L. G., Doyon, J., & Karni, A. (2002). Imaging Brain Plasticity during Motor Skill Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78(3), 553-564. <https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4091>
- Usui, N., Haji, T., Maruyama, M., Katsuyama, N., Uchida, S., Hozawa, A., ... Taira, M. (2009). Cortical areas related to performance of WAIS Digit Symbol Test: A functional imaging study. *Neuroscience Letters*, 463(1), 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.07.048>
- Valenzuela, M. J., & Sachdev, P. (2006). Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychological medicine*, 36(4), 441–454.
- Van der Elst, W., Van Boxtel, M. P. J., Van Breukelen, G. J. P., & Jolles, J. (2006). The Stroop Color-Word Test: Influence of Age, Sex, and Education; and Normative Data for a Large Sample Across the Adult Age Range. *Assessment*, 13(1), 62-79. <https://doi.org/10.1177/1073191105283427>

- Viskontas, I. V., McAndrews, M. P., & Moscovitch, M. (2000). Remote episodic memory deficits in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *The Journal of Neuroscience*, *20*(15), 5853–5857.
- Voltzenlogel, V., Després, O., Vignal, J.-P., Steinhoff, B. J., Kehrli, P., & Manning, L. (2006). Remote memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *47*(8), 1329–1336.
- Voltzenlogel, V., Vignal, J.-P., Hirsch, E., & Manning, L. (2014). The influence of seizure frequency on anterograde and remote memory in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*, *23*(9), 792-798. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2014.06.013>
- Wagner, S., Sebastian, A., Lieb, K., Tüscher, O., & Tadić, A. (2014). A coordinate-based ALE functional MRI meta-analysis of brain activation during verbal fluency tasks in healthy control subjects. *BMC Neuroscience*, *15*, 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-19>
- Ward, N. S., & Frackowiak, R. S. J. (2006). The functional anatomy of cerebral reorganisation after focal brain injury. *Journal of Physiology-Paris*, *99*(4–6), 425-436. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.03.002>
- Wechsler, D. (2002). Test de Inteligencia para Adultos. WAIS-III. *Test de inteligencia para adultos: WAIS-III*.
- Wechsler, D. (2004). *WMS-III Escala de memoria de Wechsler-III*. TEA ediciones.
- Whalley, L. J., & Deary, I. J. (2001). Longitudinal cohort study of childhood IQ and survival up to age 76. *Bmj*, *322*(7290), 819.
- Whalley, L. J., Deary, I. J., Appleton, C. L., & Starr, J. M. (2004). Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Research Reviews*, *3*(4), 369-382. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2004.05.001>
- WHO | Epilepsy. (2017, mayo 4). Recuperado 4 de mayo de 2017, a partir de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
- Williams, P. A., White, A. M., Clark, S., Ferraro, D. J., Swiercz, W., Staley, K. J., & Dudek, F. E. (2009). Development of spontaneous recurrent seizures after

- kainate-induced status epilepticus. *The Journal of Neuroscience*, 29(7), 2103-2112.
- Wisniewski, K. E., Wisniewski, H. M., & Wen, G. Y. (1985). Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Annals of neurology*, 17(3), 278-282.
- Witkin, J. M., Baez, M., Yu, J., Barton, M. E., & Shannon, H. E. (2007). Constitutive deletion of the serotonin-7 (5-HT 7) receptor decreases electrical and chemical seizure thresholds. *Epilepsy research*, 75(1), 39-45.
- Witt, J.-A., Coras, R., Schramm, J., Becker, A. J., Elger, C. E., Blümcke, I., & Helmstaedter, C. (2014a). The overall pathological status of the left hippocampus determines preoperative verbal memory performance in left mesial temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, 24(4), 446-454.
<https://doi.org/10.1002/hipo.22238>
- Witt, J.-A., Coras, R., Schramm, J., Becker, A. J., Elger, C. E., Blümcke, I., & Helmstaedter, C. (2014b). The overall pathological status of the left hippocampus determines preoperative verbal memory performance in left mesial temporal lobe epilepsy. *Hippocampus*, 24(4), 446-454.
<https://doi.org/10.1002/hipo.22238>
- Witt, J.-A., Coras, R., Schramm, J., Becker, A. J., Elger, C. E., Blümcke, I., & Helmstaedter, C. (2015a). Relevance of hippocampal integrity for memory outcome after surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology*, 262(10), 2214-2224. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7831-3>
- Witt, J.-A., Coras, R., Schramm, J., Becker, A. J., Elger, C. E., Blümcke, I., & Helmstaedter, C. (2015b). Relevance of hippocampal integrity for memory outcome after surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology*, 262(10), 2214-2224. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7831-3>
- Witt, J.-A., & Helmstaedter, C. (2012). Should cognition be screened in new-onset

- epilepsies? A study in 247 untreated patients. *Journal of Neurology*, 259(8), 1727-1731. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6526-2>
- Witt, J.-A., & Helmstaedter, C. (2015a). Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*, 26, 65-68. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.018>
- Witt, J.-A., & Helmstaedter, C. (2015b). Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*, 26, 65-68. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.018>
- Wolf, H., Julin, P., Gertz, H.-J., Winblad, B., & Wahlund, L.-O. (2004). Intracranial volume in mild cognitive impairment, Alzheimer's disease and vascular dementia: evidence for brain reserve? *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(10), 995-1007. <https://doi.org/10.1002/gps.1205>
- Wolf, P. (2010). Much ado about nothing? *Epilepsia*, 51(4), 717-718.
- Wong, M. (2011). Epilepsy is both a symptom and a disease: A proposal for a two-tiered classification system. *Epilepsia*, 52(6), 1201-1203.
- Woodard, J. L., Seidenberg, M., Nielson, K. A., Antuono, P., Guidotti, L., Durgerian, S., ... others. (2009). Semantic memory activation in amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 132(8), 2068–2078.
- Xu, W., Tan, L., Wang, H.-F., Tan, M.-S., Tan, L., Li, J.-Q., ... Yu, J.-T. (2016). Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Molecular Neurobiology*, 53(5), 3113-3123. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9211-5>
- Yuan, T.-F., Li, J., Ding, F., & Arias-Carrion, O. (2014). Evidence of adult neurogenesis in non-human primates and human. *Cell and Tissue Research*, 358(1), 17-23. <https://doi.org/10.1007/s00441-014-1980-z>
- Zeng, H., Pizarro, R., Nair, V. A., La, C., & Prabhakaran, V. (2013). Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 54(4), 658-666. <https://doi.org/10.1111/epi.12066>
- Zhang, H., Sachdev, P. S., Wen, W., Kochan, N. A., Crawford, J. D., Brodaty, H., ...

Trollor, J. N. (2013). Grey matter correlates of three language tests in non-demented older adults. *PloS one*, 8(11), e80215.

Zhang, Z., Liao, W., Xu, Q., Wei, W., Zhou, H. J., Sun, K., ... Lu, G. (2017). Hippocampus-associated causal network of structural covariance measuring structural damage progression in temporal lobe epilepsy. *Human Brain Mapping*, 38(2), 753-766. <https://doi.org/10.1002/hbm.23415>