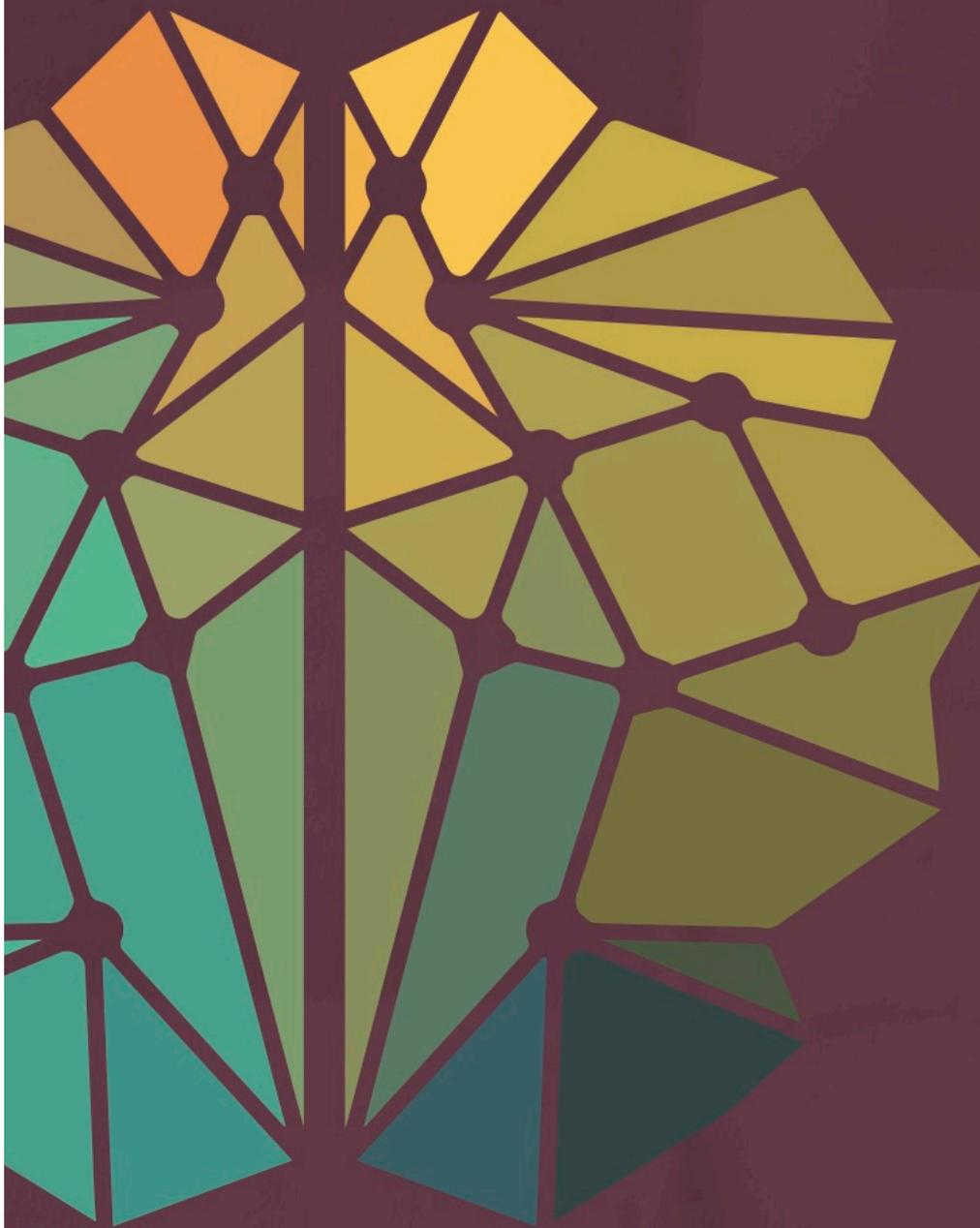


TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO Y DE META-ANÁLISIS
DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL**

EMILIO VERCHE BORGES



Directores: Dr. Sergio Hernández y Dra. Concepción San Luis.

Universidad de La Laguna - 2016

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO
NEUROPSICOLÓGICO Y DE
META-ANÁLISIS DE LA
EPILEPSIA DEL LÓBULO
FRONTAL**

EMILIO VERCHE BORGES

DIRECTOR

DR. SERGIO HERNÁNDEZ EXPÓSITO

CODIRECTORA

DRA. CONCEPCIÓN SAN LUIS COSTAS

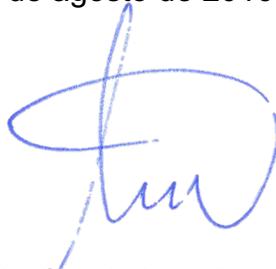
TENERIFE, 2016

Sergio Hernández Expósito, Profesor Titular de Universidad en el Área de Psicobiología perteneciente al Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de La Laguna,

Hago constar

Que la Tesis Doctoral **Estudio neuropsicológico y de meta-análisis de la Epilepsia del Lóbulo Frontal**, presentada por **D. Emilio Verche Borges**, realizada bajo mi dirección, cumple con los requisitos de idoneidad y originalidad necesarios para su defensa.

Y para que así conste y sirva a los efectos oportunos, firmo la presente, en San Cristóbal de La Laguna, a 2 de agosto de 2016.



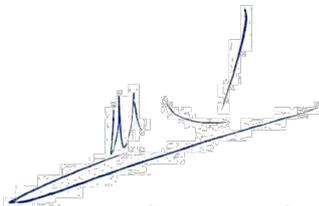
Fdo: Dr. Sergio Hernández Expósito

Concepción San Luis Costas, Catedrática de Universidad en el Área de Metodología de las Ciencias del Comportamiento, perteneciente al Departamento de Metodología de las Ciencias del Comportamiento de la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional de Educación a Distancia,

Hago constar

Que la Tesis Doctoral **Estudio neuropsicológico y de meta-análisis de la Epilepsia del Lóbulo Frontal**, presentada por **D. Emilio Verche Borges**, realizada bajo mi co-dirección, cumple con los requisitos de idoneidad y originalidad necesarios para su defensa.

Y para que así conste y sirva a los efectos oportunos, firmo la presente, en Madrid, a 31 de julio de 2016.



Fdo: Dra. Concepción San Luis Costas

A MI MADRE, SIN CUYA CONTRIBUCIÓN TODO HUBIERA SIDO MÁS DIFÍCIL Y
MENOS DIVERTIDO.

A MI PADRE Y MIS HERMANOS.

"TODO HOMBRE PUEDE SER, SI SE LO PROPONE, ESCULTOR DE SU PROPIO
CEREBRO" (SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL)

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación ha sido posible gracias a la contribución de un nutrido conjunto de profesionales y compañeros a los que agradezco profundamente su apoyo. La empresa de realizar una tesis doctoral es apasionante, pero compleja y sólo con un gran equipo detrás puede salir adelante.

En primer lugar, al director de este trabajo, el Dr. Sergio Hernández Expósito. Él me introdujo en el fascinante mundo de la investigación y me abrió las puertas al estudio de la epilepsia. Gracias por confiar en mí.

En segundo lugar, a la Dra. Concepción San Luis, codirectora de esta investigación. Gracias por guiarme, por darme ese último empujón que necesitaba y por enseñarme todos los entresijos del meta-análisis.

En tercer lugar, al Grupo de Investigación en Neuropsicología del Desarrollo, *GINDe*, en el que me he desarrollado como investigador y del que tanto he aprendido. Gracias a Pedro, Raquel, Jezabel e Itziar. Especial mención a Mariana Cairós, con quien inicié este viaje. Sin su trabajo, colaboración y apoyo en este proyecto todo habría sido más complicado. Te estoy inmensamente agradecido.

En cuarto lugar, a los neurólogos Ruth Marrero y Dionisio García, con los que aprendí todo lo que sé sobre la epilepsia y me enseñaron el trabajo clínico con estos pacientes. Gracias a ellos logramos la mayor parte de la muestra de esta investigación. Agradecer también al neurólogo José Flores, a la neuropediatra Rosario Duque y al Servicio de Neurología del Complejo

Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil por su ayuda en la búsqueda de participantes.

En quinto lugar, a mi familia y amigos por todo su apoyo en estos años y por saber cuándo preguntar cómo iba la tesis. Gracias por su comprensión y cariño. Gracias a Inés por su ayuda y confianza, sin ti el proceso final de este trabajo no hubiera sido tan sencillo.

En sexto lugar, gracias a los participantes en esta investigación. Sin su participación altruista este trabajo no sería posible. Esta investigación está dedicada a los pacientes con epilepsia: el conocimiento en profundidad de las características de la epilepsia permitirá la mejora en su calidad de vida y ese es el objetivo final de la investigación en este campo.

En séptimo lugar, gracias a *Natbrainlab* del *Institute of Psychiatry* del *King's College London* por acogerme para aprender neuroanatomía. Gracias, también, a Pilar Toril por enseñarme a manejar el programa de meta-análisis y hacer que resultara tan sencillo y a Óscar Calderón por el diseño de la portada.

Y por último, gracias a la Agencia Canaria de Investigación, Innovación y Sociedad de la Información del Gobierno de Canarias por la financiación para desarrollar esta investigación.

ÍNDICE

ABSTRACT	1
TRATAMIENTO TEÓRICO.....	7
1 EL ESTUDIO DEL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO	9
1.1 PERSPECTIVA PSICOMÉTRICA.....	11
1.2 PERSPECTIVA COGNITIVA.....	15
1.3 PERSPECTIVA NEUROPSICOLÓGICA.....	16
1.4 EL MODELO CATTELL-HORN-CARROL DE FUNCIONAMIENTO COGNITIVO	19
2 CONCEPTUALIZACIÓN DE LA EPILEPSIA	25
2.1 DEFINICIÓN DE LA EPILEPSIA.....	27
2.2 CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS	33
2.2.1 <i>Tipos de crisis epilépticas</i>	<i>33</i>
2.2.2 <i>Clasificación de los síndromes epilépticos.....</i>	<i>34</i>
3 LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL	37
3.1 CARACTERIZACIÓN DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL.....	39
3.1.1 <i>Los Lóbulos Frontales</i>	<i>39</i>
3.1.2 <i>Semiología de las crisis en la Epilepsia del Lóbulo Frontal</i>	<i>42</i>
3.1.3 <i>Etiología de las crisis en la Epilepsia del Lóbulo Frontal</i>	<i>46</i>
3.1.4 <i>Electrofisiología y neuroimagen en la Epilepsia del Lóbulo Frontal.</i>	<i>48</i>
3.1.5 <i>Tratamiento de la Epilepsia del Lóbulo Frontal</i>	<i>51</i>
3.2 NEUROPSICOLOGÍA EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL	53
3.2.1 <i>Neuropsicología en la Epilepsia del Lóbulo Frontal en Adultos</i>	<i>59</i>
3.2.2 <i>Neuropsicología en la Epilepsia del Lóbulo Frontal en Niños y Adolescentes.....</i>	<i>63</i>
4 RECAPITULACIÓN	67
TRATAMIENTO EMPÍRICO	73
5 ESTUDIO DE META-ANÁLISIS	75
5.1 OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO DE META-ANÁLISIS.....	77
5.2 MÉTODO DEL ESTUDIO DE META-ANÁLISIS.....	79

5.2.1	<i>Estrategia de búsqueda</i>	79
5.2.2	<i>Criterios de selección</i>	79
5.2.3	<i>Codificación de los estudios</i>	80
5.2.4	<i>Medidas resumen y cálculo del tamaño del efecto</i>	82
5.2.5	<i>Procedimiento del Meta-Análisis</i>	84
5.3	RESULTADOS DEL ESTUDIO DE META-ANÁLISIS.....	86
5.3.1	<i>Selección de estudios y características</i>	86
5.3.2	<i>Procedimiento del Meta-análisis</i>	90
5.3.3	<i>Síntesis de los resultados</i>	100
5.3.4	<i>Variables moderadoras</i>	100
5.3.5	<i>Riesgo de sesgo</i>	105
5.4	DISCUSIÓN DEL ESTUDIO DE META-ANÁLISIS.....	108
6	ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO	115
6.1	OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO.....	117
6.2	MÉTODO DEL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO.....	119
6.2.1	<i>Diseño</i>	119
6.2.2	<i>Participantes</i>	119
6.2.3	<i>Instrumentos</i>	126
6.2.4	<i>Procedimiento</i>	137
6.2.5	<i>Análisis de datos</i>	138
6.3	RESULTADOS DEL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO.....	140
6.4	DISCUSIÓN DEL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO.....	147
7	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES	153
7.1	DISCUSIÓN GENERAL.....	155
7.2	CONCLUSIONES GENERALES.....	158
7.3	CONCLUSIONS.....	160
8	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	163
9	ANEXOS	189
9.1	ANEXO 1. LISTADO DE TÉRMINOS DE BÚSQUEDA DEL META-ANÁLISIS.....	191
9.2	ANEXO 2. LIBRO DE CODIFICACIÓN.....	193
9.3	ANEXO 3. LISTADO DE PRUEBAS Y FACTORES.....	195

9.4	ANEXO 4. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS.....	199
9.5	ANEXO 5. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.....	203
9.6	ANEXO 6. SESIONES DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA	205
9.7	ANEXO 7. FACTORES COGNITIVOS, PRUEBAS Y VARIABLES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO	207

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Causas comunes de la epilepsia según edad de aparición (Epilepsy Foundation, 2016)</i>	30
Tabla 2. <i>Clasificación de las crisis epilépticas (adaptado de Berg et al., 2010).</i>	33
Tabla 3. <i>Clasificación de los síndromes epilépticos (adaptado de Berg et al., 2010)</i>	36
Tabla 4. <i>Anatomía del Lóbulo Frontal.</i>	40
Tabla 5. <i>Efectos cognitivos de los principales FAE (adaptado de Lee, 2010; Loring et al. 2007; Witt & Helmstaedter, 2011)</i>	58
Tabla 6. <i>Alteraciones cognitivas en la epilepsia según factores de riesgo (adaptado de Lee, 2010)</i>	59
Tabla 7. <i>Descripción de las habilidades cognitivas del estrato amplio del modelo CHC (adaptado de McGrew, 2009)</i>	82
Tabla 8. <i>Características de los estudios incluidos</i>	88
Tabla 9. <i>Resultados de los análisis de efectos aleatorios realizados con la variable moderadora de tipo de muestra en los estudios</i>	102
Tabla 10. <i>Resultados de la meta-regresión para la edad de inicio en cada factor</i>	103
Tabla 11. <i>Resultados de la meta-regresión para la duración de la epilepsia en cada factor*</i>	104
Tabla 12. <i>Resultados de la meta-regresión para la frecuencia de crisis en cada factor</i>	105
Tabla 13. <i>Características clínicas de la muestra infantil con ELF</i>	123
Tabla 14. <i>Características clínicas de la muestra adulta con ELF</i>	124
Tabla 15. <i>Características demográficas y clínicas de toda la muestra</i>	125
Tabla 16. <i>Pruebas empleadas y su correspondencia con los factores y dominios cognitivos</i>	129
Tabla 17. <i>Descripción de los factores del modelo CHC empleados en el Estudio Neuropsicológico</i>	139
Tabla 18. <i>Medias y desviaciones típicas de los grupos en cada factor</i>	140

Tabla 19. <i>Medias, desviaciones típicas y significación de las variables de Memoria a largo plazo</i>	141
Tabla 20. <i>Medias, desviaciones típicas y significación de las variables de Span y Memoria de trabajo</i>	142
Tabla 21. <i>Medias, desviaciones típicas y significación de las variables de Velocidad de Procesamiento Cognitivo</i>	143
Tabla 22. <i>Medias, desviaciones típicas y significación de las variables de Funciones Ejecutivas</i>	143
Tabla 23. <i>Correlaciones de Pearson entre los factores cognitivos y las variables clínicas de la epilepsia</i>	144
Tabla 24. <i>Coefficientes estandarizados de las función discriminante canónica</i>	145
Tabla 25. <i>Funciones de los centroides en los grupos</i>	145
Tabla 26. <i>Resultados de la clasificación de la función discriminante</i>	146
Tabla 27. <i>Términos de búsqueda para el meta-análisis</i>	191
Tabla 28. <i>Listado de pruebas y factores</i>	195
Tabla 29. <i>Protocolo de valoración neuropsicológica</i>	203
Tabla 30. <i>Sesiones de evaluación neuropsicológica</i>	205
Tabla 31. <i>Factores cognitivos, pruebas y variables empleadas en el Estudio Neuropsicológico</i>	207

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. <i>Modelo CHC de funcionamiento cognitivo (adaptado de Schneider y McGrew, 2012).</i>	22
Figura 2. <i>Visión lateral y medial del lóbulo frontal con las áreas de Brodmann.</i>	41
Figura 3. <i>Diagrama de flujo del proceso de elección de los estudios</i>	87
Figura 4. <i>Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a todos los estudios combinando los tamaños del efecto individuales.</i>	92
Figura 5. <i>Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden el Factor de Habilidad Cognitiva General combinando los tamaños del efecto individuales.</i>	93
Figura 6. <i>Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden el Factor de Conocimiento Comprensivo combinando los tamaños del efecto individuales.</i>	94
Figura 7. <i>Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden el Factor de Razonamiento Fluido combinando los tamaños del efecto individuales.</i>	95
Figura 8. <i>Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden el Factor de Memoria a Largo Plazo combinando los tamaños del efecto individuales.</i>	96
Figura 9. <i>Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden el Factor de Velocidad de Procesamiento Cognitivo combinando los tamaños del efecto individuales.</i> ...	97
Figura 10. <i>Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden el Factor de Span y Memoria de Trabajo combinando los tamaños del efecto individuales.</i>	98
Figura 11. <i>Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden Funciones Ejecutivas combinando los tamaños del efecto individuales.</i>	99
Figura 12. <i>Recta de regresión de la edad de inicio de la epilepsia en Habilidad Cognitiva General</i>	103

Figura 13. <i>Recta de regresión para la duración de la epilepsia en Memoria a largo plazo</i>	104
Figura 14. <i>Recta de regresión para la duración de la epilepsia en Velocidad de procesamiento cognitivo</i>	104
Figura 15. <i>Gráfico de embudo para el sesgo de publicación</i>	107
Figura 16. <i>Dibujos de la prueba de memoria del DCS</i>	129
Figura 17. <i>Pantalla del SSP del CANTAB</i>	132
Figura 18. <i>Fragmento de las láminas 1 y 2 del Test de Fluidez de Diseño del NEPSY</i>	134
Figura 19. <i>Pantalla del SOC durante la prueba</i>	136
Figura 20. <i>Pantalla del IED durante la prueba</i>	136
Figura 21. <i>Puntuaciones medias de cada subgrupo en cada factor cognitivo</i>	141
Figura 22. <i>Puntuaciones de los participantes por grupos en la función discriminante.</i>	145

ABSTRACT

ABSTRACT

The study of the human cognitive functioning has been a constant feature since the beginning of the Scientific Psychology. Several approaches have been developed, emphasising three perspectives: the psychometric perspective, the cognitive perspective and the neuropsychological perspective.

The goal in recent years has been to integrate different models. In this research, according to this recommendations, Cattell-Horn-Carroll (CHC) model is used (McGrew, 2005). This is a comprehensive model of cognitive, sensory and motor function that links psychometric, cognitive and neuropsychological theories of cognitive functioning. The CHC model of cognitive functioning combines Cattell's and Horn's theories of fluid and crystallized intelligence (Cattell, 1943; Horn, 1968) and Carroll's *Three-Stratum Model* (Carroll, 1993). It is a multifactorial hierarchical model, empirically grounded in a solid psychometric base (Schneider & McGrew, 2012). The CHC model includes widely different cognitive domains and is organized into three levels: general level, broad cognitive abilities and specific skills. Factor analysis studies show that the CHC model provides a parsimonious framework for the interpretation of cognitive functioning (McGrew, 2009) and it has been used as a conceptual framework and support for differential diagnosis and cognitive description in different pathologies such as Alzheimer's disease (Mazur-Mosiewicz et al., 2011), epilepsy (Loughman et al., 2014), paediatric oncology (Limond et al., 2015), autism (Abu-Hamour et al., 2012), learning disabilities (Osmon et al., 2006), acquired brain injury or attention deficit hyperactivity disorder (Abu-Hamour et al., 2012).

Epilepsy is one of the most common neurological diseases with 50 million people worldwide who suffer it (Organización Mundial de la Salud, 2001). It is defined as "a brain disorder that has an enduring predisposition to generate epileptic seizures with a neurobiological, psychological and social consequences" (p. 476, Fisher et al., 2014). The International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy define epileptic seizures as a "transient occurrence of signs/or symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity in the brain" (p. 471, Fisher et al., 2005). Incidence data indicate an average of 50.4 new cases per 100,000 inhabitants per year in adults (Ngugi et al., 2011) and between 27-70/100,000 inhabitants/year in children (Palencia, 2000). The point prevalence of active epilepsy in Spanish adults is 5.79/1,000 inhabitants (Serrano-Castro et al., 2006) and 5.72/1,000 inhabitants in children (Durá-Travé et al., 2007).

Frontal Lobe Epilepsy (FLE) is a focal epilepsy in which the epileptic focus is located in the frontal lobe. Frontal seizures are less frequent than those in the temporal lobes, with a frequency between 15% and 20% within all focal epilepsies (Álvarez-Carriles, 2007). Functional and structural heterogeneity of the frontal lobes causes that the diagnosis of FLE to be a complex issue. Its tendency to spread to other brain areas, the variability of the behavioural and neuroimaging manifestations and inconclusive electroencephalogram sometimes confuse the diagnosis to other focal epilepsies or even to non-epileptic seizures (Chauvel, 1997). However, frontal seizures share some common characteristics like the absence of aura, a fast start tending to spread widely bilaterally, short term seizures, high incidence during sleep and they are

often grouped in clusters (Lee et al., 2008; Shulman, 2000). FLE is normally due to a structural/metabolic cause like traumatic brain injuries, tumours, vascular malformations or dysplasia.

FLE is associated with cognitive problems, especially in areas related to frontal lobe functioning as executive functions, attention and motor skills, but with impact on memory and psychosocial adaptation (Patrikelis et al., 2009). Deficits are similar in both adults and children with FLE, although no studies, longitudinal or transverse, comparing the same research in adult and paediatric performance have been made.

Therefore, this paper investigates the cognitive functioning in FLE in adult and child population through two methodologies that allows a full view of the issue: an empirical study with a sample of adults and children and a systematic review with meta-analysis about cognition in FLE in these two populations. Data are presented using the CHC cognitive factors. A random effect meta-analysis was made using *Cohen's d* and the confidence interval for each cognitive factor was calculated. 40 subjects participated in the empirical study: 20 adults and 20 children, 20 FLE subjects and 20 healthy controls. A neuropsychological protocol was designed in order to assess the different cognitive factors.

The results in the meta-analysis show a general pattern of cognitive dysfunction in FLE, especially in functions related to the frontal lobe, with an influence of the duration and the age of onset of epilepsy, as well as the age of the sample used. In addition, researches in this type of epilepsy are heterogeneous, with too many different sampling and methodological

characteristics, which no standard format reporting clinical sample characterization, making it difficult to study FLE in depth.

The results in the neuropsychological study indicate that people with FLE are at higher risk of neuropsychological disorders. FLE is related to a pattern of cognitive dysfunction that affects mainly to complex attention, sustained attention, cognitive inhibition, verbal memory and spatial working memory and long term memory, both verbal and figurative. These changes affect both children and adults. In addition, the CHC model stands as a valid and reliable option for studying the cognition in epilepsy, with explanatory and discriminant capacity among participants with FLE and healthy controls and allows a consistent and concise interpretation of the neuropsychological profile in epilepsy.

General conclusions are included at the end of this manuscript, combining both studies and giving a general explanation and interpretation of the impact of this research.

TRATAMIENTO

TEÓRICO

1 EL ESTUDIO DEL FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

El estudio válido y fiable de la cognición humana constituye el inicio de la Psicología Científica a finales del siglo XIX, con los trabajos de Fechner y Wundt. Desde entonces, la investigación sobre los procesos cognitivos normales y patológicos del ser humano, cómo se producen y cómo se desarrollan, ha sido uno de los motores de avance de la Psicología. A partir de ese momento, han surgido diversos modelos que tratan de explicar la cognición, entendida en muchos casos como un constructo que se engloba dentro del término *inteligencia*, definida ésta como un concepto unitario o un conjunto de aptitudes.

En este capítulo hablaremos de los principales modelos que tratan de explicar los procesos cognitivos: los modelos psicométricos factoriales (jerárquicos y no jerárquicos), los cognitivos y los neuropsicológicos, para finalizar con el modelo que emplearemos en este trabajo y que aúna el enfoque psicométrico y neuropsicológico, esto es, el Modelo Cattell-Horn-Carrol de funcionamiento cognitivo.

1.1 PERSPECTIVA PSICOMÉTRICA

Modelos factoriales jerárquicos

Los modelos factoriales jerárquicos son aquéllos en los que las dimensiones cognitivas menos generales se encuentran en la parte inferior de la estructura y las más generales en la parte superior, que, además, suelen ser menos numerosas (Colom, 1998).

Charles E. Spearman (1863-1945), influenciado por los trabajos de Galton (Santamaría, 2001), desarrolla la primera teoría factorial de la inteligencia: la

teoría bifactorial. Este modelo establece que todas las medidas de inteligencia tienen un componente general, “g”, y diversos componentes específicos independientes entre ellos, “s”. Cualquier operación cognitiva requeriría de ese componente general y la aportación del componente “s” según las exigencias de la tarea (Andrés-Pueyo, 1997). De la teoría de Spearman deriva el sistema jerárquico de niveles mentales de Cyril Burt que une el factor “g” con los estudios sobre el cerebro de Sherrington (Colom, 1998). Burt establece cinco niveles jerárquicos: en el nivel 1 están las aptitudes más simples relacionadas con la sensación y lo motor; en el nivel 2, incluyendo a las anteriores, se sitúan los procesos perceptivos y de coordinación de movimientos; el nivel 3 se compone de las aptitudes de asociación de memoria y de formación de hábitos; en el nivel 4, recogiendo a las anteriores, están las aptitudes de relación y, por último, éstas se engloban dentro del nivel más alto de complejidad, el nivel 5, que coincide con el factor “g” de Spearman (de Juan-Espinosa, 1997).

Más adelante, Vernon (1950, 1969, citado por Colom, 1998) desarrolla un sistema jerárquico de la inteligencia, con una serie de factores específicos; unos factores de grupo menores como la aptitud espacial, verbal o numérica; dos factores de grupo principal, que agrupan los anteriores (verbal-educativo y práctico-mecánico), y un factor general en la parte elevada de la jerarquía. Además, plantea la existencia de una *inteligencia A* heredada, una *inteligencia B* fenotípica y una *inteligencia C* que es la medida por las pruebas psicológicas.

Estos modelos jerárquicos puros son superados por otros que plantean la existencia de más de un factor cognitivo general pues el factor “g” no influiría en todas las aptitudes cognitivas de niveles inferiores (de Juan-Espinosa, 1997).

Este es el caso del *modelo Gf-Gc* de Cattell (1943), que establece dos factores principales de inteligencia. Por un lado, la *inteligencia fluida (Gf)*, una habilidad básica de razonamiento y, por otro, la *inteligencia cristalizada (Gc)*, que implica el manejo del lenguaje, el conocimiento y la aritmética. De estos factores de segundo orden surgen una serie de aptitudes primarias de primer orden, más básicas y específicas, como la capacidad espacial, verbal, de razonamiento, numérica, de fluidez verbal y mecánica. A su vez, dos factores de tercer orden influyen sobre todas las capacidades cognitivas: la inteligencia fluida histórica (Gf-h) y la experiencia familiar y escolar (Se) (Cattell, 1943).

En una evolución de este modelo, John Horn (Horn, 1968) reformula la propuesta de Cattell, añadiendo nuevos factores de segundo orden a los dos existentes. De esta manera, las aptitudes generales serían la inteligencia fluida, la inteligencia cristalizada, la visualización general, la aptitud general auditiva, la detección auditiva general, la detección visual general, la recuperación a corto plazo, la recuperación a largo plazo, la rapidez de pensamiento y el tiempo de reacción. Por tanto, descarta la existencia de un factor cognitivo general que aglutine a estas 10 capacidades, pero establece que comparten determinantes ambientales y genéticos (de Juan-Espinosa, 1997).

En un intento de sintetizar los diferentes modelos factoriales jerárquicos, Carroll (1993) desarrolla el modelo de los Tres Estratos. En este modelo, las aptitudes cognitivas se organizan en tres estratos de generalidad creciente: en el primero se sitúan las aptitudes primarias, en el segundo estrato están las aptitudes de generalidad amplia y en el tercero la capacidad general de inteligencia. En el segundo estrato se sitúan cinco factores de segundo orden

similares a los de Cattell-Horn: inteligencia fluida, inteligencia cristalizada, capacidad de visualización, capacidad general de velocidad cognitiva, capacidad general de memoria, capacidad general de recuerdo, rapidez de procesamiento de decisión y capacidad general de percepción auditiva (Carroll, 1993).

Modelos factoriales no jerárquicos

Los modelos factoriales no jerárquicos establecen que ninguna dimensión cognitiva es superior a otra (Colom, 1998). Destacan tres teorías principales: las *Aptitudes Mentales Primarias* de Thurstone, la *Estructura del Intelecto* de Guilford y las *Inteligencias Múltiples* de Gardner.

Thurstone (1938, 1941, citado por Andrés-Pueyo, 1997) propone un modelo multifactorial en el que las aptitudes primarias son 13 factores de los que él identificó siete (factor espacial, numérico, velocidad perceptiva, fluidez verbal, memoria, inducción y comprensión verbal) y son independientes entre sí. Sin embargo, pese a que Thurstone rechazaba la teoría de Spearman, acabó aceptando la covariación entre las aptitudes primarias y que constituirían los desarrollos posteriores de la teoría de Cattell (Andrés-Pueyo, 1997).

El modelo de Guilford (1967, citado por de Juan-Espinosa, 1997) establece que la inteligencia está constituida por 120 aptitudes independientes y que cada una es una expresión de tres categorías que se cruzan: operaciones, contenidos y productos. Así, cada aptitud es la expresión de una de las cinco operaciones mentales (cognición, memoria, producción convergente, producción divergente o evaluación), con uno de los cuatro contenidos (figurativo, simbólico, semántico o conductual) y producen un producto

(unidades, clases, relaciones, sistemas, transformaciones o implicaciones). Al igual que el modelo de Spearman, la supuesta independencia de estas aptitudes ha quedado en entredicho, ya que hay correlaciones entre ellas (de Juan-Espinosa, 1997).

Por último, Howard Gardner (1995) desarrolla su teoría de las Inteligencias Múltiples, tratando de ir más allá de los modelos que se basaban en el rendimiento en pruebas de inteligencia y estableciendo que toda persona, con la correcta estimulación, puede desarrollar todo su potencial en alguna de esas inteligencias (Gardner, 1995). Las siete inteligencias iniciales fueron ampliadas a nueve: lingüística, musical, lógico-matemática, espacial, kinestésico-corporal, intrapersonal, interpersonal, naturalista y existencial (Gardner, 1999).

1.2 PERSPECTIVA COGNITIVA

La Psicología Cognitiva busca entender cómo funciona la cognición no sólo desde su estructura, como en las teorías factoriales, sino en cómo es la dinámica de esa estructura y cómo se procesa la información. En ese proceso habría tres elementos cognitivos diferenciadores: las funciones cognitivas básicas, la selección de estrategias cognitivas y los recursos cognitivos (Colom, 1998). Por ello, se distinguen unos modelos de procesamiento de la información que hacen referencia a los contenidos o modelos de conocimiento y otros que se refieren a esos procesos y operaciones cognitivas (Andrés-Pueyo, 1997).

Desde esta perspectiva, la teoría de Marr (1975, 1979, citado por Cosmides & Tooby, 1996) constituye uno de los sistemas explicativos generales del

funcionamiento cognitivo más importantes. Así, cualquier sistema que procese información se ajusta a este modelo de tres niveles: (1) *nivel computacional*, qué hace el sistema y por qué; (2) *nivel algorítmico y representacional*, cómo hace el sistema lo que hace y qué representaciones usa y procesa, y (3) *nivel físico*, cómo se puede realizar físicamente la representación y el algoritmo anterior. No obstante, aunque el autor plantea de un modelo extrapolable a cualquier sistema, el desarrollo del mismo se ha limitado al sistema visual (Cosmides & Tooby, 1996).

Desde la Psicología Cognitiva se han desarrollado tres enfoques: el de la velocidad mental, el de los correlatos cognitivos y el de los componentes cognitivos (Andrés-Pueyo, 1997). La primera teoría determina que los problemas más complejos llevan a un incremento menor de la latencia de respuestas en las personas con alto funcionamiento cognitivo. La segunda considera que un funcionamiento cognitivo óptimo se fundamenta en el uso eficaz de operaciones cognitivas como la memoria de trabajo o la codificación. La tercera, representada por Sternberg, explica la inteligencia y el funcionamiento cognitivo como una mezcla de velocidad, intuición e inteligencia (Sternberg, 1997).

1.3 PERSPECTIVA NEUROPSICOLÓGICA

Aunando funcionamiento cognitivo y cerebral existen diversos modelos, aunque en la mayoría de los casos son postulados sobre el funcionamiento específico de ciertos dominios cognitivos y no en conjunto. El primero de estos modelos neuropsicológicos modernos es el de Alexander Luria (1976) que propone una organización jerárquica, serial y unidireccional en tres unidades

funcionales cerebrales. La primera unidad la componen las estructuras reticulares responsables del proceso de alerta; la segunda unidad sensorial está localizada en los lóbulos temporales, parietales y occipitales responsables de la audición, sensación y visión, respectivamente y, la tercera, la unidad motora en el lóbulo frontal que se encarga del control de las funciones cognitivas y la acción motora. A su vez, éstas dos últimas unidades se subdividen en zonas primarias, secundarias y terciarias, según su especificidad funcional y grado de lateralización (Luria, 1976).

Retomando las tesis conexionistas de finales del siglo XIX, Norman Geschwind (1965) propone un modelo de funcionamiento cognitivo basado exclusivamente en las conexiones neuronales entre distintas áreas del cerebro. Para este autor, los síndromes que afectan a las funciones superiores se entienden como síndromes de desconexión de distintas áreas (Geschwind, 1965). Sin embargo, se trata de un modelo con diversas lagunas teóricas y empíricas y que, con el advenimiento de las técnicas de neuroimagen, se ha visto superado por modelos neuroanatómicos que combinan la visión conexionista y la localizacionista (Catani & Ffytche, 2005; Kolb & Wishaw, 2003).

No obstante, los modelos de Luria y Geschwind han sido actualizados, desde una perspectiva más flexible, con relaciones multidireccionales, a través del modelo jerárquico distribuido de Felleman y van Essen (1991). Este modelo propone que las áreas corticales se organizan de manera que cada una ocupa una posición específica en relación a las otras, pero más de un área puede ocupar un nivel jerárquico. En este caso, las conexiones son multidireccionales,

a diferencia de la organización serial de Luria (Felleman & Van Essen, 1991). No obstante, este modelo se ha puesto a prueba en sistemas sensoriales principalmente y no en tareas que requieran un procesamiento cognitivo de alto nivel (Kolb & Whishaw, 2003).

Desde una visión más actual, se desarrolla el modelo PASS, que propone que la cognición se organiza en cuatro componentes: Planificación, Atención, Simultaneidad y Procesamiento Sucesivo y que cada uno tiene sus correspondencias con las unidades de Luria (Das, Kar, & Parrilla, 1996).

El énfasis de la Neuropsicología tradicional en el sustrato neural ha provocado el desarrollo de modelos más anatómicos que funcionales y que tienen, sin embargo, diversos problemas asociados (Humphreys & Price, 2001): la disociación entre las funciones alteradas y el área afectada, la interacción funcional de diversos procesos cognitivos, el nivel de análisis cognitivo (*síndrome frente a casos únicos*), las estrategias compensatorias y el hecho de distinguir entre las lesiones que afectan un proceso cognitivo particular y las lesiones que desconectan un proceso de otras partes del sistema cognitivo, dejando intactos los procesos básicos.

Por las razones expuestas, el objetivo en los últimos años ha sido integrar modelos de funcionamiento cognitivo con datos neurológicos y de neuroimagen. En este sentido, se recomienda el empleo de datos cuantitativos de meta-análisis en estudios de neuroimagen; el empleo de datos anatómicos basados en coordenadas estereotáxicas; el uso de un vocabulario normalizados sobre los componentes elementales de las tareas cognitivas y conductuales; el planteamiento de hipótesis funcionales sobre las áreas del cerebro que son

consistentes con microconexiones subyacentes; la conciencia de que no todas las áreas del cerebro identificadas en la neuroimagen o la exploración neurológica están necesariamente involucrados directamente en las tareas cognitivas o conductuales; y el empleo de enfoques sistemáticos con este tipo de estudios.

1.4 EL MODELO CATTELL-HORN-CARROL DE FUNCIONAMIENTO COGNITIVO

El modelo Cattell-Horn-Carroll (CHC) de funcionamiento cognitivo aúna las teorías sobre inteligencia fluida y cristalizada de Cattell y Horn (Cattell, 1943; Horn, 1968) y el modelo de tres estratos de Carroll (Carroll, 1993). Se trata de un modelo jerárquico multifactorial, fundamentado empíricamente en una base psicométrica sólida (Schneider & McGrew, 2012). Este modelo se fundamenta en que la capacidad cognitiva general se define por la “interrelación de las puntuaciones en los tests de capacidad mental” (McGrew, 2005). El modelo CHC incluye de manera amplia diferentes dominios cognitivos y se organiza en tres niveles: nivel general, capacidades cognitivas amplias y capacidades específicas. Constituye un modelo comprehensivo del funcionamiento cognitivo, sensorial y motor y es un enlace entre las teorías psicométricas, cognitivas y neuropsicológicas de funcionamiento cognitivo.

El nivel general corresponde al factor de inteligencia general o capacidad cognitiva general (G) que está por encima del resto de capacidades cognitivas. En un segundo nivel se incluyen 16 capacidades cognitivas amplias, agrupadas en tres dominios: aprendizaje adquirido, capacidades generales y dominio sensorio-motor. Las capacidades cognitivas amplias incluyen más de 70

capacidades específicas. En la figura 1 se incluye un resumen adaptado del modelo CHC, con todas las capacidades cognitivas amplias y una selección de las específicas (Schneider & McGrew, 2012).

En el dominio de *capacidades generales* hay tres factores. En primer lugar, está el razonamiento fluido (Gf), que consiste en el uso deliberado y controlado de operaciones mentales para resolver problemas novedosos que no se pueden hacer de forma automática. En segundo lugar, está la *memoria a corto plazo* (Gsm), que es la capacidad de almacenar, mantener y manipular información de manera inmediata. En tercer lugar, está la *memoria a largo plazo* (Glr), que es la capacidad de almacenar, consolidar y recuperar información en períodos largos de tiempo.

Dentro del dominio de *aprendizaje adquirido* se encuentran cuatro capacidades cognitivas: *conocimiento cuantitativo*, *lectura y escritura*, *conocimiento de comprensión* (inteligencia cristalizada) y *conocimiento específico de dominio*. El *conocimiento de comprensión* (Gc) recoge el conocimiento profundo y amplio y las habilidades que se valoran en una cultura. El *conocimiento específico de dominio* (Gkn) es el conocimiento amplio, profundo y experto de un área especializada. La *lectura y escritura* (Grw) incluye el aprendizaje y las habilidades de lenguaje escrito (léído o escrito). El *conocimiento cuantitativo* (Gq) es un conocimiento amplio relacionado con las matemáticas.

El dominio de *velocidad general* lo conforman la *velocidad de procesamiento* (Gs), la velocidad de reacción y decisión (Gt) y la velocidad psicomotora (Gps). La *velocidad de procesamiento* es la capacidad de realizar

tareas cognitivas simples repetitivas de manera rápida y fluida. La *velocidad de reacción y decisión* es la velocidad para tomar decisiones o juicios simples cuando se presentan ítems de uno en uno. La *velocidad psicomotora* es la velocidad y fluidez para resolver una tarea en la cual el cuerpo tiene que realizar movimientos físicos.

Por último, en el dominio sensorio-motor se incluyen cuatro capacidades sensoriales y dos motoras. Dentro de las motoras está la *capacidad kinestésica* (*Gk*), que es la capacidad para detectar y procesar información propioceptiva, y las *capacidad psicomotora* (*Gp*), que es la capacidad para realizar movimientos motores del cuerpo con precisión, coordinación o fuerza. Por su parte, en las capacidades sensoriales se encuentran el *procesamiento auditivo* (*Ga*), la habilidad para detectar y procesar información no verbal sonora; la *capacidad olfatoria* (*Go*), la habilidad para detectar y procesar información olorosa; la *capacidad táctil* (*Gh*), la habilidad para detectar y procesar información háptica, y el *procesamiento visual* (*Gv*), la capacidad para generar, almacenar, recuperar y transformar imágenes y sensaciones visuales.

Los estudios de análisis factorial evidencian que el modelo CHC ofrece una estructura parsimoniosa para la interpretación del funcionamiento cognitivo (McGrew, 2009). Así, las variables de los diferentes tests cognitivos se adecúan con los diferentes constructos del modelo CHC de manera fiable (Hoelzle, 2008; Reynolds, Keith, Flanagan, & Alfonso, 2013). Por ejemplo, en los tests de Wechsler, el subtest de Información y Vocabulario se relacionan el factor Gc, Matrices con Gf, Span de Dígitos con Gsm o Diseño de bloques con Gv (Flanagan & McGrew, 1997).

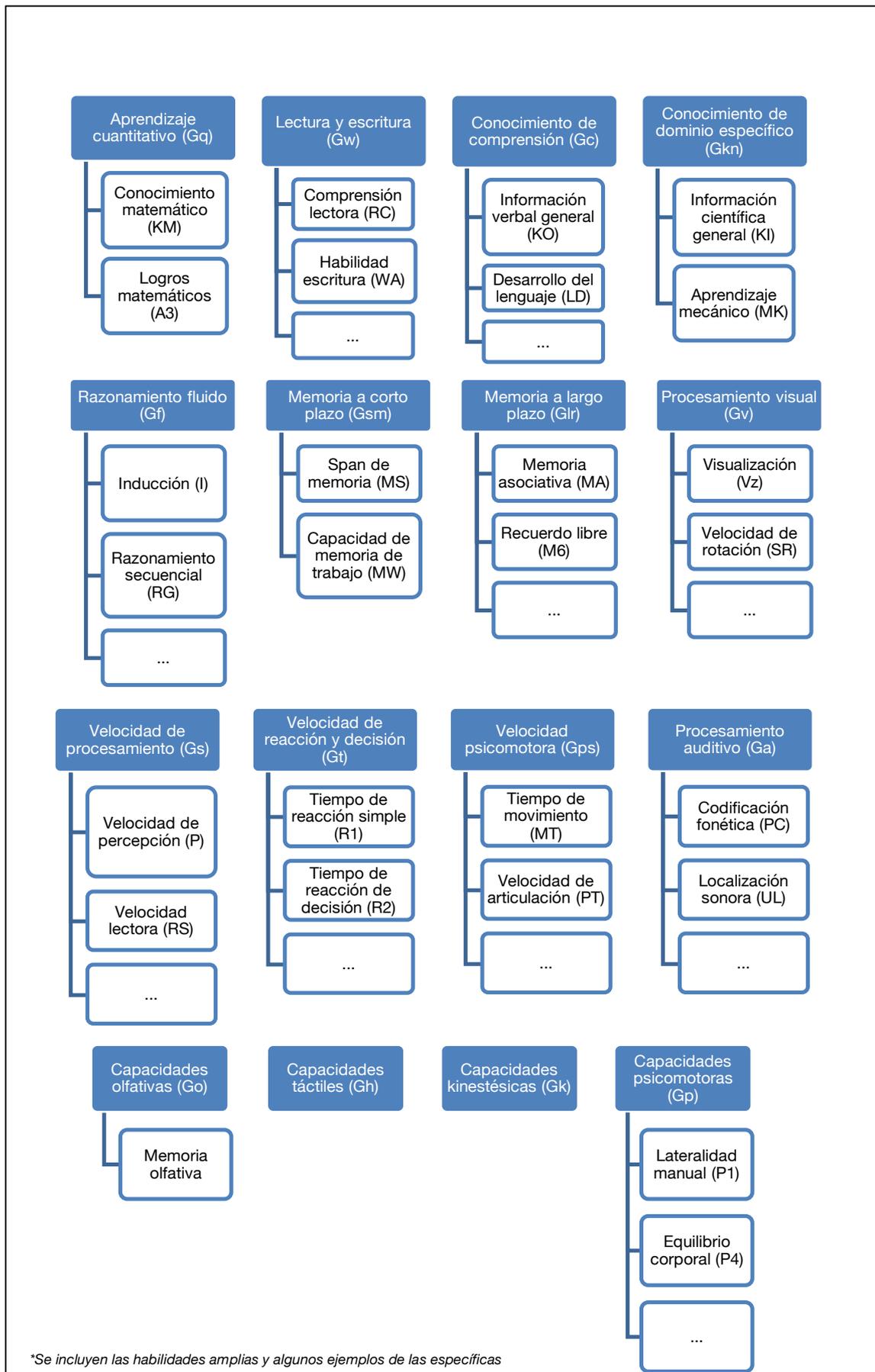


Figura 1. Modelo CHC de funcionamiento cognitivo (adaptado de Schneider y McGrew, 2012).

En este sentido, la aproximación teórico-práctica del modelo CHC se ha empleado como marco conceptual y de apoyo para el diagnóstico diferencial y descripción cognitiva en diferentes patologías como el alzheimer (Mazur-Mosiewicz, Trammell, Noggle, & Dean, 2011), la epilepsia (Loughman, Bowden, & D'Souza, 2014), en oncología pediátrica (Limond et al., 2015), en autismo (Abu-Hamour, Hmouz, Mattar, & Muhaidat, 2012), en dificultades del aprendizaje (Abu-Hamour et al., 2012; Osmon, Smerz, Braun, & Plambeck, 2006), en daño cerebral adquirido o en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Abu-Hamour et al., 2012), así como en psicología educativa como predictor del rendimiento escolar (Woodcock, 2002). Es, además, la teoría que está en la base del “Sistema Dean-Woodcock de Evaluación Neuropsicológica” que valora funcionamiento sensorial, motor, emocional, cognición y rendimiento académico (Dean & Woodcock, 2003).

El empleo de este modelo para la interpretación de las evaluaciones neuropsicológica implica una aproximación funcional a las disfunciones cognitivas, ya que es frecuente que una única puntuación en un test no refleje alteraciones cognitivas. A su vez, varias pruebas pueden implicar a diversos dominios cognitivos o se emplean varias pruebas con resultados divergentes, pero que evalúan la misma función. Por esa razón, las valoraciones cognitivas que quieran diferenciar sus diagnósticos deben estar fundamentadas en teorías y modelos que abarquen diferentes dominios cognitivos. De esta manera, la teoría CHC constituye un marco explicativo del funcionamiento cognitivo normal y patológico que permite analizar diferentes dominios cognitivos de manera parsimoniosa y válida.

2 CONCEPTUALIZACIÓN DE LA EPILEPSIA

En el capítulo anterior se han presentado diversas conceptualizaciones sobre el funcionamiento cognitivo normal. En este capítulo se expondrá qué es la epilepsia y sus principales características.

2.1 DEFINICIÓN DE LA EPILEPSIA

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes con 50 millones de personas en el mundo que la padecen (Organización Mundial de la Salud, OMS, 2001). Representa una variedad de trastornos del cerebro que tienen en común el incremento anormal de la tendencia para sufrir crisis epilépticas. Por ello, algunos autores hablan de “epilepsias”, manifestando, de este modo, que no puede considerarse como una entidad fisiopatológica homogénea.

La epilepsia se define como “un trastorno del cerebro que tiene una predisposición duradera para generar crisis epilépticas con unas consecuencias neurobiológicas, psicológicas y sociales” (pág. 476, Fisher et al., 2014). La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Oficina Internacional para la Epilepsia definen las crisis epilépticas como una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro que produce la presencia de síntomas y/o signos de forma transitoria (Fisher et al., 2005). En general, es una descarga de neuronas de manera intermitente y autolimitada (Urrestarazu, Gómez, & Viteri, 2012).

En una definición más actual y clínica se entiende como una enfermedad que debe tener al menos dos crisis epilépticas en menos de 24 horas, una crisis

epiléptica con un riesgo de recurrencia en los siguientes dos años o con el diagnóstico de un síndrome epiléptico (Fisher et al., 2014).

En su 68ª asamblea mundial, la Organización Mundial de la Salud (2015) concluye que, debido a su alta frecuencia y al hecho de que afectan a todas las edades, la epilepsia tiene un impacto biopsicosocial no sólo para los pacientes y sus familias, sino también económico para los países, estableciendo un gasto sólo en Europa de 20.000 millones de euros por año. Por esta razón, la OMS instó al incremento de la inversión en investigación esta enfermedad, especialmente en la evaluación, diagnóstico, prevención, tratamiento y rehabilitación, así como la mejora en el cuidado clínico de estos pacientes.

La propia Organización Mundial de la Salud (2006) señala tres factores de riesgo para el desarrollo de epilepsia. En primer lugar, la *predisposición*. Cualquier cerebro en funcionamiento puede tener crisis epilépticas, aunque son las diferencias individuales atribuidas a la genética o daños perinatales los que modulan ese umbral predisponente a padecerlas. En segundo lugar, está la propia *disfunción epileptógena* cuando es atribuible a causas orgánicas como displasias, infecciones, traumatismos, ictus, etc. El tercer factor de riesgo es la *condición precipitante* de la epilepsia, como pueden ser las crisis febriles, el alcohol, la privación de sueño, las drogas estimulantes, el estrés o ciertos estímulos sensoriales, causantes de las crisis reflejas.

El pronóstico en la epilepsia se relaciona con la probabilidad de estar libre de crisis. En general, éste es bueno (Kochen & Melcon, 2005). Comprende la predicción de la recurrencia tras una única crisis epiléptica, la posibilidad de remisión tras el diagnóstico y el riesgo de muerte prematura (MacDonald, 2001).

Los factores pronósticos son la etiología de la epilepsia, las alteraciones electroencefalográficas, el tipo de crisis y el número de crisis previas a la instauración del tratamiento, así como un bajo efecto temprano de los fármacos antiepilépticos (Beghi, Giussani, & Sander, 2015). Las epilepsias de origen estructural/metabólico, con un electroencefalograma anormal, con crisis focales o crisis durante el sueño, con historia familiar de epilepsia, retraso mental o con un alto número de crisis sin tratamiento, tienen un pronóstico negativo, con una baja probabilidad de remisión (Beghi et al., 2015; MacDonald, 2001). En general, se establecen cuatro tipos de pronósticos (Bell & Sander, 2001):

- *Excelente*: alrededor del 20-30% de los pacientes, con pocas crisis y remisión espontánea. Suele incluir las denominadas convulsiones benignas idiopáticas neonatales o familiares, la epilepsia benigna parcial o la epilepsia mioclónica benigna.
- *Buena*: comprende al 30-40% de los diagnósticos de epilepsia. En estos casos, las crisis se controlan con los fármacos antiepilépticos y, al remitir, no suele haber recaída. Entrarían este grupo epilepsias como la de ausencia infantil, la epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas al despertar o con crisis tónico-clónicas generalizadas no específicas sin signos neurológicos.
- *Dependiente de los fármacos*: ocurre en el 10%-20% de los casos en los que los fármacos disminuyen o eliminan las crisis, pero si se suprime la ingesta de éstos reaparecen. El caso de la epilepsia mioclónica juvenil es paradigmática de este grupo, así como la mayoría de las epilepsias focales.

- *Malo*: un 20% de las personas con epilepsia se encuentran en este grupo, en el que los fármacos antiepilépticos funcionan como paliativos más que como supresores de las crisis. Ocurre, por ejemplo, en la esclerosis tuberosa, en la epilepsia mioclónica progresiva, en el síndrome de West o en el síndrome Lennox-Gastaut.

Mientras que en la mayoría de los casos se desconoce la etiología de las crisis o se atribuye a causas genéticas, un 30% de las epilepsias se relacionan con enfermedades identificables o alteraciones cerebrales como ictus, malformaciones, traumatismos, infecciones, neoplasias, degeneración o trastornos del neurodesarrollo (Lee, 2010). Esta etiología varía a lo largo del ciclo vital, siendo más frecuente en la infancia el daño cerebral al nacimiento o alteraciones genéticas metabólicas, mientras que en los ancianos son más frecuentes los trastornos neurodegenerativos o alteraciones vasculares. En la tabla 1 se recogen las causas más comunes de la epilepsia según grupos de edad tal y como plantea la Fundación de Epilepsia Americana (Epilepsy Foundation, 2016).

Tabla 1. *Causas comunes de la epilepsia según edad de aparición (Epilepsy Foundation, 2016)*

Grupo de edad	Causa
Recién nacidos	Malformaciones cerebrales Hipoxia/Anoxia perinatal Bajos niveles de azúcar en la sangre u otros trastornos electrolíticos Errores innatos del metabolismo Hemorragia intracraneal Consumo de drogas materna
Lactantes y niños	Fiebre (convulsiones febriles) Infecciones Tumor cerebral
Niños y adultos	Enfermedades congénitas Factores genéticos Enfermedad cerebral progresiva
Ancianos	Traumatismo craneoencefálico Ictus Traumatismo craneoencefálico Enfermedad de Alzheimer

El Libro Blanco de la Epilepsia en España (Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología, 2012) informa de que la epilepsia es una de las causas más comunes de consulta en los servicios de neurología y que suele ser una de las enfermedades que más afectan a la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. Se estima que el 60% de los pacientes tienen entre una crisis al mes y una al año, el 25% entre una crisis a la semana y una al mes y sólo el 15% tiene más de una crisis a la semana (Forcadas, Zarranz, Garamendi, Prats-Viñas, & Valle, 2008).

Los datos de incidencia indican una media de 50,4 casos nuevos por cada 100.000 habitantes al año en adultos (Ngugi et al., 2011). En población infantil varía entre 27-70/100.000 habitantes/año (Palencia, 2000). Esta incidencia es mayor en niños hasta 10 años y en ancianos a partir de los 65, y ligeramente mayor en hombres que en mujeres, siendo éstas más propensas a sufrir crisis generalizadas (Kotsopoulos, Van Merode, Kessels, De Krom, & Knottnerus, 2002; Vagnerova, Koerner, & Hurn, 2008). Según el tipo de crisis epilépticas, las crisis focales tienen una mayor incidencia que las generalizadas, en un 55,1% frente a 45,4% (Kotsopoulos et al., 2002).

La prevalencia puntual de epilepsia activa en adultos españoles es de 5,79/1.000 habitantes y la prevalencia a lo largo de la vida es de 14,87 casos por cada 1.000 habitantes (Serrano-Castro, Arjona, Rubí-Callejón, Alonso-Verdegay, & Huete-Hurtado, 2006). En población infantil la prevalencia puntual es de 5,72/1.000 habitantes (Durá-Travé, Yoldi-Petri, & Gallinas-Victoriano, 2007). La prevalencia es mayor en hombres que en mujeres y en adolescentes y adultos jóvenes (Banerjee, Filippi, & Hauser, 2009). Además, son más

frecuentes las crisis generalizadas que las focales y las epilepsias de origen idiopático-genético que las estructural/metabólico (Banerjee et al., 2009; Hauser, Annegers, & Kurland, 1993).

Por lo tanto, de acuerdo a las últimas cifras de población del Instituto Nacional de Estadística (INE, 2016) se podría estimar la cifra de adultos con epilepsia en 220.498 con epilepsia y de 47.707 niños con esta patología en España. En población canaria, según datos del Instituto Canario de Estadística del año 2015, habría 2.300 menores de 19 años y 9.823 personas con epilepsia a partir de 20 años (ISTAC, 2016).

En cuanto a la mortalidad asociada a la epilepsia, el riesgo es bajo, aunque los datos que reflejan esta enfermedad como causa primaria de fallecimiento no son consistentes (Medina-Malo & Uscátegui-Daccarett, 2004). En los dos primeros años tras el diagnóstico, la tasa de mortalidad es de 6,8 por 1.000 personas al año, bajando a 3,1‰ a partir del segundo año (Shackleton, Westendorp, Trenite, & Vandenbroucke, 1999). Estos autores señalan además que la morbimortalidad es mayor en jóvenes y aumenta cuando es la epilepsia la que provoca traumatismos, ahogamientos, neumonías o suicidios.

Los fármacos antiepilépticos (FAE) son la primera opción terapéutica tras el diagnóstico de epilepsia, estimándose que la mitad de los pacientes controlarán sus crisis con monoterapia y dosis bajas del fármaco (Toledano-Delgado & García-Morales, 2012). En el caso de las epilepsias que son refractarias al tratamiento farmacológico, se puede optar por otras terapias, como la quirúrgica, la implantación del estimulador del nervio vago o la dieta cetogénica.

2.2 CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS Y DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS

2.2.1 TIPOS DE CRISIS EPILÉPTICAS

La ILAE clasifica las crisis epilépticas en tres tipos: generalizadas, focales y desconocidas (Berg et al., 2010). Esta clasificación elimina los términos “parciales”, “parciales simples”, “parciales complejas” y “secundariamente generalizadas” empleados en la clasificación anterior y que se encuentran en gran parte de la literatura (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981). En la tabla 2 se recoge un resumen de la nueva clasificación propuesta.

Tabla 2. Clasificación de las crisis epilépticas (adaptado de Berg et al., 2010).

Tipos de crisis epilépticas
Crisis generalizadas
Ausencias
Mioclónicas
Clónicas
Tónicas
Atónicas
Tónico-clónicas
Crisis focales
Crisis desconocidas
Espasmos epilépticos

Las *crisis focales* (antes denominadas parciales) son las que se originan y limitan a conexiones neuronales dentro de un hemisferio. La persona puede presentar alteración de la conciencia, cognitivas, motoras o sensoriales. Además, el término “secundariamente generalizadas” se reemplaza por *evolución bilateral* en aquellos casos en

los que la crisis progresan al otro hemisferio con componentes clónicos, tónicos o tónico-clónicos.

Las *crisis generalizadas* se originan en un grupo reducido de neuronas de redes neuronales bilaterales y rápidamente se propagan a estructuras corticales y/o subcorticales, aunque no a toda la corteza por igual. Pueden ser de ausencias, mioclónicas, clónicas, tónicas, atónicas o tónico-clónicas. Las *crisis de ausencia* consisten en un cese repentino de la actividad sin respuesta y con alteración de la conciencia. Las *crisis mioclónicas* se caracterizan por sacudidas musculares bruscas y breves que afectan a una o más extremidades, a un músculo o a un grupo de músculos. Las *crisis clónicas* provocan contracciones musculares repetitivas, mientras que las *crisis tónicas* son contracciones musculares violentas y rígidas. Las *crisis atónicas* suponen una disminución repentina del tono muscular con caída brusca al suelo. Las *crisis tónico-clónicas* tienen una fase tónica, otra clónica y una final post-crítica.

Los *espasmos epilépticos* se incluyen en la categoría de *crisis desconocidas*, dado que tienen un origen focal o generalizado difícil de identificar.

2.2.2 CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS

La clasificación de las epilepsias sufrió un cambio importante tras la revisión de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE entre 2005 y 2009 (Berg et al., 2010). Esta clasificación tiene dos dimensiones, una sobre la causa de la epilepsia (genética, estructural/metabólica o desconocida) y otra sobre la especificidad

sindrómica (síndromes electroclínicos, constelaciones distintivas, atribuidas a causas estructural/metabólicas, desconocidas o con crisis epilépticas no diagnosticadas como epilepsia). En la tabla 3 se recoge un resumen de los síndromes epilépticos y algunos ejemplos dentro de cada categoría.

Las *epilepsias de causa genética*, conocidas antes como *idiopáticas*, son el resultado de una alteración genética en la que las crisis epilépticas representan el síntoma principal de la disfunción. Las *epilepsias de causa estructural/metabólica* son las que tienen una alteración estructural o metabólica distintiva y que se asocia con un riesgo elevado de desarrollar esta patología. Dentro de este tipo estarían las que son consecuencia de un ictus, de infecciones o de traumatismos craneoencefálicos. Éstas se conocían antes como *sintomáticas*. Por último, se identifican las *epilepsias de causa desconocida*, en las que la naturaleza de la causa de las crisis epilépticas no se identifica. En la clasificación anterior eran denominadas como *epilepsias criptogénicas* (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989).

En función de la especificidad sindrómica se pueden distinguir cuatro grupos. Los *síndromes electroclínicos* son un grupo de entidades clínicas que se identifican claramente por unas características electroclínicas. Las constelaciones distintivas no tienen una entidad clínica tan desarrollada como las anteriores, pero tienen características específicas con unas lesiones u otras causas concretas. En un grado

menor de especificidad están las epilepsias estructural/metabólicas que no tienen un patrón electroclínico único. Por último, están las epilepsias desconocidas y las que tienen crisis epilépticas pero no se diagnostican como epilepsia, como las crisis febriles.

Tabla 3. *Clasificación de los síndromes epilépticos (adaptado de Berg et al., 2010)*

1. *Síndromes electroclínicos* según la edad de inicio
 - 1.1. Período neonatal (p. ej., epilepsia neonatal benigna familiar)
 - 1.2. Lactancia (p. ej., síndrome de West, síndrome de Dravet, epilepsia benigna infantil)
 - 1.3. Infancia (p. ej., síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia de ausencia infantil, epilepsia benigna con puntas centrotemporales, epilepsia frontal nocturna autosómica dominante)
 - 1.4. Adolescente/Adulto (p. ej., epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica progresiva)
 - 1.5. Menos específico con la edad (p. ej., epilepsias reflejas)
 2. *Constelaciones distintivas* (p. ej., epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo, síndrome de Rasmussen, crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico)
 3. *Epilepsias de causa estructural/metabólica* (p. ej., malformaciones del desarrollo cortical, tumores, infecciones, ictus, traumatismos)
 4. Epilepsias de causa desconocida
 5. Entidades con crisis epilépticas no diagnosticadas como epilepsia (p. ej., crisis febriles)
-

3 LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL

A lo largo de este capítulo se describirá la Epilepsia del Lóbulo Frontal, sus características clínicas, semiológicas, etiológicas, electroclínicas y de neuroimagen, para acabar con la neuropsicología descrita en este tipo de epilepsia.

3.1 CARACTERIZACIÓN DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL

La Epilepsia del Lóbulo Frontal (ELF) es un tipo de epilepsia focal en la que el foco epiléptico se localiza en este lóbulo. A pesar de que los lóbulos frontales representan más de un tercio del córtex cerebral humano, las crisis epilépticas frontales son menos frecuentes que las que tienen su origen en los lóbulos temporales, cifrándose su frecuencia entre el 15% y 20% de todas las crisis focales (Álvarez-Carriles, 2007; Téllez-Zenteno, Wiebe, & López-Méndez, 2010). Es, por tanto, la segunda epilepsia focal más común, por delante de la epilepsia del lóbulo parietal y occipital, pero por detrás de la epilepsia del lóbulo temporal.

3.1.1 LOS LÓBULOS FRONTALES

Clásicamente, se han dividido los lóbulos frontales en cuatro regiones funcionales: motora, premotora, prefrontal y paralímbica (Miller & Cummings, 2007).

La zona motora se localiza anterior a la cisura de Rolando, siendo la región más pequeña pero más homogénea estructuralmente, responsable de la respuesta motora.

La región premotora, que incluye el área motora suplementaria, el campo ocular frontal, *pars opercularis* (área de Broca) y *pars triangularis*, se encarga de la programación motora.

La región prefrontal comprende el área prefrontal dorsolateral y el orbitofrontal. El córtex prefrontal dorsolateral incluye el córtex prefrontal dorsolateral, el córtex prefrontal superior y el córtex prefrontal inferior. Se acepta que esta región es el sustrato anatómico, no en exclusividad, del funcionamiento ejecutivo. Por otro, la región orbitofrontal incluye el córtex orbitofrontal lateral y medial y la *pars orbitalis* relacionados con el comportamiento social.

Por último, la región paralímbica se sitúa en la cara medial del lóbulo frontal y comprende al cíngulo anterior, el giro olfatorio y el córtex frontal medial, relacionado con la motivación y el procesamiento emocional. En la tabla 4 se recoge la división anatómica y funcional del lóbulo frontal y en la figura 2 la visión anatómica lateral y medial del lóbulo frontal.

Tabla 4. *Anatomía del Lóbulo Frontal.*

Región funcional	Zona anatómica	Área de Brodmann
Área motora	Córtex motor primario	4
Área premotora	Córtex motor suplementario	6
	Córtex motor de asociación	8
	Pars opercularis	44
	Pars triangularis	45
	Córtex prefrontal dorsolateral	46
Área prefrontal dorsolateral	Córtex frontal superior	9
	Córtex frontal inferior	10
	Córtex orbitofrontal lateral	11
Área orbitofrontal	Córtex orbitofrontal medial	12
	Pars orbitalis	47
Área paralímbica	Córtex cíngulo anterior	24
	Córtex frontal medio	32
	Giro olfatorio	25

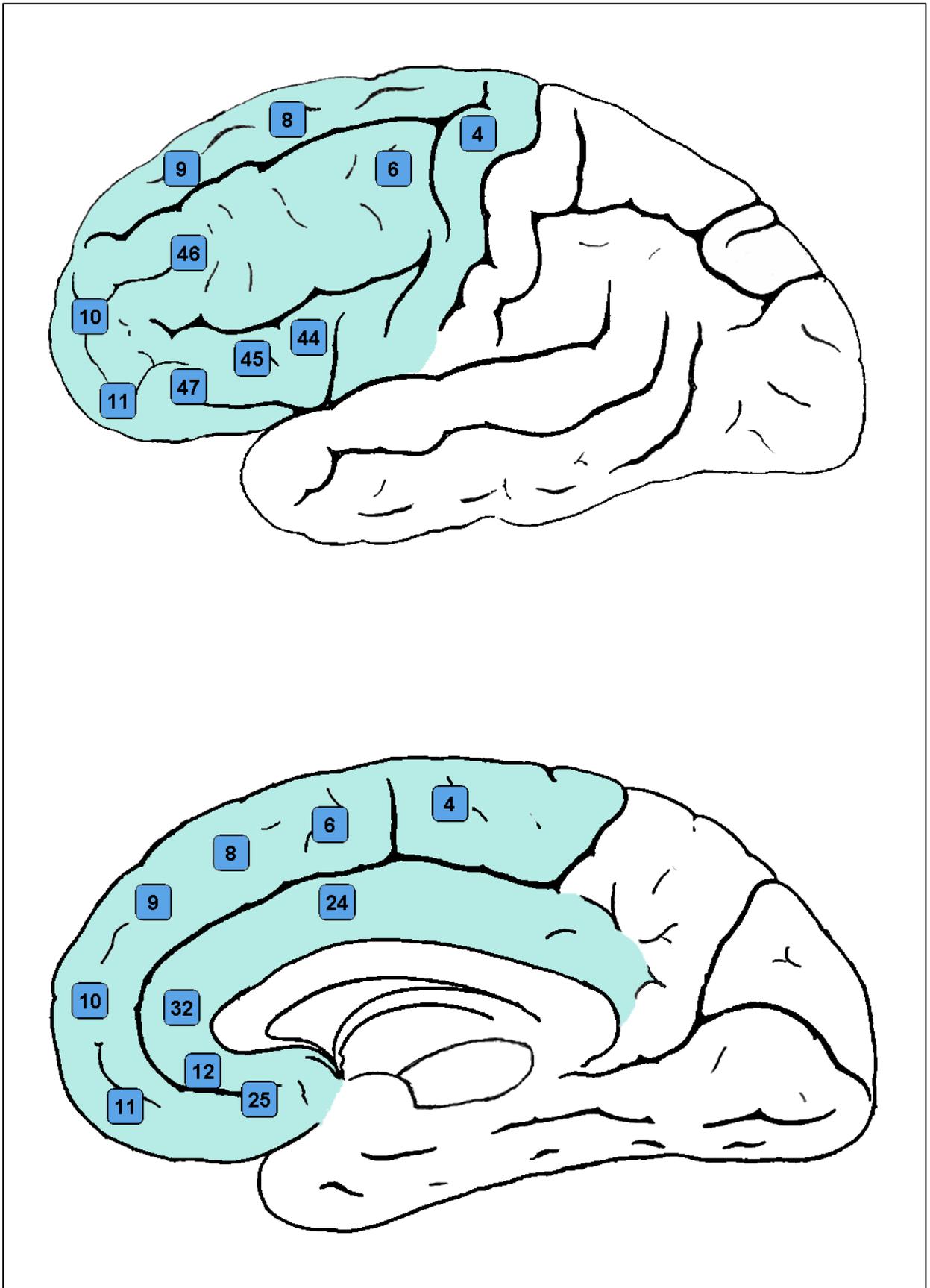


Figura 2. *Visión lateral y medial del lóbulo frontal con las áreas de Brodmann.*

Los lóbulos frontales mantienen profusas conexiones neuronales con otras estructuras corticales y subcorticales. De esta manera, se conecta con el lóbulo parietal a través del fascículo arqueado y los fascículos longitudinales superiores; con el lóbulo temporal, a través del fascículo uncinado y el arqueado, y con el lóbulo occipital, a través del fascículo inferior fronto-occipital, así como con las caras mediales del temporal y parietal, a través del cíngulo (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008; Thiebaut de Schotten et al., 2011). Además, los lóbulos frontales derecho e izquierdo están interconectados, en sus caras mediales, a través del cuerpo calloso. La cápsula interna/*corona radiata* permite a los lóbulos frontales conectarse con estructuras subcorticales (Catani & Thiebaut de Schotten, 2008). Por último, dentro del propio lóbulo frontal hay importantes conexiones intralobulares entre el área de Broca y el área motora suplementaria, entre el córtex orbitofrontal posterior y el polo frontal y entre el córtex precentral posterior y el córtex prefrontal anterior, así como fibras en “U” en las zonas centrales, precentrales, insulares y polares (Catani et al., 2012)

3.1.2 SEMIOLOGÍA DE LAS CRISIS EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL

La heterogeneidad funcional y estructural de los lóbulos frontales hace que el diagnóstico diferencial de la ELF sea complejo. Su tendencia a la propagación, la variabilidad en las manifestaciones conductuales y la neuroimagen y el registro electroencefalográfico poco concluyente en ocasiones, confunden el diagnóstico hacia otras epilepsias focales o incluso con crisis no epilépticas psicógenas (Chauvel, 1997). No obstante, las crisis frontales comparten algunas características comunes (Fogarasi, Janszky, Faveret,

Pieper, & Tuxhorn, 2001; Jobst & Williamson, 2005; Kellinghaus & Lüders, 2004; Lee et al., 2008; O’Muircheartaigh & Richardson, 2012; Shulman, 2000; Sinclair, Wheatley, & Snyder, 2004):

- Son generalmente sin aura. Cuando hay aura es breve, denominándose “aura cefálica”.
- Las crisis tienen un comienzo rápido, con tendencia a propagarse bilateralmente o de forma generalizada, debido a la profusa conectividad de los lóbulos frontales.
- Son crisis breves y con rápida recuperación.
- Tienen una mayor incidencia durante el sueño nocturno.
- Es frecuente que tengan versión cefálica u ocular.
- Tienen una fase de ausencia o parada breve.
- Las crisis suelen agruparse en *clusters*.
- Son crisis con movimientos clónicos contralaterales o actividad unilateral o bilateral tónica motora o combinación de automatismos conductuales. En niños son más frecuentes los espasmos y ligeros cambios conductuales.
- Cursan con movimientos extraños o vocalizaciones.

El tamaño y la variabilidad funcional de los lóbulos frontales hace que las crisis sean diferentes según el lugar intrafrontal en el que se origine el foco (Beleza & Pinho, 2011; Lee, 2010; Shulman, 2000; Téllez-Zenteno et al., 2010):

- *Corteza motora (giro precentral)*: las crisis en esta zona son focales motoras aisladas, con mioclonías breves o con marcha

jacksoniana y preservación de la conciencia. Si la crisis se extiende a otra región ipsilateral o a la zona contralateral puede haber pérdida de la conciencia y movimientos tónico-clónicos.

- *Corteza premotora*: las crisis esta región suelen ser breves, con posturas tónicas unilaterales, en *cluster* nocturno con vocalizaciones o mantenimiento de la conciencia. Hay desviación ocular, el giro cefálico, la detención del habla, abducción del brazo contralateral y rotación y flexión externa del codo.
- *Área motora suplementaria*: son crisis infrecuentes. Suelen tener aura somatosensorial, posturas tónicas de brazos, hombros o pelvis o giro cefálico y ocular.
- *Región opercular frontal*: estas crisis cursan con salivación, deglución, masticación, sensaciones epigástricas diversas, afasia motora y sensación de miedo.
- *Corteza prefrontal dorsolateral*: las manifestaciones clínicas de estas crisis son muy variables. Pueden tener desviación tónica contralateral de los ojos y la cabeza, contracciones faciales clónicas, detención del habla, alucinaciones visuales, actividad repetitiva manual, acciones desorganizadas o pensamiento obsesivo.
- *Corteza orbitofrontal*: las crisis en la corteza orbitofrontal suelen pasar desapercibidas hasta que se propagan a estructuras temporales adyacentes mediales o laterales, responsables de las alucinaciones olfatorias, automatismos orofaciales o signos

autonómicos asociados a las crisis orbitofrontales. Estas crisis también incluyen automatismos gesturales o motores, vocalizaciones, actos motores complejos o sensación de miedo intenso.

- *Corteza cingulada anterior*: estas crisis cursan con alteración del nivel de conciencia con parada de la actividad motora y verbal, similares a crisis de ausencia. También se describen crisis con movimientos tónicos o clónicos contralaterales o bilaterales de las extremidades o pérdida completa del tono muscular, así como fenómenos autonómicos o manifestaciones emocionales como expresiones de miedo o verbalizaciones agresivas.

Esta variabilidad semiológica no es siempre tan específica de la zona concreta donde se origina el foco epiléptico, pues las crisis con una semiología similar probablemente reflejen una actividad neuronal de los mismos circuitos cerebrales (O’Muircheartaigh & Richardson, 2012). Por esta razón, también se puede establecer otra clasificación semiológica de las crisis del lóbulo frontal relacionada con la anatomía, pero atendiendo primero a las manifestaciones clínicas de las crisis y después a su localización (Bonini et al., 2014):

- Grupo 1: comprende a las regiones premotoras o precentrales y tienen signos motores.
- Grupo 2: combina signos motores con comportamiento motor gestual que incluye posturas tónicas y contracciones faciales. Estas crisis se localizan en las zonas premotoras y prefrontales.

- Grupo 3: caracterizado por gestos integrados motores con estereotipias distales, manifestaciones emocionales. Se relaciona con las zonas mediales prefrontales y anterolaterales.
- Grupo 4: crisis de la región paralímbica con comportamientos emocionales de miedo asociados a gestos motores defensivos o de ataque.

No obstante, la correlación entre las manifestaciones clínicas de las crisis frontales con estructuras específicas del lóbulo frontal no es lo suficientemente fiable y consensuada entre los expertos, por lo que el diagnóstico tan localizado es muy complejo (Wetjen et al., 2002).

3.1.3 ETIOLOGÍA DE LAS CRISIS EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL

La ELF es un tipo de epilepsia focal que en la mayor parte de los casos tiene un origen estructural/metabólico, principalmente derivado de traumatismos craneoencefálicos, displasias, tumores o malformaciones vasculares (Jobst & Williamson, 2005).

El traumatismo craneoencefálico es el responsable etiológico del 5% de las epilepsias (Pitkänen & Immonen, 2014). Aproximadamente un 20% de las personas con ELF post-traumática se someten a cirugía, aunque, el pronóstico postquirúrgico no es del todo favorable, comparado con el que se produce en epilepsias con otras etiologías (Schramm, Kral, Kurthen, & Blümcke, 2002).

Las displasias corticales representan una causa importante de epilepsia refractaria al tratamiento y son frecuentes en el lóbulo frontal

(Bautista, Foldvary-Schaefer, Bingaman, & Lüders, 2003). Las displasias epileptógenas del lóbulo frontal se asocian con una epilepsia más severa y más problemas cognitivos que las localizadas en otras regiones del cerebro (Widdess-Walsh et al., 2005).

La lesión cerebral ocasionada por neoplasias tumorales con localización en el lóbulo frontal o en áreas frontoparietales o frontotemporales propician una mayor ocurrencia de crisis (Liigant et al., 2001). Respecto al tipo de tumor, gliomas, oligodendrogliomas o astrocitomas generan más crisis que los glioblastomas o meningiomas (Liigant et al., 2001). Un tercio de los pacientes con ELF refractaria al tratamiento tienen epilepsia de origen tumoral y son candidatos a cirugía (Zaatreh et al., 2002).

Las lesiones vasculares que provocan epilepsia son los angiomas cavernosos y las malformaciones arteriovenosas (MAV). Estas últimas tienen un riesgo entre el 18% y el 42% de desarrollar crisis epilépticas, siendo mayor cuanto más próximas estén al córtex cerebral, mayor sea su tamaño y si se localizan en el lóbulo frontal o temporal (Wetjen et al., 2002)

La epilepsia del lóbulo frontal autosómica dominante nocturna es el único síndrome epiléptico genético asociado con los lóbulos frontales (Jobst & Williamson, 2005). Se trata de una patología monogénica heredada de manera autosómica dominante con alta penetración por alteración de los genes CHRNA4 y CHRNB2 (Hirose, Okada, Kaneko, &

Mitsudome, 2000). Se produce una crisis breve durante el sueño, en forma de *cluster* y de manera frecuente, debutando en la juventud (Kaneko, Okada, Iwasa, Yamakawa, & Hirose, 2002). Estas crisis suelen comenzar con un aura y tienen manifestaciones motoras, actividad hiperkinética o rigidez tónica con o sin sacudidas tónicas (Combi, Tenchini, & Ferini-Strambi, 2004).

3.1.4 ELECTROFISIOLOGÍA Y NEUROIMAGEN EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL

El 60%-70% de las personas con ELF tienen actividad epileptiforme interictal, aunque el electroencefalograma (EEG) puede indicar una localización errónea, ser multifocal o generalizada (Wetjen et al., 2002). Los grafoelementos interictales suelen ser paroxismos de actividad rápida con puntas aisladas y polipuntas o complejos de punta onda (Kellinghaus & Lüders, 2004). Estas puntas aisladas no suelen hallarse en zonas específicas frontales, sino que frecuentemente se encuentran en todo un lóbulo frontal o en ambos (Quesney, 1991). Esta morfología de descargas interictales es más frecuente en focos laterales que mediales del lóbulo frontal (Wetjen et al., 2002). En niños, además, se aprecia un enlentecimiento unilateral o bilateral frontal postictal e ipsilateral al foco epiléptico (Sinclair et al., 2004)

En la mayoría de los registros electroencefalográficos ictales se aprecia un patrón generalizado o bilateral simétrico y, sólo en el 30-40% de los casos, se puede localizar el área epileptógena a través del EEG (Laskowitz, Sperling, French, & O'Connor, 1995). Durante las crisis, los electrodos de superficie detectan una actividad rápida, con actividad

rítmica delta o de ondas repetitivas (Kellinghaus & Lüders, 2004). Por su parte, la actividad eléctrica medial del lóbulo frontal empieza con grafoelementos de gran amplitud, seguida de actividad rápida de bajo voltaje frontocentral bilateral o un descenso eléctrico que evoluciona a una actividad rápida y rítmica (Kellinghaus & Lüders, 2004).

Los electrodos subdurales localizan el área epileptógena en un 50%-80% de los casos y muestran una propagación más rápida de las crisis mediales que de las orbitales o dorsolaterales (Blume, Ociepa, & Kander, 2001; Götz-Trabert, Hauck, Wagner, Fauser, & Schulze-Bonhage, 2008). El patrón detectado con este tipo de electrodos en ELF muestra actividad rápida de baja amplitud con frecuencia en rangos beta/gamma, aunque también hay inicios ictales caracterizados por puntas de mayor amplitud y polipuntas con ritmo rápido (Toczek, Morrell, Risinger, & Shuer, 1997).

La resonancia magnética se erige como la mejor técnica de neuroimagen, tanto diagnóstica en ELF como predictora, para tener un buen pronóstico tras la cirugía de la epilepsia (Kellinghaus & Lüders, 2004; Lee et al., 2008; Lorenzo et al., 1995; Wetjen et al., 2002). Los avances en esta técnica permiten detectar la lesión epileptógena del lóbulo frontal en el 85% de los pacientes, haciendo posible el cambio de antiguos diagnósticos de *criptogénicos* o *idiopáticos* a *sintomáticos* o *estructural/metabólico* (Von Oertzen et al., 2002).

Los estudios de neuroimagen en ELF evidencian alteraciones estructurales en el córtex orbitofrontal, el lóbulo temporal medial anterior, la amígdala y el giro parahipocampal, que no son consecuencia de las

crisis *per se* sino características del propio síndrome epiléptico (Centeno et al., 2014). En población infantil se ha comprobado una pérdida de volumen cortical bilateral frontal, en el córtex entorrinal y en el córtex temporomedial (Braakman et al., 2015; Lawson et al., 2002). Además, las crisis repetidas en ELF están asociadas con un retraso en la maduración de las regiones prefrontales (Kanemura, Sano, Tando, Sugita, & Aihara, 2012)

Estudios recientes de conectividad cerebral muestran que el tálamo es la estructura subcortical más importante implicada en la ELF y que, a mayor duración de la epilepsia, más anormalidades en esta estructura (Wang et al., 2011). Además, estos trabajos evidencian una elevada conectividad intralobular en las personas con ELF, lo que podría facilitar la generación y propagación de la actividad epiléptica (Luo, An, Yao, & Gotman, 2014).

La espectroscopía por resonancia magnética ha detectado alteraciones metabólicas en ELF con un descenso en la disponibilidad de N-acetilaspártato y un incremento de la creatina y la colina en el lóbulo frontal ipsilateral a la localización del foco epiléptico (Lundbom et al., 2001). Esto indica un daño neuronal o una alteración funcional en toda la región donde está el foco epiléptico, aunque la baja resolución espacial de la técnica no permite detectar con precisión la zona específica epileptógena (Stanley, Cendes, Dubeau, Andermann, & Arnold, 1998).

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) es otra técnica empleada en el estudio de la ELF. Es capaz de detectar alteraciones

cerebrales en el 45-55% de los casos, una sensibilidad menor que en la Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) o empleando la resonancia magnética (Ryvlin et al., 1998). En ELF se suele emplear el trazador fluorodesoxiglucosa (^{18}FDG) que detecta áreas hipometabólicas epileptógenas en personas con lesión y sin lesión objetivada en el lóbulo frontal (Kim et al., 2002). En el caso de población pediátrica, el FDG-PET también muestra sensibilidad en detectar áreas hipometabólicas como origen del foco epiléptico frontal, aunque de baja precisión espacial (da Silva, Chugani, Muzik, & Chugani, 1997).

Por su parte, el SPECT ictal muestra más dificultades en su empleo diagnóstico porque el marcador radioactivo se debe inyectar durante la crisis epiléptica, aunque puede dar una información importante sobre la lateralización y localización, detectando áreas de hiperperfusión frontal (Fukuda, Masuda, Honma, Kameyama, & Tanaka, 2006). El empleo del SPECT interictal no resulta de interés diagnóstico ni localizador en epilepsias focales, con una sensibilidad del 50% frente al 73-97% del SPECT ictal (la Fougère, Rominger, Förster, Geisler, & Bartenstein, 2009).

3.1.1.5 TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL

El tratamiento principal en la ELF es, al igual que en el resto de epilepsias, farmacológico. No hay un medicamento específico para esta enfermedad y dependerá del tipo de crisis epiléptica. Sin embargo, alrededor del 40% de los pacientes con ELF serán refractarios al

tratamiento con fármacos y, por lo tanto, se eligen por otras opciones terapéuticas (Kwan & Sander, 2004).

La cirugía en la ELF es menos efectiva que la que se realiza en la epilepsia del lóbulo temporal, con una tasa de éxito del 50% (Lazow et al., 2012). Los candidatos a este procedimiento con un mejor pronóstico son aquéllos en los que la resonancia magnética y el registro electroencefalográfico son congruentes en la localización frontal del foco epileptógeno y en los que se puede hacer una resección completa de la zona epileptógena, tanto en población infantil como adulta (Genow et al., 2004; Jeha et al., 2007; Lee et al., 2008; Pinheiro-Martins et al., 2012; Spencer, 2008).

Los pacientes con ELF que se someten a cirugía de la epilepsia tienen un mejor pronóstico de quedar libre de crisis cuando la patología subyacente es un glioma o lesiones vasculares, mientras que las lesiones post-traumáticas o las gliosis muestran un pronóstico peor (Ferrier, Engelsman, Alarcón, Binnie, & Polkey, 1999; Hosking, 2003; Kral et al., 2001; Schramm et al., 2002; Zaatreh et al., 2002).

En los casos en los que no es posible la resección del foco epiléptico frontal, principalmente porque se encuentre en un área elocuente, se puede emplear otro procedimiento quirúrgico, denominado transecciones subpiales múltiples. La eficacia de esta técnica es baja y sólo el 15% de los pacientes quedan libres de crisis, ya que muchos de ellos tienen otros problemas neurológicos progresivos o

neurodegenerativos (Hosking, 2003; Téllez-Zenteno, Dhar, & Wiebe, 2005).

En los pacientes con ELF refractaria al tratamiento farmacológico y que no son candidatos a cirugía, el estimulador del nervio vago es el procedimiento adecuado, aunque se considera un tratamiento paliativo al no conseguir el completo control de las crisis (Téllez-Zenteno et al., 2010).

3.2 NEUROPSICOLOGÍA EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL

La función cognitiva constituye uno de los “componentes críticos” en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia y es una de las variables clave en el resultado del tratamiento antiepiléptico, farmacológico o quirúrgico, junto con el control de las crisis (Barr, 2007). Esto es debido a que estos pacientes con epilepsia tienen un riesgo elevado de presentar alteraciones cognitivas (Dodrill, 2004). Mientras que el cerebro inmaduro es más propenso a tener crisis epilépticas, éste es más resistente al daño producido por esas crisis que el cerebro adulto (Haut, Velíšková, & Moshé, 2004).

El riesgo de tener problemas cognitivos depende de diversos factores asociados a la epilepsia, que se puede dividir en tres grandes grupos: factores morfológicos, clínicos y funcionales. Los factores morfológicos provocan daños cognitivos irreversibles y hacen referencia a la etiología de la epilepsia y al tratamiento quirúrgico. Los factores clínicos son la localización y extensión de la zona lesionada y la edad de inicio y duración de las crisis epilépticas. Por

último, los factores funcionales, que provocan efectos cognitivos fluctuantes o reversibles, son el tipo de crisis epilépticas, la frecuencia de éstas, la presencia de descargas epilépticas interictales y el tratamiento farmacológico (Elger, Helmstaedter, & Kurthen, 2004; Lee, 2010).

Factores morfológicos

La etiología de la epilepsia es una de las variables más importantes que afectan al rendimiento cognitivo, teniendo peor perfil cognitivo las de origen estructural/metabólico que las de causa genética (Maestú, Martín, Sola, & Ortiz, 1999). No obstante, la responsable de estas alteraciones es la naturaleza y extensión de la lesión, más que la epilepsia en sí misma (Jokeit & Schacher, 2004). Por ello, pacientes con epilepsia con la misma etiología pueden presentar diferentes alteraciones cognitivas, como consecuencia, principalmente, de la edad de inicio y la duración de ésta (Elger et al., 2004).

El tratamiento quirúrgico tiene como objetivo el control de las crisis epilépticas, pero intentando preservar de las funciones cognitivas y sus consecuencias en la vida cotidiana. Como ya se ha comentado, la cirugía de la epilepsia se realiza mayoritariamente en la epilepsia del lóbulo temporal. Las resecciones frontales se asocian con problemas de personalidad y de conducta, así como con disminución de la capacidad intelectual (Hosking, 2003). También se han encontrado déficits postquirúrgicos en ELF en funciones ejecutivas y mejoras en memoria a corto plazo (Helmstaedter, 2004). Estos déficits ejecutivos se lateralizan: las intervenciones en el lóbulo frontal derecho provocan alteraciones en la fluidez de diseño y las del lóbulo frontal izquierdo en fluidez verbal (Risse, 2006) Las resecciones subpiales múltiples o la cirugía

que implique al área motora suplementaria provoca alteraciones residuales en la coordinación motora y problemas afásicos (Helmstaedter, Gleißner, Zentner, & Elger, 1998). En población infantil, la resección frontal mejora el rendimiento en atención y memoria a corto y largo plazo y no provoca problemas lingüísticos (Blanchette & Smith, 2002; Lendt et al., 2002).

Factores clínicos

Un inicio temprano de las crisis epilépticas y una mayor duración de la misma se relaciona con mayores déficits neuropsicológicos (Lee, 2010). A partir de los 3-4 años de duración de la epilepsia se aprecia un declive en la función cognitiva en varios dominios cognitivos (Seidenberg, Pulsipher, & Hermann, 2007). En población infantil también se da esa progresión cognitiva, aunque con dos patrones: (1) un declive progresivo o (2) un declive en escalones según la etapa evolutiva en la que se encuentre el niño/a (Seidenberg et al., 2007).

La localización y extensión de la lesión en las epilepsias estructurales/metabólicas es otro factor importante a la hora de analizar el perfil cognitivo, ya que dependiendo de la zona se darán unas alteraciones cognitivas u otras. Las lesiones en las regiones mediales de los lóbulos temporales se relacionan con alteraciones en el aprendizaje y la memoria; las localizadas en el lóbulo parietal provocan problemas visoconstructivos, visoespaciales o lectores; las del lóbulo frontal con alteraciones ejecutivas o motoras y las del lóbulo occipital con problemas de percepción visual (Lee, 2010).

Factores funcionales

Los pacientes con crisis generalizadas, especialmente las tónico-clónicas, tienen un peor rendimiento cognitivo que aquéllos con crisis focales (Mauri-Llerda et al., 2001). A su vez, las personas con dos tipos de crisis epilépticas tienen mayor deterioro neuropsicológico que las que sólo tienen un tipo de crisis (Maestú et al., 1999).

A diferencia de lo que ocurre con el tipo de crisis, la frecuencia de las crisis tiene una mayor repercusión en el funcionamiento cognitivo. La repetición continua de las crisis epilépticas se relaciona con una mayor muerte neuronal (Lee, 2010). Además, los pacientes refractarios al tratamiento con crisis incontroladas muestran más déficits neuropsicológicos (Dodrill, 2004). El efecto en la cognición es aún peor en los pacientes que han tenido episodios de *status epiléptico*, ya que pueden llegar a causar daños en algunas zonas del cerebro en niños y adultos (Wasterlain, 1997).

Las descargas interictales representan una actividad anómalas en el EEG pero no constituyen una crisis epiléptica, pues no se acompañan de comportamiento estereotipado o cambios en el nivel de conciencia (Fastenau, 2011). Estas descargas, que ocurren en un porcentaje bajo de pacientes, pueden provocar un “deterioro cognitivo transitorio” que afecta especialmente al aprendizaje y la memoria (Aldenkamp & Arends, 2004; Holmes & Lenck-Santini, 2006).

El tratamiento farmacológico antiepiléptico puede tener repercusiones negativas sobre la cognición. Los efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos (FAE) dependen del tipo de fármaco, la dosis, el número de FAE

que esté tomando el paciente, su eficacia en el control de las crisis y la velocidad de ajuste de la dosis. El riesgo de tener efectos cognitivos secundarios al tratamiento es mayor cuando existen altas dosis y niveles plasmáticos del fármaco, el paciente está en politerapia y un incremento rápido del ajuste de la dosis (Witt & Helmstaedter, 2011). En este sentido, los denominados *fármacos de primera generación* son los que tienen más efectos cognitivos secundarios, especialmente los barbitúricos y las benzodiazepinas, frente a la carbamacepina, el valproico y la fenitoína (Loring, Marino, & Meador, 2007). En cambio, los *fármacos de segunda generación* tienen menos efectos cognitivos secundarios, exceptuando el topiramato (Lee, 2010; Loring et al., 2007; Witt & Helmstaedter, 2011). Estos efectos secundarios neuropsicológicos pueden ser mayores en población infantil, especialmente con los fármacos de primera generación (Lagae, 2006). En la tabla 5 se recogen los principales dominios cognitivos afectados según el FAE administrado.

Teniendo en cuenta todos estos factores moduladores, los déficits cognitivos más comunes en la epilepsia son el enlentecimiento del procesamiento, alteraciones de memoria y dificultades atencionales y de concentración (Aldenkamp, Baker, & Meador, 2004; Vingerhoets, 2006). En la tabla 6 se recogen los principales problemas cognitivos asociados a la epilepsia según varios factores de riesgo.

Tabla 5. *Efectos cognitivos de los principales FAE (adaptado de Lee, 2010; Loring et al. 2007; Witt & Helmstaedter, 2011)*

Principio activo	Nombre comercial*	Atención	Memoria	Lenguaje
Carbamazepina	<i>Tegretol</i> [®]	-	-	
Clobazam	<i>Noiafren</i> [®]	-	0	-
Fenitoína	<i>Epanuntin</i> [®] / <i>Sinergina</i> [®]	-	-	
Fenobarbital	<i>Gardenal</i> [®] / <i>Luminal</i> [®] / <i>Luminaletas</i> [®]	-	-	-
Gabapentina	<i>Neurontin</i> [®]	-	0	0
Lacosamida	<i>Vimpat</i> [®]	0	0	0
Lamotrigina	<i>Lamictal</i> [®] / <i>Crisomet</i> [®] / <i>Labileno</i> [®]	0	0	0
Levetiracetam	<i>Keppra</i> [®]	0	0	
Oxcarbazepina	<i>Trileptal</i> [®]	+/-	0	
Pregabalina	<i>Lyrica</i> [®]	(-)	0	0
Tiagabina	<i>Gabitril</i> [®]	0	0	0
Topiramato	<i>Topamax</i> [®]	-	-	-
Ácido Valproico	<i>Depakine</i> [®]	-	-	0
Vigabatrina	<i>Sabrillex</i> [®]	0	0	0
Zonisamida	<i>Zonegran</i> [®]	(-)		(-)

Nota. -: efecto negativo; + efecto positivo; (): efecto posible; 0: sin déficit. * Nombre comercial según el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, 2016)

Las alteraciones neuropsicológicas asociadas a la ELF han sido poco estudiadas tanto en adultos como en niños y constituyen un campo de investigación relativamente nuevo (Patrikelis, Angelakis, & Gatzonis, 2009). Una variedad de explicaciones se ha esgrimido para dar cuenta de esta realidad: 1) el elevado número de funciones asociadas a las regiones frontales; 2) la rápida propagación de las ELF tanto dentro del propio lóbulo frontal como a otras regiones cerebrales; 3) la falta de sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas disponibles para evaluar disfunción cerebral y 4) el desarrollo en diferentes estadios de las regiones frontales. En efecto, el desarrollo de los lóbulos frontales sugiere que su maduración no es lineal sino que se trata de un proceso en diferentes etapas (Aihara, Aoyagi, Goldberg, & Nakazawa, 2003).

Tabla 6. *Alteraciones cognitivas en la epilepsia según factores de riesgo (adaptado de Lee, 2010)*

	CTCG	Estatus epiléptico	Niveles de fármaco	Lesión cerebral	Inicio temprano	Frecuencia de las crisis	EEG alterado
Cociente intelectual general	+	+	+/-	+	+	+	+
Cociente verbal	+	+		+/-	+	+/-	
Cociente manipulativo	+	+	+/-	+/-	+	+	+
Atención	+	+	+				+
Memoria verbal	+	+	+	LTI		+	+
Memoria visual	+	+		LTD			
Anomia				LTI			
Aprosodia				LTD			
Funciones ejecutivas	+	+	+/-	LF		+	+
Velocidad visomotora	+	+	+	+	+	+	+
Función sensorial		+		+/-	+	+	+

Nota. +: presente; +/- puede estar presente; LTI: lóbulo temporal izquierdo; LTD: lóbulo temporal derecho; LF: lóbulo frontal; CTCG: crisis tónico-clónico generalizadas.

3.2.1 NEUROPSICOLOGÍA EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL EN ADULTOS

Los estudios sobre la neuropsicología en ELF son escasos, con tamaños muestrales pequeños y suelen compararse con pacientes con ELT. El patrón de la alteración cognitiva encontrado es similar al que se produce en otras patologías con daño frontal, especialmente en aspectos motores y de funcionamiento ejecutivo (Upton & Thompson, 1996b). En este sentido, se ha encontrado alteración en la programación motora y la inhibición de respuestas frente a pacientes con ELT sin efecto de la lateralización del foco epiléptico (Helmstaedter, Kemper, & Elger, 1996). Además, los pacientes con ELF con el foco en el lado izquierdo tienen una mayor alteración en las funciones ejecutivas que los que lo tienen en el lado derecho, aunque los resultados no son del todo concluyentes (Upton & Thompson, 1996b). En

estudios más recientes, se ha encontrado que los pacientes con ELF izquierda tienen una mayor alteración que los ELF derechos y ELT en inhibición y flexibilidad cognitiva (McDonald, Delis, Norman, Wetter, et al., 2005).

Por su parte, no se observa un patrón cognitivo diferente según la localización del foco en las diferentes regiones del lóbulo frontal. (Upton & Thompson, 1996a). La edad de inicio de la ELF se relaciona con un patrón neuropsicológico diferente si comenzó entre los 0-6 años, 7-11 años o más de 12 años, pero sólo relacionado con el desarrollo motor (Upton & Thompson, 1997a). La frecuencia de las crisis y la duración de la epilepsia tienen una influencia significativa, aunque limitada, en el funcionamiento ejecutivo en ELF (Upton & Thompson, 1997b).

La rápida propagación de las crisis dentro del lóbulo frontal se señala como una de las causas de la gran afectación cognitiva en ELF, especialmente en funcionamiento ejecutivo y en atención (Exner et al., 2002). No obstante, estos mismos autores señalan que las pruebas neuropsicológicas empleadas no tienen la especificidad suficiente para diferenciar entre ELF y ELT. En cambio, la flexibilidad cognitiva sí parece diferenciar ambos grupos, estando más alterada en los pacientes con ELF (McDonald, Delis, Norman, Tecoma, & Iragui-Madozi, 2005). Lo mismo ocurre con la fluidez semántica, capaz de diferenciar ambos tipos de pacientes, mostrando que los pacientes con ELF tienen más dificultades en los componentes ejecutivos de la tarea de fluidez y los ELT tienen déficits en memoria semántica (Drane et al., 2006).

Los pacientes con ELF también tienen problemas de cognición social, específicamente en la apreciación del sentido del humor y la capacidad para detectar expresiones emocionales (Farrant et al., 2005). Asimismo, muestran problemas a la hora de interpretar proverbios, especialmente los que tienen el foco en el lado izquierdo (McDonald, Delis, Kramer, Tecoma, & Iragui, 2008).

El estudio de la memoria en ELF ha sido, a diferencia de las funciones ejecutivas y la actividad motora, la menos investigada, por lo que las alteraciones mnésicas en estos pacientes es incierta (Centeno, Thompson, Koepf, Helmstaedter, & Duncan, 2010). Los resultados son, además, divergentes. En uno de los primeros estudios sobre este tema, no se encontraron diferencias entre los participantes controles y los pacientes con ELF, rindiendo estos últimos mejor que los pacientes con ELT (Delaney, Rosen, Mattson, & Novelly, 1980). En cambio, en un estudio posterior, otros investigadores observaron que los pacientes con ELF y ELT tenían peores resultados que los controles de forma significativa en recuerdo inmediato y demorado verbal, recuerdo demorado visual, aprendizaje asociativo, memoria inmediata verbal y memoria de trabajo verbal (Exner et al., 2002). También encontraron que los pacientes con ELF tenían un rendimiento en tareas de memoria similar al de pacientes intervenidos quirúrgicamente por tener un tumor en el lóbulo frontal. Resultados similares se han encontrado en memoria visual (Giovagnoli, Erbetta, Villani, & Avanzini, 2005). Las diferencias entre estos estudios se achacan a las divergencias en el cociente

intelectual y a la gran heterogeneidad de la funcionalidad de la memoria en los pacientes con ELF.

Además, la actividad epiléptica frontal parece afectar también a la memoria semántica autobiográfica, como consecuencia de una alteración cognitiva global o del estado de ánimo (Rayner, Jackson, & Wilson, 2015). Otras medidas de memoria semántica afectan indistintamente a pacientes con lesión epileptógena izquierda, tanto en el lóbulo frontal como temporal (Giovagnoli et al., 2005).

En general, los déficits de memoria en ELF parecen ser secundarios a un problema para acceder a la información más que a un problema de almacenamiento y en los que la atención y el lenguaje juegan un papel importante (Centeno et al., 2010).

Analizando las repercusiones de estas alteraciones cognitivas en la vida diaria, se ha encontrado que los pacientes con ELF tienen dificultades en las medidas de memoria de la vida cotidiana y no en las de funciones ejecutivas o de atención, como cabría esperar (Cahn-Weiner, Wittenberg, & McDonald, 2009). Los pacientes con ELT también tienen puntuaciones deficitarias en esas medidas.

La ELF también repercute en el comportamiento de los pacientes. En este sentido, el pobre control conductual relacionado con la inhibición y la selección de respuesta es la manifestación más frecuente, estando relacionado con conductas obsesivas, adictivas, hiperactivas o negligentes (Helmstaedter, 2001). Estos pacientes suelen ser más impulsivos, con

tendencia a la búsqueda de sensaciones y tienen problemas de comunicación interpersonal (Helmstaedter & Witt, 2012).

3.2.2 NEUROPSICOLOGÍA EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Los estudios neuropsicológicos en población infantil con ELF, al igual que en población adulta, son escasos. Por lo general, muestran un patrón de alteración cognitiva similar al de los adultos (Patrikelis et al., 2009). No obstante, el impacto clínico, cognitivo y social de las crisis epilépticas en un cerebro en desarrollo será siempre diferente que en los adultos, pues las relaciones cerebro-conducta en el adulto no tienen la misma correspondencia que en niños (Smith, 2010). Los niños con ELF y con más problemas cognitivos muestran mayor alteración de la conectividad cerebral y menor volumen cortical en áreas frontales y extra-frontales, lo que puede afectar negativamente al desarrollo cerebral (Braakman et al., 2014, 2015; Prévost, Lortie, Nguyen, Lassonde, & Carmant, 2006).

Los estudios en funciones ejecutivas evidencian alteraciones en planificación, inhibición cognitiva, control de impulsos, formación de conceptos y resolución de problemas en niños con ELF frente a ELT (Culhane-Shelburne, Chapieski, Hiscock, & Glaze, 2002; Hernandez et al., 2002; Longo, Kerr, & Smith, 2013). Estos déficits ejecutivos son mayores cuando las crisis frontales tienen un inicio temprano y una mayor duración de la epilepsia (Luton, Burns, & DeFilippis, 2010; Riva et al., 2005). También muestran alteración en atención y memoria de trabajo tanto los niños con ELF y con ELT frente a niños controles (Longo et al., 2013).

En cuanto a las destrezas motoras, los niños con ELF tienen más problemas de coordinación, de planificación motora compleja, menor velocidad psicomotora y más rigidez motora, especialmente los más jóvenes (Braakman et al., 2012; Hernandez et al., 2002; Lendt et al., 2002; Riva et al., 2005).

La atención en niños con ELF está afectada, especialmente en atención sostenida y en tiempo de reacción (Braakman et al., 2012; Hernandez et al., 2003; Longo et al., 2013; Prévost et al., 2006). La ELF en niños está relacionada con una peor capacidad de bloquear estímulos distractores frente a otros tipos de epilepsia (Auclair, Isabelle, Olivier, David, & Eric, 2005). Así, a mayor frecuencia de crisis en niños con ELF, más problemas atencionales y para inhibir respuestas impulsivas (Riva, 2002).

Con respecto a la memoria, los niños con ELF, al igual que los adultos, tienen problemas más relacionados con la recuperación de la información almacenada que de almacenamiento *per se* (Braakman et al., 2011). Así, presentan dificultades para la utilización de estrategias de recuerdo (Riva et al., 2005) y tienen más problemas de interferencia e intrusiones (Hernandez et al., 2003). Una mayor duración de la epilepsia se asocia con más problemas de memoria, así como tener el foco epiléptico en el lado izquierdo y una frecuencia alta de crisis (Jocic-Jakubi & Jovic, 2006; Nolan et al., 2004).

Los niños con ELF tienen mayores dificultades de adaptación social, con un riesgo mayor de tener problemas escolares que otros niños con epilepsia (Sinclair et al., 2004). En especial, muestran un retraso de dos años en habilidades lectoras, con importantes déficits fonológicos (Vanasse, Béland,

Carmant, & Lassonde, 2005). Estos problemas académicos, así como comportamentales, son más acusados cuando el control de las crisis es pobre (Hernandez et al., 2003).

Entre los problemas comportamentales destaca su incapacidad para el control inhibitorio. Por ello, la ELF en niños se relaciona con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en un alto porcentaje de éstos (Braakman et al., 2011). En menor medida, se han encontrado problemas de impulsividad, psicosis, ansiedad o comportamiento desafiante en población pediátrica con ELF (Braakman et al., 2011). Los padres de estos niños informan que tienen alteraciones atencionales, aislamiento social y problemas internalizantes (Hernandez et al., 2003; Sinclair et al., 2004).

En definitiva, la ELF es un tipo de epilepsia que causa problemas cognitivos, principalmente en áreas relacionadas con el funcionamiento del lóbulo frontal, como las funciones ejecutivas, la atención y las destrezas motoras, aunque con repercusiones en la memoria y en la adaptación psicosocial. Los déficits son similares tanto en adultos como en niños con ELF, aunque no hay estudios, longitudinales o transversales, que comparen en una misma investigación el rendimiento adulto y pediátrico.

4 RECAPITULACIÓN

RECAPITULACIÓN

A lo largo de estos tres capítulos se han revisados los dos aspectos teóricos fundamentales de esta investigación: la conceptualización del funcionamiento cognitivo y la caracterización clínica y neuropsicológica de la Epilepsia del Lóbulo Frontal.

La elección de un modelo de funcionamiento cognitivo para explicar las neuropsicología en la Epilepsia del Lóbulo Frontal no es baladí. La práctica en evaluación neuropsicológica en general establece varias pruebas, con muchas medidas, en algunos casos redundantes, lo que dificulta el análisis y la interpretación de los resultados. Además, la inclusión de muestras clínicas, normalmente pequeñas, plantea problemas metodológicos importantes para analizar los datos y llegar a conclusiones válidas y fiables.

El modelo CHC ofrece un marco teórico y empírico adecuado que permite obtener una explicación plausible y parsimoniosa de la realidad con un base científica robusta. Los diferentes factores tienen su equivalencia con las funciones cognitivas tradicionalmente estudiadas en Neuropsicología (Kolb & Whishaw, 2003), pero incluye también aspectos motores y sensoriales, lo que hace de éste un modelo comprensivo. Constituye, por tanto, una perspectiva diferente para abordar a la realidad neuropsicológica, sin perder la rigurosidad ni el establecimiento de una explicación basada en la relación cerebro-conducta. Sin ánimo de ser reduccionista, pero teniendo en cuenta que no es viable ir al detalle puntuación por puntuación en cada prueba, se optó por esta forma de explicar el funcionamiento cognitivo, que dista de la visión clásica (Lezak, Howieson, & Loring, 2004; Spreen & Strauss, 2006), pero que supone

una innovación del propio trabajo. Además, servirá para poner a prueba el modelo CHC y su alcance explicativo en la ELF en población adulta y pediátrica.

La literatura científica comentada en los apartados anteriores ha puesto de manifiesto que, junto a un importante consenso respecto a la clasificación y manifestaciones clínicas de la ELF, existen inconsistencias sobre el conjunto de alteraciones neuropsicológicas que se asocian a esta enfermedad. De forma específica, y por lo que respecta al marco conceptual del trabajo que se presenta, la Neuropsicología del Desarrollo, existen divergencias en las investigaciones bien de naturaleza evolutiva (no encontrados en epilepsias focales) o bien en los que se contraste el rendimiento neuropsicológico en población adulta y pediátrica con ELF de manera transversal en un mismo estudio. Es objetivo central del presente trabajo contribuir a paliar estas carencias.

Del mismo modo, frente a la diversidad de estudios de meta-análisis en el ámbito del tratamiento farmacológico y quirúrgico de la epilepsia, especialmente en la ELT, no se han encontrado estudios meta-analíticos de corte epidemiológico que describan de manera sistemática las alteraciones cognitivas asociadas a la ELF.

Por todo ello, este trabajo investiga el funcionamiento cognitivo de la ELF en población adulta e infantil a través de dos metodologías que permiten una visión completa de la problemática de esta población: un estudio empírico *ex post facto* con una muestra de adultos y de niños y un estudio con revisión sistemática y meta-análisis sobre la cognición en ELF en esas dos poblaciones. Al ser una enfermedad poco prevalente y de difícil acceso a los pacientes, la

combinación de estos dos métodos aporta una información completa de la neuropsicología en ELF. En este sentido, esta investigación supone un avance en el conocimiento de la naturaleza y desarrollo de esta patología cuyos resultados serán útiles para el conjunto de profesionales que dedican sus esfuerzos a la investigación y mejora del bienestar de esta población.

Dar respuesta satisfactoria a los objetivos trazados adquiere interés tanto teórico como terapéutico. Por un lado, la caracterización neuropsicológica de la población con ELF, y, por otro, poner de manifiesto las funciones principales que deben ser abordadas en aras a la normalización de esta población. La obtención del perfil y del patrón diferencial según la edad permitirá anticipar los problemas que puedan sucederse y preparar protocolos de actuación eficaces en el ámbito médico, psicológico, social, educativo y laboral que mitiguen o atenúen los déficit que este trastorno crónico puede generar en el sistema cerebral.

TRATAMIENTO

EMPÍRICO

5 ESTUDIO DE META- ANÁLISIS

5.1 OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO DE META-ANÁLISIS

Como se comentó previamente, ante la diversidad de los estudios sobre la neuropsicología en ELF, los objetivos planteados son los siguientes:

1. Conocer si hay evidencia de disfunción cognitiva en pacientes adultos y pediátricos con ELF.
2. Estudiar qué dominios cognitivos están alterados en los pacientes con ELF.
3. Estudiar las fuentes de variabilidad de los estudios sobre la neuropsicología en ELF:
 - 3.1. Conocer qué variables clínicas asociadas a la ELF influyen en el rendimiento cognitivo.
 - 3.2. Estudiar en qué medida estos resultados se modulan con la edad.

A partir de la revisión de la literatura, se plantean las siguientes hipótesis:

1. Existirá un efecto negativo de la ELF sobre las funciones cognitivas.
2. Los efectos cognitivos de la ELF serán en la velocidad de procesamiento cognitivo, memoria a corto plazo, funcionamiento ejecutivo y razonamiento fluido.
3. La duración, frecuencia, edad de inicio y la cantidad de fármacos antiepilépticos modularán el perfil cognitivo en ELF, influyendo negativamente.
 - 3.1. A mayor duración de la ELF, el perfil cognitivo en los estudios será peor.

- 3.2. A mayor frecuencia de crisis en la ELF, el perfil cognitivo en los estudios será peor.
- 3.3. Una edad de inicio temprana de la ELF tendrán un efecto negativo sobre la ELF.
- 3.4. La ingesta de dos o más fármacos antiepilépticos tendrá un efecto negativo sobre el perfil cognitivo y será peor que la ingesta de un único fármaco.
4. Los resultados cognitivos serán peores en población adulta que en población infantil con ELF.

5.2 MÉTODO DEL ESTUDIO DE META-ANÁLISIS

La revisión sistemática y el meta-análisis se realizaron siguiendo la guía MOOSE (Stroup et al., 2000). Esta guía establece los criterios para comunicar los estudios de meta-análisis observacionales en epidemiología, especificando cómo informar de los antecedentes, la estrategia de búsqueda, los métodos, los resultados y la discusión. Se entiende por estudios observacionales los diseños de casos y controles, los diseños de cohortes o series de casos. La guía MOOSE especifica cómo informar de los antecedentes, la estrategia de búsqueda, los métodos, los resultados, la discusión y las conclusiones.

5.2.1 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El proceso de búsqueda de los estudios elegibles se realizaron en las bases de datos Academic Search Complete, ERIC, Medline, Psychinfo y Psycarticles (ver Anexo 1 para la lista de los términos de búsqueda). La búsqueda se restringió a artículos publicados entre 1989, año de publicación de la revisión de la ILAE sobre síndromes epilépticos, y 2015, para evitar el posible cambio de criterio diagnóstico con epilepsias con otra denominación anterior a 1989. La búsqueda se inició el 19 de mayo de 2015 y se finalizó el 16 de junio de 2015. Se realizó un cribado de los artículos atendiendo a su título y resumen, se eliminaron los duplicados y, además, se llevó a cabo una búsqueda en la lista de referencias de los artículos elegibles. Finalmente, la lista completa de artículos elegibles se obtuvo el 19 de junio de 2015.

5.2.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Los estudios debían reunir los siguientes criterios de inclusión:

1. Publicaciones revisadas por pares escritas en español o inglés, desde 1989 hasta 2014.
2. Estudios con, al menos, un grupo prequirúrgico (>2 pacientes) de pacientes con ELF que se compare con un grupo de controles sanos y/u otro grupo de epilepsia.
3. Estudios con resultados que incluyan algún dominio de funcionamiento cognitivo medido por instrumentos neuropsicológicos con validez y fiabilidad contrastada.
4. Estudios con resumen y texto completo disponible.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Estudios sin grupo de comparación.
2. Estudios en los que no se diferencian los resultados del grupo ELF frente a otra/s epilepsia/s.
3. Que el texto completo del artículo no estuviera disponible.

5.2.3 CODIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS

Se codificaron las distintas características de los estudios para analizar la influencia de variables moderadoras en los resultados cognitivos. Estas características se agruparon en variables sustantivas y variables metodológicas (Botella-Ausina & Sánchez-Meca, 2015).

Las variables sustantivas son las que tienen que ver con el objeto propio de estudio del meta-análisis, es decir, las que permiten caracterizar el fenómeno que se investiga. Estas variables pueden ser de tratamiento, de los participantes y de contexto. Las variables de tratamiento fueron: (1) la cantidad de factores

cognitivos evaluados; (2) la duración de la evaluación neuropsicológica, y (3) el soporte en el que se realizó la valoración neuropsicológica. Las variables de los participantes fueron: (1) el grupo de edad (niños y adolescentes, adultos o mixto); (2) sexo de la muestra total; (3) sexo de la muestra de ELF; (4) frecuencia media de las crisis epilépticas del grupo ELF (crisis/semana); (5) la duración media de la epilepsia en años del grupo ELF; (6) la edad media de inicio de la epilepsia en años del grupo ELF; (7) la localización del foco epiléptico (derecho, izquierdo o bilateral); (8) la etiología de la ELF (estructural-metabólica *versus* genéticas y/o desconocida), y (9) la administración de fármacos antiepilépticos (sin medicación, en monoterapia o con dos o más fármacos). Las variables de contexto fueron: (1) el país en el que se realizó la evaluación neuropsicológica, y (2) el lugar en el que se realizó la evaluación.

Las variables metodológicas, que se relacionan con el diseño de investigación y la instrumentación, fueron: (1) el número total de participantes; (2) el tamaño de la muestra de ELF, y (3) el tipo de muestra empleada.

Se realizó un libro de codificación para asegurar la objetividad para analizar y extraer los datos de cada estudio. El libro fue depurado inicialmente por un grupo de expertos que por interés teórico y viabilidad metodológica lo redujo a las variables que se incluyen en el Anexo 2. En este libro se recogen las normas para la codificación de las variables de los estudios. Además, para asegurar la fiabilidad del manual y de los juicios durante la codificación, dos investigadores independientes codificaron el 24% de la muestra de estudios (5 estudios). El índice de acuerdo se calculó mediante el índice Kappa (Cohen, 1960) que fue

de 0,81. Las inconsistencias se corrigieron en el libro de codificaciones cuando era un error del mismo o se resolvieron por consenso.

5.2.4 MEDIDAS RESUMEN Y CÁLCULO DEL TAMAÑO DEL EFECTO

En los estudios revisados se incluyeron una gran variedad de pruebas cognitivas. Para poder realizar una comparación entre ellos de manera coherente y válida, cada test neuropsicológico se clasificaron en alguno de los factores cognitivos del modelo de Cattell-Horn-Carroll (CHC) anteriormente citado. Los tests empleados en los estudios seleccionados se clasificaron en seis de las nueve habilidades cognitivas amplias del modelo CHC: Habilidad Cognitiva General (G), Conocimiento Comprensivo (Gc), Razonamiento Fluido (Gf), Memoria a Largo Plazo (Glr), Velocidad de Procesamiento Cognitivo (Gs) y Span y Memoria de Trabajo (Gsm). En la tabla 7 se describe cada factor.

Tabla 7. Descripción de las habilidades cognitivas del estrato amplio del modelo CHC (adaptado de McGrew, 2009)

Factor de Cattell-Horn-Carroll	Descripción
Habilidad Cognitiva General (G)	Factor común de todas las habilidades cognitivas
Conocimiento Comprensivo (Gc)	Conocimiento verbal adquirido como el vocabulario o la información de hechos. Incluye la comprensión verbal y la capacidad de comunicación.
Razonamiento Fluido (Gf)	Razonamiento y solución de problemas novedosos.
Memoria a Largo Plazo (Glr)	Capacidad para almacenar y consolidar información y recuperarla tras demora.
Velocidad de Procesamiento Cognitivo (Gs)	Velocidad de procesamiento de la información que requiere capacidad para mantener la atención focalizada y hacer tareas cognitivas automáticas bajo presión
Span y Memoria de Trabajo (Gsm)	Capacidad de mantener y manipular la información, incluye el <i>span</i> de memoria y la memoria de trabajo.

La asignación de los resultados de los tests a uno u otro factor se hizo atendiendo a la descripción de la prueba que recoge su manual y en la literatura. En el Anexo 3 se encuentra una lista detalla de cada test y a qué factor se asignó.

Debido a la variabilidad de los estudios, no en todos se incluyen resultados de todos los factores, de ahí que haya diversidad en el número de estudios incluidos en cada meta-análisis. Varios estudios emplearon diversos tests para el mismo factor. En ese caso cada test se contabilizó por separado y se calculó una media estandarizada entre las distintas pruebas para su factor. Por otra parte, cuando el estudio incluía varios resultados del mismo test sólo se incluyó el resultado más representativo.

Asimismo, además de los factores CHC, y por interés teórico y empírico, se realizó una clasificación adicional de los resultados, que fue la de *Funciones Ejecutivas*. Dentro de esta clasificación se incluyeron aquellos resultados que los manuales, los autores y la literatura definen como instrumentos de evaluación de las Funciones Ejecutivas. Éstas son entendidas como el conjunto de habilidades mentales, necesarias para la formulación de objetivos y la planificación de estrategias idóneas para alcanzar dichos objetivos, optimizando el rendimiento (Lezak et al., 2004). Las funciones ejecutivas incluyen las siguientes actividades: conocimiento metacognitivo sobre tareas y estrategias; uso flexible de estrategias; sistemas de atención y memoria que guíen estos procesos; aprendizaje implícito y explícito y procesos autorregulatorios como la planificación y la automonitorización (Eslinger, 1996).

Se registraron las medias y desviaciones típicas de cada grupo en cada estudio por cada resultado de los tests cognitivos. Con estos datos, se calculó,

para cada estudio el tamaño del efecto a partir de la diferencia de medias estandarizadas utilizando la d de Cohen. El tamaño del efecto se calculó entre el grupo ELF y el grupo de comparación (control o con ELT). En el caso de que el estudio comparara ELF con ELT y controles se calculó el tamaño del efecto con cada comparación y se empleó el efecto combinado. El tamaño del efecto se clasificó en pequeño, mediano o grande según su valor fuera 0,2, 0,5 y 0,8, respectivamente (Cohen, 1988). Para cada valor d se calculó el intervalo de confianza al 95% para determinar cuando el tamaño del efecto obtenido es estadísticamente diferente de cero.

5.2.5 PROCEDIMIENTO DEL META-ANÁLISIS

La determinación de los tamaños medios e intervalos de confianza del conjunto de los estudios para cada una de las variables analizadas se realizó empleando un modelo estadístico de efectos aleatorios, ya que asume que los estudios difieren en función del error de muestreo o variabilidad intraestudio (única variabilidad contemplada en el modelo de efectos fijos) y la variabilidad interestudios (cada estudio representa a una población diferente de estudios). Para cada análisis se realizó un *forest plot* y para el estudio de la variabilidad encontrada entre los tamaños del efecto de los diferentes estudios se calculó el índice Q de homogeneidad. Para valorar la proporción de varianza observada entre el tamaño del efecto, que refleja una diferencia real entre estudios, se calculó I^2 . El análisis de las variables moderadoras cuantitativas se realizó mediante una meta-regresión y el de las variables moderadoras cualitativas a través de una ANOVA. Además, se calculó el sesgo de publicación para cada

análisis con un *funnel plot* y el *número de seguridad (fail-safe number)*. Se empleó el programa Comprehensive Meta-analysis versión 3.

5.3 RESULTADOS DEL ESTUDIO DE META-ANÁLISIS

5.3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS Y CARACTERÍSTICAS

Un total de 21 estudios cumplieron los criterios de inclusión (figura 3). En la tabla 8 se recoge un resumen de las características de los estudios considerados en el meta-análisis.

Diez estudios se realizaron con niños y adolescentes y 11 con adultos. Entre éstos, cinco comparaban una muestra de ELF y una muestra de participantes controles, 11 un muestra de ELF con una muestra de ELT y cinco una muestra de ELF con una muestra de ELT y otra de participantes controles. Todos los estudios, excepto uno, informan de la lateralización del foco epiléptico y de la edad de inicio de las crisis epilépticas. 14 trabajos informan de la duración de la epilepsia, pero sólo nueve de la frecuencia. El tipo de crisis epilépticas y la etiología de éstas se informa en nueve y 15 estudios respectivamente. La cantidad de medicación antiepiléptica aparece en 11 de los estudios.

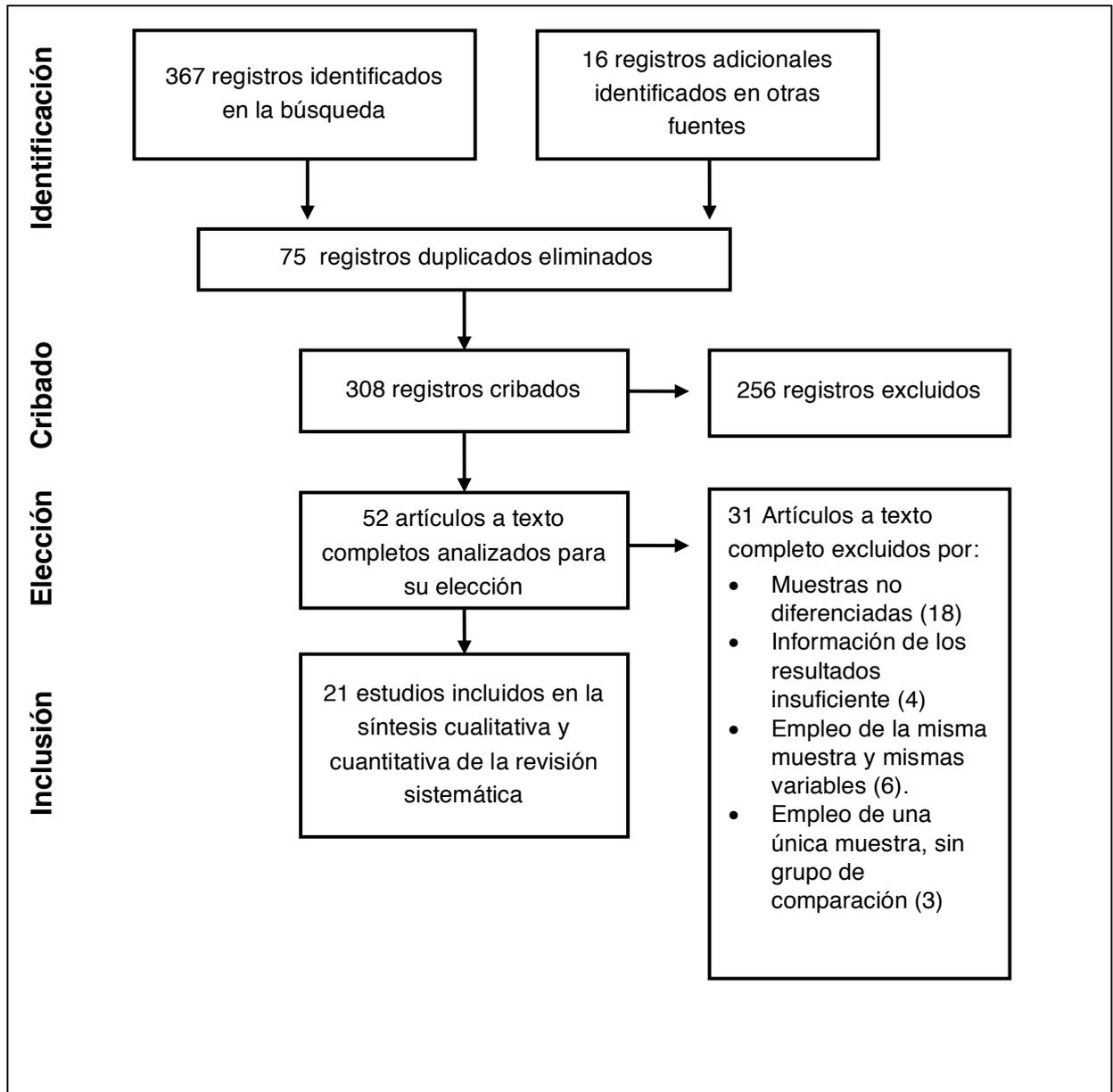


Figura 3. Diagrama de flujo del proceso de elección de los estudios

Tabla 8. Características de los estudios incluidos

Estudio	N	N ELF	Edad media total (años)	Tipo muestra	Localización foco	Edad media inicio ELF (años)	Duración epilepsia (años)	Frecuencia crisis/año	Tipo de crisis	Etiología	Medicación
Auclair et al. (2005)	27	8	9,58	Infantil	2D, 1I, 5BI	5,80	6,00	No informado	8FO	3EM, 5GN	8P
Braakman et al. (2015)	75	34	10,77	Infantil	7D, 8I, 19B	4,80	6,10	No informado	6FO, 5FEB, 23GE	No informado	1SM, 21M, 12P
Culhane-Shelburne et al. (2002)	27	12	12,28	Infantil	5D, 5I, 2B	6,83	6,20	0,61	3FO, 9FEB	No informado	10M, 2P
Drane et al. (2006)	29	9	32,54	Adulta	5D, 4I	20,60	No informado	No informado	No informado	No informado	No informado
Exner et al. (2002)	47	16	38,94	Adulta	5D, 11I	27,00	14,00	No informado	No informado	7EM, 9DE	No informado
Farrant et al. (2005)	28	14	35,08	Adulta	5D, 8I, 1BI	11,80	No informado	No informado	No informado	9EM, 5DE	No informado
Giovagnoli et al. (2005)	159	40	51,96	Adulta	15D, 25I	20,22	20,53	2,75	No informado	27EM, 13DE	No informado
Helmstaedter et al. (1998)	61	33	29,60	Adulta	16D, 17I	14,96	15,25	No informado	No informado	31EM, 2DE	No informado
Helmstaedter et al. (1996)	32	23	22,75	Adulta	17D, 6I	13,00	17,00	9,25	No informado	13EM, 10DE	No informado
Hernandez et al. (2002)	32	16	11,57	Infantil	4D, 4I, 8BI	7,77	3,82	No informado	16FO	3EM, 13DE	6M, 10P
Hernandez et al. (2003)	32	16	11,57	Infantil	4D, 4I, 8BI	7,77	3,82	No informado	16FO	3EM, 13DE	6M, 10P
Jocic-Jakubi & Jovic (2006)	160	44	11,00	Infantil	No informado	No informado	No informado	No informado	No informado	No informado	No informado
Lendt et al. (2002)	24	12	11,55	Infantil	6D, 6I	6,30	No informado	11,25	15FO, 7FEB	12EM	No informado
Longo et al. (2013)	66	19	13,25	Infantil	9D, 8I, 2BI	6,03	No informado	No informado	No informado	10EM, 9DE	6M, 13P

Estudio	N	N ELF	Edad media total (años)	Tipo muestra	Localización foco	Edad media inicio ELF (años)	Duración epilepsia (años)	Frecuencia crisis/año	Tipo de crisis	Etiología	Medicación
Luton et al. (2010)	40	20	12,55	Infantil	2D, 6I, 9BI	7,20	No informado	2,66	20FO	No informado	10M, 10M
McDonald et al. (2008)	65	22	37,88	Adulta	11D, 10I, 1BI	17,40	21,50	1,38	No informado	15EM, 7DE	No informado
McDonald et al. (2005)	65	22	37,17	Adulta	11D, 10I, 1BI	17,40	21,50	1,38	12FO, 10FEB, 0GE	15EM, 7DE	No informado
Rayner et al. (2015)	33	9	38,11*	Adulta	6D, 1I, 2BI	14,56	24,67	9,19	No informado	9EM	1M, 8P
Upton & Thompson (1996a)	131	74	28,82	Adulta	32D, 42I	10,20	17,26	No informado	No informado	60EM, 14DE	6M, 58P
Vanasse et al. (2005)	60	10	10,12*	Infantil	2D, 8I	3,94	6,40	1,02	10FO	1EM, 9DE	7M, 3P
Wang et al. (2011)	38	18	31,64	Adulta	9D, 7I, 2BI	12,17	No informado	No informado	No informado	No informado	2SM, 12M, 4P

Nota: *Sólo especifican la media de edad del grupo ELF. D: derecho; I: izquierdo; BI: bilateral; FO: crisis focales; FEB: crisis focales con evolución bilateral; GE: crisis generalizadas; EM: estructural-metabólica; GN: genética; DE: desconocida; SM: sin medicación; M: monoterapia; P: Politerapia

5.3.2 PROCEDIMIENTO DEL META-ANÁLISIS

En las figuras 4-11 se recogen los *forest plots* del meta-análisis realizado para todos los estudios combinando las diferentes variables y para cada factor cognitivo por separado.

El análisis de todos los estudios de manera conjunta (figura 4) dio un efecto medio de 0,32 (IC 95%: -0,47; -0,17), de magnitud pequeño-mediano y significativo ($Z=-4,19$; $p\leq 0,001$). La heterogeneidad es baja ($I^2= 36,48$) y con un valor significativo ($Q(20)= 31,48$; $p\leq 0,05$).

Un total de 11 estudios miden Habilidad Cognitiva General (ver figura 5). En este factor la diferencia entre el grupo de ELF y el de comparación fue de 0,09 (IC 95%: -0,42; 0,23), sin efecto. Este efecto no fue significativo ($Z=-0,57$; $p>0,05$). La heterogeneidad en este factor media-alta ($I^2= 66,85$) y significativa ($Q(10)= 32,10$; $p\leq 0,001$).

De los estudios seleccionados, 12 miden Conocimiento Comprensivo (figura 6). La magnitud de las diferencias es de 0,22 entre los grupos (IC 95%: -0,45; 0,01), sin efecto global y no significativo ($Z=-1,88$; $p>0,05$). La heterogeneidad de los estudios sobre conocimiento comprensivo es media ($I^2= 56,91$) y resultó significativa ($Q(11)= 25,53$; $p\leq 0,01$).

Son 11 estudios los que emplean medidas de Razonamiento Fluido (ver figura 7). Este efecto es de 0,47 (IC 95%: -0,75; -0,18) y significativo ($Z=-3,25$; $p\leq 0,001$). La magnitud del efecto es media. La heterogeneidad en este caso fue significativa ($Q(10)= 29,56$; $p\leq 0,001$) y con un valor medio-alto ($I^2= 66,16$).

En el factor de Memoria a Largo Plazo hay nueve estudios (ver figura 8). La magnitud de las diferencias es de 0,13 (IC 95%: -0,43; 0,18), sin efecto y no significativo ($Z=-0,80$ ($p>0,05$)). La heterogeneidad es media ($I^2=57,72$) y significativa ($Q(8)= 18,92$; $p\leq 0,01$).

En Velocidad de Procesamiento Cognitivo se han incluido 18 estudios (ver figura 9). La magnitud del efecto entre los grupos es media, con un valor de 0,40 (IC 95%: -0,59;-0,21) y significativo ($Z=-4,07$; $p\leq 0,001$). El estudio de la heterogeneidad fue significativo ($Q(17)= 39,31$; $p\leq 0,001$) y con un valor medio ($I^2= 56,75$).

El estudio del factor Span y Memoria de Trabajo incluye 11 trabajos (ver figura 10). En este caso, la diferencias entre los grupos es de 0,63 (IC 95%: -0,90;-0,36), un efecto medio-alto y que resultó significativo ($Z=-4,58$; $p\leq 0,001$). La heterogeneidad entre estos estudios es media ($I^2= 54,37$) y significativa ($Q(10)= 21,91$; $p\leq 0,01$).

Por último, 17 estudios incluyen medidas de Funciones Ejecutivas (ver figura 11). Existe un efecto global en estos estudios, de magnitud 0,37, significativa ($Z=-3,80$; $p\leq 0,001$) y de tamaño pequeño-mediano (Cohen, 1988). La heterogeneidad es media $I^2= 54,53$ y significativa ($Q(16)= 35,19$; $p\leq 0,01$).

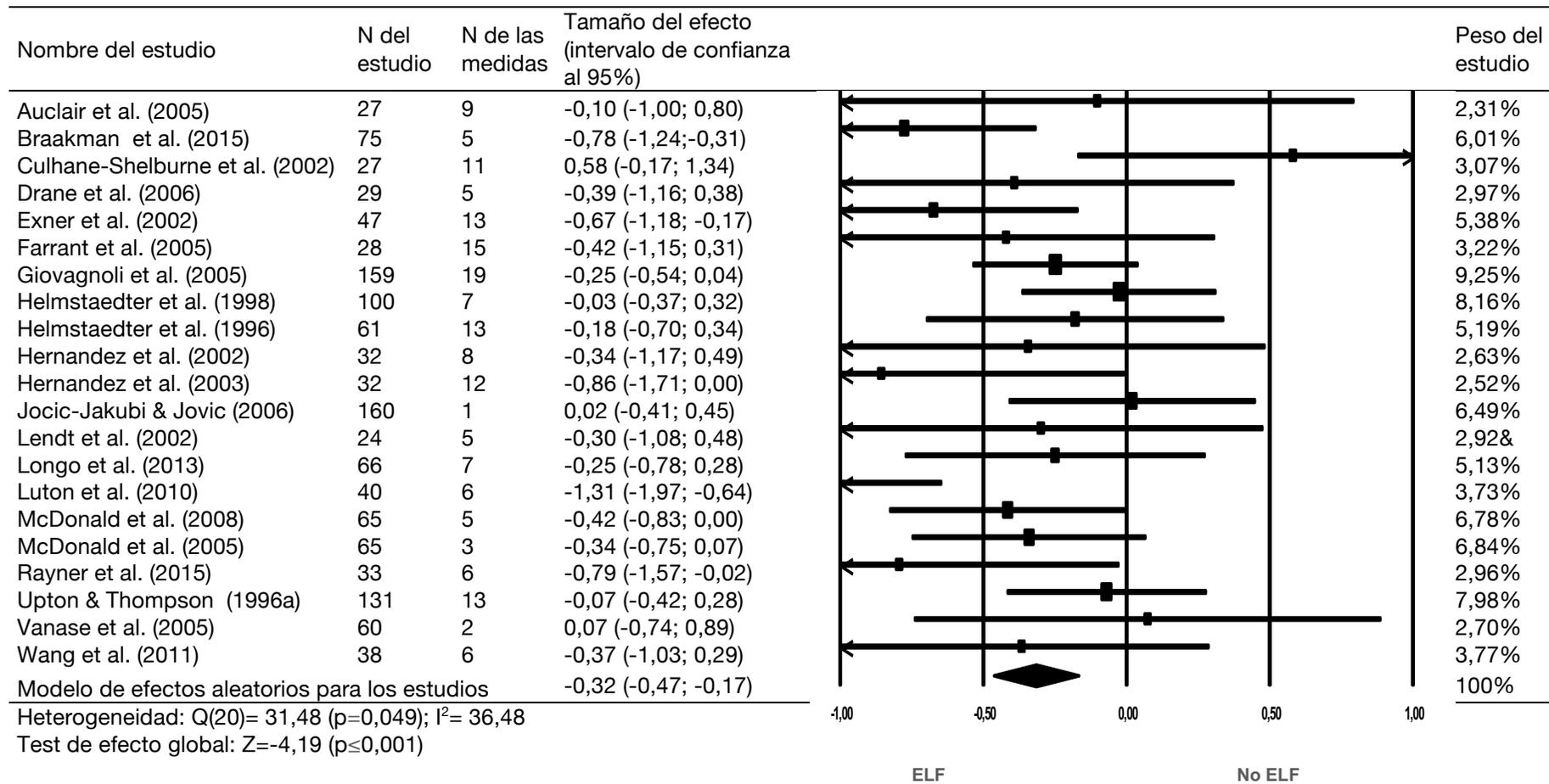


Figura 4. *Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a todos los estudios combinando los tamaños del efecto individuales.*

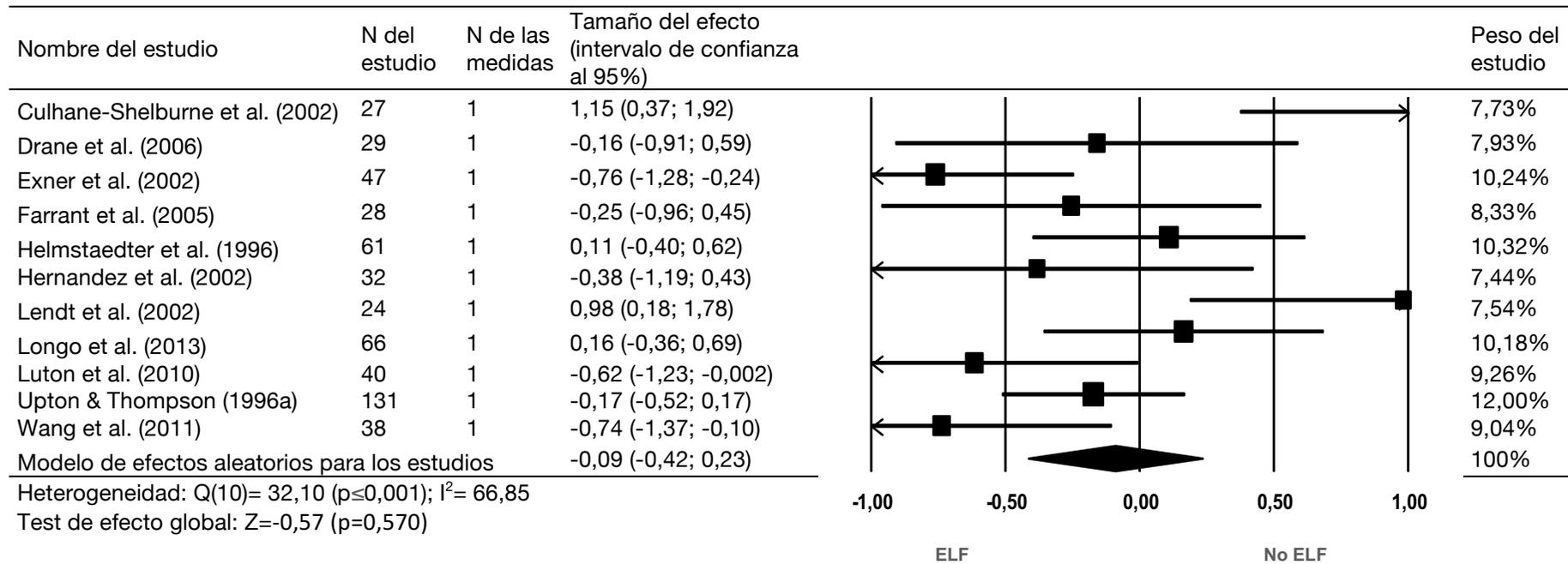


Figura 5. *Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden el Factor de Habilidad Cognitiva General combinando los tamaños del efecto individuales.*

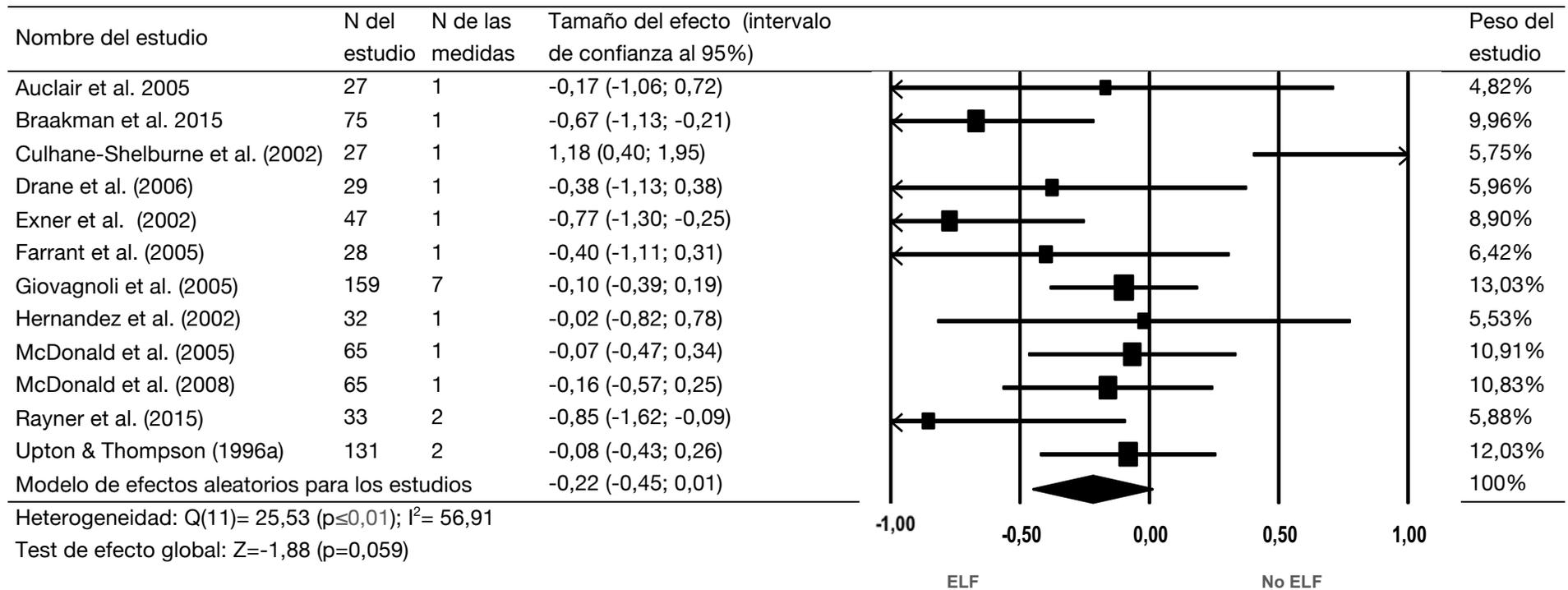


Figura 6. *Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden el Factor de Conocimiento Comprensivo combinando los tamaños del efecto individuales.*

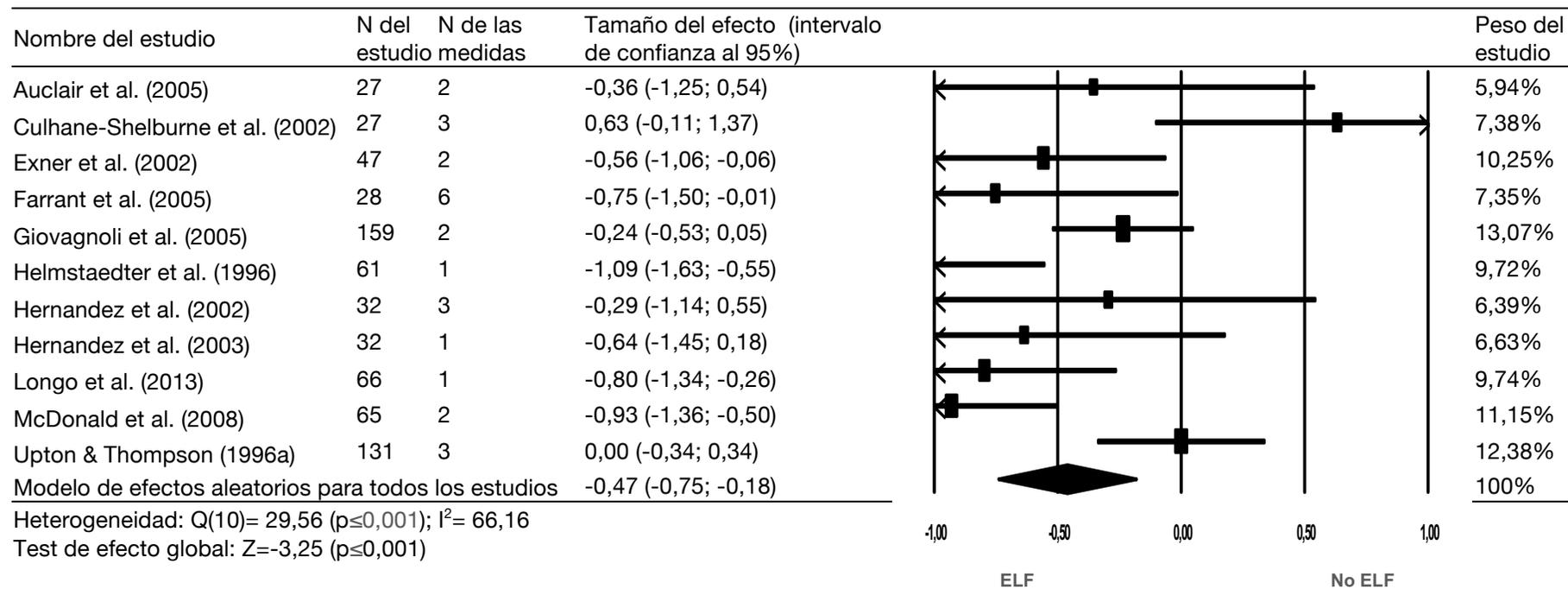


Figura 7. *Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden el Factor de Razonamiento Fluido combinando los tamaños del efecto individuales.*

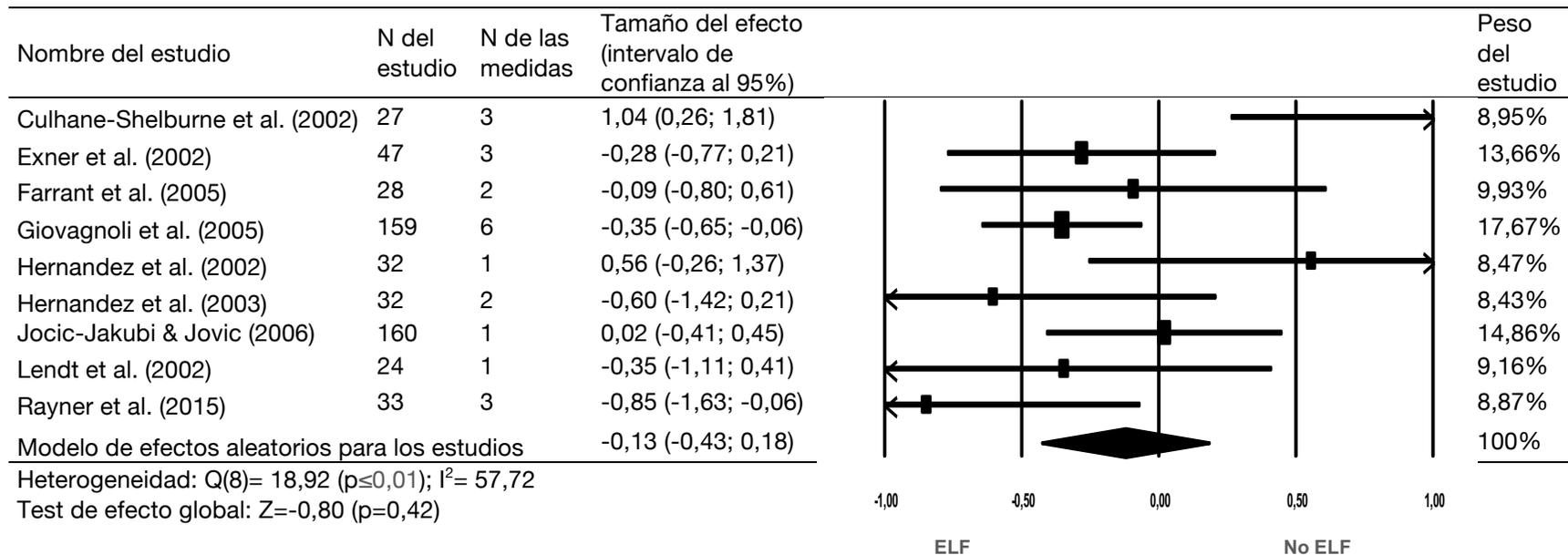


Figura 8. *Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden el Factor de Memoria a Largo Plazo combinando los tamaños del efecto individuales.*

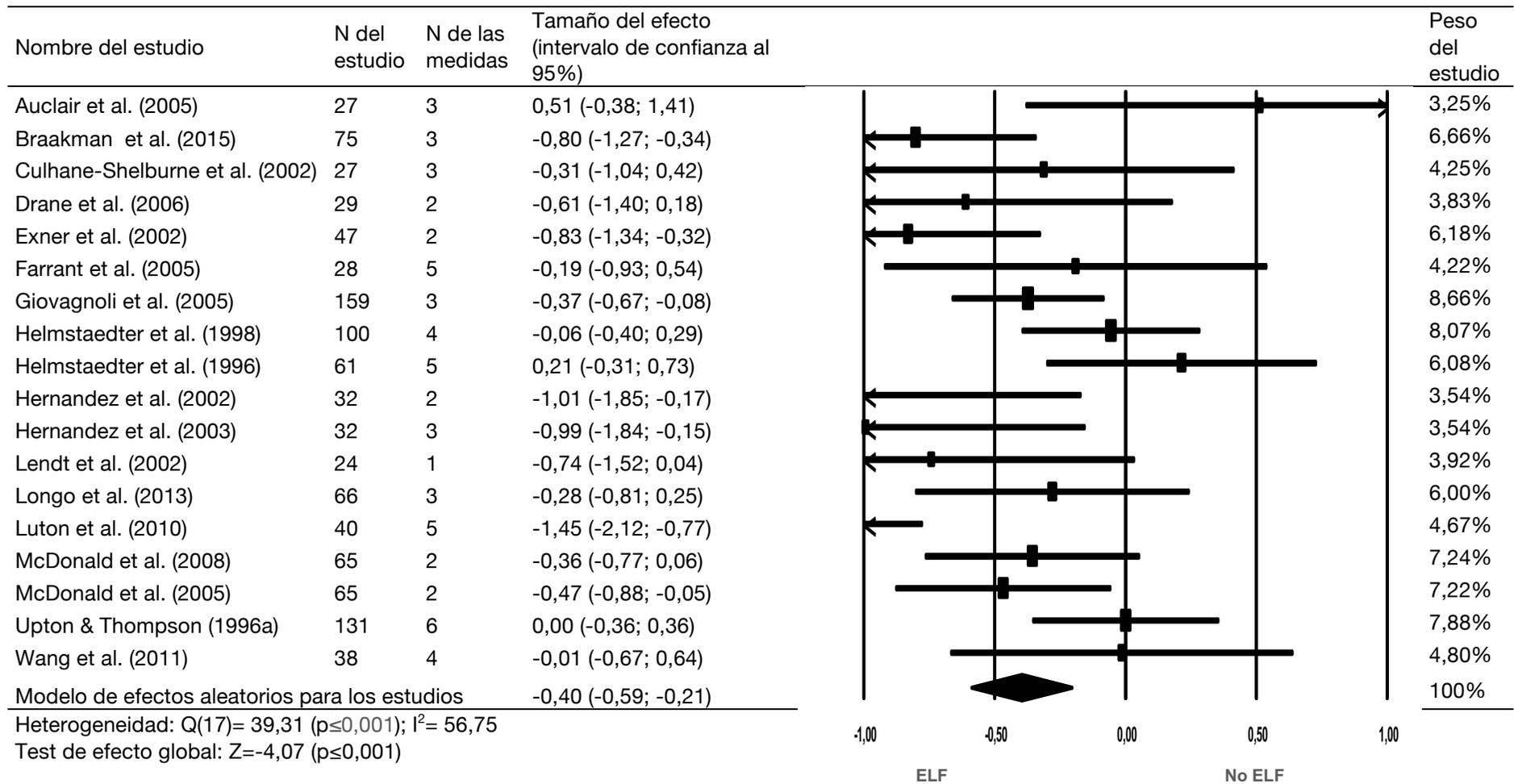


Figura 9. *Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden el Factor de Velocidad de Procesamiento Cognitivo combinando los tamaños del efecto individuales.*

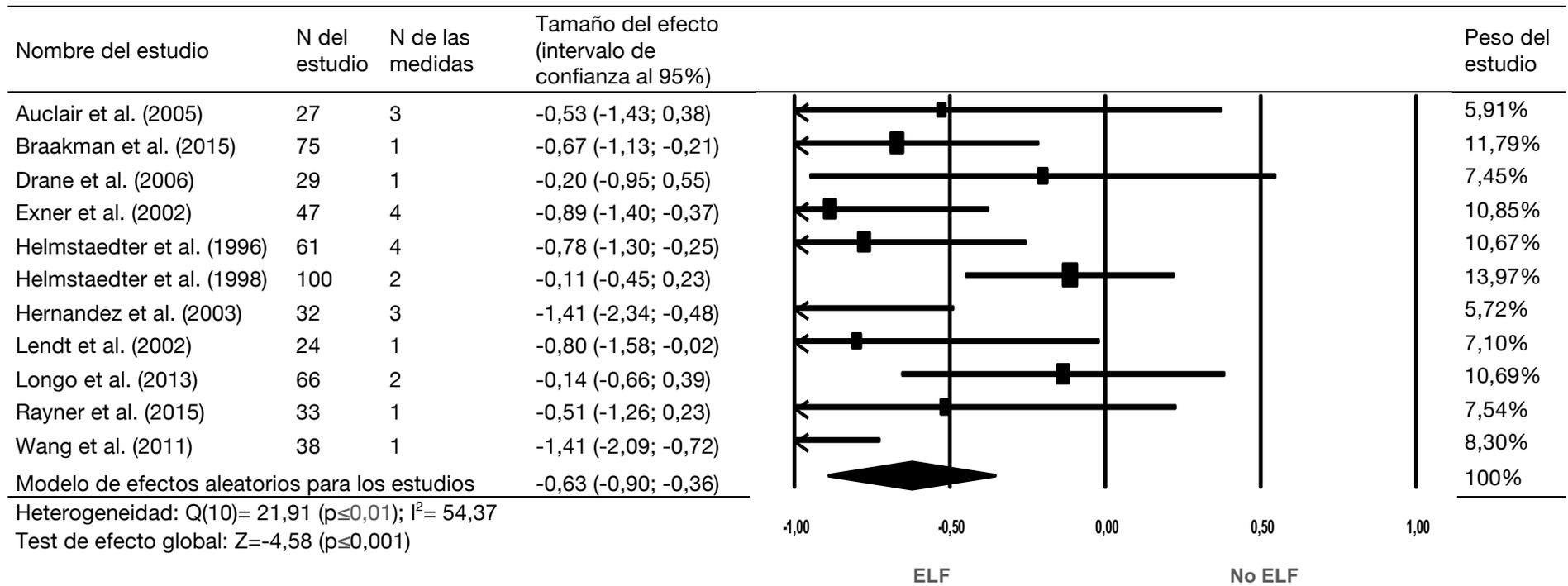


Figura 10. *Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden el Factor de Span y Memoria de Trabajo combinando los tamaños del efecto individuales.*

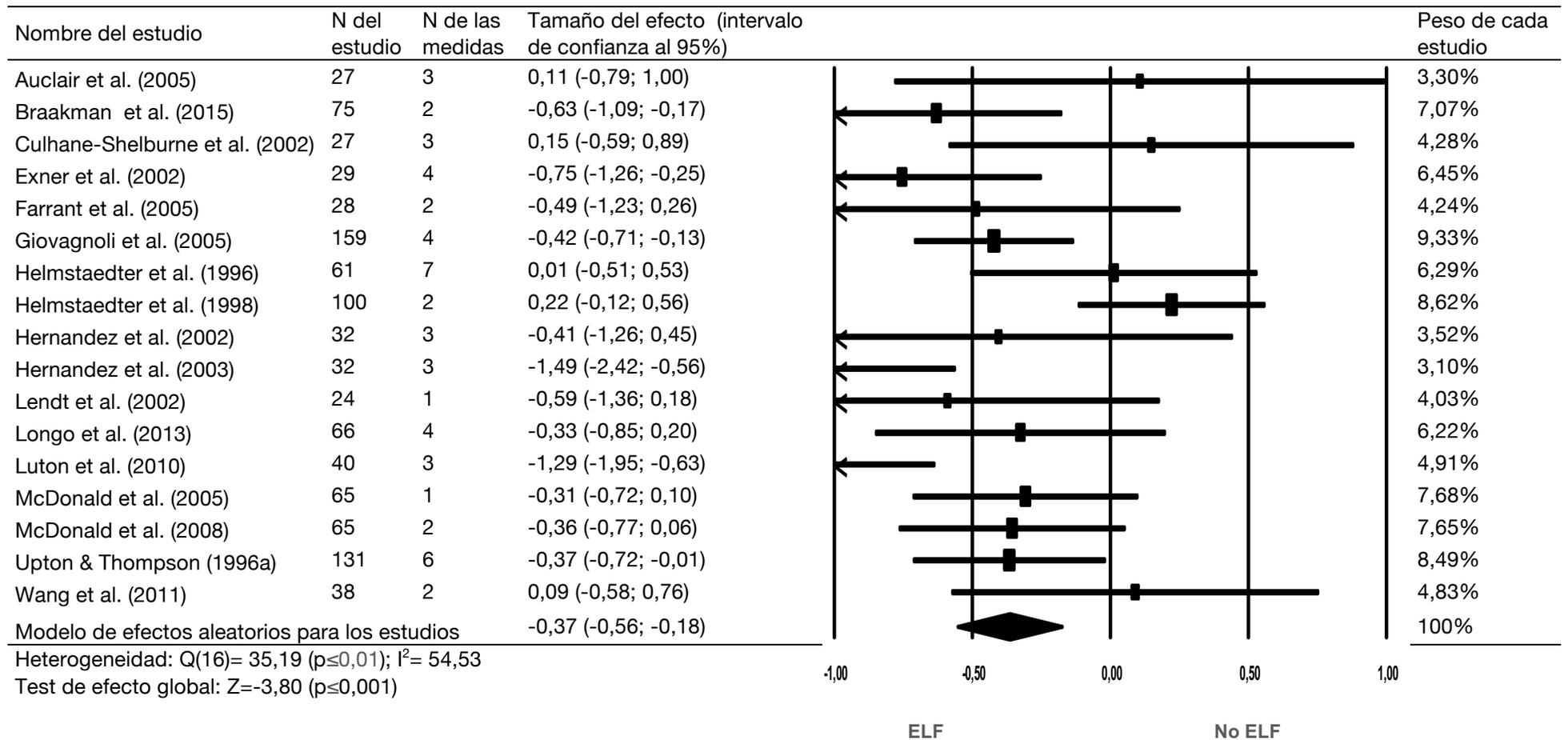


Figura 11. *Tamaño del efecto medio (d) e intervalo de confianza al 95% correspondiente a los estudios que miden Funciones Ejecutivas combinando los tamaños del efecto individuales.*

5.3.3 SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

En general, existe un efecto significativo hacia el grupo ELF en el perfil cognitivo. Analizando en profundidad, este efecto es mediano negativo hacia el grupo ELF en los factores de razonamiento fluido, velocidad de procesamiento cognitivo, memoria de trabajo y funciones ejecutivas. Oscila entre 0,37-0,63. No hay efecto en habilidad cognitiva general, memoria a largo plazo y conocimiento comprensivo.

La heterogeneidad a lo largo de todos los factores es significativa y media, con valores que oscilan entre 54,53% y 66,85%.

5.3.4 VARIABLES MODERADORAS

El análisis de las variables moderadoras se realizó para cada factor y sólo en cuatro variables de las registradas. El resto de variables no se analizaron porque pocos estudios las recogían o la forma de informarlas no hacía posible el análisis con las técnicas existentes. Las variables moderadoras analizadas fueron si la muestra era con niños o adultos (variable cualitativa); la edad de inicio de la epilepsia (variable cuantitativa); la duración de la epilepsia (variable cuantitativa) y la frecuencia de crisis (variable cuantitativa).

Tipo de muestra (infantil vs. adulta)

La variable tipo de muestra tiene dos niveles: muestra infantil hasta 18 años y muestra adulta a partir de esa edad. En el análisis global, la media de efecto de la muestra infantil fue de -0,33 (IC 95%: -0,67; -0,003; $Z=-1,98$; $p\leq 0,05$) y de adulto de -0,27 (IC 95%: -0,41; -0,14; $Z=-3,96$; $p\leq 0,001$).

En el factor de Habilidad Cognitiva General no se obtuvieron resultados significativos en ninguna de las dos muestras: infantil ($d=0,13$; IC 95%: $-0,31$; $0,57$; $Z=0,58$; $p>0,05$) y adulta ($d=-0,32$; IC 95%: $-0,73$; $0,08$; $Z=-1,57$; $p>0,05$). El factor de Conocimiento Comprensivo fue significativo para la muestra de adultos ($d=-0,29$; IC 95%: $-0,57$; $-0,02$; $Z=-2,08$ $p\leq 0,05$), pero no en la infantil ($d=-0,03$; IC 95%: $-0,45$; $0,39$; $Z=-0,13$ $p>0,05$). En el factor de Razonamiento Fluido hay un efecto pequeño y no significativo para la muestra infantil ($d=-0,31$; IC 95%: $-0,80$; $0,17$; $Z=-1,26$ $p>0,05$) y mediano significativo para la muestra adulta ($d=-0,56$; IC 95%: $-0,93$; $-0,19$; $Z=-2,95$ $p\leq 0,01$). En el factor de Memoria a Largo Plazo se encontró un efecto no significativo en la muestra infantil de $0,12$ (IC 95%: $-0,28$; $0,51$; $Z=0,57$; $p>0,05$) y en la adulta de $-0,37$ (IC 95%: $-0,76$; $0,02$; $Z=-1,84$; $p>0,05$). En el factor de Velocidad de Procesamiento Cognitivo hay un efecto mediano significativo para la muestra infantil ($d=-0,66$; IC 95%: $-0,96$; $-0,36$; $Z=-4,27$; $p\leq 0,01$) y pequeño significativo para la adulta ($d=-0,26$; IC 95%: $-0,48$; $-0,04$; $Z=-2,33$ $p\leq 0,05$). Se encontraron efectos medianos significativos en el factor de Span y Memoria a Corto Plazo tanto en la muestra infantil ($d=-0,64$; IC 95%: $-1,09$; $-0,20$; $Z=-2,84$; $p\leq 0,01$) como en la adulta ($d=-0,63$; IC 95%: $-1,00$; $-0,25$; $Z=-3,28$; $p\leq 0,01$). Por último, en las Funciones Ejecutivas hay efecto mediano significativo para la muestra infantil ($d=-0,56$; IC 95%: $-0,86$; $-0,25$; $Z=-3,55$; $p\leq 0,01$) y pequeño significativo para la adulta ($d=-0,26$; IC 95%: $-0,49$; $-0,03$; $Z=-2,24$; $p\leq 0,05$). En la tabla 9 se incluyen los resultados de los análisis de efectos aleatorios realizados con la variable moderadora de tipo de muestra en los estudios.

Tabla 9. Resultados de los análisis de efectos aleatorios realizados con la variable moderadora de tipo de muestra en los estudios

Factor	Tipo de muestra	Número de estudios	Tamaño del efecto (intervalo de confianza al 95%)	Z	p
Global	Infantil	10	-0,33 (-0,67; -0,003)	-1,98	0,047*
	Adulta	11	-0,27 (-0,41; -0,14)	-3,96	≤0,001***
G	Infantil	5	0,13 (-0,31; 0,57)	0,58	0,56
	Adulta	6	-0,32 (-0,73; 0,08)	-1,57	0,12
Gc	Infantil	8	-0,03 (-0,45; 0,39)	-0,13	0,89
	Adulta	4	-0,29 (-0,57; -0,02)	-2,08	0,03*
Gf	Infantil	5	-0,31 (-0,80; 0,17)	-1,26	0,21
	Adulta	6	-0,56 (-0,93; -0,19)	-2,95	0,003**
Glr	Infantil	5	0,12 (-0,28; 0,51)	0,57	0,57
	Adulta	4	-0,37 (-0,76; 0,02)	-1,84	0,06
Gs	Infantil	8	-0,66 (-0,96; -0,36)	-4,27	≤0,001***
	Adulta	10	-0,26 (-0,48; -0,04)	-2,33	0,02*
Gsm	Infantil	5	-0,64 (-1,09; -0,20)	-2,84	0,004**
	Adulta	6	-0,63 (-1,00; -0,25)	-3,28	0,001***
FE	Infantil	8	-0,56 (-0,86; -0,25)	-3,55	≤0,001***
	Adulta	9	-0,26 (-0,49; -0,03)	-2,24	0,02*

Nota: G: Habilidad Cognitiva General; Gc: Conocimiento Comprensivo; Gf: Razonamiento Fluido; Glr: Memoria a Largo Plazo; Gs: Velocidad de Procesamiento Cognitivo; Gsm: Span y Memoria de Trabajo; FE: Funciones Ejecutivas; *p≤0,05; **p≤0,01; ***p≤0,001.

Edad de inicio de la epilepsia

La edad de inicio resultó significativa sólo en el factor de Habilidad Cognitiva General (Z=-2,80; p≤0,01). En la figura 12 se observa la recta de regresión en esta variable moderadora en Habilidad Cognitiva General. En la tabla 10 se incluyen los resultados de la meta-regresión para la edad de inicio en cada factor.

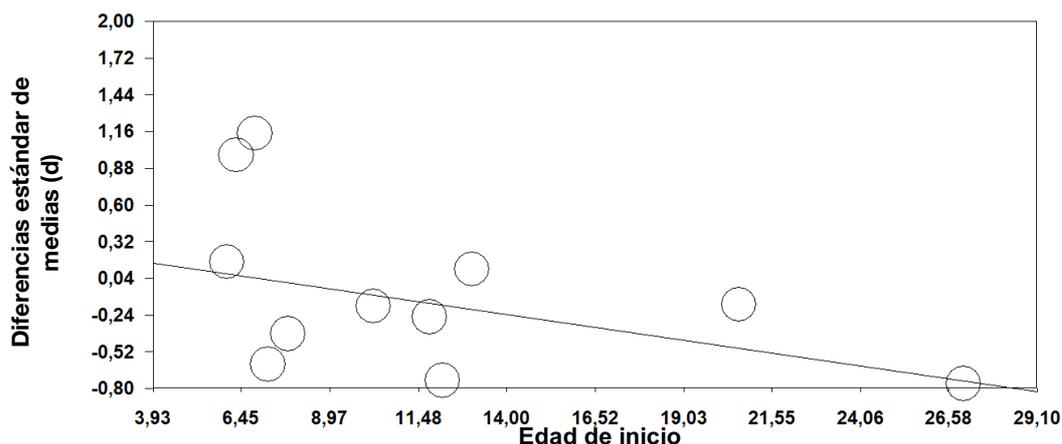


Figura 12. Recta de regresión de la edad de inicio de la epilepsia en Habilidad Cognitiva General

Tabla 10. Resultados de la meta-regresión para la edad de inicio en cada factor

Factor	Número de estudios	Coeficiente b	IC95%		Z	p
			Li	Ls		
Global	20	-0,003	-0,03	0,02	-0,26	0,79
G	11	-0,04	-0,06	0,01	-2,80	0,005**
Gc	12	-0,01	-0,03	0,01	-0,91	0,36
Gf	11	-0,01	-0,03	-0,73	-0,73	0,46
Glr	9	-0,02	-0,04	0,01	-1,16	0,24
Gs	18	-0,001	-0,02	0,02	-0,17	0,86
Gsm	11	-0,001	-0,02	0,03	-0,11	0,91
FE	17	0,001	-0,02	-0,02	0,18	0,85

Nota: Li y Ls: límites confidenciales, inferior y superior, al 95% en torno al coeficiente del modelo; G: Habilidad Cognitiva General; Gc: Conocimiento Comprensivo; Gf: Razonamiento Fluido; Glr: Memoria a Largo Plazo; Gs: Velocidad de Procesamiento Cognitivo; Gsm: Span y Memoria de Trabajo; FE: Funciones Ejecutivas; *p≤0,05; **p≤0,01; ***p≤0,001..

Duración de la epilepsia

La duración de la epilepsia influye de manera significativa en los factores de Memoria a Largo Plazo ($Z=-2,69$; $p\leq 0,01$) y Velocidad de Procesamiento Cognitivo ($Z=1,96$; $p\leq 0,05$). Las figuras 13 y 14 recogen las rectas de regresión en estos factores. En la tabla 11 se incluyen los resultados de la meta-regresión para la duración de la epilepsia en cada factor.

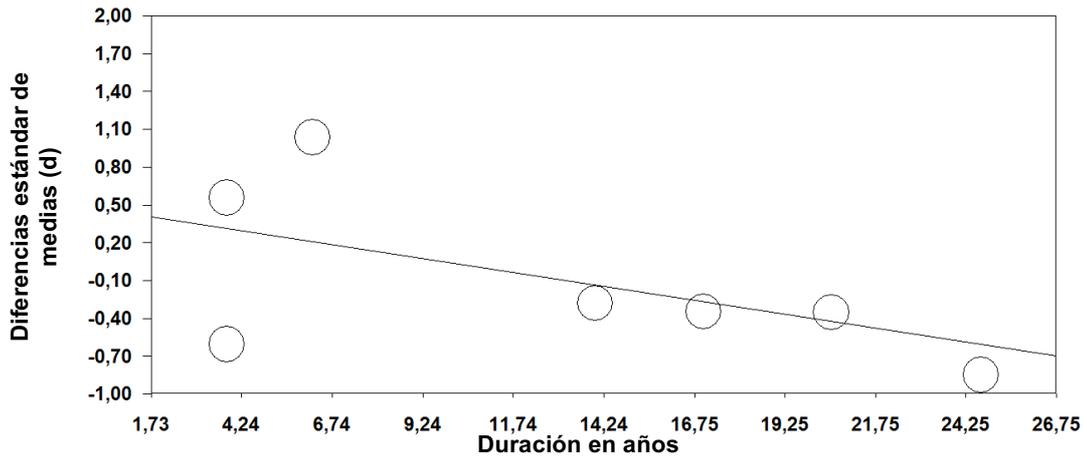


Figura 13. Recta de regresión para la duración de la epilepsia en Memoria a largo plazo.

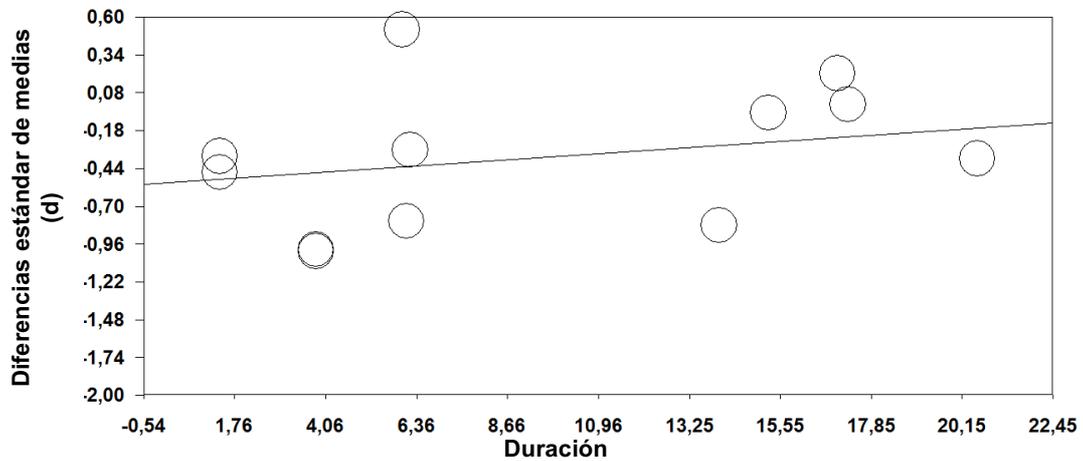


Figura 14. Recta de regresión para la duración de la epilepsia en Velocidad de procesamiento cognitivo.

Tabla 11. Resultados de la meta-regresión para la duración de la epilepsia en cada factor*

Factor	Número de estudios	Coeficiente b	IC95%		Z	p
			Li	Ls		
Global	14	-0,001	0,029	0,026	-0,12	0,91
G	5	-	-	-	-	-
Gc	10	-0,0003	-0,02	0,02	-0,03	0,98
Gf	9	-0,02	-0,05	-0,013	-1,19	0,23
Glr	7	-0,04	-0,07	0,01	-2,69	0,007**
Gs	11	0,02	0,00	0,03	1,96	0,05*
Gsm	7	0,02	-0,01	0,06	1,27	0,21
FE	12	0,007	-0,02	0,03	0,61	0,54

Nota: *Sólo se incluyen los resultado cuando había más de 6 estudios que informaban de esta variable. Li y Ls: límites confidenciales, inferior y superior, al 95% en torno al coeficiente del modelo; G: Habilidad Cognitiva General; Gc: Conocimiento Comprensivo; Gf: Razonamiento Fluido; Glr: Memoria a Largo Plazo; Gs: Velocidad de Procesamiento Cognitivo; Gsm: Span y Memoria de Trabajo; FE: Funciones Ejecutivas; *p≤0,05; **p≤0,01; ***p≤0,001.

Frecuencia de las crisis

La tabla 12 incluye los resultados de la meta-regresión para la frecuencia de las crisis epilépticas en cada factor. En ninguno de estos factores resultó significativa.

Tabla 12. *Resultados de la meta-regresión para la frecuencia de crisis en cada factor*

Factor	Número de estudios	Coeficiente b	IC95%		Z	p
			Li	Ls		
Global	9	-0,02	-0,09	0,05	-0,54	0,59
G	4	-	-	-	-	-
Gc	4	-	-	-	-	-
Gf	4	-	-	-	-	-
Glr	4	-	-	-	-	-
Gs	7	0,03	-0,03	0,08	0,99	0,32
Gsm	2	-	-	-	-	-
FE	7	0,01	-0,04	0,07	0,41	0,67

Nota: *Sólo se incluyen los resultado cuando había más de 6 estudios que informaban de esta variable. Li y Ls: límites confidenciales, inferior y superior, al 95% en torno al coeficiente del modelo; G: Habilidad Cognitiva General; Gc: Conocimiento Comprensivo; Gf: Razonamiento Fluido; Glr: Memoria a Largo Plazo; Gs: Velocidad de Procesamiento Cognitivo; Gsm: Span y Memoria de Trabajo; FE: Funciones Ejecutivas.

5.3.5 RIESGO DE SESGO

El riesgo de sesgo en este estudio está marcado por tres posibles fuentes: las características de la muestra estudiada, las pruebas neuropsicológicas y el sesgo de publicación.

La variabilidad de la población epiléptica puede ser una fuente de sesgo. En la medida en que los propios estudios incluyen participantes con diferente duración de la epilepsia, frecuencia de crisis, edad de inicio de la epilepsia, etiología o cantidad de fármacos antiepilépticos se produce una heterogeneidad importante. En este caso se ha controlado estudiando su influencia en el funcionamiento cognitivo. No obstante, el hecho de que no todos los estudios informan sobre estas variables clínicas ha dificultado un control óptimo de la heterogeneidad.

La gran variedad de pruebas neuropsicológicas para medir los mismos constructos constituye una posible fuente de sesgo. La fiabilidad de las pruebas neuropsicológicas baremadas y estandarizadas varía entre 0,3 y 0,9 (Spreen & Strauss, 2006). Esta gran diferencia de medidas neuropsicológicas haría un meta-análisis de este tipo una tarea no factible. Por ello, se ha optado por reducir las medidas informadas en los estudios a una medida representativa y, además, agregándolas a un factor siempre que valoren el mismo constructo neuropsicológico.

Por último, el sesgo de publicación es un posible sesgo intrínseco a cualquier revisión sistemática con meta-análisis. Para controlar este sesgo, se calculó, por un lado, el número de seguridad clásico ($N_s=134$; $z=-5,31$; $p\leq 0,001$), lo que significa que harían falta 134 estudios significativos sin efecto para contrarrestar el efecto encontrado o 6,38 estudios censurados por cada estudio analizado para tener un efecto nulo. Por otro lado, se calculó el número de seguridad de Orwin ($N_s=124$), lo que significa que habría que localizar 124 estudios con una media de efecto combinada de 0,05 para tener un efecto igual a cero. La figura 15 muestra cierta simetría en la distribución de los estudios en el gráfico de embudo, lo que indica ausencia de sesgo de publicación.

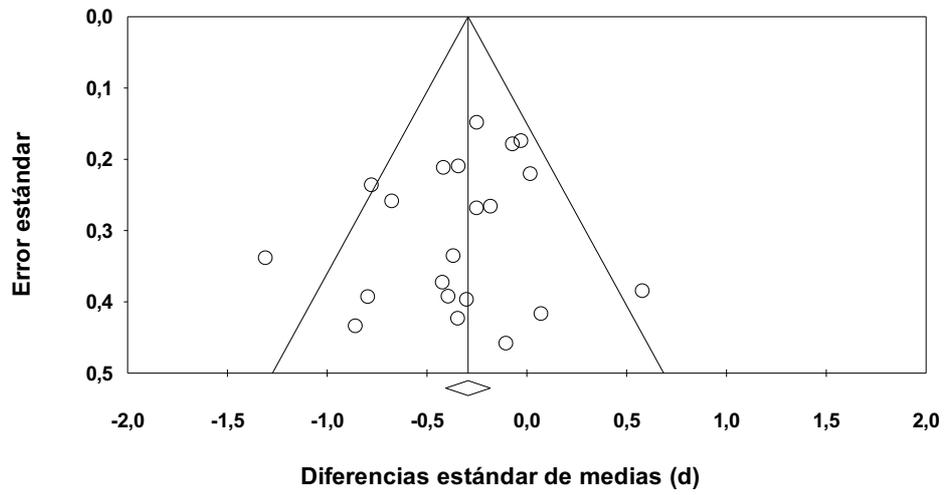


Figura 15. Gráfico de embudo para el sesgo de publicación

5.4 DISCUSIÓN DEL ESTUDIO DE META-ANÁLISIS

Con esta revisión sistemática mediante meta-análisis se ha estudiado los efectos cognitivos de la ELF en población adulta y pediátrica a través de las publicaciones al respecto desde 1989. En este sentido, constituye el primer acercamiento global a la problemática neuropsicológica de esta población, pues no se ha encontrado otro estudio similar en esta población. El resultado general del meta-análisis indica que hay efectos cognitivos en las personas con ELF. A nivel general destacan cuatro importantes resultados: (a) la ELF supone déficits neuropsicológicos específicos en ciertos dominios cognitivos; (b) hay una serie de variables moderadores que influyen en esos problemas cognitivos; (c) existe un efecto diferencial de las alteraciones neuropsicológicas si los estudios se realizan con adultos o niños, y (d) hay una importante variabilidad metodológica en los estudios con ELF.

En primer lugar, nuestros resultados confirman la primera hipótesis sobre los efectos cognitivos en la ELF. Los estudios analizados muestran que los pacientes con ELF obtienen puntuaciones más bajas que sus grupos de comparación. Este hecho indica que la ELF tiene *per se* un riesgo importante de desarrollar déficits neuropsicológicos. Éste es un colectivo mucho menos estudiado que otras epilepsias, por su baja prevalencia, pero con problemas cognitivos importantes que no deben pasarse por alto.

Estas alteraciones cognitivas se evidencian de manera significativa y con un efecto mediano en los factores de Velocidad de Procesamiento Cognitivo, Razonamiento Fluido, Span y Memoria de Trabajo y Funciones Ejecutivas. Estas funciones son las que están más directamente asociadas al funcionamiento del

lóbulo frontal (Godefroy, Cabaret, Petit-Chenal, Pruvo, & Rousseaux, 1999; Miller & Cummings, 2007; Shulman, 2000). En este sentido, los déficits específicos que muestran los estudios en personas con ELF son en planificación, en inhibición cognitiva, en flexibilidad cognitiva, en memoria de trabajo, en fluidez verbal, en capacidad atencional y en cognición social. Por lo tanto, las alteraciones encontradas son congruentes con las que se asocian generalmente con este tipo de epilepsia (Patrikelis et al., 2009).

En conocimiento comprensivo, memoria a largo plazo y habilidad cognitiva general no se ha encontrado efecto significativo. Los pacientes con ELF no muestran alteraciones en el funcionamiento intelectual general ni en el nivel cultural o los aspectos verbales de ese funcionamiento intelectual.

El hecho de que no se encuentren efectos de la memoria a largo plazo en la ELF es más controvertido. En primer lugar, sólo nueve de los estudios analizados incluían la valoración de la memoria a largo plazo. Al ser una función asociada generalmente a alteraciones en la epilepsia del lóbulo temporal no se ha tenido tan en cuenta en la ELF (Giovagnoli & Avanzini, 2000; Jambaqué et al., 2007). Además, sólo se ha analizado un tipo de resultado de estos estudios que es la cantidad total del recuerdo (ver Anexo 3). Estos dos aspectos pueden estar influyendo en la falta de efecto. No obstante, a pesar de que la participación de los lóbulos frontales en los procesos de memoria a largo plazo está ampliamente aceptada (Baldo & Shimamura, 2002; McDonald, Bauer, Grande, Gilmore, & Roper, 2001; Tirapu-Ustárróz & Muñoz-Céspedes, 2005), sigue siendo objeto de debate si la memoria está alterada o no en la ELF (Centeno et al., 2010). En este sentido, la propia estructura de los lóbulos frontales y la gran variabilidad

en la localización del foco epiléptico frontal explica que apenas haya efectos mnésicos o que éstos sean mucho más leves y difíciles de medir, a diferencia de los grandes déficits amnésicos en los pacientes con daños temporomediales.

En segundo lugar, los resultados permiten confirmar parcialmente la tercera hipótesis sobre la influencia de las variables clínicas de la epilepsia en el perfil cognitivo. Así, la duración de la epilepsia y la edad de inicio influyen en las alteraciones cognitivas de la ELF, no así la frecuencia. Una mayor duración de la epilepsia se relaciona con diferencias de velocidad de procesamiento y de memoria a largo plazo. Por su parte, una edad de inicio tardía de la epilepsia tiene sólo repercusiones en una baja habilidad cognitiva general. Este hecho se explica porque las epilepsias estructurales/metabólicas (la mayor parte de las ELF) son las que se pueden iniciar a cualquier edad y tienen peor pronóstico cognitivo, ya que suelen ser consecuencia de traumatismos, ictus o infecciones.

No obstante, la influencia de estas variables debe tomarse con cautela, debido a que no todos los estudios informan sobre la frecuencia, duración y la edad de inicio de las crisis, por lo que las meta-regresiones se han realizado con menos estudios. Por estos mismos motivos no se analizó la posible influencia de los fármacos ni tampoco otro tipo de variables como la etiología de las crisis o la localización del foco epiléptico.

En tercer lugar, la hipótesis sobre el efecto diferencial del empleo de muestras adultas o infantiles se cumple. Los estudios con adultos objetivan alteraciones en más funciones que en los estudios con niños. Ambos tipos de estudios muestran que los pacientes con ELF tienen déficits globales, pero también en otros aspectos, como en velocidad de procesamiento cognitivo,

span y memoria de trabajo y en funciones ejecutivas. Sin embargo, los adultos también muestran problemas en razonamiento fluido y en conocimiento comprensivo. Estos resultados son coherentes con que se den más problemas cognitivos, como se expuso anteriormente, con una mayor duración de la epilepsia, así como en los pacientes de mayor edad con ELF. Estos problemas estarían relacionados, además de con estructuras frontales dorsolaterales (funciones ejecutivas, memoria de trabajo, procesamiento cognitivo), con zonas orbitofrontales (razonamiento fluido y toma de decisiones) y extrafrontales (conocimiento comprensivo). En definitiva, una ELF en adultos resulta más severa a nivel neuropsicológico que en niños. La menor duración de su epilepsia y la capacidad adaptativa del cerebro infantil, más resistente al daño provocado por la epilepsia, puede explicar esta diferencia entre ambas muestras, tal y como señalan Haut et al. (2004) y Smith (2010).

En cuarto lugar, los estudios analizados presentan una heterogeneidad media, con valores alrededor del 55%. Al asumir un modelo de meta-análisis de efectos aleatorios, la obtención de una heterogeneidad con estos valores o incluso mayores, es congruente, ya que cada estudio estima un efecto paramétrico distinto (Botella-Ausina & Sánchez-Meca, 2015). Este resultado indica también la influencia de las variables moderadoras comentadas. En este estudio hemos comprobado como el efecto cognitivo derivado de la ELF está condicionado por variables como la edad de inicio de las crisis, la duración de la epilepsia y la edad de la muestra empleada. Asimismo, otro tipo de variables clínicas como la lateralización del foco epiléptico, la etiología de la epilepsia, el tipo y cantidad de fármacos o de tipo metodológico como el tipo de pruebas

empleadas o la muestra de comparación empleada (controles sanos u otros tipos de epilepsia) pueden estar influyendo en esta heterogeneidad. Son variables que se incluyeron en la codificación, pero la variabilidad existente entre los estudios hacía muy difícil el análisis con unos datos fidedignos.

Sin embargo, la falta de un protocolo de información sistemático de este tipo de variables clínicas en los estudios sobre epilepsia hace difícil la recopilación de los datos. Aunque pueda resultar paradójico, este tipo de variables se analizan siempre en el contexto clínico y en los historiales de los pacientes, pero no tiene su correspondencia cuando se investiga y se emplean muestras clínicas. Si bien es verdad que los estudios informan sobre algunas de estas variables, no todos lo hacen incluyendo las mismas variables ni de la misma manera o al menos de alguna forma que se puedan transformar a una métrica común.

Este estudio no está exento de limitaciones. Como se comentó anteriormente, había tres posibles fuentes de sesgo, dos de las cuales constituyen las limitaciones de este estudio de meta-análisis. Por un lado, la reducción de los resultados a siete factores cognitivos, así como la síntesis de varias puntuaciones en una única variable de resultado para cada factor simplifica en parte los mismos. Sin embargo, esta simplificación se prefirió al empleo de un meta-análisis multivariado porque esta metodología está aún en fase exploratoria (Botella-Ausina & Sánchez-Meca, 2015; Wei & Higgins, 2013). Por otro lado, la variabilidad y la heterogeneidad de los estudios, con muestras también heterogéneas es otra limitación asociada al estudio de meta-análisis en epilepsia.

En definitiva, los resultados obtenidos muestran un patrón general de disfunción cognitiva en ELF, especialmente en las funciones relacionadas con el lóbulo frontal, en las que influyen la duración y edad de inicio de la epilepsia, así como la edad de la muestra empleada. Además, se constata que la investigación en este tipo de epilepsia consiste en estudios heterogéneos, con características muestrales y metodológicas variadas, que no siempre informan de ciertas variables clínicas básicas en un formato estándar para poder estudiar en profundidad la ELF.

6 ESTUDIO

NEUROPSICOLÓGICO

6.1 OBJETIVOS E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO

Los objetivos de esta investigación son:

1. Estudiar el conjunto de alteraciones neuropsicológicas que se asocian a la ELF.
2. Estudiar las diferencias neuropsicológicas entre niños y adultos diagnosticados de ELF.
3. Estudiar el conjunto de déficits neuropsicológicos encontrados en los sujetos con ELF en función de la edad de inicio, frecuencia de las crisis y duración de la epilepsia.
4. Estudiar la capacidad diagnóstica del modelo CHC en la epilepsia.

Dar respuesta satisfactoria a los objetivos trazados tiene interés tanto teórico, caracterización neuropsicológica de la población con ELF, como terapéutico, al poner de manifiesto las funciones principales que deben ser abordadas en aras a la normalización de estos pacientes. A partir de la revisión bibliográfica, se plantean las siguientes hipótesis:

1. Los participantes con ELF tendrán un rendimiento peor y significativamente diferente en las funciones cognitivas asociadas al lóbulo frontal: velocidad de procesamiento cognitivo, razonamiento fluido, memoria de trabajo y funcionamiento ejecutivo frente a los controles.
2. Los participantes con ELF tendrán un rendimiento menor sin llegar a ser significativamente diferente en la memoria comparativamente con los participantes controles.

3. El rendimiento cognitivo en los participantes con ELF será peor en los adultos que en los jóvenes.
4. Las duración, frecuencia de las crisis y la edad de inicio de las crisis influirá negativamente en el perfil cognitivo de la ELF:
 - 4.1. Una mayor duración de las crisis se relacionará con un peor perfil neuropsicológico en ELF
 - 4.2. Los participantes con una mayor frecuencia de las crisis tendrán un peor perfil neuropsicológico en ELF
 - 4.3. Un inicio temprano relacionará con un peor perfil neuropsicológico en ELF.
5. El modelo CHC discriminará entre participantes con ELF y controles.
6. Las variables asociadas al funcionamiento del lóbulo frontal discriminarán más entre participantes con ELF y controles.

6.2 MÉTODO DEL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO

6.2.1 DISEÑO

El diseño en este estudio es *ex post facto*. Se emplea un diseño *ex post facto* prospectivo complejo (León & Montero, 2003) en el que las variables independiente son tener o no ELF y ser adulto o niño-adolescente. Las variables dependientes son cada una de los factores cognitivos resultantes de la evaluación neuropsicológica.

6.2.2 PARTICIPANTES

6.2.2.1 GRUPO DE EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL

En esta investigación participaron un total de 20 personas (13 hombres y 7 mujeres) diagnosticadas con Epilepsia del Lóbulo Frontal con un rango de edad entre 10 y 50 años. Estos participantes se articularon en dos grupos en función de la edad en el momento de la evaluación: grupo de niños (10-17 años, N=10) y grupo de adultos (18-50 años; N=10). Todos fueron seleccionados por el Servicio de Neurología del Hospital Universitario Nuestra Señora La Candelaria (Tenerife), Unidad de Neuropediatría del Hospital Insular Materno-Infantil (Gran Canaria) y la Unidad de Epilepsia del Hospital Universitario de Canarias (Tenerife). Todos los participantes infantiles estaban escolarizados excepto uno que ya había obtenido el graduado escolar. En el caso de los adultos, se registró su nivel de estudios para equipararlo con los

controles. Todos los participantes con ELF tenían preferencia manual diestra.

Los criterios de inclusión utilizados fueron:

- a) Tener el diagnóstico de Epilepsia del Lóbulo Frontal.
- b) Tener entre 8 y 50 años.
- c) Libre de crisis epilépticas en las 24 horas previas a la evaluación neuropsicológica.

Los criterios de exclusión fueron:

- a) Tener otros problemas neurológicos y/o psicopatológicos.
- b) Tener historial de abusos de drogas o alcoholismo.
- c) Haber sido tratado quirúrgicamente para la epilepsia.

La media de edad de inicio de la epilepsia fue de 7,32 años en niños y 14,70 años en adultos. En cuanto a la duración en años de la epilepsia, en los adultos era de 13,51 años y en los niños de 6,91. Por su parte, los niños tenían una frecuencia de 88,78 crisis al año y de 220,64 en adultos.

Con respecto a la etiología de la epilepsia, en la mitad de los niños el origen era genético y en la otra mitad estructural/metabólico. En el caso de los adultos, cinco eran de origen estructural/metabólico, tres genéticas y dos de causa desconocida. En cuanto a la lateralización, en el grupo de niños con ELF, seis tenían el foco epileptógeno en el lado

derecho, uno en el izquierdo, uno bilateral y dos no especificados. Por su parte, en el grupo de adultos, cinco tenían el foco en el lado derecho, tres en el izquierdo, uno bilateral y uno no especificado. Un total de ocho participantes tenían crisis focales (3 niños y 5 adultos), cinco tenían crisis focales con evolución bilateral (3 niños y 2 adultos) y nueve crisis generalizadas (6 niños y 3 adultos). De todos ellos, sólo dos niños y un adulto tenían dos tipos de crisis epilépticas.

Los niños con ELF estaban con medicación epiléptica salvo dos que se la habían suspendido: tres estaban en monoterapia farmacológica, cuatro en biterapia y uno en politerapia. En el caso de los adultos con ELF, cuatro estaban en monoterapia, cuatro en biterapia y dos en politerapia. En las tablas 13 y 14 se incluyen las características clínicas de cada participante con ELF.

6.2.2.2 GRUPO CONTROL

El grupo control estaba formado por 20 participantes (8 hombres y 12 mujeres) entre 10 y 48 años, divididos también en dos grupos en función de la edad: niños (10-17 años, N=10) y adultos (18-48 años, N=10). Los participantes controles no tenían ninguna patología neurológica ni psicopatológica. Estos participantes fueron seleccionados mediante muestreo de conveniencia y emparejados, en la medida de lo posible, con el grupo ELF en edad, sexo y nivel de estudios.

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo ELF y el grupo control en edad ($t_{38}=0,006$; $p>0,05$). Tampoco hay diferencias significativas entre niños y adultos con ELF en número de crisis epilépticas ($t_{18}=-1,56$; $p>0,05$), en la edad de inicio de las crisis epilépticas ($t_{18}=-1,92$; $p>0,05$), y en la duración de la epilepsia ($t_{18}=-1,68$; $p>0,05$). En la tabla 15 se incluye un resumen de las características demográficas de toda la muestra.

Tabla 13. Características clínicas de la muestra infantil con ELF

Participante	Edad (años)	Sexo	Localización foco	Edad inicio (años)	Duración ELF (años)	Frecuencia crisis/años	Tipo de crisis	Etiología	Hallazgos	Medicación	CI	Estudios
N1	11,67	V	Derecho	9,00	2,67	1,11	FEB GE	Genética	Sin datos	OXC, LEV	80	5°EP
N2	14,42	V	Derecho	4,00	10,42	0,50	FEB	Genética	EEG patológico	Suspendida	109	1°ESO
N3	13,42	V	Derecho	7,00	6,42	2,14	GE	Estructural	Quiste aracnoideo frontal	TPM	81	6°EP
N4	11,58	V	No especificado	5,42	6,17	18,45	GE	Estructural	Sin datos	VPA	101	5°EP
N5	12,67	V	No especificado	9,42	3,25	0,32	GE	Genética	Sin datos	Suspendida	109	1°ESO
N6	17,25	V	Bilateral	11,00	6,25	27,27	GE	Genética	EEG patológico	OXC, TPM	84	GE
N7	10,92	M	Derecho	0,50	10,42	520,00	GE	Estructural	Hipoperfusión frontal derecha	CBZ, LCS	97	5°EP
N8	17,58	M	Derecho	4,91	12,67	4,89	FO FEB	Estructural	Displasia frontal derecha	CBZ, CLB	72	CFGM
N9	15,41	M	Izquierda	8,00	7,41	312,50	FO	Estructural	EEG patológico	CLB, LTG, ZNS	63	4° ESO
N10	17,41	V	Derecho	14,00	3,41	0,36	FO	Genética	EEG patológico	OXC	64	3°ESO

Notas: N: niños; V: varón; M: mujer; FO: focales; FEB: focales con evolución bilateral; GE: generalizadas.

Fármacos: VPA: valproico; LTG: lamotrigina; TPM: topiramato; CBZ: carbamazepina; OXC: oxcarbazepina; LEV: levetiracetam; LCS: lacosamida; CLB: clobazam; ZNS: zonisamida.

Estudios: EP: educación primaria; ESO: Educación Secundaria Obligatoria; GE: graduado escolar; CFGM: ciclo formativo de grado medio.

Tabla 14. Características clínicas de la muestra adulta con ELF

Participante	Edad (años)	Sexo	Localización foco	Edad inicio (años)	Duración ELF (años)	Frecuencia crisis/años	Tipo de crisis	Etiología	Hallazgos	Medicación	CI	Nivel estudios
A1	18,83	M	Derecho	16,00	2,83	1,44	GE	Genético	RM anormal	OXC	96	CFGS
A2	18,08	M	Izquierdo	3,00	15,08	16,67	FEB	Genético	EEG patológico	CBZ	112	C-ESO
A3	19,91	V	No especificado	7,00	12,91	14,29	GE	Estructural	Meningitis	LTG, ZNS	82	SE
A4	24,50	V	Bilateral	12,00	12,50	120,00	FO	Desconocida	EEG patológico	VPA, LTG	98	GE
A5	40,58	M	Derecho	36,00	4,58	0,06	FO	Estructural	Angioma venoso	LTG	88	EU
A6	38,66	V	Derecho	33,00	5,66	6,55	FO, FEB	Estructural	RM con hiperintensidad frontal	LEV, ZNS, LCS	109	GE
A7	23,67	V	Izquierdo	18,00	5,67	277,78	FO	Desconocida	-	LEV, ESL	54	GE
A8	26,75	V	Derecho	11,00	15,75	16,36	FO	Estructural	Displasia cortical frontal	TPM, OXC	80	CFGS
A9	20,83	M	Derecho	5,00	15,83	420,00	FO	Estructural	Quiste aracnoideo	ESL	84	BACH
A10	50,33	V	Izquierdo	6,00	44,33	1333,33	GE	Genética	EEG patológico	VPA, PHT, ESL, PEM	82	CFGS

Notas: A: adultos; V: varón; M: mujer; FO: focales; FEB: focales con evolución bilateral; GE: generalizadas.

Fármacos: VPA: valproico; LTG: lamotrigina; TPM: topiramato; CBZ: carbamazepina; OXC: oxcarbazepina; LEV: levetiracetam; LCS: lacosamida; CLB: clobazam; ESL: eslicarbazepina; PHT: fenitoína; ZNS: zonisamida; PEM: perampanel

Estudios: SE: sin estudios primarios finalizados; GE: graduado escolar; C-ESO: cursando 4º Educación Secundaria Obligatoria; BACH: Bachillerato o COU; CFGM: ciclo formativo de grado medio o FP1; CFGS: ciclo formativo de grado superior o FP2; EU: estudios universitarios.

Tabla 15. *Características demográficas y clínicas de toda la muestra*

	Grupo ELF			Grupo Control		
	Niños ELF	Adultos ELF	Total ELF	Niños Controles	Adultos Controles	Total Controles
Edad media en años*	14,23 (2,57)	28,21 (11,06)	21,22 (10,61)	14,22 (2,54)	28,26 (9,56)	21,24 (9,90)
Sexo (v/m)	7/3	6/4	13/7	3/7	5/5	8/12
Preferencia manual (d/a/z)	10/0/0	10/0/0	20/0/0	9/1/0	9/1/0	18/2/0
CI*	86 (17,25)	88,50 (16,62)	87,25 (16,53)	97,80 (36,71)	113,5 (13,55)	105,65 (28,11)
Nivel de estudios	4 EP 4 ESO 1 GE 1 CFGM	1 SE 1 ESO 3 GE 3 CFGS 1 BACH 1 EU	1 SE 4 EP 5 ESO 4 GE 1 CFGM 1 CFGS 1 BACH 1 EU		1 SE 2 GE 5 BACH 1 CFGS 1 EU	3 EP 4 ESO 3 BACH
Localización del foco	6 derechos 1 bilateral 1 izquierdo 2 no especificado	5 derechos 1 bilateral 3 izquierdo 1 no especificado	11 derechos 2 bilaterales 4 izquierdos 3 no especificado	-	-	-
Edad inicio en años	7,33 (3,84)	14,70 (11,49)	11,01 (9,16)	-	-	-
Duración en años	6,91 (3,81)	13,52 (11,93)	10,21 (9,18)	-	-	-
Frecuencia crisis/año	88,75 (179,62)	220,65 (416,29)	154,70 (319,30)	-	-	-
Etiología	5 EM 5 GE	5 EM 3 GE 2 DE	10 EM 8 GE 2 DE	-	-	-
Tipo de crisis	3 FO 3 FEB 6 GE	5 FO 2 FEB 3 GE	8 FO 5 FEB 9 GE	-	-	-
Medicación	3 OXC 1 LEV 1 TPM 2 VPA 2 CBZ 1 LCS 2 CLB 1 LTG 1 ZNS 2 SUSP	2 OXC 2 LEV 1 TPM 2 VPA 1 CBZ 1 LCS 1 PEM 3 LTG 2 ZNS 3 ESL 1 PHT	5 OXC 3 LEV 2 TPM 4 VPA 3 CBZ 2 LCS 2 CLB 3 LTG 3 ZNS 3 ESL 1 PHT 1 PEM 2 SUSP	-	-	-

Notas: * Media (desviación típica)

Nivel de estudios: EP: cursando educación primaria; ESO: cursando Educación Secundaria Obligatoria; SE: sin estudios, GE: graduado escolar; BACH: Bachillerato o COU; CFGM: ciclo formativo de grado medio o FP1; CFGS: ciclo formativo de grado superior o FP2; EU: estudios universitarios.

Etiología: EM: estructural/metabólica, GE: genética; DE: desconocida.

Fármacos: VPA: valproico; LTG: lamotrigina; TPM: topiramato; CBZ: carbamazepina; OXC: oxcarbazepina; LEV: levetiracetam; LCS: lacosamida; CLB: clobazam; ESL: eslicarbazepina; PHT: fenitoína; ZNS: zonisamida; PEM: perampanel; SUSP: suspendida

6.2.3 INSTRUMENTOS

En este estudio se empleó un protocolo de evaluación neuropsicológica *ad hoc* formado por pruebas baremadas, estandarizadas, válidas y fiables. Se trata de un protocolo amplio que mide inteligencia general, memoria verbal y visual, atención sostenida y alternante, memoria de trabajo, fluidez verbal y de diseño, inhibición cognitiva, planificación y flexibilidad cognitiva. En el caso en el que hubiera dos versiones de la prueba, una para niños y otra para adultos, se emplearon las que correspondían según edad. En la tabla 16 se incluye un resumen de las pruebas empleadas, el dominio que evalúan y su correspondencia con los factores cognitivos CHC.

Test de Factor "G" (Cattell & Cattell, 1973).

El Test de Factor "G" es un instrumento que evalúa la inteligencia sin la influencia de aspectos culturales. Tiene tres escalas: escala 1, para personas de cuatro a ocho años; la escala 2, para personas de ocho a 14 años y adultos con nivel cultural medio, y la escala 3 para personas de 15 años en adelante y adultos con nivel cultural alto. En este estudio se emplearon las escalas 2 y 3 según las indicaciones del manual. La escala 2 tiene una fiabilidad de 0,86 y la escala 3 entre 0,69 y 0,75. Estas dos escalas tienen la misma estructura, aunque difieren en el número de elementos en cada subtest y la dificultad:

- *Subtest de Series*: el evaluado debe seleccionar, entre las opciones propuestas, la respuesta que continúa a la serie. El tiempo es de tres minutos y hay 12 elementos en la escala 2 y 13 en la escala 3.

- *Subtest de Clasificación*: contiene cinco figuras y el evaluado debe decidir la única que difiere de las otras en la escala 2 y las dos que difieren del resto en la escala 3. Hay 14 elementos y el tiempo límite es de cuatro minutos.
- *Subtest de Matrices*: en tres minutos el evaluado tiene que completar la matriz de dibujos eligiendo una de las cinco soluciones propuestas. En la escala 2 hay 12 elementos y en la escala 3, 13.
- *Subtest de Condiciones*: el evaluado debe elegir la alternativa que cumpla las mismas características que el modelo. El tiempo es de 2,5 minutos y los elementos de la escala 2 y 3 son 8 y 10, respectivamente.

En el trabajo se empleó la puntuación total de los cuatro subtests.

Test de Aprendizaje Verbal Complutense (Benedet & Alejandre, 1998) y *Test de Aprendizaje Verbal Complutense Infantil* (Benedet, Alejandre, & Pamos, 2001).

El Test de Aprendizaje Verbal Complutense (TAVEC) y la versión infantil (TAVECI) miden aprendizaje verbal, memoria a corto y largo plazo, interferencia proactiva y retroactiva, memoria por reconocimiento y estrategias de memorización. El TAVECI está indicado para niños entre 3 y 16 años y contiene una lista de aprendizaje de 15 palabras, y el TAVEC se aplica a partir de 17 años con 16 palabras. La lista de interferencia tiene la misma estructura que la de aprendizaje. Todas las palabras pertenecen a cuatro categorías semánticas en el caso del TAVEC y a tres categorías semánticas en el TAVECI. La fiabilidad del TAVEC está entre 0,81 y 0,94 y la del TAVECI entre 0,90 y 0,95.

Al evaluado se le lee la lista de aprendizaje y se le pide que evoque todos los elementos que recuerde. Esta operación se repite cuatro veces más. Tras los ensayos de aprendizaje, se le lee una vez la lista de interferencia que tiene que evocar libremente. Después, se le pide que recuerde los elementos de la lista de aprendizaje de forma libre y con claves semánticas, repitiéndose lo mismo 20 minutos más tarde. Al finalizar, se le lee la lista de reconocimiento teniendo el participante que decidir si los elementos estaban en la lista de aprendizaje o no. Se empleó el número total de elementos recordados a largo plazo como variable de análisis.

Test Neuropsicológico de Aprendizaje y Memoria Visual-DCS (Lamberti & Weidlich, 1999).

El test DCS es una prueba que emplea elementos no verbales para medir el aprendizaje y la memoria figurativa. Al participante se le presentan 9 dibujos (ver Figura 16) abstractos durante 6 ensayos que debe reproducir de manera libre tras cada ensayo con cinco palos pequeños de madera. A los 20 minutos se vuelve a medir el recuerdo libre a largo plazo, tras lo cual se le presentan una serie de dibujos para que reconozca los de la lista de aprendizaje. La fiabilidad del DCS es de 0,92. La variable empleada fue el número total de elementos recordados tras los 20 minutos. En este trabajo se ha utilizado una adaptación que suponía la presentación informatizada de los estímulos (González-Pérez et al., 2014).

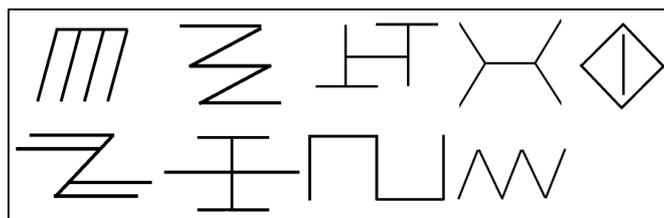


Figura 16. Dibujos de la prueba de memoria del DCS

Tabla 16. Pruebas empleadas y su correspondencia con los factores y dominios cognitivos

Factor	Dominio	Test
G	Inteligencia general	Tests de factor G - Escalas 2 y 3
Glr	Recuerdo libre verbal	Test de Aprendizaje Verbal España Complutense Infantil
	Recuerdo libre visual	Test de Aprendizaje Verbal España Complutense
	Memoria significativa	Test Neuropsicológico de Aprendizaje y Memoria Visual (DCS)
Gsm	Span verbal	Memoria Historias del TOMAL
		Memoria lógica de la Escala de Memoria de Wechsler-III
	Span visual	Dígitos Directos de la Escala de Inteligencia para Niños de Wechsler WISC-IV
	Memoria de trabajo	Dígitos Directos de la Escala de Memoria de Wechsler-III
		Span Espacial Directo CANTAB
		Dígitos inversos de la Escala de Inteligencia para Niños de Wechsler WISC-IV
		Dígitos inverso de la Escala de Memoria de Wechsler-III
		Span Espacial –Modo inverso- CANTAB *
Gs	Atención sostenida	Procesamiento Rápido de la Información Visual CANTAB
	Velocidad de procesamiento	Trail Making Test A
	Atención alternante	Trail Making Test B *
	Fluidez verbal fonética y semántica	Control Oral Word Association Test (Parte fonética* y parte semántica)
	Fluidez de diseño	Fluidez de diseño del NEPSY *
	Velocidad de percepción (Inhibición cognitiva)	Ruff Figural Fluency Test *
		Test de Stroop*
Gf	Razonamiento secuencial general (Planificación)	Stockings of Cambridge CANTAB*
	Inducción (Flexibilidad cognitiva)	Intra/Extradimensional Set Shift CANTAB*

Notas: G: Habilidad Cognitiva General; Gf: Razonamiento Fluido; Glr: Memoria a Largo Plazo; Gs: Velocidad de Procesamiento Cognitivo; Gsm: Span y Memoria de Trabajo; TOMAL: Test of Memory and Learning; CANTAB: batería "Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery", NEPSY: batería "A Developmental Neuropsychological Assessment". *Incluidas como funciones ejecutivas

Memoria Historias del Test de Memoria y Aprendizaje TOMAL (Reynolds & Bigler, 1994).

El subtest de Memoria de Historias del TOMAL es una prueba verbal que mide el recuerdo significativo y semántico, cuya fiabilidad está en 0,84. Se compone de una serie de textos que se aplican a participantes entre 5 y 19 años. A cada uno se le leen tres historias y, después de cada una, se le pide que la recuerde con todos los detalles posibles de forma inmediata. Transcurridos 30 minutos se les solicita que las recuerde las historias tal cual se le leyeron. La variable empleada en esta investigación fue la puntuación del total del recuerdo demorado.

Memoria lógica de la Escala de Memoria de Wechsler-III (Wechsler, 2004).

El subtest de Memoria Lógica de la WMS-III mide, al igual que la prueba anterior, recuerdo significativo y semántico en población adulta. Su fiabilidad es de 0,88 en el recuerdo a corto plazo y de 0,79 a largo plazo. El examinador lee dos historias, parando tras cada una para que el evaluado diga lo que recuerde. La segunda historia se lee dos veces y se mide dos veces el recuerdo. Treinta minutos más tarde se pide el recuerdo libre de cada historia y se finaliza con una serie de preguntas de sí o no para que el participante reconozca elementos de cada historia. Al igual que en la prueba anterior, se empleó como variable la puntuación total de elementos recordados a largo plazo.

Subtest de Dígitos de la Escala de Inteligencia para Niños de Wechsler-IV (Wechsler, 2005) y *Subtest de Dígitos de la Escala de Memoria de Wechsler-III* (Wechsler, 2004).

Los subtests de Dígitos de las Escalas de Wechsler miden memoria inmediata verbal (versión directa) y memoria de trabajo verbal (versión inversa). La fiabilidad de la prueba de Dígitos tanto en el WISC-IV como en la WMS-III es de 0,80-0,89. Consisten en conjuntos de números al azar con una longitud creciente, que el examinador lee en voz alta y el evaluado debe repetir. En la versión directa los repite en el mismo orden y en la inversa en el orden contrario al presentado. Los dígitos de WISC-IV se emplearon para los participantes entre 10 y 17 años y los dígitos de la WMS-III para mayores de 18 años. La puntuación total obtenida por cada participante en las dos versiones fue la variable empleada en este trabajo.

Span Espacial-modo directo CANTAB (Cambridge Cognition Ltd, 2011).

El subtest de Span Espacial de la batería CANTAB es similar al Corsi pero de manera informatizada. La versión directa mide memoria inmediata espacial. En la pantalla del ordenador se le presentan nueve cuadrados que se van iluminando en sentido creciente de dos a nueve según el nivel. El participante tiene 3 intentos por cada nivel y debe tocar los cuadrados que se iluminaron en el mismo orden. La variable empleada fue el número máximo de elementos evocados de manera directa. La fiabilidad de las pruebas del CANTAB está entre 0,73 y 0,95 (Spreen & Strauss, 2006). En la Figura 17 se muestra la pantalla de esta prueba.

Span Espacial-modo inverso del CANTAB (Cambridge Cognition Ltd, 2011).

Esta prueba es igual que la de Span Espacial Directo pero el participante debe tocar los cuadrados en el orden contrario al que se iluminaron. Mide memoria de trabajo espacial. La variable empleada fue el número máximo de elementos evocados de manera inversa.

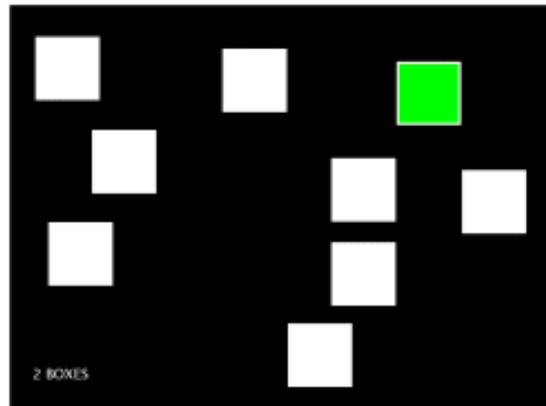


Figura 17. *Pantalla del SSP del CANTAB*

Procesamiento Rápido de la Información Visual (RVP) del CANTAB (Cambridge Cognition Ltd, 2011).

El RVP de la batería CANTAB es una prueba de atención sostenida. En el centro de la pantalla aparece un recuadro en el que se muestran de manera aleatoria y sucesiva números entre el dos y el nueve, a 100 números por minuto. El participante debe detectar la secuencia objetivo y presionar el botón cuando aparezca.

Trail Making Test (Reitan & Wolfson, 1979).

El *Trail Making Test* es una prueba que mide atención alternante, velocidad de procesamiento y flexibilidad mental. Se compone de dos láminas,

la lámina A con una fiabilidad de 0,79 y la lámina B con una fiabilidad de 0,89. En la primera, el participante tiene que unir con un lápiz por orden 25 números en el mínimo tiempo posible. En la segunda lámina, tiene que unir 25 números y letras en orden alterno también en el mínimo tiempo posible. Se empleó el tiempo total del participante en cada lámina por separado.

Control Oral Word Association Test (Benton, Hamsher, & Sivan, 1983).

El COWAT mide la fluidez verbal ante consignas fonéticas y semánticas. El participante, ante una letra dada, debe emitir de forma espontánea la mayor cantidad de palabras que empiecen por esa letra. Se da un minuto por letra. Las letras empleadas fueron la “F”, “A” y la “S”. En el caso de la fluidez semántica, el participante debe emitir verbalmente la mayor cantidad de animales que pueda en un minuto. En ningún caso se admiten derivados de palabras ya dichas, nombres propios, ni números. Se emplearon dos variables: el total de elementos evocados en la tarea de fluidez fonética y el total de elementos evocados en la tarea de fluidez semántica. La fiabilidad de la prueba está en 0,83 (Spreen & Strauss, 2006).

Fluidez de Diseño del NEPSY (Korkman, Kirk, & Kemp, 1998).

El subtest de Fluidez de diseño de la batería NEPSY se empleó con la población infantil de este estudio. Consiste en dos láminas, cada una con 35 recuadros con 5 puntos cada uno. El participante debe generar el mayor número de diseños diferentes posibles. En la primera lámina los puntos están

estructurados, mientras que en la segunda no (ver Figura 18). Se contabilizó el número total de diseños únicos creados. La fiabilidad de la prueba es de 0,59

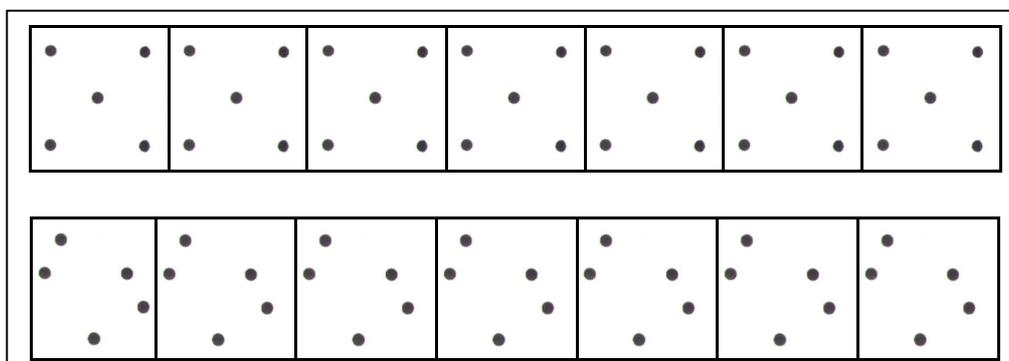


Figura 18. Fragmento de las láminas 1 y 2 del Test de Fluidez de Diseño del NEPSY

Ruff Figural Fluency Test (Ruff, 1996).

El test de Ruff, que en esta investigación se empleó con la población adulta, mide la producción novedosa de dibujos en un tiempo determinado, esto es, fluidez de diseño. Tiene una fiabilidad de 0,70. La prueba consiste en cinco páginas con 35 matrices hechas con cinco puntos ordenadas en siete filas y cinco columnas. En cada página, el patrón de los puntos es diferente, presentándose en las láminas 2 y 3 una serie de distractores. La tarea consiste en que el participante dibuje la mayor cantidad de diseños únicos en un minuto por lámina conectando los distintos puntos. La variable empleada fue el total de diseños únicos empleados.

Test de Stroop (Golden, 1994).

El Test de Stroop es una prueba que mide la inhibición y flexibilidad cognitiva. La fiabilidad de la prueba en aplicación individual está entre 0,73 y

0,89. En la versión empleada, la prueba se compone de tres láminas con 100 elementos cada una divididos en cinco columnas en las que el participante debe leer el máximo número de elementos en 45 segundos. En la primera lámina, el participante tiene que leer las palabras de arriba a abajo “Rojo”, “Verde” y “Azul”. En la segunda lámina, aparecen de la misma manera “xxxxx” pintados de color rojo, verde o azul y tienen que nombrar el color. En la tercera lámina aparecen las palabras “Rojo”, “Verde” y “Azul” coloreadas de otra tinta y el participante debe decir la tinta en la que están escritas. En cada lámina se contabiliza el número total de elementos y se calcula el índice de interferencia, que es la variable empleada en esta investigación.

Stockings of Cambridge (SOC) del CANTAB (Cambridge Cognition Ltd, 2011).

El SOC es una prueba de la batería CANTAB que mide planificación. El evaluado tiene que copiar el patrón en el que están dispuestas una serie de bolas que aparecen en la parte superior de la pantalla en el mínimo número de movimientos posible. Hay dos partes de la prueba: una fase de copia pasiva de los movimientos y otra de planificación activa y ejecución de la tarea. La variable empleada fue el total de problemas resueltos. En la Figura 19 se muestra la pantalla del SOC durante la prueba.

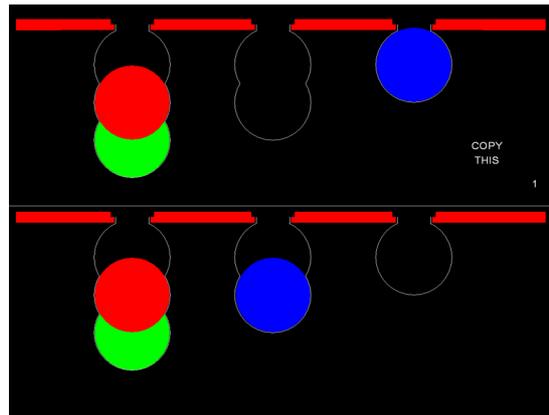


Figura 19. Pantalla del SOC durante la prueba

Intra/Extradimensional Set Shift del CANTAB (Cambridge Cognition Ltd, 2011).

El IED es una prueba que mide flexibilidad cognitiva. Al evaluado se le presentan dos estímulos complejos y debe aprender cuál es el correcto tocándolo. Se emplean dos dimensiones artificiales: líneas blancas y formas rellenas de color (ver Figura 20). Se presentan siempre dos estímulos, de los cuales sólo uno es correcto y, al iniciar, sólo uno de cada dimensión, para después aparecer de ambas. Tras presionar la figura que cree que es correcta, el ordenador emite un sonido informando si la elección fue correcta o no. Tras seis respuestas correctas, el ordenador cambia la regla. La variable empleada en esta investigación fue el total de intentos en ensayos completos.

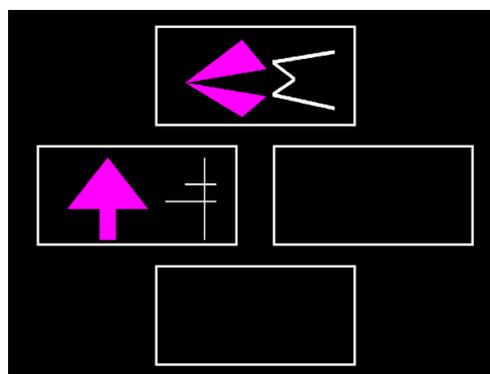


Figura 20. Pantalla del IED durante la prueba

6.2.4 PROCEDIMIENTO

En este estudio neuropsicológico, una vez seleccionadas las personas candidatas a entrar en la investigación, en función de los criterios de inclusión y exclusión, se les informaba de los objetivos y metodología del proyecto y se les solicitaba firmar un consentimiento informado por su parte o por parte de su representante legal en el caso de los menores de edad (Anexo 4). Al finalizar la evaluación se hizo entrega de un informe neuropsicológico con los resultados.

Las evaluaciones neuropsicológicas se realizaron en las dependencias de la Sección de Psicología y Logopedia de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de La Laguna, excepto en el caso de los participantes de Gran Canaria, que se realizó en la Facultad de Formación del Profesorado de la Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. La evaluación se llevó a cabo en un ambiente libre de distractores, con dos evaluadores entrenados y en tres sesiones de evaluación, con una duración media de dos horas cada una. Cada sesión tenía un descanso a la hora de comenzar y siempre que el participante presentara cansancio. Los participantes no requirieron de ningún descanso extra y se mostraron colaboradores e interesados durante la evaluación, especialmente los adultos ELF. La evaluación incluyó otros dominios y pruebas que no se han estudiado en esta investigación (ver Anexo 5). En el Anexo 6 se recoge la estructura de las sesiones. La investigación fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación y Bienestar Animal de la Universidad de La Laguna.

6.2.5 ANÁLISIS DE DATOS

Los datos encontrados en la exploración neuropsicológica fueron analizados con el programa informático SPSS siguiendo las técnicas estadísticas apropiadas para el tipo de variables analizadas. Se realizaron análisis descriptivos para la caracterización de la muestra y análisis multivariado de la varianza con dos variables independientes (grupo de edad y epilepsia) para las diferencias entre grupos. Posteriormente, para analizar las diferencias en cada factor en los grupos en los que hubiera diferencia, se calculó la T^2 de Hotteling. Además, para conocer la relación con variables clínicas de la epilepsia se realizaron correlaciones simples entre los factores y esas variables. Por último, con el fin de conocer la capacidad diagnóstica y clasificatoria del protocolo empleado se hizo un análisis discriminante con la variable Grupo como clasificatoria (ELF-Control).

Los resultados obtenidos por cada participante se estandarizaron en *puntuaciones T* normalizadas siguiendo los datos normativos de los manuales de cada prueba. Tal y como se realizó en el estudio de meta-análisis y en coherencia con el modelo CHC, la medida más representativa de cada test neuropsicológico se clasificó en cinco habilidades cognitivas amplias: Habilidad Cognitiva General (G), Razonamiento Fluido (Gf), Memoria a Largo Plazo (Glr), Velocidad de Procesamiento Cognitivo (Gs) y Span y Memoria de Trabajo (Gsm) (ver tabla 17 para la descripción de cada factor). Esta asignación se hizo atendiendo a la descripción de la prueba que tiene su manual y lo recogido en la literatura (ver Anexo 7 para la relación de tests, variables y factor asignado). Cuando coincidían varias pruebas en un factor se realizó una media aritmética

de las *puntuaciones T* obtenidas. No se incluyó el factor de Conocimiento Comprensivo porque no fue evaluado en la muestra empírica.

Tal y como se realizó en el estudio de meta-análisis, se hizo una clasificación adicional denominada “Funciones Ejecutivas” en la que se incluyeron las pruebas que se definen como tests de funcionamiento ejecutivo en sus manuales y en la literatura.

Tabla 17. *Descripción de los factores del modelo CHC empleados en el Estudio Neuropsicológico*

Factor de Cattell-Horn-Carrol	Descripción
Habilidad Cognitiva General (G)	Factor común de todas las habilidades cognitivas
Razonamiento Fluido (Gf)	Razonamiento y solución de problemas novedosos.
Memoria a Largo Plazo (Glr)	Capacidad para almacenar y consolidar información y recuperarla tras demora.
Velocidad de Procesamiento Cognitivo (Gs)	Velocidad de procesamiento de la información que requiere capacidad para mantener la atención focalizada y hacer tareas cognitivas automáticas bajo presión
Span y Memoria de Trabajo (Gsm)	Capacidad de mantener y manipular la información, incluye el <i>span</i> de memoria y la memoria de trabajo.

6.3 RESULTADOS DEL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO

En primer lugar, se realizó un análisis multivariado de la varianza, MANOVA 2x2, siendo el primer factor el grupo de epilepsia y el segundo factor la edad, cada uno con dos niveles: ELF-Control y Niño-Adulto. El análisis no reveló diferencias significativas en la interacción ($\lambda=0,764$; $F(6)=1,59$; $p>0,05$). Se encontraron diferencias significativas en el grupo de epilepsia ($\lambda=0,422$; $F(6)=7,07$; $p\leq 0,001$). No se encontraron diferencias significativas para el grupo de edad ($\lambda=0,805$; $F(6)=1,24$; $p>0,05$). En la tabla 18 se muestran las medias por grupo en cada factor y en la figura 21 las medias de los subgrupos en cada factor.

Tabla 18. *Medias y desviaciones típicas de los grupos en cada factor*

Factor	Grupo ELF Media (desviación típica)	Grupo Control Media (desviación típica)	Niños Media (desviación típica)	Adultos Media (desviación típica)
G	43,63 (8,27)	54,70 (7,83)	47,83 (9,74)	50,50 (9,78)
Gf	43,17 (9,46)	46,86 (12,95)	43,16 (10,98)	46,87 (11,69)
Glr	39,57 (8,46)	53,11 (5,52)	45,75 (12,36)	46,93 (6,71)
Gs	38,72 (10,73)	48,53 (7,65)	41,69 (11,74)	45,56 (7,99)
Gsm	42,59 (6,79)	53,13 (7,75)	47,95 (9,37)	47,77 (8,76)
FE	39,80 (7,04)	48,32 (6,81)	42,62 (8,97)	45,07 (7,38)

Nota: Las puntuaciones están expresadas en puntuaciones *T* con media 50 y desviación típica 10. G: Habilidad Cognitiva General; Gf: Razonamiento Fluido; Glr: Memoria a Largo Plazo; Gs: Velocidad de Procesamiento Cognitivo; Gsm: Span y Memoria de Trabajo, FE: Funciones Ejecutivas.

En el grupo de Epilepsia, las diferencias significativas se encontraron en el factor de Habilidad Cognitiva General ($F(1)=18,61$; $p\leq 0,001$), en Memoria a Largo Plazo ($F(1)=37,31$; $p\leq 0,001$), en Velocidad de Procesamiento Cognitivo ($F(1)=12,46$; $p\leq 0,01$), en Span y Memoria de Trabajo ($F(1)=19,92$; $p\leq 0,001$) y en Funciones Ejecutivas ($F(1)=16,39$; $p\leq 0,001$). No se encontraron diferencias en el factor de Razonamiento Fluido ($F(1)=1,05$; $p>0,05$).

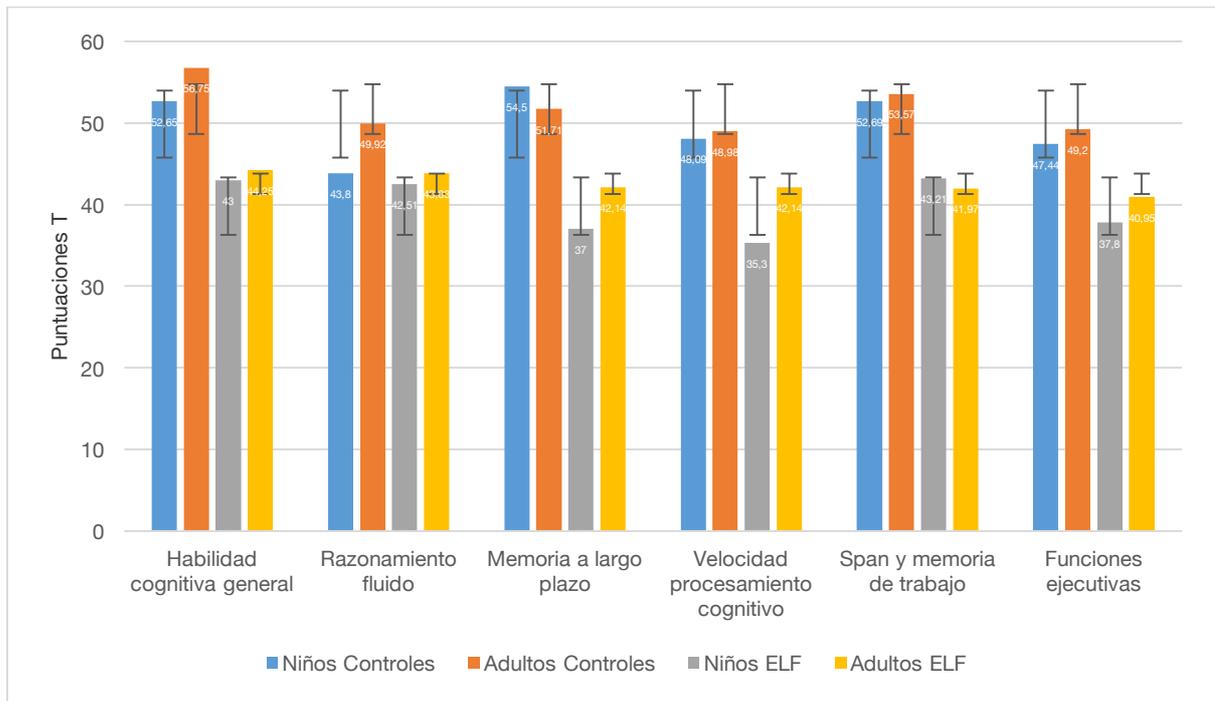


Figura 21. Puntuaciones medias de cada subgrupo en cada factor cognitivo

Posteriormente, se calculó la T^2 de Hotelling en los factores que presentaron diferencias significativas y que tenían puntuaciones compuestas (Glr, Gsm, Gs y FE), comparando el grupo de ELF con el grupo Control.

En el factor de Memoria a Largo Plazo (Glr) se encontraron diferencias multivariadas significativas ($T^2(3)=36,75$; $p \leq 0,001$). Estas diferencias fueron significativas en memoria verbal ($F(1)=19,74$; $p \leq 0,001$), en memoria figurativa ($F(1)=14,67$; $p \leq 0,001$) y en memoria de textos ($F(1)=15,66$; $p \leq 0,001$). En la tabla 19 se muestran las medias, desviaciones típicas y significación asociada a cada variable.

Tabla 19. Medias, desviaciones típicas y significación de las variables de Memoria a largo plazo

Variable	Grupo ELF Media (desviación típica)	Grupo Control Media (desviación típica)	Significación
Memoria verbal	40,25 (11,64)	51,57 (8,81)	$p \leq 0,001$
Memoria figurativa	36,29 (16,37)	51,57 (7,07)	$p \leq 0,001$
Memoria de textos	42,17 (8,33)	53,00 (8,98)	$p \leq 0,001$

Nota: Las puntuaciones están expresadas en puntuaciones T con media 50 y desviación típica 10.

En el factor de Span y Memoria de Trabajo (Gsm) se encontraron diferencias significativas multivariadas ($T^2(3)=37,62$; $p\leq 0,001$). Los análisis univariados revelaron diferencias en las tres puntuaciones de este factor: span espacial ($F(1)=5,53$; $p\leq 0,001$), memoria de trabajo espacial ($F(1)=5,95$; $p\leq 0,05$) y span y memoria de trabajo verbal ($F(1)=28,39$; $p\leq 0,001$). En la tabla 20 se muestran las medias, desviaciones típicas y significación asociada a cada variable.

Tabla 20. *Medias, desviaciones típicas y significación de las variables de Span y Memoria de trabajo*

Variable	Grupo ELF Media (desviación típica)	Grupo Control Media (desviación típica)	Significación
Span espacial	47,42 (10,45)	55,02 (9,97)	$p\leq 0,001$
Memoria de trabajo visual	40,85 (11,61)	51,04 (14,63)	$p\leq 0,05$
Span y memoria de trabajo verbal	39,50 (5,95)	53,33 (9,97)	$p\leq 0,001$

Nota: Las puntuaciones están expresadas en puntuaciones *T* con media 50 y desviación típica 10.

En el factor de Velocidad de Procesamiento Cognitiva (Gs) se encontraron diferencias significativas multivariadas ($T^2(3)=20,06$; $p\leq 0,05$). Los análisis univariados posteriores evidenciaron diferencias significativas en atención alternante ($F(1)=9,37$; $p\leq 0,01$), atención sostenida ($F(1)=4,55$; $p\leq 0,05$) y en inhibición cognitiva ($F(1)=8,29$; $p\leq 0,01$). No se encontraron diferencias en velocidad de procesamiento simple ($F(1)=4,01$; $p> 0,05$), fluidez fonética ($F(1)=1,65$; $p> 0,05$), fluidez semántica ($F(1)=2,15$; $p> 0,05$) y fluidez de diseño ($F(1)=3,46$; $p> 0,05$). En la tabla 21 se muestran las medias, desviaciones típicas y significación asociada a cada variable.

Tabla 21. *Medias, desviaciones típicas y significación de las variables de Velocidad de Procesamiento Cognitivo*

Variable	Grupo ELF Media (desviación típica)	Grupo Control Media (desviación típica)	Significación
Velocidad de procesamiento simple	27,06 (16,15)	36,42 (13,27)	p=0,052
Atención alternante	14,99 (31,42)	38,45 (13,68)	p≤0,01
Atención sostenida	40,62 (17,78)	50,71 (11,46)	p≤0,05
Fluidez fonética	25,05 (13,59)	30,51 (13,33)	p=0,207
Fluidez semántica	54,93 (9,61)	59,11 (8,42)	p=0,151
Inhibición cognitiva	53,05 (4,37)	58,75 (7,69)	p≤0,01
Fluidez de diseño	55,39 (13,50)	65,76 (20,96)	p=0,71

Nota: Las puntuaciones están expresadas en puntuaciones *T* con media 50 y desviación típica 10.

Por último, en las Funciones Ejecutivas (FE) se encontraron diferencias significativas multivariadas ($T^2(3)=25,50$; $p\leq 0,05$). Las diferencias univariadas significativas se dieron en atención alternante ($F(1)=9,37$; $p\leq 0,01$), inhibición cognitiva ($F(1)=8,29$; $p\leq 0,01$) y memoria de trabajo espacial ($F(1)=5,95$; $p\leq 0,05$). No se obtuvieron diferencias en fluidez fonética ($F(1)=1,65$; $p>0,05$), fluidez de diseño ($F(1)=3,46$; $p>0,05$), planificación ($F(1)=1,75$; $p>0,05$) y flexibilidad cognitiva ($F(1)=0,27$; $p>0,05$). En la tabla 22 se muestran las medias, desviaciones típicas y significación asociada a cada variable.

Tabla 22. *Medias, desviaciones típicas y significación de las variables de Funciones Ejecutivas*

Variable	Grupo ELF Media (desviación típica)	Grupo Control Media (desviación típica)	Significación
Atención alternante	14,99 (31,42)	38,45 (13,68)	p≤0,01
Memoria de trabajo espacial	40,85 (11,60)	51,04 (14,63)	p≤0,05
Fluidez fonética	25,05 (13,59)	30,51 (13,33)	p=0,207
Fluidez de diseño	55,39 (13,50)	65,76 (20,96)	p=0,071
Inhibición cognitiva	53,05 (4,37)	58,75 (7,69)	p≤0,01
Planificación	38,71 (10,87)	43,13 (10,25)	p=0,194
Flexibilidad	47,63 (15,49)	50,59 (20,22)	p=0,606

Nota: Las puntuaciones están expresadas en puntuaciones *T* con media 50 y desviación típica 10.

Con el fin de estudiar la relación entre los factores cognitivos con las variables clínicas de la epilepsia (duración de la epilepsia, frecuencia de crisis al años y edad de inicio) se calcularon las correlaciones. No se encontraron

valores significativos en ninguna de las correlaciones. En la tabla 23 se recogen los resultados de este análisis.

Tabla 23. *Correlaciones de Pearson entre los factores cognitivos y las variables clínicas de la epilepsia*

Factor	Valor	Edad de inicio de las crisis	Duración de la epilepsia (años)	Frecuencia crisis/año
G	Correlación	-0,015	-0,015	-0,183
	Significación	p=0,951	p=0,949	p=0,440
Gf	Correlación	0,126	0,144	0,234
	Significación	p=0,597	p=0,545	p=0,321
Glr	Correlación	0,096	0,067	0,201
	Significación	p=0,689	p=0,779	p=0,396
Gs	Correlación	0,323	-0,241	-0,394
	Significación	p=0,165	p=0,306	p=0,085
Gsm	Correlación	0,007	-0,119	0,004
	Significación	p=0,975	p=0,617	p=0,985
FE	Correlación	0,332	-0,285	-0,367
	Significación	p=0,152	p=0,223	p=0,111

Nota: G: Habilidad Cognitiva General; Gf: Razonamiento Fluido; Glr: Memoria a Largo Plazo; Gs: Velocidad de Procesamiento Cognitivo; Gsm: Span y Memoria de Trabajo, FE: Funciones Ejecutivas

Por último, se realizó el análisis discriminante con dos variables de agrupación (ELF-Control) y los factores de funcionamiento cognitivo del modelo CHC. No se calculó con la variable Funciones ejecutivas porque incluye valores de otros dos factores y se incurre en multicolinealidad.

El autovalor de la función discriminante canónica fue de 1,327, con una correlación canónica de 0,76. La función discriminante fue significativa ($\lambda=0,430$; $\chi^2(5)=29,98$; $p\leq 0,001$).

En la tabla 24 se muestran los coeficientes estandarizados de la función discriminante, que son los que valoran la contribución neta de cada variable a la función. La variable que más contribuyó a la diferenciación de los grupos es el factor de Memoria a Largo Plazo seguido por Span y Memoria de Trabajo, Habilidad Cognitiva General y Velocidad de Procesamiento Cognitivo. El factor de Razonamiento Fluido fue el que menos diferencia a los dos grupos. El factor

Velocidad de Procesamiento Cognitivo presentó un coeficiente negativo, lo que implica que una puntuación peor en este factor serán clasificados como ELF. Lo contrario ocurre con el resto de factores, con una puntuación más alta en ellos, tendrán una mejor puntuación en la función discriminante y serán más fácilmente clasificados como controles. La tabla de centroides (tabla 25) mostró que los participantes con ELF obtienen peores puntuaciones que los controles. En la figura 22 se muestran los coeficientes de los participantes por grupos en la función discriminante.

Tabla 24. *Coeficientes estandarizados de las función discriminante canónica*

Factor	Valor
Factor Habilidad cognitiva general	0,360
Factor Razonamiento fluido	0,040
Factor Memoria a largo plazo	0,668
Factor Velocidad de procesamiento cognitivo	-0,083
Factor Span y memoria de trabajo	0,389

Tabla 25. *Funciones de los centroides en los grupos*

Grupo	Función
Control	1,123
ELF	-1,123

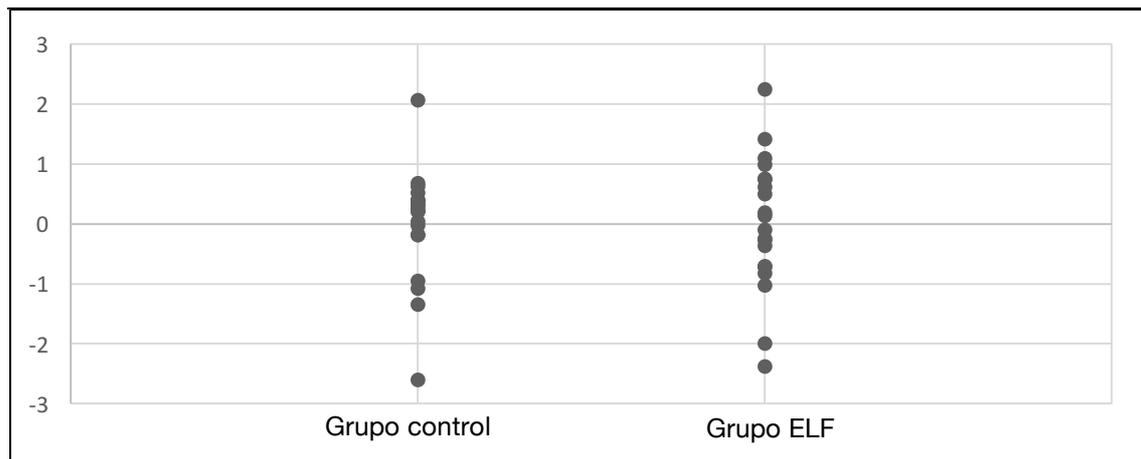


Figura 22. *Puntuaciones de los participantes por grupos en la función discriminante.*

La función discriminante clasificó correctamente al 80% de los casos agrupados originales. En la tabla 26 se muestran los resultados de la clasificación.

Tabla 26. *Resultados de la clasificación de la función discriminante*

Grupo	Grupo de pertenencia pronosticado		Total
	Control	ELF	
Control	80,0%	20,0%	100,0%
ELF	20,0%	80,0%	100,0%

6.4 DISCUSIÓN DEL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO

En esta investigación se ha estudiado una muestra de personas con ELF y otra de controles sanos, divididos en dos grupos de edad (adultos y niños) con el fin de conocer las posibles diferencias cognitivas entre ellos, así como la influencia de la edad y variables clínicas relacionadas con la epilepsia en el perfil cognitivo.

Los resultados muestran un efecto significativo principal por tener ELF. Los participantes con este tipo de epilepsia tienen un peor rendimiento cognitivo que los participantes controles. Su rendimiento está por debajo de la media esperada, a una desviación típica de distancia en los diferentes factores. Específicamente, las diferencias significativas encontradas de manera son en Habilidad Cognitiva General, Memoria a Largo Plazo, Velocidad de Procesamiento Cognitivo, Span y Memoria de Trabajo y Funciones Ejecutivas. En este caso, la primera hipótesis se cumple en su mayor parte, no así la segunda.

En general, el rendimiento en inteligencia en ELF suele estar dentro de los límites normales (Patrikelis et al., 2009). Los problemas en el cociente intelectual se relacionan más con el tipo de crisis epilépticas que con la localización de la lesión o con un mal control de las crisis (Shulman, 2000). En esta investigación hay diferencias significativas entre el grupo ELF y el grupo control, aunque las puntuaciones de la muestra de epilepsia no llegan a ser clínicamente consideradas como alteradas. La única prueba empleada para medir el rendimiento cognitivo general es el “Test de Factor G” de Cattell y Cattell (1973) que, si bien no tiene componente cultural, mide el razonamiento con cuatro

pruebas con un tiempo limitado. Esta limitación temporal podría estar perjudicando al grupo de epilepsia, pues suelen tener problemas en tareas que requieren velocidad (Shulman, 2000). La implicación de los lóbulos frontales en el factor de inteligencia general continua siendo un tema de debate (Duncan, 2000)

Como se comentó anteriormente, la alteración mnésica en la ELF constituye un asunto controvertido (Verche & Hernández, 2011). Este estudio neuropsicológico evidencia diferencias significativas en memoria a largo plazo con respecto al funcionamiento normal, obteniendo puntuaciones alejadas de una desviación típica de la media estándar. Estas diferencias se mantienen en las tres pruebas de memoria: verbal, figurativa y de textos, siendo la segunda en la que se obtienen peores puntuaciones. Las pruebas empleadas son suficientemente sensibles a estas alteraciones y son compatibles con la teoría de que los problemas de acceso y recuperación de la información son los que dificultan el rendimiento en memoria (Centeno et al., 2010). Recientemente, evidenciaron que los pacientes con ELF ponen en marcha estrategias compensatorias en el lado contralateral al foco epiléptico para contrarrestar los problemas en memoria (Centeno et al., 2012). Un análisis más en profundidad del rendimiento en cada modalidad de memoria ayudaría a elucidar las cuestiones aún pendientes sobre las alteraciones de memoria en ELF, pero este tipo de enfoque escapa a los objetivos que se han planteado en este estudio.

Los factores de Memoria de Trabajo y Velocidad de Procesamiento Cognitivo, que implica el mantenimiento atencional para la realización de una determinada tarea cognitiva bajo presión, así como las Funciones Ejecutivas,

resultaron significativamente peor en los pacientes con ELF que en los controles, con puntuaciones alejadas más de una desviación típica de la media. Estas diferencias se concretan en tareas complejas como atención alternante y sostenida, inhibición cognitiva y memoria de trabajo. El rendimiento en fluidez verbal y visual y en velocidad de procesamiento simple no difiere entre los grupos. El patrón de dificultades en tareas complejas es similar al mostrado en otros estudios tanto en niños (Auclair et al., 2005; Braakman et al., 2012; Hernandez et al., 2002, 2003) como en adultos (Exner et al., 2002; Helmstaedter et al., 1996; Upton & Thompson, 1996a). En cambio, los resultados en fluidez verbal y de diseño difieren con los obtenidos en población infantil por Longo et al. (2013), Luton et al. (2010) y Riva et al. (2005). En estos tres estudios las muestras infantiles tienen una edad media menor, lo cual puede estar influyendo en el propio desarrollo de la función más que la epilepsia *per se*.

En contra de lo hipotetizado, no se encontraron diferencias entre el grupo ELF y el grupo control en Razonamiento Fluido, factor relacionado con la resolución de problemas de manera novedosa y que incluye las funciones de planificación y de flexibilidad cognitiva. En la literatura científica tampoco hay consenso al respecto. Mientras que estudios como el de Helmstaedter et al. (1996) o el de Culhane-Shelburne et al. (2002) muestran alteraciones en planificación y flexibilidad cognitiva en ELF, Hernandez et al. (2002), Riva et al. (2005) o Exner et al. (2002) no obtienen los mismos resultados con pruebas similares. El hecho de que este tipo de funciones impliquen estructuras más allá del área frontal dorsolateral y extrafrontales y que las diferencias sean más sutiles, en el proceso de ejecución de la tarea más que en el resultado final

(Stuss & Alexander, 2000), puede explicar las divergencias en los estudios y la falta de efecto en este trabajo. Además, la propia ELF con crisis que se propagan rápidamente a otras áreas y la posible afectación de áreas extrafrontales podrían explicar también estas diferencias (Centeno et al., 2014; Wang et al, 2011).

Por otro lado, uno de los aspectos novedosos de este trabajo es la inclusión de muestra infantil y de adultos en el mismo estudio con pruebas equivalentes. Sin embargo, no se evidenció un efecto significativo de la edad ni que esta modulara a los pacientes con ELF, resultados que van en contra de la tercera hipótesis. No obstante, en los datos se observa un peor rendimiento de los niños ELF frente al resto de grupos, con puntuaciones clínicamente relevantes en memoria a largo plazo, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento cognitivo. Los niños controles también rinden por debajo de los adultos controles en todas las pruebas, lo que nos puede indicar que estas diferencias se deban más a aspectos madurativos que a la diferencia de edad entre ELF niños y adultos.

Las hipótesis sobre la influencia en la ELF de las variables clínicas de la epilepsia no se cumplen. No se ha encontrado relación significativa entre la duración de la epilepsia, la frecuencia de las crisis epilépticas y la edad de inicio de las crisis con los diferentes factores cognitivos. Esto se puede explicar por la potencia del contraste, que no es suficientemente potente para detectar diferencias, por el escaso tamaño muestral..

Por último, uno de los objetivos del trabajo era conocer la validez del modelo CHC para diferenciar y clasificar a los participantes con ELF frente a los

controles. La quinta hipótesis versa sobre este aspecto y queda confirmada. El modelo CHC discrimina al 80% de los participantes, un valor alto y que confirma la validez del modelo para explicar el funcionamiento cognitivo en epilepsia. Además, el análisis discriminante corrobora que las peores puntuaciones en las diferentes funciones cognitivas las obtiene el grupo ELF. En contra de lo previsto en la última hipótesis, las variables relacionadas con el lóbulo frontal no son las que más discriminan entre un grupo y otro. La memoria a largo plazo constituye el indicador que distingue de manera más característica a los participantes con ELF y a los controles. Este hecho nos indica, como se comentó anteriormente, que los participantes con ELF tienen un rendimiento diferencial en memoria comparados con sujetos sanos. El rendimiento en memoria de trabajo y habilidad cognitiva general son los otros dos factores que también discriminan, aunque en menor medida, a los participantes con ELF y que adquieren su importancia en cuanto a la significación del perfil cognitivo.

Este estudio presenta dos limitaciones, principalmente. Por un lado, el tamaño de la muestra, un problema inherente en los trabajos aplicados. La baja prevalencia de la enfermedad, unida a la complejidad de acceso a la población con ELF, dificulta tener muestras más amplias. La inclusión de otro grupo de comparación con otro tipo de epilepsia no se pudo realizar porque la muestra infantil no llegó a un tamaño similar al del resto de grupos. Por otro lado, la reducción de los resultados de la evaluación neuropsicológica en seis variables compuestas simplifica la interpretación que pueda hacerse de los mismos. No obstante, esta técnica se ha revelado útil en este estudio pues ayuda a realizar

valoraciones más parsimoniosas y con mayor validez de conclusión estadística, máxime con muestras con poca potencia.

En conclusión, la población con ELF tiene un riesgo importante de presentar alteraciones neuropsicológicas. La ELF se relaciona con un patrón de disfunción cognitiva que afecta principalmente a la atención alternante, la atención sostenida, la inhibición cognitiva, la memoria de trabajo verbal y espacial y la memoria a largo plazo, tanto verbal como figurativa. Estas alteraciones afectan por igual a niños y adultos, aunque los primeros tienen un rendimiento más bajo. Además, el modelo CHC se erige como una opción válida y fiable en el estudio de la cognición en epilepsia, con capacidad explicativa y discriminante entre participantes con ELF y controles sanos y que permite una interpretación coherente y concisa del perfil neuropsicológico en epilepsia.

7 DISCUSIÓN Y
CONCLUSIONES
GENERALES

7.1 DISCUSIÓN GENERAL

En esta investigación se ha estudiado el funcionamiento cognitivo de los pacientes con ELF a través de una aproximación multimétodo, uniendo metodología documental y empírica en aras a conocer la Neuropsicología asociada a esta epilepsia.

Los resultados muestran de manera consistente que los pacientes con ELF presenta problemas en las funciones ejecutivas, todas ellas relacionadas con el área frontal dorsolateral: atención compleja, inhibición y memoria de trabajo. La investigación pone de relieve en un mismo trabajo con pruebas equivalentes que tanto niños como adultos con ELF presentan alteraciones similares y que éstas son congruentes con los estudios publicados. Precisamente, son en aquellas funciones en las que no hay consenso científico sobre su alteración en la ELF en las que los resultados en este trabajo divergen, a saber: memoria, razonamiento fluido y habilidad cognitiva general. Como se comentó, la propia variabilidad de las diversas pruebas que miden memoria incluidas en el meta-análisis podrían explicar la falta de sensibilidad que sí se encontró en el estudio empírico. Asimismo, la prueba para habilidad cognitiva general penaliza a los evaluados con lentitud en el procesamiento, por lo que las divergencias pueden venir de este hecho. Por su parte, el sustrato anatómico de las funciones incluidas en el factor de Razonamiento Fluido, asociadas a diversas estructuras frontales, explica los diferentes resultados en los estudios de este trabajo y de la literatura.

La evidencia anatómica funcional y estructural pone en cuestión la idea de que una única área cerebral es responsable de una función cognitiva. La

interconectividad de diferentes regiones sería un mejor acercamiento conceptual para explicar el funcionamiento cognitivo (Catani, 2007; O'Muircheartaigh & Richardson, 2012). Dicha evidencia, unida a las propias características del lóbulo frontal y los aspectos clínicos de la ELF, así como la rápida propagación de las crisis frontales, explica las inconsistencias halladas y la poca literatura encontrada. Es por ello que este trabajo aporta una panorámica completa de la Neuropsicología en la ELF, con una visión general que contribuye al avance del conocimiento en las epilepsias focales. Una de las contribuciones de este trabajo es que suple la falta de estudios de meta-análisis de carácter epidemiológico en este campo. No obstante, se hace necesaria la replicación de la investigación empírica con muestras mayores y en otros lugares, a modo de validación cruzada.

Asimismo, el empleo de un modelo de funcionamiento cognitivo comprensivo, en el que se enlaza conocimiento psicométrico con neuropsicológico, como el modelo CHC, se erige como una forma válida y parsimoniosa de presentar los resultados de las evaluaciones neuropsicológicas.

De este trabajo se pueden extraer dos tipos de implicaciones. Por un lado, las repercusiones clínicas. El trabajo que aquí se presenta supone una investigación clínica que aporta un conocimiento básico sobre la ELF y sus repercusiones cognitivas, pero con consecuencias clínicas importantes. Conocer los problemas de concentración, memoria de trabajo, inhibición y memoria a largo plazo permite el desarrollo de programas de intervención neuropsicológica adecuados a la patología de cada paciente. En una

enfermedad crónica como la epilepsia este objetivo es crucial, pues a las consecuencias cognitivas y clínicas se unen repercusiones escolares, sociales y laborales que precisan de un tratamiento integral que aúne medicina, cognición y educación (Ried, Specht, Thorbecke, Goecke, & Wohlfarth, 2001).

Por otro lado, están las repercusiones metodológicas derivadas del meta-análisis. La revisión realizada pone de relieve la escasez de estudios en este campo y su heterogeneidad. Los estudios primarios deberían incluir una descripción más detallada de la muestra empleada y la metodología con el fin de sistematizar la inclusión de variables clínicas de la ELF como la duración, la frecuencia, el tipo de crisis, la edad de inicio de la epilepsia o la etiología de la misma, que permitan la comparativa a una métrica común y se pueda estudiar su repercusión de manera en el perfil cognitivo de la ELF.

7.2 CONCLUSIONES GENERALES

Los resultados obtenidos nos llevan a las siguientes conclusiones:

1. La Epilepsia del Lóbulo Frontal supone un riesgo de padecer problemas neuropsicológicos.
2. Los pacientes con Epilepsia del Lóbulo Frontal tienen problemas cognitivos en el funcionamiento ejecutivo, especialmente en inhibición cognitiva, memoria de trabajo y atención compleja.
3. El área frontal dorsolateral, asociada al funcionamiento ejecutivo, parece ser la más perjudicada por la propia Epilepsia del Lóbulo Frontal.
4. La alteración de la memoria verbal y figurativa en la Epilepsia del Lóbulo Frontal debe ser estudiada en mayor profundidad. La complejidad de los procesos mnésicos debe estudiarse más al detalle con todos los aspectos implicados en la consolidación, almacenamiento, recuperación y reconocimiento.
5. Los procesos cognitivos frontales más complejos, como la planificación y la flexibilidad cognitiva, no se ven tan perjudicados por la Epilepsia del Lóbulo Frontal. No obstante, son procesos que deben ser estudiados en mayor profundidad.
6. Si bien los adultos con Epilepsia del Lóbulo Frontal parecen tener más problemas cognitivos a largo de los diferentes estudios, el perfil neuropsicológico es similar en niños y en adultos.
7. Las variables clínicas de la epilepsia moderan el perfil cognitivo, pero se hace necesaria una estandarización en la forma de informar estas variables que permita el análisis de su influencia de manera precisa.

8. El modelo CHC de funcionamiento cognitivo es un modelo válido, fiable y sensible para explicar el funcionamiento cognitivo normal y patológico en la Epilepsia del Lóbulo Frontal. La memoria a largo plazo y la memoria de trabajo son las dos variables que mejor discriminan a los participantes con ELF de los controles.
9. La aproximación multimétodo en campos de investigación clínica con una baja prevalencia y muestras de difícil acceso, como la Epilepsia del Lóbulo Frontal, constituye un acercamiento válido.
10. Los estudios sobre la Neuropsicología en la Epilepsia del Lóbulo Frontal son heterogéneos y relativamente escasos, con características muestrales y metodológicas diversas que dificultan su análisis a una métrica común.
11. Es necesaria una replicación con muestras mayores para analizar la influencia de las variables clínicas de la epilepsia, la posible afectación diferencial por la edad y a modo de validación cruzada.
12. Se hace necesario que los estudios sobre la Neuropsicología en la Epilepsia del Lóbulo Frontal tengan una descripción más detallada de la muestra empleada y la metodología con el fin de sistematizar la inclusión de variables clínicas de la ELF.
13. El conocimiento en detalle del funcionamiento cognitivo en adultos y niños con Epilepsia del Lóbulo Frontal permite el desarrollo de programas integrales de intervención que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

7.3 CONCLUSIONS

The obtained results lead us to the following conclusions:

1. People with Frontal Lobe Epilepsy (FLE) are at higher risk of having neuropsychological problems.
2. People with FLE have cognitive problems in executive functions, especially in inhibition, working memory and complex attention.
3. Dorsolateral frontal area in the brain, associate to executive functioning, seems to be the most impaired area by FLE.
4. Verbal and figurative memory in FLE needs further investigation and clarification. The complexity of the mnemonic process should be studied in more detail, including consolidation, storage, retrieval and recognition process.
5. The most complex frontal cognitive process, such as planning and set shifting, do not seem to be as impaired as other functions in FLE. However, these functions are worthy of further investigation.
6. While adults with FLE seem to be more cognitive impaired among all the studies, the neuropsychological profile is similar both in children and adults.
7. Clinical epilepsy variables moderate the cognitive outcome, but a standardization in how these variables are reported is needed so an accurate analysis of their influence could be done.
8. Cattell-Horn-Carroll cognitive functioning model is a valid, reliable and sensitive model to explain normal and pathological cognitive functioning

- in FLE. Long term memory and working memory are the two variables that best discriminate FLE participants and control participants.
9. A multimethod approach in clinical investigation with a low prevalence and hard reach samples, such as FLE, is a valid approach.
 10. Studies about Neuropsychology in FLE are heterogeneous and scarce, with very different samples and methodological characteristics that make their analysis to a common metric more difficult.
 11. A replication with larger samples is needed in order to analyse the influence of the clinical variables of the epilepsy, the age effect and as a way of cross-validation.
 12. Studies about Neuropsychology in FLE should include a more detail description of the sample and the methodology used in order to systematize the inclusion of the clinical variables in FLE.
 13. The detailed knowledge of the cognitive functioning in adults and children with FLE allows the development of comprehensive intervention programs that improve the quality of life in these patients.

8 REFERENCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Se señalan con un asterisco los estudios que se emplearon en el meta-análisis.

Abu-Hamour, B., Hmouz, H. Al, Mattar, J., & Muhaidat, M. (2012). The Use of Woodcock-Johnson Tests for Identifying Students with Special Needs-a Comprehensive Literature Review. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 47, 665–673. <http://doi.org/10.1016/j.sbspro.2012.06.714>

Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. (2016). Centro de Información online de Medicamentos. Recuperado el 17 de febrero de 2016 de <https://www.aemps.gob.es/cima>

Aihara, M., Aoyagi, K., Goldberg, E., & Nakazawa, S. (2003). Age shifts frontal cortical control in a cognitive bias task from right to left: part I. Neuropsychological study. *Brain & Development*, 25(8), 555.

Aldenkamp, A. P., & Arends, J. (2004). Effects of epileptiform EEG discharges on cognitive function: Is the concept of “transient cognitive impairment” still valid? *Epilepsy and Behavior*, 5, 25–34. <http://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780199580286.003.0009>

Aldenkamp, A. P., Baker, G. A., & Meador, K. J. (2004). The neuropsychology of epilepsy: What are the factors involved? *Epilepsy and Behavior*, 5(Supl. 1), 2003–2004. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.001>

Álvarez-Carriles, J. C. (2007). Evaluación neuropsicológica del paciente con epilepsia focal. En V. Mateos & J. Salas-Puig (Eds.), *Fronteras actuales en epilepsia* (pp. 105–128). Madrid: Editorial Luzan 5.

Andrés-Pueyo, A. (1997). *Manual de Psicología Diferencial*. Madrid: Mc Graw Hill.

*Auclair, L., Isabelle, J., Olivier, D., David, L., & Eric, S. (2005). Deficit of preparatory attention in children with frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 43(12), 1701–1712. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.03.001>

- Baldo, J. V., & Shimamura, A. P. (2002). Frontal Lobes and Memory. *Handbook of Memory Disorders*, 363–380. [http://doi.org/10.1016/0166-4328\(84\)90097-4](http://doi.org/10.1016/0166-4328(84)90097-4)
- Banerjee, P. N., Filippi, D., & Hauser, W. A. (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Research*, 85(1), 31–45. <http://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2009.03.003>
- Barr, W. B. (2007). Epilepsy and neuropsychology: Past, present, and future. *Neuropsychology Review*, 17(4), 381–383. <http://doi.org/10.1007/s11065-007-9045-7>
- Bautista, J. F., Foldvary-Schaefer, N., Bingaman, W. E., & Lüders, H. O. (2003). Focal cortical dysplasia and intractable epilepsy in adults: Clinical, EEG, imaging, and surgical features. *Epilepsy Research*, 55(1-2), 131–136. [http://doi.org/10.1016/S0920-1211\(03\)00118-9](http://doi.org/10.1016/S0920-1211(03)00118-9)
- Beghi, E., Giussani, G., & Sander, J. W. (2015). The natural history and prognosis of epilepsy. *Epileptic Disorders*, 17(3), 243–253. <http://doi.org/10.1684/epd.2015.0751>
- Beleza, P., & Pinho, J. (2011). Frontal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neuroscience*, 18(5), 593–600. <http://doi.org/10.1016/j.jocn.2010.08.018>
- Bell, G. S., & Sander, J. W. (2001). CPD - Education and self-assessment. The epidemiology of epilepsy: The size of the problem. *Seizure*, 10(4), 306–316. <http://doi.org/10.1053/seiz.2001.0584>
- Benedet, M. J., & Alejandre, M. A. (1998). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)*. Madrid: TEA Ediciones.
- Benedet, M. J., Alejandre, M. A., & Pamos, A. (2001). *Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil (TAVECI)*. Madrid: TEA Ediciones.
- Benton, A. L., Hamsher, K., & Sivan, A. B. (1983). *Multilingual aphasia examination*. Iowa City: University of Iowa.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Van Emde Boas, W., ... Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for

- organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676–685. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
- Blanchette, N., & Smith, M. Lou. (2002). Language after temporal or frontal lobe surgery in children with epilepsy. *Brain and Cognition*, 48(2-3), 280–284.
- Blume, W. T., Ociepa, D., & Kander, V. (2001). Frontal lobe seizure propagation: Scalp and subdural EEG studies. *Epilepsia*, 42(4), 491–503. <http://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.26700.x>
- Bonini, F., McGonigal, A., Trébuchon, A., Gavaret, M., Bartolomei, F., Giusiano, B., & Chauvel, P. (2014). Frontal lobe seizures: From clinical semiology to localization. *Epilepsia*, 55(2), 264–277. <http://doi.org/10.1111/epi.12490>
- Botella-Ausina, J., & Sánchez-Meca, J. (2015). *Meta-análisis en Ciencias Sociales y de la Salud*. Madrid: Síntesis.
- Braakman, H. M. H., Ijff, D. M., Vaessen, M. J., Debeij-Van Hall, M. H. J. A., Hofman, P. A. M., Backes, W. H., ... Aldenkamp, A. P. (2012). Cognitive and behavioural findings in children with frontal lobe epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 16(6), 707–715. <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2012.05.003>
- Braakman, H. M. H., Vaessen, M. J., Hofman, P. A. M., Debeij-Van Hall, M. H. J. A., Backes, W. H., Vles, J. S. H., & Aldenkamp, A. P. (2011). Cognitive and behavioral complications of frontal lobe epilepsy in children: A review of the literature. *Epilepsia*, 52(5), 849–856. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03057.x>
- Braakman, H. M. H., Vaessen, M. J., Jansen, J. F. a, Debeij-van Hall, M. H. J. a, De Louw, A., Hofman, P. A. M., ... Backes, W. H. (2014). Pediatric frontal lobe epilepsy: White matter abnormalities and cognitive impairment. *Acta Neurologica Scandinavica*, 129(4), 252–262. <http://doi.org/10.1111/ane.12183>
- *Braakman, H. M. H., Vaessen, M. J., Jansen, J. F. A., Debeij-van Hall, M. H. J.

- A., de Louw, A., Hofman, P. A. M., ... Backes, W. H. (2015). Aetiology of cognitive impairment in children with frontal lobe epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 131(1), 17–29. <http://doi.org/10.1111/ane.12283>
- Cahn-Weiner, D. A., Wittenberg, D., & McDonald, C. (2009). Everyday cognition in temporal lobe and frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disorders*, 11(3), 222–227. <http://doi.org/10.1684/epd.2009.0265>
- Cambridge Cognition Ltd. (2011). *CANTABeclipse Test Administration Guide*. Cambridge, UK.: Cambridge Cognition.
- Carroll, J. B. (1993). *Human Cognitive Abilities: A Survey Factor-analytic Studies*. Cambridge, NY: Cambridge University Press.
- Catani, M. (2007). From hodology to function. *Brain*, 130(3), 602–605. <http://doi.org/10.1093/brain/awm008>
- Catani, M., Dell'Acqua, F., Vergani, F., Malik, F., Hodge, H., Roy, P., ... Thiebaut de Schotten, M. (2012). Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, 48(2), 273–291. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.12.001>
- Catani, M., & Ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, 128(10), 2224–2239. <http://doi.org/10.1093/brain/awh622>
- Catani, M., & Thiebaut de Schotten, M. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44(8), 1105–1132. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>
- Cattell, R. B. (1943). The measurement of adult intelligence. *Psychological Bulletin*, 40(3), 153–193. <http://doi.org/10.1097/00005053-194004000-00075>
- Cattell, R. B., & Cattell, A. K. S. (1973). *Tests de factor "g": Escalas 2 y 3*. Madrid: TEA Ediciones.
- Centeno, M., Thompson, P. J., Koepp, M. J., Helmstaedter, C., & Duncan, J. S. (2010). Memory in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 91(2-3), 123–132. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.07.017>

- Centeno, M., Vollmar, C., O’Muircheartaigh, J., Stretton, J., Bonelli, S. B., Symms, M. R., ... Koepp, M. J. (2012). Memory in frontal lobe epilepsy: An fMRI study. *Epilepsia*, 53(10), 1756–1764. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03570.x>
- Centeno, M., Vollmar, C., Stretton, J., Symms, M. R., Thompson, P. J., Richardson, M. P., ... Koepp, M. J. (2014). Structural changes in the temporal lobe and piriform cortex in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 108(5), 978–981. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.03.001>
- Chauvel, P. (1997). The Frontal Lobe Seizures and Epilepsies. *Epilepsia*, 38(Suppl 6), 2–3.
- Cohen, J. (1960). A coefficient of agreement for nominal scales. *Educational and Psychological Measurement*, 20, 37–46. <http://doi.org/10.1023/A>
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Colom, B. R. (1998). *Psicología de las Diferencias Individuales. Teoría y práctica*. Madrid: Ediciones Pirámide.
- Combi, R., Tenchini, M. L., & Ferini-Strambi, L. (2004). Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genetics*, 923–934. <http://doi.org/10.1007/s00415-004-0541-x>
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 22(4), 489–501. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x>
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, 30(4), 389–399. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x>
- Cosmidès, L., & Tooby, J. (1996). From Function to Structure: The Role of

Evolutionary Biology and Computational Theories in Cognitive Neuroscience. En M. S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences* (pp. 1199–1210). Cambridge, Massachusetts: The MIT Press.

*Culhane-Shelburne, K., Chapieski, L., Hiscock, M., & Glaze, D. (2002). Executive functions in children with frontal and temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 8(5), 623–632. <http://doi.org/10.1017/S1355617702801308>

da Silva, E. a, Chugani, D. C., Muzik, O., & Chugani, H. T. (1997). Identification of frontal lobe epileptic foci in children using positron emission tomography. *Epilepsia*, 38(11), 1198–208. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01217.x>

Das, J. P., Kar, B. C., & Parrilla, R. K. (1996). *Cognitive planning: The psychological basis of intelligent behavior*. Thousand Oaks, CA: Sage.

de Juan-Espinosa, M. (1997). *Geografía de la inteligencia humana*. Madrid: Ediciones Pirámide.

Dean, R. S., & Woodcock, R. W. (2003). *Dean-Woodcock Neuropsychological Assessment System*. Itasca, IL: Riverside.

Delaney, R. C., Rosen, A. J., Mattson, R. H., & Novelly, R. A. (1980). Memory function in focal epilepsy: a comparison of non-surgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 16(1), 103–117.

Dodrill, C. B. (2004). Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy and Behavior*, 5(Supl. 1), 11–14. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.004>

*Drane, D. L., Lee, G. P., Cech, H., Huthwaite, J. S., Ojemann, G. a., Ojemann, J. G., ... Meador, K. J. (2006). Structured cueing on a semantic fluency task differentiates patients with temporal versus frontal lobe seizure onset. *Epilepsy and Behavior*, 9(2), 339–344. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.06.010>

Duncan, J. (2000). A Neural Basis for General Intelligence. *Science*, 289(5478),

- 457–460. <http://doi.org/10.1126/science.289.5478.457>
- Durá-Travé, T., Yoldi-Petri, M. E., & Gallinas-Victoriano, F. (2007). Estudio descriptivo de la epilepsia infantil. *Revista de Neurología*, *44*(12), 720–724.
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *Neurology*, *3*(November), 663–672.
- Epilepsy Foundation. (2016). What Causes Epilepsy and Seizures? Recuperado el 16 de febrero de 2016 de <http://www.epilepsy.com/learn/epilepsy-101/what-causes-epilepsy-and-seizures>
- Eslinger, P. J. (1996). Conceptualizing, describing, and measuring components of executive function: A summary. In G. R. Lyon & N. A. Krasnegor (Eds.), *Attention, memory, and executive function* (pp. 367–395). Baltimore: Brookes.
- *Exner, C., Boucsein, K., Lange, C., Winter, H., Weniger, G., Steinhoff, B. J., & Irlé, E. (2002). Neuropsychological performance in frontal lobe epilepsy. *Seizure*, *11*(1), 20–32. <http://doi.org/10.1053/seiz.2001.0572>
- *Farrant, A., Morris, R. G., Russell, T., Elwes, R., Akanuma, N., Alarcón, G., & Koutroumanidis, M. (2005). Social cognition in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *7*(3), 506–516. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.07.018>
- Fastenau, P. S. (2011). Transient cognitive impairment: impact of interictal epileptiform discharges on neuropsychological functioning and implications for clinical care and research. En C. Helmstaedter, B. Hermann, M. Lassonde, P. Kahane, & A. Arzimanoglou (Eds.), *Neuropsychology in the Care of People with Epilepsy* (pp. 69–92). Mountrouge, France: John Libbey Eurotext.
- Felleman, D. J., & Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex*, *1*(1), 1–47.
- Ferrier, C. H., Engelsman, J., Alarcón, G., Binnie, C. D., & Polkey, C. E. (1999). Prognostic factors in presurgical assessment of frontal lobe epilepsy.

- Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 66(3), 350–6.
<http://doi.org/10.1136/jnnp.66.3.350>
- 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. <http://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Boas, W. 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. http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00273_1.x
- Flanagan, D. P., & McGrew, K. S. (1997). A Cross-Battery Approach to Assessing and Interpreting Cognitive Abilities: Narrowing the Gap Between Practice and Cognitive Science. En D. P. Flanagan, J. L. Genshaft, & L. Harrison, Patti (Eds.), *Contemporary Intellectual Assessment: Theories, Tests, and Issues* (pp. 314–325). New York: The Guildford Press.
- Fogarasi, A., Janszky, J., Faveret, E., Pieper, T., & Tuxhorn, I. (2001). A detailed analysis of frontal lobe seizure semiology in children younger than 7 years. *Epilepsia*, 42(1), 80–85. <http://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.43799.x>
- Forcadas, I., Zarranz, J. J., Garamendi, I., Prats-Viñas, J. M., & Valle, E. (2008). Epilepsias. En J. J. Zarranz (Ed.), *Neurología* (pp. 411–469). Madrid: Elsevier España.
- Fukuda, M., Masuda, H., Honma, J., Kameyama, S., & Tanaka, R. (2006). Ictal SPECT analyzed by three-dimensional stereotactic surface projection in frontal lobe epilepsy patients. *Epilepsy Research*, 68(2), 95–102. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.09.032>
- Gardner, H. (1995). *Inteligencias múltiples: la teoría en la práctica*. (H. Gardner, Ed.). Barcelona: Paidós.
- Gardner, H. (1999). *Intelligence reframed*. (H. Gardner, Ed.). New York: Basic Books.

- Genow, A., Hummel, C., Scheler, G., Hopfengärtner, R., Kaltenhäuser, M., Buchfelder, M., ... Stefan, H. (2004). Epilepsy surgery, resection volume and MSI localization in lesional frontal lobe epilepsy. *NeuroImage*, *21*(1), 444–449. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.08.029>
- Geschwind, N. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain*, *88*(2), 237–294.
- Giovagnoli, A. R., & Avanzini, G. (2000). Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *101*(5), 295–300. <http://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2000.90257a.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. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.010>
- Godefroy, O., Cabaret, M., Petit-Chenal, V., Pruvo, J.-P., & Rousseaux, M. (1999). Control Functions of the Frontal Lobes. Modularity of the Central-Supervisory System? *Cortex*, *35*(1), 1–20.
- Golden, C. J. (1994). *Stroop, Test de Colores y Palabras Manual*. Madrid: TEA Ediciones.
- González-Pérez, P. A., Hernández, S., Martín-González, R., Verche, E., Quintero, I., Bravo, J., ... García-Marco, E. (2014). Adaptación en Población Infantil del Test Neuropsicológico de Aprendizaje y Memoria Visual (Dcs): Neurodesarrollo de la Memoria Figurativa. *Acción Psicológica*, *10*(2), 115–125. <http://doi.org/http://dx.doi.org/10.5944/ap.10.2.12215>
- Götz-Trabert, K., Hauck, C., Wagner, K., Fauser, S., & Schulze-Bonhage, A. (2008). Spread of ictal activity in focal epilepsy. *Epilepsia*, *49*(9), 1594–1601. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01627.x>
- Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. (2012). *Libro Blanco de la Epilepsia en España*. Madrid: Inyecmedia. <http://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>

- Hauser, W. a, Annegers, J. F., & Kurland, L. T. (1993). Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*, 34(3), 453-468. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x>
- Haut, S. R., Velíšková, J., & Moshé, S. L. (2004). Susceptibility of immature and adult brains to seizure effects. *Lancet Neurology*, 3(10), 608-617. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00881-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00881-6)
- Helmstaedter, C. (2001). Behavioral Aspects of Frontal Lobe Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 2(5), 384-395. <http://doi.org/10.1006/ebeh.2001.0259>
- Helmstaedter, C. (2004). Neuropsychological aspects of epilepsy surgery. *Epilepsy and Behavior*, 5(Supl. 1). <http://doi.org/10.1016/j.yebbeh.2003.11.006>
- *Helmstaedter, C., Gleißner, U., Zentner, J., & Elger, C. E. (1998). Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 36(7), 681-689. [http://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00134-6](http://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00134-6)
- *Helmstaedter, C., Kemper, B., & Elger, C. E. (1996). Neuropsychological aspects of frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 34(5), 399-406. [http://doi.org/10.1016/0028-3932\(95\)00121-2](http://doi.org/10.1016/0028-3932(95)00121-2)
- Helmstaedter, C., & Witt, J. A. (2012). Multifactorial etiology of interictal behavior in frontal and temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 53(10), 1765-1773. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03602.x>
- *Hernandez, M.T., Sauerwein, H. C., Jambaqué, I., de Guise, E., Lussier, F., Lortie, A., ... Lassonde, M. (2002). Deficits in executive functions and motor coordination in children with frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 40, 384-400.
- *Hernandez, M.T., Sauerwein, H. C., Jambaqué, I., de Guise, E., Lussier, F., Lortie, A., ... Lassonde, M. (2003). Attention, memory, and behavioral adjustment in children with frontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 4(5), 522-536. <http://doi.org/10.1016/j.yebbeh.2003.07.014>

- Hirose, S., Okada, M., Kaneko, S., & Mitsudome, A. (2000). Are some idiopathic epilepsies disorders of ion channels? - A working hypothesis. *Epilepsy Research*, 41(3), 191–204. [http://doi.org/10.1016/S0920-1211\(00\)00141-8](http://doi.org/10.1016/S0920-1211(00)00141-8)
- Hoelzle, J. B. (2008). *Neuropsychological assessment and the Cattell- Horn-Carroll (CHC) cognitive abilities model*. (Tesis Doctoral, The University of Toledo, Ohio, USA) Recuperado de <http://utdr.utoledo.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=2213&context=theses-dissertations>.
- Holmes, G. L., & Lenck-Santini, P. P. (2006). Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy and Behavior*, 8(3), 504–515. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.11.014>
- Horn, J. L. (1968). Organization of abilities and the development of intelligence. *Psychological Review*, 75(3), 242–259. <http://doi.org/10.1037/h0025662>
- Hosking, P. G. (2003). Surgery for frontal lobe epilepsy. *Seizure*, 12(3), 160–166. <http://doi.org/10.1016/S1059>
- Humphreys, G. W., & Price, C. J. (2001). Cognitive neuropsychology and functional brain imaging: implications for functional and anatomical models of cognition. *Acta Psychol (Amst)*, 107(1-3), 119–53.
- Instituto Nacional de Estadística (2016). Cifras de Población. Recuperado el 1 de febrero de 2016 de http://www.ine.es/inebaseDYN/cp30321/cp_inicio.htm
- Instituto Canario de Estadística. (2016). Explotación Estadística del Padrón Municipal. Recuperado el 2 de marzo de 2016 de <http://www.gobiernodecanarias.org/istac/jaxi-istac/tabla.do>
- Jambaqué, I., Dellatolas, G., Fohlen, M., Bulteau, C., Watier, L., Dorfmueller, G., ... Delalande, O. (2007). Memory functions following surgery for temporal lobe epilepsy in children. *Neuropsychologia*, 45(12), 2850–2862. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.008>
- Jeha, L. E., Najm, I., Bingaman, W., Dinner, D., Widdess-Walsh, P., & Lüders, H.

- (2007). Surgical outcome and prognostic factors of frontal lobe epilepsy surgery. *Brain*, 130(2), 574–584. <http://doi.org/10.1093/brain/awl364>
- Jobst, B. C., & Williamson, P. D. (2005). Frontal lobe seizures. *Psychiatric Clinics of North America*, 28(3 Spec. Iss.), 635–651. <http://doi.org/10.1016/j.psc.2005.05.012>
- *Jocic-Jakubi, B., & Jovic, N. J. (2006). Verbal memory impairment in children with focal epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 9(3), 432–439. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.07.010>
- Jokeit, H., & Schacher, M. (2004). Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy and Behavior*, 5(SUPPL. 1), 14–20. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.003>
- Kaneko, S., Okada, M., Iwasa, H., Yamakawa, K., & Hirose, S. (2002). Genetics of epilepsy: current status and perspectives, 44, 11-30.
- Kanemura, H., Sano, F., Tando, T., Sugita, K., & Aihara, M. (2012). Repeated seizures induce prefrontal growth disturbance in frontal lobe epilepsy. *Brain and Development*, 34(3), 175–180. <http://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.04.009>
- Kellinghaus, C., & Lüders, H. O. (2004). Frontal lobe epilepsy. *Epileptic Disorders*, 6(4), 223–239.
- Kim, Y. K., Lee, D. S., Lee, S. K., Chung, C. K., Chung, J.K., & Lee, M. C. (2002). (18)F-FDG PET in localization of frontal lobe epilepsy: comparison of visual and SPM analysis. *Journal of Nuclear Medicine*, 43(9), 1167–1174.
- Kochen, S., & Melcon, M. O. (2005). Prognosis of epilepsy in a community-based study: 8 Years of follow-up in an Argentine community. *Acta Neurologica Scandinavica*, 112(6), 370–374. <http://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00519.x>
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2003). *Fundamentals of human neuropsychology*. New York: Worth Publishers.
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (1998). *NEPSY, A Developmental*

Neuropsychological Assessment (Manual). San Antonio, Texas: The Psychological Corporation.

Kotsopoulos, I. A. W., Van Merode, T., Kessels, F. G. H., De Krom, M. C. T. F. M., & Knottnerus, J. A. (2002). Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia*, *43*(11), 1402–1409. <http://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.t01-1-26901.x>

Kral, T., Kuczaty, S., Blümcke, I., Urbach, H., Clusmann, H., Wiestler, O. D., ... Schramm, J. (2001). Postsurgical outcome of children and adolescents with medically refractory frontal lobe epilepsies. *Child's Nervous System*, *17*(10), 595–601. <http://doi.org/10.1007/s003810100497>

Kwan, P., & Sander, J. W. (2004). The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *75*(10), 1376–1381. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2004.045690>

la Fougère, C., Rominger, A., Förster, S., Geisler, J., & Bartenstein, P. (2009). PET and SPECT in epilepsy: A critical review. *Epilepsy and Behavior*, *15*(1), 50–55. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.025>

Lagae, L. (2006). Cognitive side effects of anti-epileptic drugs. The relevance in childhood epilepsy. *Seizure*, *15*(4), 235–241. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.02.013>

Lamberti, G., & Weidlich, S. (1999). *DCS A visual learning and memory test for neuropsychological assessment*. Bern: Hogrefe & Huber Publishers.

Laskowitz, D. T., Sperling, M. R., French, J. A., & O'Connor, M. J. (1995). The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. *Neurology*, *45*(4), 780–787.

Lawson, J. A., Cook, M. J., Vogrin, S., Litewka, L., Strong, D., Bleasel, a F., & Bye, a M. E. (2002). Clinical, EEG, and quantitative MRI differences in pediatric frontal and temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *58*(5), 723–729. <http://doi.org/10.1212/WNL.58.5.723>

Lazow, S. P., Thadani, V. M., Gilbert, K. L., Morse, R. P., Bujarski, K. A.,

- Kulandaivel, K., ... Jobst, B. C. (2012). Outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*, 53(10), 1746–1755. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03582.x>
- Lee, G. (2010). *Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery*. New York: Oxford University Press.
- Lee, J. J., Lee, S. K., Lee, S.-Y., Park, K.I., Kim, D. W., Lee, D. S., ... Nam, H. W. (2008). Frontal lobe epilepsy: clinical characteristics, surgical outcomes and diagnostic modalities. *Seizure*, 17(6), 514–523. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2008.01.007>
- *Lendt, M., Gleissner, U., Helmstaedter, C., Sassen, R., Clusmann, H., & Elger, C. E. (2002). Neuropsychological Outcome in Children after Frontal Lobe Epilepsy Surgery. *Epilepsy & Behavior*, 3(1), 51–59. <http://doi.org/10.1006/ebeh.2001.0296>
- León, O. G., & Montero, I. (2003). *Métodos de Investigación en Psicología y Educación*. Madrid: Mc Graw Hill.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Liigant, A., Haldre, S., Õun, A., Linnamägi, Ü., Saar, A., Asser, T., & Kaasik, A.E. (2001). Seizure Disorders in Patients with Brain Tumors. *European Neurology*, 45(1), 46–51. Retrieved from <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000052089>
- Limond, J. A., Bull, K. S., Calaminus, G., Kennedy, C. R., Spoudeas, H. A., & Chevignard, M. P. (2015). Quality of survival assessment in European childhood brain tumour trials, for children aged 5 years and over. *European Journal of Paediatric Neurology*, 19(2), 202–210. <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2014.12.003>
- *Longo, C. A., Kerr, E. N., & Smith, M. Lou. (2013). Executive functioning in children with intractable frontal lobe or temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 26(1), 102–8. <http://doi.org/10.1016/j.yebbeh.2012.11.003>

- Lorenzo, N. Y., Parisi, J. E., Cascino, G. D., Jack, C. R., Richard Marsh, W., & Hirschorn, K. A. (1995). Intractable frontal lobe epilepsy: Pathological and MRI features. *Epilepsy Research*, 20(2), 171–178. [http://doi.org/10.1016/0920-1211\(94\)00072-5](http://doi.org/10.1016/0920-1211(94)00072-5)
- Loring, D. W., Marino, S., & Meador, K. J. (2007). Neuropsychological and behavioral effects of antiepilepsy drugs. *Neuropsychology Review*, 17(4), 413–425. <http://doi.org/10.1007/s11065-007-9043-9>
- Loughman, A., Bowden, S. C., & D'Souza, W. (2014). Cognitive functioning in idiopathic generalised epilepsies: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 43, 20–34. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.02.012>
- Lundbom, N., Gaily, E., Vuori, K., Paetau, R., Liukkonen, E., Rajapakse, J. C., ... Granström, M. L. (2001). Proton spectroscopic imaging shows abnormalities in glial and neuronal cell pools in frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 42(12), 1507–1514. <http://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.15301.x>
- Luo, C., An, D., Yao, D., & Gotman, J. (2014). Patient-specific connectivity pattern of epileptic network in frontal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, 4, 668–675. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.04.006>
- Luria, A. R. (1976). *The working brain: An introduction to neuropsychology*. New York: Basic Books.
- *Luton, L. M., Burns, T. G., & DeFilippis, N. (2010). Frontal Lobe Epilepsy in Children and Adolescents: a preliminary Neuropsychological Assessment of Executive Function. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(8), 762–770.
- MacDonald, B. (2001). The prognosis of epilepsy. *Seizure*, 10(5), 347–358. <http://doi.org/10.1053/seiz.2000.0523>
- Maestú, F., Martín, P., Sola, R., & Ortiz, T. (1999). Neuropsicología y deterioro cognitivo en la epilepsia. *Revista de Neurología*, 28(8), 793–798.
- Mauri-Llerda, J. A., Pascual-Millán, L. F., Tejero-Juste, C., Íñiguez, C., Escalza-

- Cortina, I., & Morales-Asín, F. (2001). Alteraciones neuropsicológicas en epilepsia. *Revista de Neurología*, 32(1), 77–82.
- Mazur-Mosiewicz, A., Trammell, B. A., Noggle, C. A., & Dean, R. S. (2011). Differential diagnosis of depression and Alzheimer's disease using the Cattell-Horn-Carroll theory. *Applied Neuropsychology*, 18(4), 252–62. <http://doi.org/10.1080/09084282.2011.595451>
- McDonald, C. R., Bauer, R. M., Grande, L., Gilmore, R., & Roper, S. (2001). The role of the frontal lobes in memory: Evidence from unilateral frontal resections for relief of intractable epilepsy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(6), 571–585. [http://doi.org/10.1016/S0887-6177\(00\)00068-8](http://doi.org/10.1016/S0887-6177(00)00068-8)
- *McDonald, C. R., Delis, D. C., Kramer, J. H., Tecoma, E. S., & Iragui, V. J. (2008). A componential analysis of proverb interpretation in patients with frontal lobe epilepsy and temporal lobe epilepsy: relationships with disease-related factors. *The Clinical Neuropsychologist*, 22(3), 480–496. <http://doi.org/10.1080/13854040701363828>
- McDonald, C. R., Delis, D. C., Norman, M. A., Tecoma, E. S., & Iragui-Madozi, V. I. (2005). Is impairment in set-shifting specific to frontal-lobe dysfunction? Evidence from patients with frontal-lobe or temporal-lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(4), 477–481. <http://doi.org/10.1017/s1355617705050484>
- *McDonald, C. R., Delis, D. C., Norman, M. A., Wetter, S. R., Tecoma, E. S., & Iragui, V. J. (2005). Response inhibition and set shifting in patients with frontal lobe epilepsy or temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 7(3), 438–446. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.05.005>
- McGrew, K. S. (2005). The Cattell-Horn-Carroll theory of cognitive abilities: Past, present, and future. En D. P. Flanagan & P. L. Harrison (Eds.), *Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues* (2nd ed., pp. 136–182). New York: Guilford.
- McGrew, K. S. (2009). CHC theory and the human cognitive abilities project:

- Standing on the shoulders of the giants of psychometric intelligence research. *Intelligence*, 37(1), 1–10.
<http://doi.org/10.1016/j.intell.2008.08.004>
- Medina-Malo, C., & Uscátegui-Daccarett, A. (2004). Epidemiología: dimensión del problema. En C. Medina Malo (Ed.), *Epilepsia: aspectos clínicos y psicosociales* (pp. 39–44). Bogotá: Editorial Médica Panamericana.
- Miller, B. L., & Cummings, J. L. (2007). *The Human Frontal Lobes*. New York, NY US: The Guildford Press.
- Ngugi, A. K., Kariuki, S. M., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W., & Newton, C. R. (2011). Incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 77(10), 1005–1012.
<http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31822cfc90>
- Nolan, M. A., Redoblado, M. A., Lah, S., Sabaz, M., Lawson, J. A., Cunningham, A. M., ... Bye, A. M. E. (2004). Memory function in childhood epilepsy syndromes. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 40(1-2), 20–27.
<http://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2004.00284.x>
- O’Muircheartaigh, J., & Richardson, M. P. (2012). Epilepsy and the frontal lobes. *Cortex*, 48(2), 144–155. <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.11.012>
- Organización Mundial de la Salud. (2001). *Informe sobre la Salud en el Mundo. Salud mental: nuevos conocimientos, nuevas esperanzas*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- Organización Mundial de la Salud. (2006). *Neurological Disorders: Public Health Challenges*. Génova (Suiza): WHO Press.
- Organización Mundial de la Salud. (2015). *Report by the Secretariat on Global burden of epilepsy and the need for coordinated action at the country level to address its health, social and public knowledge implications* (Resolución EB136/13). Recuperado de <http://apps.who.int>.
- Osmon, D. C., Smerz, J. M., Braun, M. M., & Plambeck, E. (2006). Processing abilities associated with math skills in adult learning disability. *Journal of*

- Clinical and Experimental Neuropsychology*, 28(1), 84–95.
<http://doi.org/10.1080/13803390490918129>
- Palencia, R. (2000). Prevalencia e incidencia de la epilepsia en la infancia. *Revista de Neurologia*, 30(SUPPL. 1), 1–4.
- Patrikelis, P., Angelakis, E., & Gatzonis, S. (2009). Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: A review. *Epilepsy and Behavior*, 14(1), 19–26. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.09.013>
- Pinheiro-Martins, A. P., Bianchin, M. M., Velasco, T. R., Terra, V. C., Araújo, D., Wichert-Ana, L., ... Sakamoto, A. C. (2012). Independent predictors and a prognostic model for surgical outcome in refractory frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 99(1-2), 55–63.
<http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.10.008>
- Pitkänen, A., & Immonen, R. (2014). Epilepsy Related to Traumatic Brain Injury. *Neurotherapeutics*, 11(2), 286–296. <http://doi.org/10.1007/s13311-014-0260-7>
- Prévost, J., Lortie, A., Nguyen, D., Lassonde, M., & Carmant, L. (2006). Nonlesional frontal lobe epilepsy (FLE) of childhood: Clinical presentation, response to treatment and comorbidity. *Epilepsia*, 47(12), 2198–2201.
<http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00714.x>
- Quesney, F. (1991). Preoperative electroencephalographic investigation in frontal lobe epilepsy: electroencephalographic and electrocorticographic recordings. *Canadian Journal of Neurological Science*, 18, 559–563.
- *Rayner, G., Jackson, G. D., & Wilson, S. J. (2015). Behavioral profiles in frontal lobe epilepsy: Autobiographic memory versus mood impairment. *Epilepsia*, 56(2), 225–233. <http://doi.org/10.1111/epi.12902>
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1979). *The Halstead-Retain Neuropsychological Test Battery*. Tucson, Arizona: Neuropsychology Press.
- Reynolds, C. R., & Bigler, E. D. (1994). *Test of memory and learning (TOMAL)*. Austin, Texas: Pro-Ed.

- Reynolds, M. R., Keith, T. Z., Flanagan, D. P., & Alfonso, V. C. (2013). A cross-battery, reference variable, confirmatory factor analytic investigation of the CHC taxonomy. *Journal of School Psychology, 51*(4), 535–555. <http://doi.org/10.1016/j.jsp.2013.02.003>
- Ried, S., Specht, U., Thorbecke, R., Goecke, K., & Wohlfarth, R. (2001). MOSES: an educational programme for patients with epilepsy and their relatives, *16*, 147–154.
- Risse, G. L. (2006). Cognitive outcomes in patients with frontal lobe epilepsy. *Epilepsia, 47*(Supl. 2), 87–89. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00699.x>
- Riva, D. (2002). Neuropsychologic Effects of Frontal Lobe Epilepsy in Children. *Journal of Child Neurology 17*(9), 661-667.
- Riva, D., Avanzini, G., Franceschetti, S., Nichelli, F., Saletti, V., Vago, C., ... Bulgheroni, S. (2005). Unilateral frontal lobe epilepsy affects executive functions in children. *Neurological Sciences, 26*(4), 263–270. <http://doi.org/10.1007/s10072-005-0469-7>.
- Ruff, R. M. (1996). *Ruff Figural Fluency Test: professional manual*. Lutz: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Ryvlin, P., Bouvard, S., Bars, D. Le, Lame, G. De, Gre, M. C., Kahane, P., & Froment, J. C. (1998). Clinical utility of flumazenil-PET versus [18 F] fluorodeoxyglucose-PET and MRI in refractory partial epilepsy A prospective study in 100 patients. *Most*, 2067–2081.
- Santamaría, C. (2001). *Historia de la Psicología: El nacimiento de una ciencia*. Barcelona: Ariel Psicología.
- Schneider, J., & McGrew, K. (2012). The Cattell-Horn-Carroll Model of Intelligence. En D. Flanaga & P. Harrison (Eds.), *Contemporary Intellectual Assessment: Theories, Tests, and Issues* (pp. 99–144). New York: Guildford.
- Schramm, J., Kral, T., Kurthen, M., & Blümcke, I. (2002). Surgery to Treat Focal Frontal Lobe Epilepsy in Adults. *Neurosurgery, 51*(3).

- Seidenberg, M., Pulsipher, D. T., & Hermann, B. (2007). Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychology Review*, 17(4), 445–454. <http://doi.org/10.1007/s11065-007-9042-x>
- Serrano-Castro, P. J., Arjona, A., Rubí-Callejón, J., Alonso-Verdegay, G., & Huete-Hurtado, A. (2006). Avances en el conocimiento de las causas de la hipomagnesemia. *Revista de Neurología*, 43(12), 745–752.
- Shackleton, D., Westendorp, R., Trenite, D., & Vandenbroucke, J. P. (1999). Mortality in patients with epilepsy: 40 years of follow up in a Dutch cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66(November 2008), 636–640.
- Shulman, M. B. (2000). The Frontal Lobes, Epilepsy, and Behavior. *Epilepsy & Behavior*, 1(6), 384–395. <http://doi.org/10.1006/ebbeh.2000.0127>
- Sinclair, D. B., Wheatley, M., & Snyder, T. (2004). Frontal lobe epilepsy in childhood. *Pediatric Neurology*, 30(3), 169–176. <http://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2003.08.005>
- Smith, M. L. (2010). Neuropsychology in epilepsy: Children are not small adults. *Epilepsia*, 51(Supl. 1), 68–69. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02451.x>
- Spencer, S. (2008). Outcomes of epilepsy surgery in adults and children. *The Lancet Neurology*, 7(6), 525–537.
- Spren, O., & Strauss, E. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests*. New York: Oxford University Press.
- Stanley, J. A., Cendes, F., Dubeau, F., Andermann, F., & Arnold, D. L. (1998). Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in patients with extratemporal epilepsy. *Epilepsia*, 39(3), 267–73. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03050.x>
- Sternberg, R. J. (1997). The Triarchic Theory of Intelligence. En D. P. Flanagan, J. L. Genshaft, & P. L. Harrison (Eds.), *Contemporary Intellectual Assessment: Theories, Tests, and Issues* (pp. 92–104). New York: Guildford.
- Stroup, D. F., Berlin, J. A., Morton, S. C., Olkin, I., Williamson, G. D., Rennie, D.,

- ... Thacker, S. B. (2000). Meta-analysis of Observational Studies in epidemiology. *Journal of the American Medical Association*, 283, 2008–2012. <http://doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, 63(3-4), 289–298. <http://doi.org/10.1007/s004269900007>
- Téllez-Zenteno, J. F., Dhar, R., & Wiebe, S. (2005). Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: A systematic review and meta-analysis. *Brain*, 128(5), 1188–1198. <http://doi.org/10.1093/brain/awh449>
- Téllez-Zenteno, J. F., Wiebe, S., & López-Méndez, Y. (2010). Epilepsia extratemporal. Aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *Revista de Neurología*, 51(2), 85–94.
- Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Forkel, S. J., Simmons, A., Vergani, F., Murphy, D. G., & Catani, M. (2011). A lateralized brain network for visuospatial attention. *Nat Neurosci*, 14(10), 1245–1246. <http://doi.org/10.1038/nn.2905>
- Tirapu-Ustárroz, J., & Muñoz-Céspedes, J. M. (2005). Memoria y funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 41(8), 475–484.
- Toczek, M. T., Morrell, M. J., Risinger, M. W., & Shuer, L. (1997). Intracranial ictal recordings in Mesial frontal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 14(6), 499–506.
- Toledano-Delgado, R., & García-Morales, I. (2012). Modo de empleo de los fármacos antiepilépticos. En J. Mercadé-Cerdá, J. Sancho-Rieger, J. Á. Mauri-Llerda, F. J. López-González, & X. Salas-Puig (Eds.), *Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía Oficial de Práctica Clínica en Epilepsia*. (pp. 85–95). Madrid: Luzán 5.
- *Upton, D., & Thompson, P. J. (1996a). Epilepsy in the frontal lobes: Neuropsychological characteristics. *Journal of Epilepsy*, 9(3), 215–222. [http://doi.org/10.1016/0896-6974\(96\)00016-3](http://doi.org/10.1016/0896-6974(96)00016-3)

- Upton, D., & Thompson, P. J. (1996b). General neuropsychological characteristics of frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 23(2), 169–177.
[http://doi.org/10.1016/0920-1211\(95\)00096-8](http://doi.org/10.1016/0920-1211(95)00096-8)
- Upton, D., & Thompson, P. (1997a). Age at Onset and Neuropsychological Function in Frontal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 38(10), 1103–1113.
- Upton, D., & Thompson, P. J. (1997b). Neuropsychological test performance in frontal-lobe epilepsy: The influence of aetiology, seizure type, seizure frequency and duration of disorder. *Seizure*, 6(6), 443–447.
[http://doi.org/10.1016/S1059-1311\(97\)80018-0](http://doi.org/10.1016/S1059-1311(97)80018-0)
- Urrestarazu, E., Gómez, A., & Viteri, C. (2012). Electroencefalograma en epilepsia. En J. Iriarte & J. Artieda (Eds.), *Manual de Neurofisiología Clínica* (pp. 47–60). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Vagnerova, K., Koerner, I. P., & Hurn, P. D. (2008). Gender and the Injured Brain. *Anesthesia & Analgesia*, 107(1), 201–214.
<http://doi.org/10.1213/ane.0b013e31817326a5>
- Vanasse, C. M., Béland, R., Carmant, L., & Lassonde, M. (2005). Impact of childhood epilepsy on reading and phonological processing abilities. *Epilepsy and Behavior*, 7(2), 288–296.
<http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.05.008>
- Verche, E., & Hernández, S. (2011). Epilepsia del Lóbulo Frontal en la Infancia y Memoria: una Aproximación Neuropsicológica. *Revista de Psiquiatría Infanto-Juvenil*, 28, 63–73.
- Vingerhoets, G. (2006). Cognitive effects of seizures. *Seizure*, 15(4), 221–226.
<http://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.02.012>
- Von Oertzen, J., Urbach, H., Jungbluth, S., Kurthen, M., Reuber, M., Fernández, G., & Elger, C. E. (2002). Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 73(6), 643–7.
<http://doi.org/10.1136/jnnp.73.6.643>

- *Wang, X. Q., Lang, S. Y., Hong, L. U., Lin, M. A., Yan-Ling, M. A. O., & Yang, F. (2011). Changes in extrafrontal integrity and cognition in frontal lobe epilepsy: A diffusion tensor imaging study. *Epilepsy and Behavior*, *20*(3), 471–477. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.12.039>
- Wasterlain, C. G. (1997). Recurrent seizures in the developing brain are harmful. *Epilepsia*, *38*(6), 728–734. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01244.x>
- Wechsler, D. (2004). *WMS-III: escala de memoria de Wechsler-III*. Madrid: TEA Ediciones.
- Wechsler, D. (2005). *Escala de inteligencia de Wechsler para niños cuarta edición WISC-IV*. Madrid: TEA Ediciones.
- Wei, Y., & Higgins, J. P. (2013). Estimating within-study covariances in multivariate meta-analysis with multiple outcomes. *Statistics in Medicine*, *32*(7), 1191–1205. <http://doi.org/10.1002/sim.5679>
- Wetjen, N. M., Cohen-Gadol, A. A., Maher, C. O., Marsh, W. R., Meyer, F. B., & Cascino, G. D. (2002). Frontal lobe epilepsy: Diagnosis and surgical treatment. *Neurosurgical Review*, *25*(3), 119–138. <http://doi.org/10.1007/s101430100174>
- Widdess-Walsh, P., Kellinghaus, C., Jeha, L., Kotagal, P., Prayson, R., Bingaman, W., & Najm, I. M. (2005). Electro-clinical and imaging characteristics of focal cortical dysplasia: Correlation with pathological subtypes. *Epilepsy Research*, *67*(1-2), 25–33. <http://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.07.013>
- Witt, J. A., & Helmstaedter, C. (2011). Assessing cognitive antiepileptic drug effects in the individual patient. En C. Helmstaedter, B. Hermann, M. Lassonde, P. Kahane, & A. Arzimanoglou (Eds.), *Neuropsychology in the Care of People with Epilepsy* (pp. 141–160). Mountrouge, France: John Libbey Eurotext.
- Woodcock, R. W. (2002). *New Looks in the Assessment of Cognitive Ability*.

Contemporary Issues in Psychological and Educational Assessment, 77(2),
6–22.

Zaatreh, M. M., Spencer, D. D., Thompson, J. L., Blumenfeld, H., Novotny, E. J.,
Mattson, R. H., & Spencer, S. S. (2002). Frontal lobe tumoral epilepsy:
Clinical, neurophysiologic features and predictors of surgical outcome.
Epilepsia, 43(7), 727–733. <http://doi.org/10.1046/j.11528-1157.2002.39501.x>

9 ANEXOS

9.1 ANEXO 1. LISTADO DE TÉRMINOS DE BÚSQUEDA DEL META-ANÁLISIS

Términos empleados en la búsqueda del meta-análisis con dos tipos de palabras clave: unas sobre epilepsia y otras sobre cognición.

Tabla 27. *Términos de búsqueda para el meta-análisis*

Base de datos	Palabras clave "Epilepsia"	Boolean	Palabras clave "Cognición"
EBSCO	KEY ("frontal lobe epilepsy") OR KEY ("focal epilepsy") or key ("frontal seizures") or key ("focal seizures") and not key("temporal lobe epilepsy"))	and	(KEY("cognition") or key ("cognitive function") or key ("neuropsychology") or key ("memory") or key ("executive function"))

9.2 ANEXO 2. LIBRO DE CODIFICACIÓN

Se adjunta la versión final del libro de codificación empleado para la codificación de las variables moderadoras.

MANUAL DE CODIFICACIÓN DE LAS VARIABLES MODERADORAS

1. INTRODUCCIÓN

En este manual se incluye una descripción detallada de las variables moderadoras que formarán parte del meta-análisis sobre neuropsicología de la Epilepsia del Lóbulo Frontal. Para ello, se definirá cada variable moderadora, así como las diferentes categorías posibles, su forma de codificación y qué hacer cuando el estudio empírico aporta información incompleta o insuficiente para su valoración.

Las variables moderadoras del estudio pueden ser sustantivas, metodológicas o extrínsecas. En este estudio se incluyen únicamente variables sustantivas y metodológicas.

2. VARIABLES SUSTANTIVAS

Las *características sustantivas* son las que tienen que ver con el objeto propio de estudio del meta-análisis, es decir, las que permiten caracterizar el fenómeno que se investiga. Pueden ser de tratamiento, de participantes o de contexto.

- **Ítem 1 G_EDAD:** se consignará el grupo de edad de los participantes:
 - 1: Niños y adolescentes (0-18 años).
 - 2: Adultos (más de 19 años).
 - 3: Mixto (niños/adolescentes+adultos).
 - Si no hay información, se deja en blanco.
- **Ítem 2 SEXO_T:** se consignará el número de hombres de la muestra total.
- **Ítem 3 SEXO_ELF:** se consignará el número de hombres de la muestra de ELF.
- **Ítem 4 FREC:** se consignará la frecuencia media de las crisis del grupo ELF (crisis/semana).
- **Ítem 5 DURAC:** se consignará la duración media de la epilepsia en el grupo ELF en años.
- **Ítem 6 EDAD_INI:** se consignará la edad media de inicio en años del grupo ELF.
- **Ítem 7 FOCO_D:** se consignará el número de participantes con el foco en el lóbulo frontal derecho.
- **Ítem 8 FOCO_I:** se consignará el número de participantes con el foco en el lóbulo frontal izquierdo.
- **Ítem 9 FOCO_B:** se consignará el número de participantes con el foco bilateral frontal.
- **Ítem 10 ETIO_EM:** se consignará el número de participantes con ELF con epilepsia estructural/metabólica.
- **Ítem 11 ETIO_G+D:** se consignará el número de participantes con ELF con epilepsia de origen genético (idiopática) o desconocida (criptogénica).

- **Ítem 12 FAE_N:** se consignará el número de participantes ELF que no toman medicación antiepiléptica. Si no se especifica, dejar en blanco.
- **Ítem 13 FAE_M:** se consignará el número de participantes ELF que sólo toman un fármaco antiepiléptico. Si no se especifica, dejar en blanco.
- **Ítem 14 FAE_B:** se consignará el número de participantes ELF que toman dos o más fármacos antiepilépticos. Si no se especifica, dejar en blanco.

3. VARIABLES METODOLÓGICAS

- **Ítem 15 N:** se incluye el tamaño total de la muestra empleada.
- **Ítem 16 N_ELF:** se incluye el tamaño total de la muestra con ELF.

9.3 ANEXO 3. LISTADO DE PRUEBAS Y FACTORES

Tabla 28. *Listado de pruebas y factores*

Nombre de la prueba	Factor	Función ejecutiva
15 words test recall	Glr	
AMI Episodic score	Glr	
AMI Semantic score	Gc	
Attentive Matrices	Gf	
Benton facial recognition	Glr	
Boston Naming Test BNT	Gc	
Bourdon-Vos reaction time (B-V)	Gs	
Brixton Test, error score	Gs	
c.l. Test interference (Cerebraker Insuffizienz Test)	Gs	X
c.l. Test visuo-perceptual speed (Cerebraker Insuffizienz Test)	Gs	
California Verbal Learning Test (Delayed Recall) CVLT	Glr	
Category fluency	Gs	X
Cognitive Estimates Test	Gc	
Color Word interference Test (Inhibition)	Gs	X
Color Word interference Test (Switching)	Gf	X
Complex Figure recall - Delayed	Glr	
Computerized visual searching task CVST	Gs	
Continuous Performance Test – Sustained attention condition (CPT)	Gs	
Continuous Performance Test – Working memory condition (CPT)	Gsm	X
Corsi Block Tapping Test	Gsm	
COWAT Control Oral Word Association Task - Phonemic	Gs	X
COWAT Control Oral Word Association Task - Semantic	Gs	
D-KEFS Inhibition	Gs	X
D-KEFS Proverbs free inquiry	Gf	
D-KEFS Proverbs multiple choice	Gf	
D-KEFS Trail Making Test - Letter Sequencing	Gs	
D-KEFS Trail Making Test - Number Sequencing	Gs	
D-KEFS Trail Making Test - Number-Letter Switch	Gs	X
D-KEFS Verbal Fluency Test - Category Fluency	Gs	X
D-KEFS Verbal fluency Test - Switching Accuracy	Gs	X
D-KEFS Verbal Fluency Test – Letter fluency	Gs	X
D2 Attention Test	Gs	
Design fluency	Gs	X
Digit Span (backward)	Gsm	X
Digit Span (forward)	Gsm	

Nombre de la prueba	Factor	Función ejecutiva
Digit Span (forward+backwards)	Gsm	
Digit Span (unspecified)	Gsm	
Digit Symbol	Gs	
Drawing from Memory	Gc	
Eyes mental state judgment	Gf	
Face expression judgment	Gf	
Faux pas hits	Gf	
Finger tapping	Gs	
Finger tapping (Right;taps per minute)	Gs	
Five-Point test (number figures)	-	X
Hayling Overall Scaled Score	Gs	
LPS Leistung Prüf System	Gs	
Maze test	-	X
Mental state cartoon	Gf	
Mini Mental Status Examination MMSE	G	
NART	Gc	
Object Decision Hard	Gc	
Peabody Picture Visual Test	Gc	
Picture naming	Gc	
Raven's matrices	Gf	
RCFT (delay)	Glr	
Recognition of figures	Gsm	
Recognition of words	Gsm	
Response time slope-Preparatory Attention	Gs	
Rey Auditory Verbal Learning Test (Delayed recall)	Glr	
Rey-Osterrieth Complex Figure (Copy) (CFT-Rey)	-	X
Rey-Osterrieth Complex Figure (Delayed recall)	Glr	
Self-ordered Pointing task (total errors)	Glr	
Semantic fluency task Randolph (standard/cued)	Gs	
Short story	Glr	
Single-word comprehension	Gc	
Spatial Span	Gsm	
Stroop (interference)	Gs	X
Stroop (time to completion)	Gs	X
Stroop test (Colour-Word correct)	Gs	X
Test of variable attention TOVA Commissions	Glr	
Test of variable attention TOVA Omissions	Glr	
Theory of mind stories	Gf	
TMT-A (time)	Gs	
TMT-B (Time)	Gs	X

Nombre de la prueba	Factor	Función ejecutiva
Token Test	Gc	
Total Verbal Reasoning (Vocabulary; Comprehension & Absurdities subtests)	Gc	
Total Verbal Short-Term Memory (Memory for Sentences; Digit Span forwards and backwards)	Gsm	
Tower of London (total % completed)	Gf	X
Twenty questions test (number of questions)	Gf	X
Twenty questions test (total)	Gf	X
Verbal fluency test Phonemic	Gs	X
Verbal fluency test Semantic	Gs	
Verbal Learning Delayed recall	Glr	
Verbal Learning Memory test (German, delayed recall)	Glr	
Verbal Pyramid and Palm Trees	Gc	
Verbal recall after interference	Glr	
Verbal selective Reminding	Glr	
Verbal selective Reminding Test (Long term storage)	Glr	
Visual Pyramid and Palm Trees	Gc	
Visual recognition after interference	Glr	
Visual selective Reminding	Glr	
Visual verbal test	Gf	
Vocabulary	Gc	
WAIS - III Digit Span	Gsm	
WAIS - III Digit Symbol	Gs	
WAIS - III Letter-Number sequence	Gsm	X
WAIS-R Full Scale IQ	G	
WAIS-R Performance IQ	Gf	
WAIS-R Verbal IQ	Gc	
WASI - FSIQ	G	
WASI - PIQ	Gf	
WASI - VIQ	Gc	
WASI-2 FSIQ	G	
WCST Wisconsin Card Sorting Test (Categories)	Gf	X
WISC_III Arithmetic	Gsm	
WISC-III Coding	Gs	X
WISC-III Digit Span	Gsm	
WISC-III Full Scale IQ	G	
WISC-III Full Scale IQ	G	
WISC-III Performance IQ	Gf	
WISC-III Performance IQ	Gf	
WISC-III Symbol search	Gs	
WISC-III Verbal IQ	Gc	

Nombre de la prueba	Factor	Función ejecutiva
WISC-III Verbal IQ	Gc	
WISC-R Full Scale IQ	G	
WISC-R Full Scale IQ	G	
WISC-R Performance IQ	Gf	
WISC-R Verbal IQ	Gc	
WMS IV Design Memory	Glr	
WMS IV Symbol Span subtest	Gsm	
WMS IV Verbal Paired Associates subtest (delayed recall)	Glr	
WMS-R Digit span backward	Gsm	X
WMS-R Digit span forward	Gsm	
WMS-R Logical Memory II (Delayed recall)	Glr	
WMS-R Visual memory span backward	Gsm	X
WMS-R Visual memory span forward	Gsm	
WMS-R Visual Reproduction II (Delayed recall)	Glr	
WRAML - 2 Story delayed recall	Glr	
WRAML – Delayed visual memory	Glr	
WTAR	Gc	

Nota: G: habilidad cognitiva general; Gc: conocimiento comprensivo; Gf: Razonamiento fluido; Glr: Memoria y recuperación a largo plazo; Gs: Velocidad de procesamiento cognitivo; Gsm: span y memoria a corto plazo.

9.4 ANEXO 4. CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

(menores)

D/D^a _____, con DNI _____, Padre, Madre o Tutor del niño/a _____, manifiesto que he sido informado/a de los beneficios que para mi hijo/a tendrá la Evaluación Neuropsicológica que se pretende realizar dentro del Proyecto de Investigación "***Evaluación neuropsicológica en niños y adolescentes con epilepsia del lóbulo frontal: relación con parámetros de neuroimagen funcional***" subvencionado por la Agencia Canaria de Investigación, Innovación y Sociedad de la Información (No Ref. SolsubC200801000104), cuyo Investigador Principal es el Dr. D. Sergio Hernández Expósito, Profesor Titular de Neuropsicología del Departamento de Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento de la Facultad de Psicología de la Universidad de La Laguna..

He sido informado/a que el conjunto de pruebas a administrar son de papel y lápiz, manipulativas o computerizadas, por lo que no tendrán ningún efecto secundario. He sido informado/a que la participación en este estudio es totalmente voluntaria.

He sido también informado/a de que mis datos personales y los de mi hijo/a/representado/a serán protegidos e incluidos en un fichero que estará sometido a y con las garantías de la Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Cualquier dato que se pueda publicar en revistas científicas no revelará en ningún caso su identidad ni la de su hijo/a/representado/a. Usted podrá en cualquier momento ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición en los términos legalmente establecidos ante el responsable del Fichero, el Dr. Sergio Hernández Expósito, Facultad de Psicología, Universidad de La Laguna, Campus de Guajara s/n, 38071 – La Laguna, Santa Cruz de Tenerife.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que estas pruebas se administren y los datos obtenidos sean utilizados para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

La Laguna, a de de 201 .

Padre/Madre/Tutor:

Fdo. D/Dña: _____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

(adultos)

D/D^a _____, con DNI _____, manifiesto que he sido informado/a de los beneficios que para mi tendrá la Evaluación Neuropsicológica que se pretende realizar dentro del Proyecto de Investigación “*Estudio del patrón neuropsicológico de la Epilepsia del Lóbulo Frontal en el contexto dinámico del desarrollo cerebral: relación con parámetros de neuroimagen cerebral*”, cuyo Investigador Principal es el Dr. D. Sergio Hernández Expósito, Profesor Titular de Neuropsicología del Departamento de Psicología Clínica, Psicobiología y Metodología de las Ciencias del Comportamiento de la Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Psicología y Logopedia de la Universidad de La Laguna.

- He sido informado/a que los objetivos de este estudio son:
 - Estudiar el patrón de rendimiento neuropsicológico que se asocia a la Epilepsia del Lóbulo Frontal (ELF) y la Epilepsia del Lóbulo Temporal (ELT) durante el desarrollo cerebral, desde la infancia hasta la edad adulta, y compararlo con el encontrado en personas que no tienen ninguna enfermedad neurológica.
 - Estudiar la relación entre rendimiento neuropsicológico y el patrón de conductividad cerebral mediante Resonancia Magnética en población con ELF, frente a ELT y población normal.
 - Estudiar la repercusión de la ELF y la ELT en la conducta y desarrollo emocional y compararla la población normal.
- He sido informado/a que mi participación durante la evaluación neuropsicológica consiste en realizar un conjunto de pruebas de papel y lápiz, manipulativas o con ordenador, por lo que no tendrán ningún efecto secundario. En el estudio de resonancia magnética deberé permanecer tumbado en una camilla dentro del tubo de RMN durante aproximadamente una hora y que esta técnica no produce dolor ni daño alguno. Llegado el momento de la resonancia obtendré más información al respecto mediante el modelo de consentimiento informado del servicio. En ningún caso será necesario usar sedación para participar en esta parte del estudio.
- He sido informado/a que las evaluaciones neuropsicológicas se realizarán en la Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Psicología y Logopedia de la Universidad de La Laguna y los estudios de resonancia magnética se realizarán en la Unidad Multidisciplinar de Estudios del Cerebro Humano (UMECH), de gestión conjunta entre la Universidad de La Laguna, el Hospital Universitario de Canarias y el Cabildo de Tenerife, a través de IMETISA. El horario de ambas exploraciones se acordará con cada uno de los pacientes.

- He sido informado/a que para la realización de este estudio, y con la firma de este consentimiento, autorizo a los investigadores a acceder a mi historia clínica para obtener los datos clínicos necesarios para la realización de la investigación.
- He sido informado/a que la participación en este estudio es totalmente voluntaria y que podré abandonar cuando quiera y sin dar explicaciones.
- He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que estará sometido a y con las garantías de la Ley Orgánica 15/99, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Cualquier dato que se pueda publicar en revistas científicas no revelará en ningún caso su identidad ni la de su hijo/a/representado/a. Que podré, en cualquier momento, ejercer mi derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición en los términos legalmente establecidos ante el responsable del Fichero, el Dr. Sergio Hernández Expósito, Facultad de Ciencias de la Salud, Sección de Psicología y Logopedia, Universidad de La Laguna, Campus de Guajara s/n, 38071 – La Laguna, Santa Cruz de Tenerife. Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que estas pruebas se administren y los datos obtenidos sean utilizados para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

La Laguna, a de de 201 .

Participante

Investigador informante

D/Dña: _____

D/Dña: _____

Fdo.

Fdo.

9.5 ANEXO 5. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Tabla 29. *Protocolo de valoración neuropsicológica*

Dominio	Habilidad	Test	Edad
Inteligencia	Inteligencia general	Test de factor G Escala 2	8-14
		Test de factor G Escala 3	+14
Dominancia lateral	Lateralidad	Test de dominancia lateral Harris	6-18
		Inventario de preferencia manual de Edimburgh	+18
Memoria	Memoria verbal	Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil (TAVECI)	3-16
		Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense (TAVEC)	+16
		Span verbal	Dígitos de WISC-IV/WAIS-III
	Span visual	Span espacial directo CANTAB	+6
	Memoria visual	Test Neuropsicológico de Aprendizaje y Memoria Visual (DCS)	+7
	Memoria de Historias	Memoria Historias Tomal Memoria Lógica WMS-III	5-19 +19
Velocidad de procesamiento	Velocidad de procesamiento	Choice Reaction Time CANTAB	+6
Atención	Atención sostenida	Rapid Visual Information Processing CANTAB	+6
	Atención alternante	Trail Making Test (Formas A y B)	8-75
Funciones ejecutivas	Memoria de trabajo	Test de Siegel	+8
		Dígitos inversos WISC/WAIS	6-94
	Fluidez fonética y semántica	Span espacial inverso CANTAB	+6
		Control Oral Word Association Test	6-100
	Fluidez de diseño	Fluidez de diseño del NEPSY	3-18
		Ruff Figural Fluency Test	+18
Motor	Inhibición cognitiva	Test de Stroop	7-80
	Planificación	Stockings of Cambridge CANTAB	+6
	Toma de decisiones	Cambridge Gambling Task CANTAB	+6
	Flexibilidad cognitiva	Intra/Extradimensional Set Shift CANTAB	+6
	Función premotora	Premotoras de Luria	-
Lenguaje	Destrezas motoras	Purdue Pegboard	+8
		Producción	Descripción lámina Test de Boston
	Comprensión	Comprensión palabras y órdenes Test de Boston	-
		Comprensión oral PROLEC-R/PROLEC-SE	-
Denominación	Boston Naming Test (versión abreviada)	-	
	Lectura	Palabras, pseudopalabras y comprensión de textos PROLEC-R/PROLEC-SE	-
Emoción y conducta	Adaptación, emoción, conducta	Sistema de Evaluación de la Conducta de niños y adolescentes (BASC)	3-18
		Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota-2 (MMPI-2)	+18

Nota: WISC-IV: Escala de Inteligencia para Niños de Wechsler IV; WAIS-III: Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III; WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; TOMAL: Test de Memoria y Aprendizaje; CANTAB: batería "Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery"; NEPSY: batería "A Developmental Neuropsychological Assessment"; PROLEC-R: Batería de Evaluación de los Procesos Lectores – Revisada; PROLEC-SE Batería de Evaluación de los Procesos Lectores – Secundaria.

9.6 ANEXO 6. SESIONES DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

Tabla 30. *Sesiones de evaluación neuropsicológica*

Sesión	Prueba
Sesión 1	Preferencia Manual TAVECI/TAVEC (Curva, interferencia, Corto Plazo) Factor "G" Cattell TAVECI/TAVEC (Largo Plazo y Reconocimiento) Test de Siegel Memoria de Historias TOMAL/Memoria Lógica WMS-III (CP) Fluidez diseño NEPSY/ Ruff Figural Fluency Test Premotoras de Luria Purdue Pegboard Memoria de Historias TOMAL/Memoria Lógica WMS-III (Largo plazo y Reconocimiento) Dígitos WISC/WAIS (Directo e Inversos)
Sesión 2	Test Neuropsicológico de Aprendizaje y Memoria Visual (DCS) (Curva de aprendizaje) Choice Reaction Time CANTAB Span espacial directo e inverso CANTAB Test Neuropsicológico de Aprendizaje y Memoria Visual (DCS) (Largo plazo, reconocimiento y discriminación visual) Rapid Visual Information Processing CANTAB Intra/Extradimensional Set Shift CANTAB Stockings of Cambridge CANTAB Cambridge Gambling Task CANTAB
Sesión 3	Control Oral Word Association Test Trail Making Test (Formas A y B) Test de Stroop Boston Naming Test Descripción lámina Test de Boston Comprensión palabras y órdenes Test de Boston y Comprensión oral PROLEC-R/PROLEC-SE Palabras, pseudopalabras y comprensión de textos PROLEC-R/PROLEC-SE Sistema de Evaluación de la Conducta de niños y adolescentes (BASC) Inventario Multifásico de Personalidad de Minnesota-2 (MMPI-2)

Nota: TAVECI: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; WISC-IV: Escala de Inteligencia para Niños de Wechsler IV; WAIS-III: Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III; WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; TOMAL: Test de Memoria y Aprendizaje; CANTAB: batería "Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery", NEPSY: batería "A Developmental Neuropsychological Assessment"; PROLEC-R: Batería de Evaluación de los Procesos Lectores – Revisada; PROLEC-SE Batería de Evaluación de los Procesos Lectores – Secundaria.

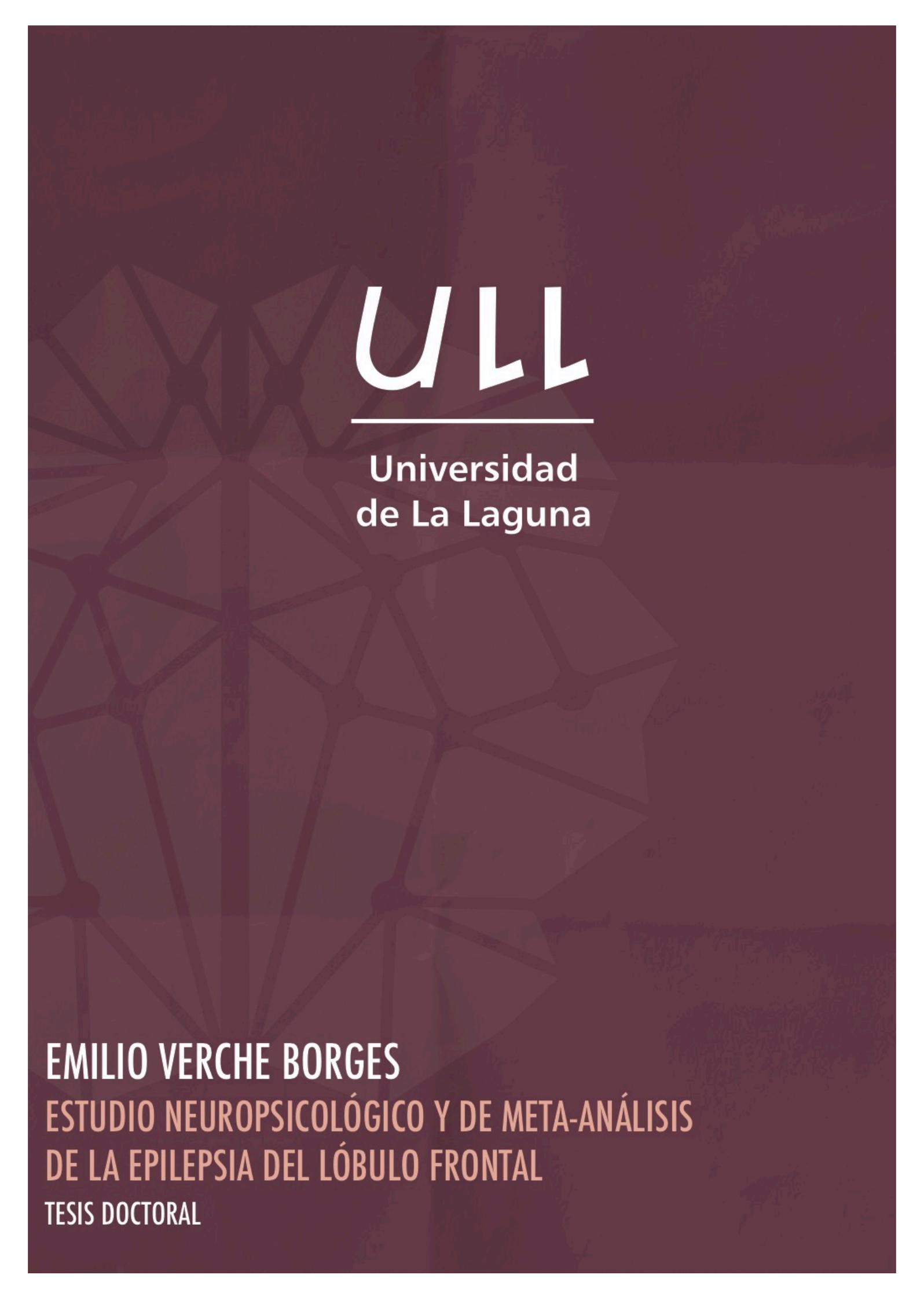
9.7 ANEXO 7. FACTORES COGNITIVOS, PRUEBAS Y VARIABLES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO

Tabla 31. *Factores cognitivos, pruebas y variables empleadas en el Estudio Neuropsicológico*

Factor	Test	Variable	Función Ejecutiva
G	Test de factor G Escala 2/3	Puntuación total	
Glr	TAVECI/TAVECTAVECI)	Recuerdo libre a largo plazo	
	DCS	Recuerdo total a largo plazo	
	Memoria Historias	Recuerdo demorado	
	TOMAL		
	Memoria Lógica WMS-III	Puntuación total del recuerdo demorado	
Gsm	Dígitos de WISC-IV/WAIS-III	Puntuación total	
	Span espacial directo CANTAB	Span directo total	
	Span espacial inverso CANTAB	Span inverso total	X
Gs	Rapid Visual Information Processing CANTAB	Aciertos totales	
	Trail Making Test (Forma A)	Tiempo total	
	Trail Making Test (Forma B)	Tiempo total	X
	COWAT (Fonética)	Total de palabras emitidas	X
	COWAT (Semántica)	Total de palabras emitidas	X
	Fluidez de diseño del NEPSY	Total de dibujos	X
	Ruff Figural Fluency Test	Total de diseños únicos	X
	Test de Stroop	Índice de interferencia	X
Gf	Stockings of Cambridge CANTAB	Total de problemas resueltos en la menor cantidad de movimientos posibles	X
	Intra/Extradimensional Set Shift CANTAB	Total de intentos en ensayos completos	X

Nota: G: habilidad cognitiva general; Gf: Razonamiento fluido; Glr: Memoria y recuperación a largo plazo; Gs: Velocidad de procesamiento cognitivo; Gsm: span y memoria a corto plazo.

TAVECI: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense Infantil; TAVEC: Test de Aprendizaje Verbal España-Complutense; DCS: Test Neuropsicológico de Aprendizaje y Memoria Visual; WISC-IV: Escala de Inteligencia para Niños de Wechsler IV; WAIS-III: Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos-III; WMS-III: Escala de Memoria de Wechsler-III; TOMAL: Test de Memoria y Aprendizaje; CANTAB: batería "Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery", NEPSY: batería "A Developmental Neuropsychological Assessment"; COWAT: Control Oral Word Association Test.

The background of the cover is a dark maroon color with a faint, light-colored geometric pattern of interconnected lines and nodes, resembling a neural network or brain connectivity map. The pattern is most prominent on the left side and fades towards the right.

ULL

Universidad
de La Laguna

EMILIO VERCHE BORGES

**ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO Y DE META-ANÁLISIS
DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO FRONTAL**

TESIS DOCTORAL