



Universitat Autònoma de Barcelona

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  [http://cat.creativecommons.org/?page\\_id=184](http://cat.creativecommons.org/?page_id=184)

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

**WARNING.** The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL  
PRONÓSTICO COGNITIVO Y  
PSICOSOCIAL EN DIFERENTES  
CIRUGÍAS DE EPILEPSIA DEL  
LÓBULO TEMPORAL**

Carmen de las Mercedes  
Pérez Enríquez

DIRECTORES

Dr. Jordi Peña Casanova

Dr. Rodrigo Alberto Rocamora Zúñiga

2020

**Programa de Doctorado en Psiquiatría  
Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal**

Facultad de Medicina

**UAB**

Universitat Autònoma  
de Barcelona

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO COMPARATIVO DEL  
PRONÓSTICO COGNITIVO Y  
PSICOSOCIAL EN DIFERENTES  
CIRUGÍAS DE EPILEPSIA DEL  
LÓBULO TEMPORAL**

Carmen de las Mercedes  
Pérez Enríquez

DIRECTORES

Dr. Jordi Peña Casanova

Dr. Rodrigo Alberto Rocamora Zúñiga

2020

**Programa de Doctorado en Psiquiatría**  
**Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal**  
Facultad de Medicina

**UAB**  
Universitat Autònoma  
de Barcelona



A mis padres, a mis hermanos, y a ti, Tita Mía.  
Siempre conmigo. Siempre en mí.



## Agradecimientos

Llega el final de una etapa, cargada de aprendizaje personal y profesional, de momentos buenos y no tan buenos, en el camino por realizar esta tesis. A ella, le he dedicado, con cariño, la gran parte de mi tiempo en estos últimos meses, en los que, por circunstancias de la vida, se nos ha privado de otros muchos lujos. Este tiempo dedicado en “cuerpo y alma” me ha ayudado a afianzar un bonito aforismo que dice así: *“Descubre lo para ti importante, y coloca ahí tu centro de gravedad”*. Como no puede ser de otra manera, me di cuenta de que sola, el camino se hace muy escarpado. Que, sin el apoyo, el cariño y la energía de las personas importantes en mi vida, hubiera sido mucho más difícil. Por ello, quiero agradecer aquí, a las personas que me han ayudado en este proceso.

A mis directores, referentes en el campo de la neuropsicología y de la epilepsia, por su confianza para realizar esta tesis. A modo individual, al Dr. Jordi Peña, por darme la oportunidad de aprender tanto y tan bien en el Máster. Por su perfeccionismo estético y por potenciar mi lado docente, que es una de mis pasiones. Al Dr. Rodrigo Rocamora, por hacerme parte del equipo de la Unidad de Epilepsia del Hospital del Mar, la cual hoy, siento como otra casa. Por su exigencia, y por potenciar que salga de mi zona de confort, ayudándome a crecer profesional y personalmente.

En Málaga... A la Dra. Carmen Pedraza, profesora de Neuropsicología en la Universidad de Málaga, por hacerme descubrir la rama de la Psicología, que hoy es mi pasión, por aconsejarme sobre el Máster y por permitirme hacer mis primeros pinitos en este mundo. Al Dr. Pablo Lara, por su generosidad inmensa, por su confianza y su apoyo incondicional. Por orientarme, potenciarme y, sobre todo, por transmitirme con mensajes positivos que, siempre podemos conseguir lo que nos proponamos. A mis compañeros del Servicio de Neurología del Hospital Clínico de Málaga, por acogerme, por permitirme estar en contacto con pacientes en las consultas de demencias y epilepsia, por vuestras enseñanzas y por llevarme a mis primeros congresos de neurología.

En Barcelona... En primer lugar, a dos pilares fundamentales. A Rosa María Manero, mucho más que mi mentora. Una persona excepcional, y profesional inmejorable. Por su integridad, su saber hacer y por todos los consejos y enseñanzas recibidas en estos ocho años ya. Y a mi amiga, CoR, y ya Dra. Greta García, por tu incondicionalidad, por tu escucha, cariño y empuje ante nuevos objetivos y por ser la mejor compañera que podía tener en esta etapa.

Además, en estos años, he conocido a grandes neuropsicólogas, a las que sumo mi agradecimiento. A la Dra. Cynthia Cáceres, por compartir su conocimiento sobre la neuropsicología de la epilepsia y permitirme asistir a evaluaciones y sesiones multidisciplinarias, haciéndome sentir, parte de un equipo. A mis compañeras del Hospital Sant Joan de Déu, por vuestra amabilidad y por hacerme sentir una más desde el primer día. En especial, a la Dra. Anna López, por darme la oportunidad de realizar una estancia formativa tan enriquecedora en neuropsicología de la epilepsia infantil.

También a grandes profesionales como al Dr. Gonzalo Sánchez, por estar siempre ahí, aportando calma y estabilidad, además de grandes soluciones. A Neus Rivera, por su disposición y su gestión. Al equipo del proyecto Sylvius, especialmente, al Dr. Gerardo Conesa, y al Dr. Ignacio Delgado. A mis compañeros y amigos de la Unidad de Epilepsia, por los buenos momentos compartidos, dentro y fuera del Hospital. A Laura Serrano, por nuestros ratitos y por darme su apoyo siempre. Al Dr. Klaus Langhor por su asesoramiento estadístico y a Mariana Castel por la maquetación de esta tesis.

Como leí una vez, *“El tiempo es superior al espacio”*. Por suerte, cuento con grandes amigos que, aunque se encuentren lejos, los siento cerca. Personas que *“hacen mi vida más vida, si los tengo cerca”*: en Málaga, a Isa, Afri, Silvia y Samu. Entre Madrid y Fuengirola, a María y Nieves. A muchos kilómetros más de los que nos gustaría, a la Dra. Silvia Chapman, Encarni, Jose y María M. Por haber coincidido en Barcelona, formando otra gran familia, a Joan, Joana, Aina, Elia y especialmente a María T. y Marina, con quienes he compartido tantos buenos momentos en estos últimos 8 años. A Mer y a Alba, porque además de amigas, somos compañeras de etapas muy importantes en nuestras vidas. Y a Miguel, porque da sentido a la frase *“la distancia significa poco, cuando alguien significa mucho”*, acompañándome con su amistad, paciencia, ánimo y amor, cada día.

Por último, pero siempre en primera fila de mi vida, a mi FAMILIA. En especial, a mis padres, por enseñarme los valores de la vida, de la unión, del respeto y del trabajo. Por enseñarme que *“para hacer cosas extraordinarias, hay que hacer cosas ordinarias, extraordinariamente bien”* o al menos, intentarlo. Por sentir siempre su respaldo detrás, para que caminara independiente, pero nunca sola. Por su incondicionalidad y su amor infinito, igual que a mis hermanos, por ser dos faros que siempre he tenido delante desde pequeña, dos referentes y dos personas a las que admiro. Gracias por quererme tanto y tan bien. A mis cuñados, que siempre han estado ahí con un mensaje positivo. A mis sobrinas, Noa, Dara y Vega, a las que adoro y hacen que cualquier día, a su lado, siempre sea el mejor. A mis abuelos, por ser ejemplo de vida y superación, y a Tita Mía, por acompañarme siempre.



# Índice

Prefacio

Introducción .....	16
1. Perspectiva clínica de la epilepsia.....	18
2. Perspectiva cognitiva de la epilepsia temporal .....	29
3. Perspectiva psicosocial de la epilepsia temporal .....	38
4. Neuropsicología en cirugía de la epilepsia .....	42
5. Justificación del estudio.....	59
Objetivos .....	63
Hipótesis .....	64
Métodos .....	66
1. Diseño del estudio .....	68
2. Sujetos .....	69
3. Variables sociodemográficas .....	71
4. Medidas neuropsicológicas y protocolo de evaluación .....	72
5. Procedimientos quirúrgicos .....	80
6. Análisis estadístico .....	83
Resultados .....	87
1. Cambios cognitivos y psicosociales longitudinales intragrupo .....	89
1.1. Grupo Control	
1.2. Grupo quirúrgico RTAM	
1.3. Grupo quirúrgico AHS	
1.4. Grupo quirúrgico TC-RF	
2. Cambios cognitivos y psicosociales longitudinales entregrupos .....	119
2.1. Cirugías <i>versus</i> Control en ELT-Izquierda	
2.2. Cirugías <i>versus</i> Cirugías en ELT-Izquierda	
2.3. Cirugías <i>versus</i> Control en ELT-Derecha	
2.4. Cirugías <i>versus</i> Cirugías en ELT-Derecha	
3. Índice de cambio fiable (ICF) individual en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal .....	134
3.1. Datos normativos de cambio fiable al año	
3.2. Porcentajes de cambios fiables individuales por tipo de cirugía y lateralización de la epilepsia del lóbulo temporal	
4. Estudio de asociación de variables sociodemográficas y clínicas con el cambio cognitivo y psicosocial en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal .....	140
4.1. Variables sociodemográficas	
4.2. Variables clínicas relacionadas con la epilepsia	

Discusión .....	<b>146</b>
1. Estudio intragrupo del cambio cognitivo y psicosocial longitudinal .....	<b>149</b>
1.1. Caracterización neuropsicológica del grupo Control	
1.2. Caracterización neuropsicológica del grupo RTAM	
1.3. Caracterización neuropsicológica del grupo AHS	
1.4. Caracterización neuropsicológica del grupo TC-RF	
2. Estudio comparativo entregrupos del cambio cognitivo y psicosocial a largo plazo .....	<b>164</b>
2.1. Comparación de cambios al año en los grupos ELT quirúrgicos vs Control	
2.2. Comparación de cambios al año en los grupos ELT quirúrgicos	
2.2.1. Cirugías resectivas: estándar <i>versus</i> selectiva	
2.2.2. Cirugía mínimamente invasiva: TC-RF <i>versus</i> resectivas	
3. Estudio del Índice de cambio fiable individual al año en pacientes sometidos a cirugía de epilepsia del lóbulo temporal .....	<b>173</b>
3.1. Atención y funciones ejecutivas	
3.2. Memoria verbal	
3.3. Memoria visual	
3.4. Lenguaje	
3.5. Habilidades visuoespaciales/visuoconstructivas	
3.6. Ansiedad	
3.7. Depresión	
3.8. Calidad de vida	
4. Factores sociodemográficos y clínicos de la epilepsia, asociados al cambio neuropsicológico .....	<b>179</b>
5. Limitaciones y futuras líneas de investigación.....	<b>185</b>
 Conclusiones.....	<b>188</b>
 Referencias bibliográficas .....	<b>193</b>
 Anexos.....	<b>217</b>

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> Representación gráfica de la Clasificación operacional básica de tipo de crisis, propuesta por la ILAE 2017 (Fisher et al., 2017).	20
<b>Figura 2.</b> Subtipos de Epilepsia Temporal, adaptado de Kahane y Bartolomei (2010).	21
<b>Figura 3.</b> Hallazgos radiológicos de una EH izquierda (Malmgren y Thom, 2012).	22
<b>Figura 4.</b> Áreas anatómicas resecaadas y límites en la RTAM (Fuente: Baltuch y Villemure, 2009).	25
<b>Figura 5.</b> Representación gráfica de a) los abordajes quirúrgicos disponibles para realizar una AHS (Hoyt y Smith, 2016) y b) resección simulada de AHS (Baltuch y Villemure, 2009).	25
<b>Figura 6.</b> Abordajes para realizar procedimientos de TC-RF. Se muestra el acceso vía occipito-temporal y el temporal tomada de Baltuch y Villemure (2009).	28
<b>Figura 7.</b> Perfil NEURONORMA original: <i>test</i> empleados, percentiles y puntuaciones escalares. Gráfica de distribución normal y conversión psicométrica (Fuente: Peña-Casanova et al., 2019a).	36
<b>Figura 8.</b> Esquema del diseño de estudio de cohortes prospectivo en este proyecto.	68
<b>Figura 9.</b> Distribución de la muestra global según grupo de clasificación y porcentaje de pacientes con ELT-izquierda (ELT-I).	69
<b>Figura 10.</b> Figura Compleja de Rey-Osterrieth y Figura Compleja modificada de Taylor.	75
<b>Figura 11.</b> Perfil cognitivo promedio prequirúrgico y de seguimiento al año del grupo control con lateralización izquierda.	91
<b>Figura 12.</b> Perfil cognitivo promedio prequirúrgico y de seguimiento al año del grupo control con lateralización derecha.	92
<b>Figura 13.</b> Perfil cognitivo promedio del grupo RTAM con lateralización izquierda. Rendimiento de evaluaciones prequirúrgica, a los tres meses y al año de la intervención.	98
<b>Figura 14.</b> Perfil cognitivo promedio del grupo RTAM con lateralización derecha. Rendimiento de evaluaciones prequirúrgica, a los tres meses y al año de la intervención.	99
<b>Figura 15.</b> Perfil cognitivo promedio del grupo AHS con lateralización izquierda. Rendimiento de evaluaciones prequirúrgica, a los tres meses y al año de la intervención.	106
<b>Figura 16.</b> Perfil cognitivo promedio del grupo AHS con lateralización derecha. Rendimiento de evaluaciones prequirúrgica, a los tres meses y al año de la intervención.	107
<b>Figura 17.</b> Representación de pares de contactos termocoagulados según áreas anatómicas de la muestra global sometida a TC-RF, y dividida según lateralización de la ELT.	112
<b>Figura 18.</b> Perfil cognitivo promedio del grupo TC-RF con lateralización izquierda. Rendimiento de evaluaciones prequirúrgica, a los tres meses y al año de la intervención.	114
<b>Figura 19.</b> Perfil cognitivo promedio del grupo TC-RF con lateralización derecha. Rendimiento de evaluaciones prequirúrgica, a los tres meses y al año de la intervención.	115
<b>Figura 20.</b> Perfil cognitivo promedio al año de los grupos de pacientes con ELT-Izquierda quirúrgicos (RTAM n=9, AHS n=12, TC-RF n=10) y control (n=6).	120
<b>Figura 21.</b> Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable de memoria verbal FCSRT recuerdo libre diferido en ELT-I.	121
<b>Figura 22.</b> Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable de memoria verbal FCSRT recuerdo total diferido en ELT-I.	122
<b>Figura 23.</b> Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable de fluencia verbal semántica (animales) en ELT-I.	122
<b>Figura 24.</b> Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio psicosocial al año para la variable de Ansiedad, en el grupo ELT-I.	123
<b>Figura 25.</b> Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable de memoria verbal FCSRT recuerdo total inmediato en ELT-I.	124

<b>Figura 26.</b> Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable reconocimiento de la FCRO en ELT-I.	124
<b>Figura 27.</b> Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable VOSP: decisión de objeto, en ELT-I.	125
<b>Figura 28.</b> Perfil cognitivo promedio al año de los grupos de pacientes con ELT-Derecha quirúrgicos (RTAM n=13, AHS n=8, TC-RF n=4) y control (n=6).	129
<b>Figura 29.</b> Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable de memoria visual FCRO inmediata en ELT-D.	130
<b>Figura 30.</b> Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio psicosocial al año para la variable calidad de vida en ELT-D.	131
<b>Figura 31.</b> Representación de los porcentajes de pacientes con ELT-izquierda que manifestaron una pérdida significativa IC del 90% en el ICF en las variables cognitivas y psicosociales estudiadas.	137
<b>Figura 32.</b> Representación de los porcentajes de pacientes con ELT-izquierda que manifestaron una ganancia significativa IC del 90% en el ICF en las variables cognitivas y psicosociales estudiadas.	137
<b>Figura 33.</b> Representación de los porcentajes de pacientes con ELT-derecha que manifestaron una pérdida significativa IC del 90% en el ICF en las variables cognitivas y psicosociales estudiadas.	138
<b>Figura 34.</b> Representación de los porcentajes de pacientes con ELT-derecha que manifestaron una ganancia significativa IC del 90% en el ICF en las variables cognitivas y psicosociales estudiadas.	138
<b>Figura 35.</b> Diagramas de cajas del factor escolaridad y el cambio observado en las variables a) SDMT y b) TOL-Dx latencia.	141
<b>Figura 36.</b> Diagramas de cajas del factor género y el cambio observado en las variables a) <i>Token Test</i> , b) fluencia verbal fonológica, c) sintomatología depresiva y d) calidad de vida.	142
<b>Figura 37.</b> Gráfico de dispersión de la asociación entre el factor de edad de inicio de la epilepsia y los cambios cognitivos observados en las variables a) TMT-A y b) FCSRT libre inmediato.	142
<b>Figura 38.</b> Gráfico de dispersión de la asociación entre el factor de duración de la epilepsia y los cambios cognitivos observados en las variables dígitos directos.	143
<b>Figura 39.</b> Diagrama de cajas del factor Engel postquirúrgico y el cambio cognitivo en la variable FCSRT total inmediato asociado. Se representa el Engel a corto plazo (izquierda) y Engel a largo plazo (derecha).	144

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Definiciones conceptuales de epilepsia y crisis epiléptica (Fisher et al., 2005)	18
<b>Tabla 2.</b> Definición clínica operacional de epilepsia (Fisher et al., 2014)	18
<b>Tabla 3.</b> Definición de epilepsia farmacorresistente aportada por la ILAE (Kwan et al., 2010).	19
<b>Tabla 4.</b> Clasificación y descripción de las principales áreas en relación a la calidad de vida en epilepsia (Devinsky, 2000)	40
<b>Tabla 5.</b> Datos sociodemográficos y clínicos descriptivos de la muestra global, en función del grupo de clasificación (quirúrgicos o control).	70
<b>Tabla 6.</b> Test cognitivos y psicosociales empleados en la evaluación neuropsicológica longitudinal en este trabajo.	79
<b>Tabla 7.</b> Datos descriptivos de las principales variables sociodemográficas y clínicas del grupo control, según lateralización de la ELT.	90
<b>Tabla 8.</b> Cambio medio al año (T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo Control-Izquierdo.	94
<b>Tabla 9.</b> Diferencias medias longitudinales (T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo Control-Derecho.	95
<b>Tabla 10.</b> Datos descriptivos de las principales variables sociodemográficas y clínicas del grupo RTAM, según lateralización de la ELT.	96
<b>Tabla 11.</b> Diferencias medias longitudinales (T1 vs T0 y T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo RTAM-Izquierdo.	102
<b>Tabla 12.</b> Diferencias medias longitudinales (T1 vs T0 y T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo RTAM-Derecho.	103
<b>Tabla 13.</b> Datos descriptivos de las principales variables sociodemográficas y clínicas del grupo AHS, según lateralización de la ELT.	104
<b>Tabla 14.</b> Diferencias medias longitudinales (T1 vs T0 y T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo AHS-Izquierdo.	109
<b>Tabla 15.</b> Diferencias medias longitudinales (T1 vs T0 y T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo AHS-Derecho.	110
<b>Tabla 16.</b> Datos descriptivos de las principales variables sociodemográficas y clínicas del grupo TC-RF, según lateralización de la ELT.	111
<b>Tabla 17.</b> Diferencias medias longitudinales (T1 vs T0 y T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo TC-RF-Izquierdo.	117
<b>Tabla 18.</b> Diferencias medias longitudinales (T1 vs T0 y T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo TC-RF-Derecho.	118
<b>Tabla 19.</b> Comparación de cambios medios al año e intervalos de confianza, cognitivos y psicosociales, entre grupos en ELT-Izquierda.	126
<b>Tabla 20.</b> Comparación de cambios medios al año e intervalos de confianza, cognitivos y psicosociales, entre grupos en ELT-Derecha	132
<b>Tabla 21.</b> Puntuaciones cognitivas y psicosociales basales y seguimiento al año, efecto de práctica y correlación <i>test-retest</i> .	134
<b>Tabla 22.</b> Datos normativos de cambio al año (ICF) en pacientes con ELT para la Batería cognitiva NEURORMA (ICF <sub>EP</sub> ) y cuestionarios psicosociales (ICF).	136
<b>Tabla 23.</b> Porcentajes de pacientes con ELT-izquierda que manifestaron una pérdida o ganancia significativas para un IC del 90% en el ICF en los dominios neuropsicológicos estudiados.	139
<b>Tabla 24.</b> Porcentajes de pacientes con ELT-derecha que manifestaron una pérdida o ganancia significativas para un IC del 90% en el ICF en los dominios neuropsicológicos estudiados.	139

## Listado de abreviaturas

<b>AHS</b>	Amigdalohipocampectomía selectiva
<b>AHS-I</b>	Amigdalohipocampectomía selectiva de lateralización izquierda
<b>AHS-D</b>	Amigdalohipocampectomía selectiva de lateralización derecha
<b>BNT</b>	<i>Boston Naming Test</i>
<b>CA1</b>	<i>Cornu Ammonis 1</i>
<b>CA2</b>	<i>Cornu Ammonis 2</i>
<b>CBT</b>	<i>Corsi Block-Tapping Test</i>
<b>CdV</b>	Calidad de vida
<b>CI</b>	Cociente Intelectual
<b>Control-I</b>	Grupo control de lateralización izquierda
<b>Control-D</b>	Grupo control de lateralización derecha
<b>DI</b>	Discapacidad Intelectual
<b>DSM-V</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V</i>
<b>EA</b>	Efectos adversos
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>EFR</b>	Epilepsia fármacorresistente
<b>EH</b>	Esclerosis hipocámpica
<b>ELT</b>	Epilepsia del lóbulo temporal
<b>ELT-D</b>	Epilepsia del lóbulo temporal de lateralización derecha
<b>ELT-I</b>	Epilepsia del lóbulo temporal de lateralización izquierda
<b>ELTm</b>	Epilepsia de lóbulo temporal mesial
<b>ELTn</b>	Epilepsia del lóbulo temporal neocortical
<b>FAES</b>	Fármacos antiepilépticos
<b>FCMT</b>	Figura Compleja Modificada de Taylor
<b>FCRO</b>	Figura compleja de Rey-Osterrieth
<b>FCSRT</b>	<i>Free and Cued Selective Reminding Test</i>
<b>FFEE</b>	Funciones Ejecutivas
<b>GK</b>	<i>Gamma-Knife</i>
<b>IBE</b>	<i>International Bureau for Epilepsy</i>
<b>ICF</b>	Índice de cambio fiable
<b>ICF<sub>EP</sub></b>	Índice de cambio fiable (efecto de práctica)
<b>iEEG</b>	Intra-electroencefalograma
<b>ILAE</b>	<i>International League Against Epilepsy</i>
<b>JLO</b>	<i>Judgment of Line Orientation</i>
<b>NDDI-E</b>	Inventario de depresión en Trastornos Neurológicos para la epilepsia
<b>NN</b>	Batería NEURONORMA
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PE</b>	Puntuación escalar
<b>QOLIE-10</b>	<i>Quality of Life in Epilepsy-10</i>
<b>RC</b>	Radiocirugía
<b>RF</b>	Radio-Frecuencia
<b>RM</b>	Resonancia Magnética

<b>RMf</b>	Resonancia Magnética funcional
<b>RTAM</b>	Resección temporal antero-mesial
<b>RTAM-I</b>	Resección temporal antero-mesial de lateralización izquierda
<b>RTAM-D</b>	Resección temporal antero-mesial de lateralización derecha
<b>SDMT</b>	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
<b>SE</b>	<i>Status epilepticus</i>
<b>SEEG</b>	<i>Stereo-electroencefalograma</i>
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>SPSS</b>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<b>T0</b>	Tiempo 0, Evaluación prequirúrgica o basal
<b>T1</b>	Tiempo 1, Evaluación postquirúrgica a corto plazo
<b>T2</b>	Tiempo 2, Evaluación postquirúrgica a largo plazo 12 meses
<b>TC</b>	Termo-coagulación
<b>TC-RF</b>	Termocoagulación mediante Radiofrecuencia
<b>TC-RF-I</b>	Termocoagulación mediante Radiofrecuencia de lateralización izquierda
<b>TC-RF-D</b>	Termocoagulación mediante Radiofrecuencia de lateralización derecha
<b>TIL</b>	Termoablación intersticial láser
<b>TMT</b>	<i>Trail Making Test</i>
<b>TOL-Dx</b>	Torre de Londres Versión Universidad de Drexel
<b>TT</b>	<i>Token Test</i>
<b>VOSP</b>	<i>Visual Object and Space Perception Battery</i>
<b>WAIS</b>	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>
<b>ZE</b>	Zona Epileptógena
<b>ZIC</b>	Zona de Inicio de crisis

## Prefacio

La presente tesis doctoral para optar al título de Doctora en Psicología, describe, compara y discute los principales hallazgos en el estudio de los cambios cognitivos, neuropsiquiátricos y de calidad de vida en pacientes con epilepsia focal del lóbulo temporal unilateral, sometidos a tres tipos diferentes de intervenciones quirúrgicas, como son la Resección Temporal Antero-Medial, la Amigdalohipocampectomía selectiva y la Termocoagulación mediante Radiofrecuencia. Las dos primeras técnicas se basan en cirugías resectivas clásicas (estándar y selectiva, respectivamente). La tercera, es un tipo de intervención ablativa (mínimamente invasiva) de reciente incorporación en el abanico de opciones de tratamiento en pacientes con epilepsia fármacorresistente, que actualmente en España, sólo se realiza en determinados centros de cirugía de epilepsia. Además, se cuenta con un grupo de control clínico, formado por pacientes con el mismo tipo de epilepsia mencionado y condiciones sociodemográficas similares, en lista de espera para la cirugía. Se realizaron evaluaciones neuropsicológicas tanto prequirúrgicas, como postquirúrgicas en intervalos temporales a corto y largo plazo (aproximadamente tres meses y un año tras la cirugía, respectivamente).

Este trabajo se organiza en los apartados clásicos de Introducción, Objetivos, Hipótesis, Método, Resultados y Discusión. Se describe a continuación de manera concisa, el contenido de cada uno de ellos. En el apartado de Introducción se incluyen subapartados que hacen referencia a la parte clínica de la epilepsia mediante nociones generales de términos, clasificaciones, tratamientos y resultados quirúrgicos en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Se sigue de la caracterización del impacto cognitivo de la epilepsia, así como la descripción de la exploración cognitiva mediante la Batería NEURONORMA, y su representación gráfica mediante perfiles cognitivos. Continúa con el subapartado de los aspectos psicosociales, que alberga la descripción y evaluación de los principales síntomas o trastornos psiquiátricos (ansiedad y depresión), así como de la calidad de vida en personas con epilepsia. Por último, se describen las principales funciones de la neuropsicología en cirugía de epilepsia, haciendo una división cronológica, en contenidos de la valoración prequirúrgica y postquirúrgica. Ésta última engloba aspectos clínicos y metodológicos en la evaluación con medidas repetidas o estudios longitudinales en

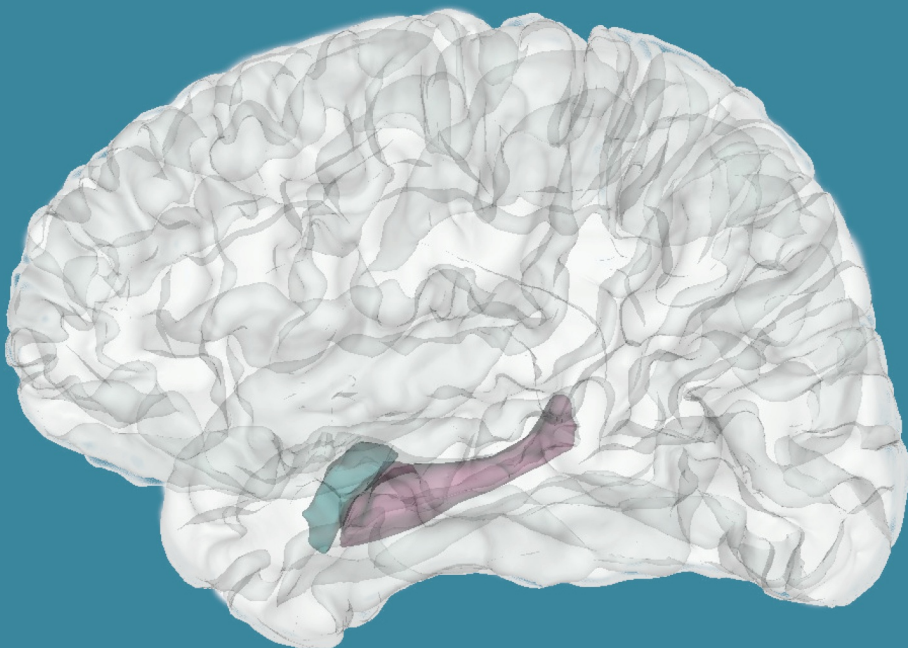


neuropsicología de epilepsia. Además, se describen los principales resultados cognitivos, neuropsiquiátricos y de calidad de vida de las cirugías del lóbulo temporal que se estudiarán. El apartado de Método describe en detalle todos los procedimientos llevados a cabo en el estudio, ya sean clínicos como los tipos de cirugías en cuestión, la descripción de todas las variables neuropsicológicas y los *tests* o cuestionarios empleados, así como los análisis estadísticos empleados para el estudio descriptivo, comparativo o asociativo. En Resultados se mostrarán los principales hallazgos en su mayoría en forma de tablas y figuras, presentando de manera separada, la información según la lateralización de epilepsia del lóbulo temporal. Por último, en el apartado de Discusión, se expondrán las ideas principales extraídas de este trabajo, en cuanto a la caracterización de cada grupo, la comparación cognitiva y psicosocial entre ellos y los factores clínicos relacionados con el cambio neuropsicológico al año. Se incluyen también las limitaciones en el desarrollo de este trabajo y futuras líneas de investigación derivadas. Al tratarse, de un estudio longitudinal de cambios en múltiples variables neuropsicológicas, hay que considerar la cantidad de datos existentes, con diferentes grupos de clasificación y lateralización de la epilepsia. Por ello, y con el fin de facilitar la exposición de la información, se ha procurado seguir el mismo esquema de contenido en sus apartados, tal y como se enumera a continuación: 1) estudio de cambios longitudinales intragrupo, 2) estudio comparativo de cambios a largo plazo entre-grupos quirúrgicos y/o control, 3) estudio de cambios cognitivos o psicosociales individuales a largo plazo (mediante algoritmos de Índice de Cambio Fiable) y 4) estudio de asociación entre los principales factores sociodemográficos y clínicos de la epilepsia, con el cambio cognitivo o psicosocial a largo plazo.

De manera adicional, se añade en el apartado de Anexos, información que apoya la presentación del contenido del trabajo, especialmente a los apartados de Introducción y Resultados.



# INTRODUCCIÓN





## 1. Perspectiva clínica de la epilepsia

### 1.1. Marco conceptual y epidemiología

La epilepsia es uno de los principales trastornos descritos en la historia de la neurología. Fue Hipócrates, quién en el 400 a.C. argumentó que las extrañas sensaciones, emociones y conductas asociadas a la epilepsia eran síntomas de origen cerebral. La epilepsia es una entidad compleja, que puede presentarse a cualquier edad y se manifiesta en una amplia variedad de alteraciones que reflejan una disfunción cerebral subyacente. Disponer de un lenguaje común, ha llevado siempre a una mejor comunicación entre profesionales, por ello, en 2005, la *International League Against Epilepsy* (ILAE) y la *International Bureau for Epilepsy* (IBE), propusieron definiciones conceptuales de términos esenciales en el ámbito de la epilepsia. Véase **Tabla 1**.

**Tabla 1:** Definiciones conceptuales de epilepsia y crisis epiléptica (Fisher et al., 2005).

**Epilepsia:** trastorno cerebral caracterizado por la predisposición permanente a general crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que conlleva su condición. Además, requiere la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica.

**Crisis epiléptica:** ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a la actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro.

A modo operativo, en 2014, la ILAE, propuso una nueva aproximación al término “epilepsia” (Fisher et al., 2014) implicando un gran impacto en la comunidad científica en cuanto a las consideraciones diagnósticas y clínicas. Véase **Tabla 2**.

**Tabla 2:** Definición clínica operativa de epilepsia (Fisher et al., 2014).

Epilepsia es un trastorno cerebral definido por al menos una de las siguientes condiciones:

- 1) Al menos dos crisis epilépticas no provocadas separadas durante un periodo >24 horas.
- 2) Una crisis no provocada y un riesgo de presentar nuevas crisis similar al derivado tras tener dos crisis no provocadas (de al menos 60% de probabilidad de recurrencia en los próximos 10 años).
- 3) Diagnóstico de síndrome epiléptico.

La epilepsia es la enfermedad neurológica más prevalente, afectando aproximadamente a 70 millones de personas en todo el mundo (Sander y Shorvon, 1996). La epilepsia afecta a todos los grupos de edad, encontrándose una mayor incidencia entre niños de 6-14 años y adultos mayores de 60 años. Se estima que, en España, hay unos 400.000 pacientes con epilepsia (García-Ramos et al., 2011). De ellos, sobre un 75% controlan sus crisis con el tratamiento de fármacos antiepilépticos (FAEs) (Kwan et al., 2010). Esto equivaldría a que alrededor de 15 millones de personas en todo el mundo, no lograsen controlar sus crisis (Mula y Cock, 2015), es decir desarrollan fármacorresistencia (Kwan et al., 2010). En nuestro país, se calcula que 100.000 personas tendrían epilepsia fármacorresistente (EFR) (García-Ramos et al., 2011). En 2010, la ILAE publicó una propuesta de definición universal de EFR (Kwan et al., 2010), véase la **Tabla 3**.

**Tabla 3:** Definición de epilepsia farmacorresistente aportada por la ILAE (Kwan et al., 2010).

Epilepsia diagnosticada con fracaso en dos fármacos programados adecuados, tolerados, apropiadamente elegidos y utilizados (monoterapia o en combinación) para lograr una libertad de crisis constante (todos los tipos de crisis) durante 12 meses, o 3 veces el intervalo interictal antes de haber iniciado el tratamiento.

La cirugía se considera un tratamiento de elección para el 10-50% de personas con EFR (Engel, 2018), considerando que según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el riesgo de mortalidad prematura en EFR, es tres veces mayor que en la población general (OMS, 2012). Además, las personas con epilepsia llevan asociada una carga significativamente elevada de trastornos físicos, psiquiátricos, sociales y cognitivos (Tellez-Zenteno et al., 2007; Gaitatzis et al., 2012; Keezer et al., 2016). A estas situaciones que, ocurren durante el curso de una enfermedad índice (epilepsia), se consideran comorbilidades, las cuales, se definen generalmente en términos de enfermedades o síndromes distintos de la epilepsia, así como signos y síntomas propios de la enfermedad (Feinstein, 1970). Se conoce que aproximadamente el 50% de los adultos con epilepsia manifiestan al menos un trastorno comórbido (Feinstein, 1970) y se estima que la prevalencia es hasta ocho veces mayor en personas con epilepsia frente a la población general (Tellez-Zenteno et al., 2007; Gaitatzis et al., 2012).

## 1.2. El diagnóstico prequirúrgico en epilepsia

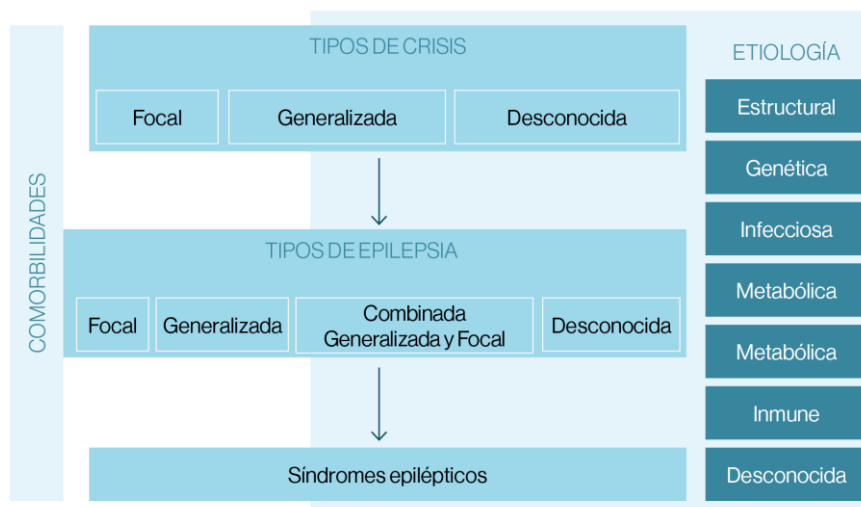
Cada evaluación comienza con la Fase I, que incluye la recogida de una historia clínica extensa e información de las siguientes pruebas complementarias: a) electroencefalograma (EEG), b) neuroimagen por resonancia magnética (RM) y c) una valoración neuropsicológica detallada.

Si estas investigaciones son convergentes sobre la localización de la zona epileptógena (ZE) o zona de inicio de crisis (ZIC) y proporcionan información suficiente sobre el riesgo de déficits postoperatorios, el paciente podría remitirse directamente a cirugía. En casos no concluyentes, pueden aplicarse pruebas adicionales, como RM funcional (RMf) o *Test* de Wada entre otras (Baumgartner et al., 2019).

Si mediante estas técnicas diagnósticas no invasivas, la ZE no puede localizarse con suficiente certeza, se encuentra cerca de áreas elocuentes, son epilepsias no lesionales o se sospecha un foco profundo, puede aplicarse un estudio Fase II, o diagnóstico invasivo con técnicas intracraneales de EEG (iEEG). Estas pruebas incluyen la colocación de electrodos subdurales o la implantación de electrodos profundos mediante estéreo-EEG (del inglés stereo-EEG *SEEG*). En ELT se considera que la SEEG, puede ser superior en cuanto a la especificidad del mapeo tridimensional de la ZIC y su propagación cuando implica regiones mesiales como hipocampo o amígdala (Baltuch y Villemure, 2009; Englot, 2018).

## 1.3. Clasificación de tipos de crisis y epilepsias

Recientemente la ILAE, propuso una clasificación operativa de los tipos de crisis epilépticas (Fisher et al., 2017), así como de los tipos de epilepsias (Brodie et al., 2018), seguidas actualmente en las unidades de epilepsia internacionales. Véase **Figura 1**.



**Figura 1:** Clasificación de tipos de crisis y epilepsias propuestas por la ILAE (Brodie et al., 2018).

## Epilepsia de inicio focal

En ella, las crisis epilépticas se originan dentro de redes limitadas a un hemisferio, pudiendo estar discretamente localizadas en una región o tener una distribución más amplia. Para cada tipo de crisis, el inicio ictal es consistente de una crisis a otra, con patrones de propagación preferenciales que pueden involucrar al hemisferio contralateral (Berg et al., 2010).

La epilepsia de inicio focal puede desarrollarse en cualquier momento de la vida, siendo comunes en la edad adulta. Las diferentes manifestaciones de crisis dependen de las estructuras anatómicas que intervienen. La mayoría presentan cambios claros en el EEG que permiten una localización precisa, además, la evolución de las técnicas de neuroimagen ha permitido identificar con precisión lesiones asociadas y ha aumentado el poder localizador de las crisis (Skidmore, 2016). Con motivo del objeto de estudio en este proyecto, se caracterizará la ELT.

### 1.4. La epilepsia del lóbulo temporal

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la epilepsia focal más frecuente en la edad adulta. Han existido diversas clasificaciones sobre los subtipos de ELT, actualmente, en el ámbito electroencefalográfico, se han estudiado hasta cinco tipos (Kahane y Bartolomei, 2010), mostrados en la **Figura 2**. En la práctica clínica, podrían agruparse en: mesiales y neocorticales (Lee, 2010; Baulac, 2015). Además, a nivel radiológico, es importante contar con imágenes de alta resolución para identificar la existencia o ausencia de alteraciones estructurales subyacentes (Cascino, 2008), ya que se considera que, entre el 20%-30% de los pacientes ELT no tienen una lesión clara en la RM (Téllez-Zenteno et al., 2010).

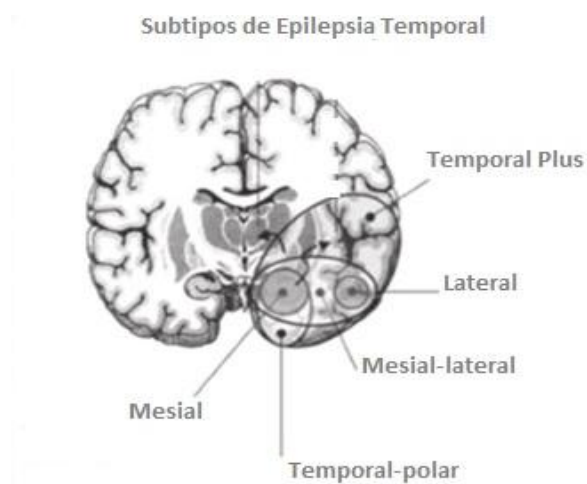


Figura 2. Subtipos de Epilepsia Temporal, adaptado de Kahane y Bartolomei (2010).



## Epilepsia del lóbulo temporal mesial

La ELT mesial (ELTm) es una de las formas de epilepsia mejor definidas y el tipo más frecuente dentro de las epilepsias temporales. La ELTm a menudo comienza en los primeros años de la edad adulta, presentando crisis originadas en la red mesial temporal (hipocampo, amígdala, o regiones adyacentes como la corteza entorrinal y parahipocampo) (Noulhiane et al., 2006). Es importante conocer que un tercio de los pacientes con ELTm es EFR, pero paralelamente es el síndrome epiléptico con mayor probabilidad de éxito en control de crisis, tras la cirugía de epilepsia (Lee, 2010). Las etiologías estructurales más frecuentes de la ELTm, son la esclerosis hipocámpica, cavernomas, gliosis o encefalomalacia secundaria a traumatismo y tumores (Skidmore, 2016).

La **esclerosis hipocámpica (EH)** es el hallazgo más frecuente en ELTm (Lee, 2010; Blümcke et al., 2013), contando con una caracterización detallada de síndrome, propuesto por la ILAE (Wieser, 2004). La EH se caracteriza fundamentalmente por los hallazgos de neuroimagen, encontrando atrofia y gliosis del hipocampo (unilateral o bilateral) (Wieser, 2004). Existen tres tipos de EH, siendo la más frecuente la Tipo I (pérdida severa de células neuronales y gliosis en regiones del *Cornu Ammonis* 1 y 2 [CA1 y CA4] del hipocampo) (Blümcke et al., 2013). La **Figura 3** muestra una EH izquierda en RM.

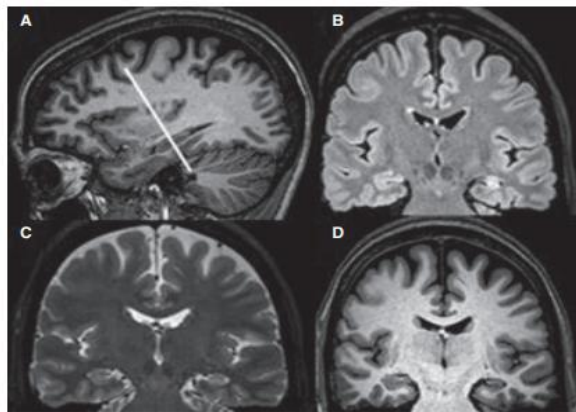


Figura 3. Hallazgos radiológicos de una EH izquierda (Malmgren y Thom, 2012).

## Epilepsia del lóbulo temporal neocortical

La ELT neocortical (ELTn) o lateral, es menos común que la ELTm (Skidmore, 2016). Las crisis se originan en el polo temporal o en la superficie lateral temporal basal anterior (Skidmore, 2016). Los síntomas y signos presentes en las crisis ELTn pueden evolucionar fácilmente hacia otro tipo de crisis más complejas, si el foco se extiende al lóbulo temporal mesial o a áreas extratemporales (Lee, 2010). Para ver los signos clínicos que diferencian una ELTm y una ELTn, ver **Anexo 1**.

## 1.5. Tratamiento farmacológico en epilepsia

Una vez diagnosticada la epilepsia, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible, teniendo en cuenta que la elección del medicamento depende de circunstancias individuales como la edad, las comorbilidades, o la tolerancia al fármaco, y generales como son el tipo de crisis o el síndrome epiléptico que padezca la persona (Moshé et al., 2015; Thijs et al., 2019). Los FAEs a través de diferentes mecanismos de acción, provocan cambios en la excitabilidad del sistema nervioso central (SNC) y por tanto, secundariamente pueden provocar diferentes efectos beneficiosos o adversos sobre la función cerebral y concretamente sobre la cognición (Aldenkamp, 2001). El objetivo de la terapia con FAEs es la remisión de las crisis, reduciendo el riesgo de mortalidad prematura asociada a las crisis continuas (Thijs et al., 2019). A pesar de la disponibilidad de más de 25 tipos de FAEs en todo el mundo, los medicamentos actuales sólo son eficaces en torno al 60%-80% de las personas que padecen epilepsia (Johnson, 2019; Thijs et al., 2019).

### Efectos adversos cognitivos de los fármacos antiepilépticos

Los efectos adversos (EA) de FAEs son reacciones farmacológicas no deseadas presentes junto al efecto antiepiléptico (Dam, 1988). Los EA son frecuentes, ya que se estima que la mitad de los pacientes presentan al menos uno durante el tratamiento de primera línea (Dam, 1988). En referencia a las capacidades cognitivas más probablemente afectadas, se incluyen la atención/velocidad de procesamiento, la función ejecutiva, la memoria y el lenguaje (Witt et al., 2015). De los FAEs con mayor impacto negativo destaca de primera generación, el fenobarbital (Meador et al., 1995; Schmidt y Schachter, 2014) y de nueva generación, el topiramato (Mula, 2012; Sander y Shorvon, 1996). Para ver los EA cognitivos de FAEs, ver **Anexo 2**. Se conoce que la politerapia aumenta el riesgo de EA en comparación con la monoterapia (Rudzinski y Meador, 2013). Sin embargo, la combinación de FAEs con perfiles cognitivos favorables puede atenuar los efectos secundarios relacionados con la recurrencia de crisis, considerando que el control farmacológico de crisis puede tener un impacto positivo en la cognición (Witt et al., 2015).

## 1.6. Tratamientos y resultados quirúrgicos en epilepsia temporal

Todos los resultados diagnósticos aportan mayor información sobre la localización precisa de la ZIC o ZE, permitiendo trazar un plan de intervención ajustado a cada paciente, estimando los riesgos déficits postquirúrgicos, e intentando predecir sus resultados clínicos y cognitivos (West et al., 2016; Johnson, 2019; Thijs et al., 2019; . A pesar de que la cirugía de epilepsia es una terapia probadamente eficaz y segura para el control de crisis a largo plazo, no se utiliza lo suficiente, aun

pudiendo prevenir una discapacidad y una muerte prematura (Jobst y Cascino, 2015; Shorvon et al., 2009; Thijs et al., 2019).

La ELT es el tipo de epilepsia en adultos más común para indicarse una intervención quirúrgica y se considera que, según la Asociación Americana de Neurología, la cirugía es el tratamiento de elección para pacientes con ELT fármacorresistente (Engel et al., 2003). La cirugía de la epilepsia representa una opción de tratamiento valiosa para entre el 10 y el 50% de estos pacientes (Engel, 2018) y se ha demostrado que es significativamente superior al tratamiento continuo con FAEs respecto al control de las crisis (Wiebe et al., 2001). En ELT, la indicación quirúrgica se ha centrado principalmente en técnicas resectivas, aunque el perfeccionamiento de la SEEG ha permitido que se desarrollen nuevos procedimientos mínimamente invasivos (Englot, 2018). El objetivo de la cirugía es conseguir el control de crisis epilépticas, por ello es necesario monitorizar los resultados de las intervenciones, y así evaluar su sensibilidad y seguridad (Téllez-Zenteno et al., 2005; Shorvon et al., 2009). Con el objetivo de clasificar los resultados en función de las crisis postquirúrgicas, se desarrolló originalmente una escala, graduada en cuatro niveles (I-IV) y subniveles (A-D), de mejor a peor resultado (Engel, 1996), en la que Engel I, implica la libertad de crisis incapacitantes (I-A significa libertad completa de crisis). Posteriormente, la ILAE propuso una nueva clasificación (Wieser et al., 2001), menos empleada en el contexto clínico. Ambas escalas se muestran en el **Anexo 3**. En este proyecto se emplea la clasificación de Engel (1996).

### Principales cirugías resectivas en ELT

Los objetivos de la cirugía resectiva son el control de crisis mediante la resección del tejido epileptógeno y la preservación de zonas cerebrales esenciales para evitar déficits neurológicos (Baumgartner et al., 2019). Las más empleadas en ELT, implican la resección mesial (amígdala, hipocampo y/o corteza entorrinal), y/o neocorteza temporal (Jobst y Cascino, 2015).

#### 1) Resección Temporal Antero-Mesial (RTAM)

La RTAM implica la resección neocortical temporal anterior y estructuras mesiales (Baltuch y Villemure, 2009) (**Figura 4**). Esta intervención tiene en cuenta el hecho de que las crisis temporales suelen producirse en las estructuras límbicas, pero en la mayoría de los casos implican rápidamente toda la corteza temporal anterior (Baltuch y Villemure, 2009).

En cuanto a los resultados clínicos de la RTAM, la ELTm con EH es el único síndrome que cuenta con una evidencia Clase I del beneficio de esta cirugía frente al tratamiento con FAEs (Wiebe et al., 2001). La RTAM por tanto se ha considerado el *gold standard* en el tratamiento de EFR temporal.

Otros estudios evaluando la eficacia de la cirugía en ELT, mostraron una tasa de control de crisis en el 65% de los pacientes al año de una RTAM (Engel et al., 2003; Engel et al., 2012), manteniéndose los resultados a largo plazo (Engel et al., 2003; Téllez-Zenteno et al., 2005, 2010).

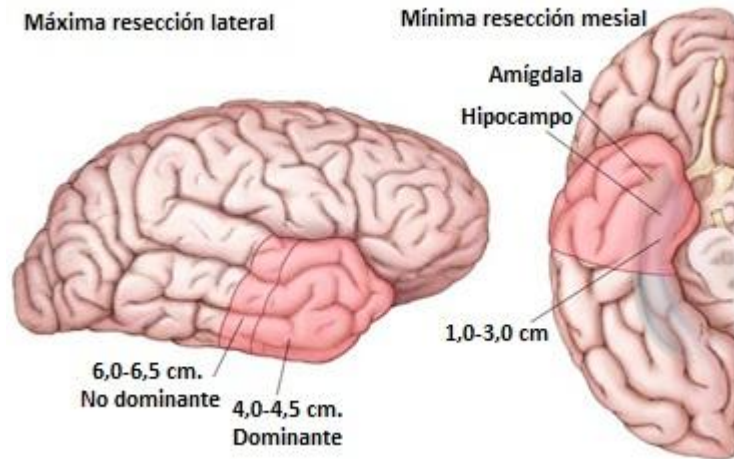


Figura 4. Áreas anatómicas resecadas y límites en la RTAM (Fuente: Baltuch y Villemure, 2009).

## 2) Amigdalohipocampectomía selectiva (AHS)

La AHS se ha considerado alternativa a la RTAM cuando el objetivo son sólo las estructuras mesiales (amígdala e hipocampo) preservando el neocórtex lateral (polo temporal y tractos temporales de sustancia blanca) (Hoyt y Smith, 2016). Existen varios abordajes quirúrgicos de AHS como puede verse en la **Figura 5**.

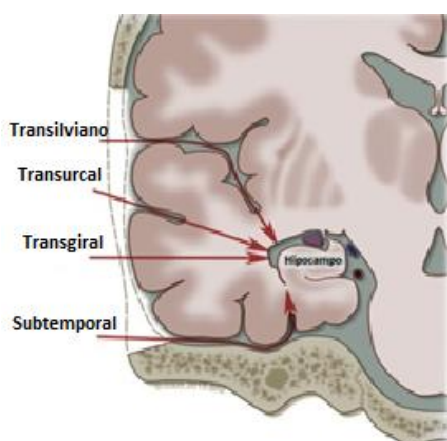


Figura 5a.

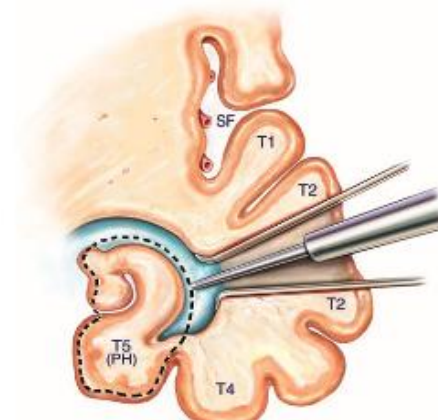


Figura 5b.

Figura 5. Representación gráfica de a) los abordajes quirúrgicos disponibles para realizar una AHS (Hoyt y Smith, 2016) y b) resección simulada de AHS (Baltuch y Villemure, 2009).

Los principales resultados clínicos en AHS (Wieser et al., 2003), mostraron que el 66,9% de los pacientes con ELT, fueron clasificados Engel I y no se encontraron diferencias significativas entre ELT lesionales o no. Sin embargo, Téllez-Zenteno et al. (2010) mostró mejores resultados en control de crisis ante ELT lesionales (69% de casos), frente a no lesionales (45% de casos ELT).

Dos meta-análisis mostraron que al comparar la RTAM y la AHS, ambas obtuvieron tasas similares de control de crisis, pero el riesgo de recurrencia de crisis fue superior tras AHS, apoyando la consideración de que la RTAM es más efectiva en cuanto al control de las crisis epilépticas (Hu et al., 2013; Josephson et al., 2013).

### **Principales cirugías mínimamente invasivas en ELT**

Los enfoques estereotácticos permiten que un mayor número de pacientes se conviertan en candidatos quirúrgicos que de otra manera no podrían ir a cirugía directa (Baltuch y Villemure, 2009; Bourdillon et al., 2017; Englot, 2018; Johnson, 2019; Ryvlin et al., 2014). Existen varios enfoques estereotácticos ablativos, que se describen brevemente a continuación, junto con los principales resultados clínicos.

#### **1) Ablación mediante Radiocirugía (RC)**

La gran mayoría de los datos existentes de radiocirugías se basan en la técnica *Gamma-Knife* (GK). La RC es un procedimiento paliativo más que curativo, cuyo objetivo es producir cambios destructivos de tejido cerebral epileptógeno mediante la aplicación de una dosis de radiación dentro de un volumen cerebral restringido (ZE) (McGonigal et al., 2017). La mayoría de los casos descritos con fines curativos son pacientes con ELTm (p.e. Barbaro et al., 2009), seguidos del hamartoma hipotalámico (p.e. Abla et al., 2010).

En referencia a la RC, los hallazgos mostraron que un 77% de los pacientes a los que se les asignó la dosis más alta de RC no habían tenido crisis en los últimos 12 meses, frente al 59% de los que recibieron la dosis más baja. Los cambios clínicos se producían normalmente entre 9 y 12 meses después de la radiocirugía, y podían aplazarse hasta 2-3 años (Barbaro et al., 2009, 2018; Chang et al., 2010). Se considera que, la RC ofrece una alternativa más segura a la resección quirúrgica con resultados clínicos similares, pero sigue asociada a efectos secundarios, como cuadrantanopsia superior, deterioro de la memoria verbal, dolor de cabeza y edema severo (Chang et al., 2010).

## 2) Termoablación intersticial láser (TIL)

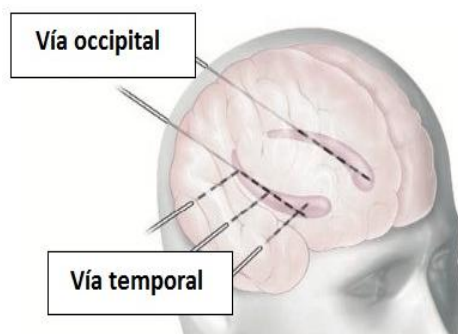
La ablación puede realizarse mediante el calentamiento inducido por la luz láser de alta intensidad. Ésta se dirige al objetivo a través de una fibra óptica implantada estereotácticamente con una punta difusora de luz láser (Chang et al., 2015; Gross et al., 2015; Willie et al., 2014). Esta técnica se introdujo en el campo del tratamiento de la epilepsia pediátrica en 2012 (Curry et al., 2012), ahora también se emplea para candidatos a AHS en pacientes con o sin EH hamartomas hipotalámicos, heterotopias nodulares o displasias corticales (Willie et al., 2014).

Los principales resultados del TLI en ELTm con o sin esclerosis temporal mesial mostraron que el 54% no tuvo crisis incapacitantes (Chang et al., 2015). La TLI presenta bajas tasas de complicaciones, pero las tasas de libertad de crisis parecen menores en comparación con la resección (Donos et al., 2018). Comparado con la RTAM, el resultado de TLI se consideró bueno, pero inferior, en torno a un 10-20% de control de crisis postcirugía (Hoppe et al., 2017; Jermakowicz et al., 2017).

## 3) Termocoagulación mediante Radiofrecuencia (TC-RF)

La SEEG puede ser particularmente útil en casos en que la lateralización del inicio de crisis no sea clara y en casos de ELTm no lesional (Youngerman et al., 2019). La TC-RF utiliza estos electrodos para el registro SEEG, y los aprovecha para generar lesiones focales de la ZE y vías de propagación de las crisis. Esas lesiones por termocoagulación (TC), utilizan un generador de radiofrecuencia (RF) conectado a los contactos de los electrodos (Moles et al., 2018). Actualmente, no existe consenso en su indicación terapéutica, si bien, la más frecuente se refiere a su indicación diagnóstica en pacientes en los que es necesario una SEEG para determinar si la cirugía es factible (Catenoux et al., 2008). Cuando la ZE es limitada, y puede ser cubierta por la suma de los volúmenes de coagulación, la TC-RF puede ser suficiente para curar al paciente. Cuando no se consigue el control de crisis, sigue siendo una herramienta de pronóstico muy útil y no constituye un argumento en contra de la resección posterior (Bourdillon et al., 2020). Los electrodos están ubicados anatómicamente con el fin de registrar actividad iEEG, debido a su implicación en la generación o propagación de crisis, no por su objetivo terapéutico principalmente. En lo referido, al tratamiento mediante TC-RF, esta técnica utiliza electrodos profundos para tratar regiones temporales, específicamente la amígdala y el hipocampo. Existen dos abordajes, según si la zona de entrada de los electrodos es a través de la unión occípito-parietal (eje longitudinal del hipocampo con un solo electrodo) (técnica terapéutica exclusivamente que provoca lesiones ablativas similares a una AHS) o, mediante un acceso temporal, (eje perpendicular al neocórtex temporal). Éste último enfoque, muestra áreas

limitadas y, emplea múltiples electrodos temporales para el registro SEEG (diagnóstico invasivo y posterior tratamiento ablativo de determinados contactos), como puede verse en la **Figura 6**.



**Figura 6.** Abordajes para realizar procedimientos de TC-RF. Se muestra el acceso vía occipito-temporal y el temporal tomada de Baltuch y Villemure (2009).

Estudios basados en el abordaje occipital encontraron principalmente que el 77% del grupo ELTm fue clasificado como Engel I al año de la cirugía (Malikova et al., 2012) y el 40%, a los 2 años de seguimiento, (Liscak et al., 2010). Como complicaciones se registraron hemorragia, hemiparesia y un caso con hemianopsia homónima (Liscak et al., 2010). En cuanto a la TC-RF mediante abordaje vía temporal, los estudios clínicos más sólidos concluyen que al año de la intervención en pacientes con ELT, el resultado en el control de crisis es significativamente peor que el grupo de RTAM. Moles et al. (2018), mostraron que ningún paciente de su serie quirúrgica resultó libre de crisis de manera completa (Engel I). Sin embargo, casi la mitad del grupo fueron considerados respondedores (reducción de crisis del 50%) en el seguimiento a los 12 meses. No reportaron complicaciones, lo que aportó información sobre la seguridad de esta técnica, previamente reportada por otros estudios (Cossu et al., 2017; Guénot et al., 2004). De manera adicional, los resultados encontrados tras TC-RF, mostraron inferioridad en el control de crisis no sólo en la comparación con la cirugía resectiva, sino también con otras otras cirugías estereotácticas como la radiocirugía o la terapia térmica láser (Moles et al., 2018).

## **2. Perspectiva cognitiva de la epilepsia temporal**

La neuropsicología y la epilepsia han disfrutado de una larga y beneficiosa relación, aportando importantes contribuciones en la comprensión de la función cerebral, y los mecanismos anatómo-funcionales subyacentes a la amplia variedad de constructos cognitivos y conductuales que se conocen en neuropsicología (Hermann et al., 2017; Jones-Gotman et al., 2010). La neuropsicología clínica es una ciencia aplicada que se ocupa del estudio de la disfunción cerebral a partir de la expresión del comportamiento (Lezak et al., 2012). Actualmente, se dirigen muchos esfuerzos a establecer estándares internacionales en la evaluación neuropsicológica en epilepsia para diagnóstico y monitorización de intervenciones (Witt y Helmstaedter, 2017). El rol de la neuropsicología implica dar respuesta a nuevas clasificaciones de epilepsia, avances rápidos en neuroimagen, el desarrollo de nuevos tratamientos y conocer las causas de los problemas cognitivos asociados a la epilepsia (Wilson et al., 2015).

Las alteraciones cognitivas, representan una de las comorbilidades más frecuentes en epilepsia, observándose entre el 70-80% de los pacientes (Helmstaedter y Witt, 2017) y éste es el principal factor de sobrecarga para los pacientes (Oyegbile et al., 2004), específicamente cuando existe déficit de memoria (Helmstaedter y Kurthen, 2001). Se conoce que la cognición en epilepsia está multifactorialmente determinada por variables tanto clínicas como sociodemográficas, como veremos más adelante y que en el caso concreto de la ELT, el déficit más estudiado de los dominios cognitivos es la memoria (Zhao et al., 2014), pero las alteraciones encontradas, no sólo se circunscriben a ella, encontrando alteraciones en lenguaje, atención y función ejecutiva generalmente en ELT (Helmstaedter, 2013; Oyegbile et al., 2004; Zhao et al., 2014).

### **2.1. Funciones cognitivas: principios generales y específicos en epilepsia**

A continuación, se expondrán los principales ámbitos cognitivos, siguiendo el esquema del manual de evaluación neuropsicológica (Lezak et al., 2012). Además, se presentarán los hallazgos de correlación topográfica, y la implicación en epilepsia, esencialmente en ELT (Barr y Morrison, 2015; Lee, 2010).

#### **Nivel cognitivo premórbido: Inteligencia**

La evaluación del funcionamiento intelectual es un componente esencial de la batería de pruebas neuropsicológicas. Se considera que el índice de inteligencia manifiesta el nivel cognitivo general premórbido y permite la identificación de discapacidad intelectual (DI) (Barr y Morrison, 2015).



La estimación de la capacidad premórbida es interesante en el contexto de epilepsia, ya que generalmente no se disponen de datos neuropsicológicos de funcionamiento antes del inicio de las crisis, la medicación o la lesión que pueda subyacer (Strauss et al., 2006).

Por tanto, es necesario disponer de medidas que predigan el funcionamiento basal del paciente mediante pruebas que se consideren resistentes a esos aspectos clínicos. Existen diferentes procedimientos para estimar la capacidad premórbida. Estos procedimientos se basan en los siguientes aspectos: a) datos demográficos exclusivamente, b) rendimiento actual en tareas que se consideran resistentes al daño neurológico, o c) la combinación de ambas aproximaciones.

La medida de inteligencia no se asocia a un correlato neuroanatómico concreto, si bien, aporta una medida sensible para rastrear funciones cognitivas específicas, y guía la interpretación de otras pruebas. La prueba estandarizada de inteligencia que se usa generalmente para este propósito es la Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler (*Wechsler Adult Intelligence Scale-WAIS*) (Wechsler, 1999), según los estándares internacionales (Vogt et al., 2017). Debido a algunas críticas sobre la extensión de la evaluación, se han diseñado medidas abreviadas para proporcionar estimaciones del Cociente Intelectual (CI). Usando la escala WAIS-III, se ha demostrado que la cirugía de epilepsia del lóbulo temporal en el hemisferio dominante, provocaba déficits relativos en subtests verbales-conceptuales. Sin embargo, los pacientes sometidos a resección temporal no dominante no mostraron diferencias significativas con respecto a los controles (Barr y Morrison, 2015; Lee, 2010).

## Atención

La atención es un sistema complejo, que permite al individuo filtrar la información relevante, mantenerla durante un breve espacio de tiempo, manipularla mediante representaciones mentales, así como vigilar o monitorizar las respuestas a estímulos (Strauss et al., 2006). La atención se puede dividir en: alerta/arousal, atención focalizada, o selectiva, atención dividida y atención sostenida (Strauss et al., 2006). La capacidad atencional intacta es una condición necesaria para el correcto funcionamiento de muchas otras actividades mentales (Lezak et al., 2012).

En general, pocas pruebas neuropsicológicas evalúan un solo constructo cognitivo, haciéndose más evidente ante las pruebas de atención, ya que sólo puede medirse el rendimiento atencional en el curso de alguna otra actividad cognitiva específica (Lezak et al., 2012). Además, muchas operaciones cognitivas novedosas, requieren un mayor tiempo de procesamiento, que decrece según la tarea se aprende o hiperaprende (consiguiendo progresivamente respuestas más rápidas, que requieren menor control) (Peña-Casanova, 2019). Estas pruebas requieren un tiempo de

procesamiento de la información suficiente para que las operaciones pertinentes se ejecuten de manera eficiente (Salthouse y Meinz, 1995). Por ello, hay que considerar que, como la atención, el tiempo de procesamiento, puede afectar a otros ámbitos cognitivos, especialmente la función ejecutiva. Las pruebas más empleadas bajo este dominio son los test de *span* auditivo o visual (Vogt et al., 2017).

La complejidad del constructo se refleja también en la red neural distribuida que incluye el tronco cerebral, áreas corticales y regiones subcorticales (Lee, 2010), considerando que los lóbulos frontales desempeñan un papel fundamental en estos procesos (Mesulam, 2000; Stuss, 2006).

La atención, memoria de trabajo y la velocidad psicomotora son los dominios cognitivos más vulnerables a los EA de los FAEs (Helmstaedter et al., 2016; Meador, 2002), viéndose mayor afectación en pacientes con inicio de crisis temprano y mayor duración de la epilepsia (Lee, 2010).

### Funciones ejecutivas (FFEE)

El término FFEE engloba una gama de constructos psicológicos, como iniciación, secuenciación, organización, flexibilidad mental y planificación (Barr y Morrison, 2015). Las FFEE se refieren a la capacidad de responder de manera adaptativa a situaciones novedosas y también son la base de muchas habilidades cognitivas, emocionales y sociales (Lezak et al., 2012).

La alteración del lóbulo frontal está implicado en gran parte de la literatura relativa a las FFEE (Lezak et al., 2012). Debido a la amplitud del constructo, la variedad de tareas que evalúan FFEE, es extensa. Las más comúnmente empleadas en centros de referencia de epilepsia (Vogt et al., 2017), son tareas de inhibición o flexibilidad cognitiva estudiadas a través del *Trail Making Test*, seguidos del *test de Stroop*, o el *Wisconsin Card Sorting Test*. Entre los componentes ejecutivos, también se encuentran las medidas de fluidez verbal, estrechamente relacionadas con el dominio de lenguaje, por lo que es común encontrarla englobada en este último dominio. Las tareas de fluencias verbales se utilizan para la evaluación de la iniciación ejecutiva, y el acceso al almacén léxico (lenguaje), especialmente asociadas al funcionamiento del hemisferio dominante para el lenguaje. Originalmente se consideraron exclusivamente asociada a epilepsias frontales (Milner, 1964), pero actualmente se ha demostrado que su alteración es común en ELT, pudiendo ser debido a un aumento del déficit funcional provocado por la recurrencia de crisis en regiones estrechamente conectadas (Barr y Morrison, 2015; Lee, 2010), como puede ser a través de la red tèmoro-amígdala-orbitofrontal (fascículo uncinado) dedicada a la integración de estados emocionales con la cognición y el comportamiento (Catani et al., 2013; Mesulam, 2000). Se considera que la carga ejecutiva de las fluencias verbales fonológicas

## Memoria

La formación de la memoria se basa en procesos de codificación, consolidación y recuperación de la información almacenada (Feld y Born, 2017). Clásicamente se conoce que la memoria a largo plazo se divide en tipos, a partir de la dicotomía establecida por la evocación consciente de información (memoria declarativa), frente a las capacidades de aprendizaje y memorias inconscientes (memoria no declarativa) (Tulving y Donaldson, 1972). Otra clasificación de los tipos de memoria en función del procesamiento cerebral, se basa en el modelo de Henke (2010). Este modelo presenta tres tipos de codificación: a) rápida de asociaciones flexibles (memoria episódica o contextual, regidas por áreas como el hipocampo y neocórtex), b) lenta de asociaciones rígidas (memoria de procedimientos, asociada a los ganglios de la base, o la memoria semántica, asociada al neocórtex), y c) rápida de elementos simples o unificados (fenómenos de familiaridad, asociados a la circunvolución parahipocámpica, o el efecto de *priming*, asociado al neocórtex). En este trabajo se seguirá la dicotomía propuesta en el modelo clásico sobre la memoria, concretamente, declarativa o explícita.

En la evaluación neuropsicológica clínica, habitualmente se estudia la memoria explícita, y por este motivo, será la que se detalle a continuación. La división clásica de los tipos de memoria explícita son la memoria episódica (capacidad de codificar y recuperar nuestras experiencias personales diarias) y semántica (almacén del conocimiento del mundo y el significado de las palabras) (Dickerson y Eichenbaum, 2010; Tulving, 1983). La capacidad de aprendizaje o generar nuevas memorias (memoria episódica) se apoya en el circuito del lóbulo temporal mesial, que interactúa extensamente con diversas estructuras corticales y subcorticales (Markowitsch, 2000).

Las manifestaciones comunes son la amnesia anterógrada o incapacidad de codificar, asociar y recuperar nueva información o amnesia retrógrada o incapacidad para recordar acontecimientos anteriores a la alteración cerebral (Catani et al., 2013). Los problemas de memoria son la principal queja de los pacientes con ELT (Lee, 2010). Una lesión unilateral puede afectar el recuerdo de material verbal y no verbal de manera diferencial, siendo las lesiones del hemisferio izquierdo las que tienen más probabilidades de comprometer la memoria verbal y las lesiones del hemisferio derecho las que alteran particularmente el recuerdo visuoespacial (Loring et al., 2008), pero no siempre (Lüders, 2008). Es difícil relacionar de manera fiable el rendimiento de la memoria visual con el lóbulo temporal derecho, y parece aún más difícil relacionar específicamente los déficits con la cirugía de ELT derecha (Helmstaedter, 2013).

El enfoque más común en memoria verbal es el aprendizaje mediante listas de palabras y evaluar la retención mediante el recuerdo libre o el reconocimiento después de un período de demora de 30 minutos (Lee, 2010). Los paradigmas de memoria que aporten índices de reconocimiento ayudan a los pacientes con epilepsias frontales a recordar, mejorando así su rendimiento, y diferenciándolo de los pacientes con epilepsias temporales (los cuales presentan un patrón tipo amnesia anterógrada sin beneficio con pistas) (Lee, 2010). Según una encuesta internacional, en la mayoría de centros europeos de epilepsia (Vogt et al., 2017), la prueba más empleada para valorar el aprendizaje y memoria verbal, es la Lista auditiva de palabras de Rey (Rey, 1964), ya que emplea un paradigma de listas de palabras que deben ser almacenadas y evocadas de manera libre en varios ensayos consecutivos. La prueba finaliza con el reconocimiento de una lista de palabras. En todo momento la entrada de información es auditiva.

Los intentos de crear una prueba de memoria visual pura mediante estímulos complejos no pueden eliminar totalmente las asociaciones verbales, que se cree que contribuyen a la menor capacidad de lateralización de la mayoría de las pruebas de memoria visual en comparación con sus homólogos verbales (Lezak et al., 2012). La prueba más empleada, y sobre la que existe mayor consenso, es el Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO) (Vogt et al., 2017).

## Lenguaje

El lenguaje es una función altamente compleja en el que se ven implicadas diversas capacidades cognitivas y estructuras cerebrales. Los trastornos del lenguaje en ELT pueden observarse cuando las zonas en el hemisferio dominante (generalmente el izquierdo) han sido alteradas por alguna lesión cerebral estructural subyacente, por los efectos de crisis repetidas (Lee, 2010) y también asociado a medicación antiepiléptica (especialmente al uso de topiramato) (Mula, 2012).

Uno de los componentes más evaluados de lenguaje, es la capacidad de denominación (acceso al almacén léxico) (Vogt et al., 2017). El *Test* de Denominación de Boston (Kaplan et al., 2001), ha demostrado ser un indicador sensible de la disfunción de lenguaje en ELT dominante (Loring et al., 2008) y se ha relacionado con el déficit postquirúrgico tras cirugías en el lóbulo temporal del hemisferio dominante (Hamberger y Drake, 2006; Lee, 2010). Además, como se mencionó previamente, las tareas de fluencias verbales, también se incluyen como medidas de acceso al léxico, dentro del dominio de lenguaje, especialmente, la fluencia verbal semántica (al ofrecer la categoría, el acceso es más sólido-guiado, mientras que la fonológica implica una mayor auto-organización del proceso de lenguaje expresivo) (Koziol y Budding, 2009). Por otro lado, la

evaluación del lenguaje receptivo es indispensable para confirmar la validez de la comprensión de otras pruebas cognitivas.

### **Función visuoespacial y visuoconstructiva**

Existen diferentes vías para el reconocimiento y ubicación de estímulos, así, para la identificación de objetos, se activan regiones estriadas y áreas temporales inferiores (vía ventral), y para el procesamiento espacial, se activarían regiones estriadas y áreas parietales inferiores (vía dorsal) (Strauss et al., 2006). Las alteraciones visuoperceptivas/espaciales se asocian a epilepsias de cuadrante posterior, por ello, no son comunes en ELT (Lee, 2010), a pesar de que algunos estudios han demostrado problemas en reconocimiento tras la cirugía de epilepsia del lóbulo temporal, lo que concuerda con el efecto de la interrupción de la vía ventral (Barr y Morrison, 2015).

La visuoconstrucción, implica una combinación de percepción, respuesta motora, y procesamiento espacial de la información (Lezak et al., 2012), por lo que se requiere la evaluación analítica de otras medidas ejecutivas y motoras (Barr y Morrison, 2015) y es recomendable que se recoja información sobre el proceso de construcción de la figura o el diseño (Swenson et al., 2013). Los errores perceptivos suelen darse tras alteraciones hemisféricas izquierdas, mientras que los errores globales son los manifestados tras afectaciones en el hemisferio no dominante (Barr y Morrison, 2015). La prueba mayormente empleada en los centros especializados de epilepsia es el test de la FCRO, seguidos del test de juicio de orientación de líneas (Vogt et al., 2017).

### **2.2. Evaluación cognitiva mediante test específicos y perfil cognitivo: Batería NEURONORMA**

El estudio del rendimiento cognitivo está influido en gran medida por múltiples factores, como el efecto de las variables sociodemográficas o las propiedades psicométricas de los tests empleados (Mitrushina et al., 2005). La selección de pruebas neuropsicológicas proporciona un método empírico para evaluar la cognición y la conducta y el éxito de estas pruebas requiere la adhesión a las directrices de administración estandarizadas, el uso de principios psicométricos y la disponibilidad de datos normativos poblacionales para interpretar los resultados (Barr y Morrison, 2015; Baxendale et al., 2019; Wilson et al., 2015). Cualquier persona que complete estas pruebas estandarizadas obtendrá una puntuación que proporcionará una medida de su funcionamiento en comparación con una muestra de sujetos sanos con la misma edad, escolaridad y sexo y/o pacientes con condiciones similares (Baxendale, 2018; Lezak et al., 2012). La mayoría de las puntuaciones directas (puntuaciones brutas) tienden a seguir una distribución normal y se deben convertir en una métrica común de puntuaciones estandarizadas  $z$ , rango de percentil o puntuaciones escalares

(Figura 7), para permitir la comparación entre las pruebas según los datos normativos de cada *test* y cada población de referencia (Baxendale, 2018).

### Protocolo cognitivo: La Batería NEURONORMA

El proyecto NEURONORMA fue diseñado para recoger información normativa y psicométrica de una muestra de adultos mayores ( $\geq 50$  años) (Peña-Casanova et al., 2009a,b,c,d,e,f,g) y jóvenes ( $< 50$  años) (Aranciva et al., 2012; Calvo et al., 2013; Casals-Coll et al., 2013; Palomo et al., 2013; Peña-Casanova et al., 2012; Rognoni et al., 2013; Tamayo et al., 2012), con una serie de pruebas neuropsicológicas comúnmente utilizadas y con validez bien establecida en la literatura (Ivnik et al., 1996; Mitrushina et al., 2005): *Span* verbal (dígitos hacia adelante y hacia atrás) versión en español (Peña-Casanova, 2005); *Span* visuoespacial (Cubos de Corsi) del WAIS-R (Kaplan et al., 1991); *Trail Making Test* (Reitan y Wolfson, 1993); Symbol Digit Modalities Test (Smith, 1982); Boston Naming Test (Kaplan et al., 2001); Token Test (De Renzi y Faglioni, 1978); Selección de test de la *Visual Object and Space Perception Battery* (Warrington y James, 1991); *Judgment of Line Orientation* (Benton et al., 1975, 1994); Figura compleja de Rey-Osterrieth (Osterrieth, 1944; Rey, 1941); Figura Compleja Modificada de Taylor (Hubley y Tremblay, 2002; Taylor, 1969); *Free and Cued Selective Reminding Test*, versión A (Buschke, 1984) y versión B (Grau-Guinea et al., 2018); Fluidez verbal semántica y fonológica (Peña-Casanova, 1991; Ramier y Hécaen, 1970); *Stroop Color-Word Interference Test* (Golden, 1978; Stroop, 1935); Torre de Londres Versión Universidad de Drexel (Culbertson y Zillmer, 2001), mostradas en la **Figura 7**, a excepción del FCSRT-B y FCMT.

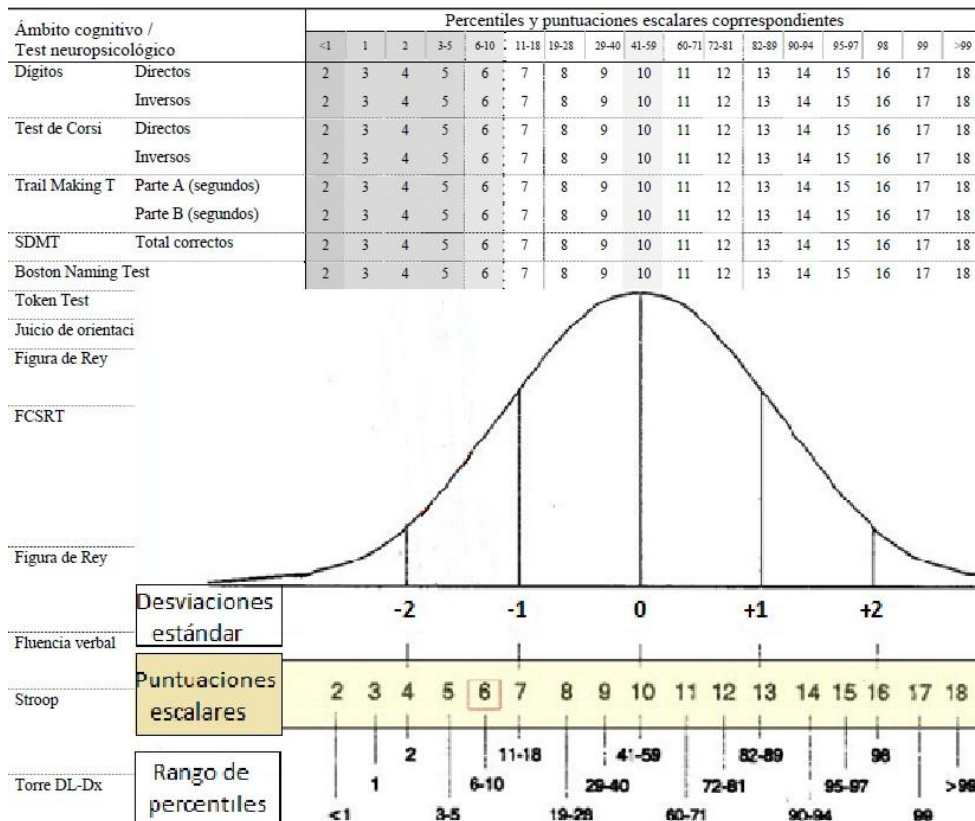


Figura 7. Perfil NEURONORMA original: test empleados, percentiles y puntuaciones escalares. Gráfica de la distribución normal y conversión psicométrica. Fuente: Peña-Casanova et al. (2009).

### 2.3. Principales factores clínicos que impactan sobre la cognición

Los principales factores clínicos que deben considerarse al evaluar los efectos de la epilepsia sobre los procesos cognitivos, destacan, a) la edad de inicio y por consiguiente, la duración de la epilepsia, entendiendo que a mayor duración e inicio temprano, existirán alteraciones neuropsicológicas más graves, b) la etiología de la epilepsia y la ubicación que subyace, considerando que pacientes lesionales tendrán mayor afectación cognitiva que los no-lesionales, y todo dependerá de la ubicación de la misma, c) la localización/extensión de la lesión, implicando la determinación del hemisferio, lóbulo y regiones o sistemas anatómicos implicados, estando directamente relacionados con el correlato topográfico de funciones superiores cognitivas (en el caso de ELT, es común hallar déficits en aprendizaje/memoria seguido de lenguaje) y d) el tipo, frecuencia y/o severidad de crisis, aceptando que crisis repetidas pueden conllevar una muerte neuronal, por lo que se podría manifestar un daño leve pero acumulativo relativo a la persistencia de crisis epilépticas, existiendo además, una relación inversamente proporcional entre frecuencia de crisis y rendimiento cognitivo. Mención especial a la existencia de *status epilepticus* (SE), ya que aquellos

En los pacientes con epilepsia, en este caso, con epilepsia del lóbulo temporal, los pacientes difieren en la etiología de la enfermedad, la extensión y el tipo de patología subyacente, así como en una serie de variables sociodemográficas (edad, escolaridad y género), que pueden tener un impacto añadido sobre la función neuropsicológica antes y después de la cirugía (Baxendale et al., 2006). Todos ellos contribuyen a determinar, de manera diferente, las capacidades cognitivas observadas en cada paciente, actuando de manera multifactorial e interdependiente (Witt y Helmstaedter, 2015).



### **3. Perspectiva psicosocial de la epilepsia temporal**

#### **3.1. Descripción y evaluación de las alteraciones psiquiátricas más frecuentes en ELT**

Los trastornos del estado de ánimo y ansiedad son las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes en personas con epilepsia (Josephson y Jetté, 2017), con tasas de prevalencia entre el 30-35% (Gaitatzis et al., 2004; Tellez-Zenteno et al., 2007). Los pacientes con ELT tienen un 60% de riesgo de desarrollarlas, siendo los trastornos de ansiedad y depresión los mayormente reportados en población epiléptica adulta (Kanner, 2016; Tellez-Zenteno et al., 2007). A pesar de estos hechos, actualmente no existen guías sobre la evaluación psiquiátrica pre- o postquirúrgica en epilepsia (Foong y Flugel, 2007). La supervisión y seguimiento de los cambios emocionales y conductuales en pacientes con epilepsia es una parte crítica de la evaluación neuropsicológica (Vogt et al., 2017). En este proyecto, además de la evaluación cognitiva formal, mencionada previamente, se evaluó la gravedad y/o frecuencia de síntomas de ansiedad y de depresión, con el objetivo de detectar posibles alteraciones que pudieran estar interfiriendo en el rendimiento neuropsicológico de los pacientes, a modo de cribado. Ante la sospecha de posibles trastornos concomitantes, los pacientes eran referidos al equipo de psiquiatría, encargados de la evaluación, diagnóstico y tratamiento pertinentes.

#### **Depresión y epilepsia**

La prevalencia de depresión diagnosticada en pacientes con epilepsia controlada es del 10-20%, mientras que en pacientes EFR asciende al 20-60% (Kanner et al., 2012). En referencia al correlato neuroanatómico, tanto la depresión como la epilepsia se han vinculado a la disfunción de las zonas temporal, orbitofrontal y prefrontal inferior. Además, se ha visto que los pacientes con ELT secundaria a EH, pueden correr un mayor riesgo de depresión, por la conexión del hipocampo y la red límbica (Quiske et al., 2000). Actualmente este tipo de trastornos psiquiátricos, está infrarreconocido, infradiagnosticado e infratratado, cuando es una de las causas de mayor incapacidad de los pacientes (Mula y Cock, 2015). El tratamiento adecuado es fundamental, ya que la depresión en sí misma parece influir negativamente en la calidad de vida (Kobau et al., 2006).

Entre las herramientas de valoración de la depresión en adultos empleadas en la mayoría de centros europeos de epilepsia (Vogt et al., 2017), se encuentran el Inventario de Depresión de Trastornos Neurológicos para la epilepsia (NDDI-E) (Gilliam et al., 2006) o inventarios no específicos para epilepsia, como el Inventario de Depresión de Beck (Beck et al., 1961) o la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (Zigmond y Snaith, 1983). La escala de Depresión de Hamilton (Hamilton, 1960), es menos empleado en este contexto, ya que su aplicación se enfoca más en la medición de

la severidad de los síntomas. Este último, presenta varias versiones con 6, 17 o 21 ítems, considerándose similares en cuanto a las propiedades psicométricas que poseen (Bobes et al., 2003). En este proyecto como parte del protocolo de evaluación de síntomas depresivos, se empleó la versión de 17 ítems, que cuenta con la validación de la versión en castellano (Ramos-Brieva y Cordero-Villafáfila, 1986). Esta escala se describirá en el Método.

### **Ansiedad y epilepsia**

La ansiedad es entendida como la sensación de aprensión que se produce en previsión de un peligro futuro no específico, acompañada de disforia o tensión (Lee, 2010). Los trastornos de ansiedad representan una amplia entidad de síndromes con manifestaciones variadas, por ello, hay una relativa escasez de pruebas específicas asociadas a la ansiedad comórbida en epilepsia (Josephson y Jetté, 2017). Los mecanismos fisiopatológicos compartidos se basan principalmente en estudios del fenómeno del miedo ictal (Josephson y Jetté, 2017), en los que, la amígdala, en particular, se asocia a respuestas emocionales de miedo, y suele estar implicada en ELT (Satishchandra et al., 2003). Se estima que un 22,8% de los pacientes con ELT pueden manifestarla (Tellez-Zenteno et al., 2007), comparado con el 5,6% de la población general sin epilepsia (Gaitatzis et al., 2004).

En el caso de la ansiedad, existen múltiples instrumentos de valoración y esto puede explicar la discrepancia en los estudios en la población con epilepsia. Se mencionarán aquí las más empleadas como Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (Zigmond y Snaith, 1983), la Escala de Ansiedad-Rasgo y Estado (Spielberger, 1983). En este proyecto, como parte del protocolo de evaluación, se empleó la escala de ansiedad de Hamilton (Hamilton, 1959), validada en español por Lobo et al. (2002). Esta escala no es específica para población con epilepsia, pero se considera útil para cuantificar los cambios longitudinales como por ejemplo, tras algún tipo de tratamiento (Lobo et al., 2002). Esta escala se detallará en el apartado de Método.

### **Síntomas atípicos en epilepsia**

Existen otros trastornos en pacientes con epilepsia (trastornos de personalidad o psicosis, generalmente) y otra serie de síntomas atípicos que no convergen concretamente en un diagnóstico clínico (Josephson y Jetté, 2017). Hasta la mitad de las personas con epilepsia no cumplen los criterios de diagnóstico convencionales para los trastornos del estado de ánimo (Mendez et al., 1986). El reconocimiento y el tratamiento de la depresión sub-sindrómica y atípica no es trivial, ya que estas afecciones perjudican la calidad de vida general según una serie de parámetros específicos de la epilepsia (Kanner et al., 2010).

### 3.2. Descripción y evaluación de la calidad de vida en ELT

La OMS en 1996, caracteriza la Calidad de vida (CdV) como un concepto de amplio alcance que se ve afectado de manera compleja por la salud física, el estado psicológico, el nivel de independencia, las relaciones sociales, las creencias personales y la relación de una persona con las características salientes de su entorno. Por tanto, no equivale simplemente a la ausencia de enfermedades y dolencias o en el caso de pacientes con epilepsia, el impacto de sus crisis de manera aislada (Yogarajah y Mula, 2019). La diversidad y el impacto de los problemas relacionados con la epilepsia requieren que cada paciente desarrolle un concepto de las cuestiones más importantes y trate de abordarlas como una prioridad personal (Cramer, 1994). La CdV es un concepto multidimensional, que, en el marco de la epilepsia, abarcaría los siguientes aspectos: la salud física, el estado psicológico y las relaciones sociales (Devinsky, 2000) (véase **Tabla 4**).

**Tabla 4.** Clasificación y descripción de las principales áreas en relación a la calidad de vida en epilepsia (Devinsky, 2000).

a) La salud física (la frecuencia y gravedad de las crisis, los efectos secundarios de los medicamentos), b) El estado psicológico (la ansiedad, la depresión, el bienestar emocional y la cognición) y c) El bienestar social de los pacientes (las actividades sociales, el nivel de independencia, el estigma percibido y las relaciones con la familia y los amigos)

Los factores que influyen en la CdV, debido a que es una interpretación del estado y circunstancias del paciente, asociadas a la epilepsia, puede no correlacionar con otros marcadores clínicos evaluados. La importancia reside en conocer la variabilidad entre pacientes, y en el paciente durante la enfermedad. Además de no asumir que, en términos de severidad o frecuencia de crisis, existe una correlación directa entre la magnitud de esas variables y el impacto en los pacientes de manera universal (Devinsky, 2000). Luoni et al. (2011) mostraron que los efectos adversos de la medicación y los síntomas depresivos pueden ser más determinantes en la CdV que las propias crisis. Cuando las crisis epilépticas persisten, es probable que el tratamiento de la comorbilidad y el control de los efectos secundarios de FAEs, sea mucho más beneficioso que las intervenciones para reducir la frecuencia de las crisis (Luoni et al., 2011).

La evaluación de la CdV en epilepsia, es una actividad relativamente nueva, diseñada para evaluar el impacto psicosocial de las crisis, para alertar a los médicos sobre los primeros signos de problemas físicos o psicológicos, sobre la eficacia del tratamiento, o para ayudar a seleccionar a los

pacientes adecuados para la cirugía de la epilepsia (Lee, 2010). A finales del siglo XX, se comenzaron a desarrollar pruebas específicas para valorar la CdV en personas con epilepsia. Con el fin de caracterizar los problemas singulares que influyen en las personas con epilepsia, se desarrollaron medidas específicas, adaptadas y validadas en diferentes países e idiomas (Cramer et al., 1998; Devinsky et al., 1995).

Para estudiar la CdV, la mayoría de centros europeos de epilepsia (Vogt et al., 2017), emplean diferentes versiones del Inventario de Calidad de Vida en Epilepsia (del inglés *QOLIE*). El *QOLIE-31* fue publicado como versión original, con manual de interpretación y puntuación, por Vickery et al. (1993), con la versión española (Torres et al., 1999) y una versión reducida: Inventario de Calidad de Vida en Epilepsia-10 ítems (*QOLIE-10*) (Cramer. et al., 1996), que cuenta con estudio de validación en población española (Viteri et al., 2008). Este instrumento permite la evaluación rápida y precisa de los aspectos complejos que se incluyen en el concepto de CdV en epilepsia y es el que se describirá en el apartado de Método.

## **4. Neuropsicología en cirugía de la epilepsia**

El rol de la neuropsicología en el ámbito de la cirugía de epilepsia tiene algunos rasgos diferenciales de la evaluación en el contexto de la atención general a pacientes con epilepsia. La cirugía de la epilepsia es un tratamiento de elección para pacientes con ELT, siendo el declive cognitivo la morbilidad más común asociada con el procedimiento. A fin de dar un consentimiento informado detallado, los pacientes deben conocer de la manera más exacta posible, los riesgos y beneficios del tipo de cirugía recomendada. Por consiguiente, una evaluación neuropsicológica es obligatoria y debe formar parte integrante de la evaluación prequirúrgica y de la monitorización del resultado postoperatorio en epilepsia (Baxendale et al., 2019).

### **4.1. Consideraciones en la evaluación neuropsicológica prequirúrgica en epilepsia**

Las funciones de la neuropsicología en cirugía de epilepsia se describen a continuación, siguiendo las últimas recomendaciones propuestas por la ILAE (Baxendale et al., 2019).

#### **Contribución a la lateralización y localización de las crisis epilépticas**

Los resultados de una evaluación neuropsicológica deben situarse en un contexto de desarrollo neurológico ya que, muchas características neuropsicológicas lateralizadoras y localizadoras, no aparecen hasta la adolescencia. Interpretándose complementariamente con resultados de otras evaluaciones prequirúrgicas (Fase I de diagnóstico) para evaluar su potencial lateralizador y localizador (Baxendale et al., 2019). La literatura señala que es mucho más probable que se obtenga un patrón neuropsicológico de déficit focal cuando existe evidencia de una lesión epileptógena que cuando se desconoce la etiología (casos idiopáticos). Además, diversos factores pueden confundir la interpretación de los resultados como las lesiones cerebrales en las primeras etapas de la vida que pueden dar lugar a una organización funcional atípica de las funciones corticales superiores. Entre las pruebas con mayor potencia lateralizadora en ELT, destacan los *test* de memoria (especialmente verbal) y de lenguaje ELT (Lee, 2010).

#### **Determinación de la línea base para la comparación de resultados postquirúrgicos**

Una evaluación neuropsicológica exhaustiva proporciona una base de referencia con la que se pueden identificar los cambios cognitivos y psicosociales postoperatorios con precisión (Lee, 2010). Caracterizar el impacto de la epilepsia en la vida del paciente para ayudar a determinar si en conjunto, el trastorno epiléptico (con o sin afectación neuropsicológica) es de suficiente gravedad como para justificar la cirugía (Lee, 2010). Estos cambios cognitivos postquirúrgicos pueden detenerse, o incluso revertirse, con una cirugía de epilepsia exitosa (Helmstaedter et al., 2003).

## Determinación de la dominancia del lenguaje y riesgo de amnesia postoperatoria

La determinación de la lateralidad del lenguaje es importante para planificar las resecciones quirúrgicas y para predecir los resultados cognitivos. La prueba de Wada se ha utilizado clásicamente para determinar la dominancia de lenguaje y evaluar el riesgo de un síndrome amnésico, considerándose el *gold standard* en la lateralización del lenguaje, pero con los avances tecnológicos en neuroimagen, ha sido sustituida por paradigmas mediante resonancia magnética funcional combinados con evaluaciones neuropsicológicas detalladas (Baxendale et al., 2008).

## Identificación del riesgo cognitivo y la predicción de resultados postquirúrgicos

Los estudios actuales más influyentes sobre cuáles son los mayores factores predictivos del declive cognitivo postquirúrgico en pacientes con ELT, se han circunscrito al estudio de la memoria por tratarse del resultado más común visto tras cirugía de ELT (Baxendale et al., 2019; Baxendale y Thompson, 2018), basados en dos modelos propuestos originalmente por Chelune (1995) sobre el funcionamiento hipocámpico prequirúrgico.

### Reserva funcional

El modelo tradicional de la función hipocámpica promueve que los déficits de memoria postquirúrgicos dependen de si la región contralateral se encuentra preservada a nivel funcional, pudiendo soportar y apoyar las funciones de memoria asociadas al hipocampo ipsilateral a la cirugía (Chelune, 1995), siendo responsable de la formación de nuevas memorias después de la cirugía del lóbulo temporal (Loring y Chelune, 2001). No existen medidas objetivas y consensuadas para estimar este índice cognitivo prequirúrgico, pero algunos estudios mencionan la escolaridad como índice de reserva funcional (Scarmeas y Stern, 2003), pruebas verbales de *test* de inteligencia (Marín-Romero et al., 2020), u otros realizan compuestos de resultados de CI, escolaridad y nivel ocupacional (Santamarina Pérez y Corral, 2009).

### Adecuación funcional

Este modelo se centra en el estado funcional del hipocampo ipsilateral al foco epileptógeno. La adecuación funcional se puede inferir de diversas maneras mediante varias pruebas prequirúrgicas, como la valoración neuropsicológica basal, el resultado del *test* de Wada o datos estructurales/funcionales de la RM. Estos estudios aportan información sobre la preservación o afectación estructural o funcional del tejido que se va a reseccionar. Se acepta que los descensos más significativos en memoria tras cirugía ocurren frecuentemente en pacientes cuyo rendimiento estaba preservado antes de la cirugía (Ivnik et al., 1988).

## 4.2. Consideraciones de la evaluación neuropsicológica postquirúrgica en epilepsia

La evaluación neuropsicológica, como metodología, se considera una fuente valiosa de información sobre los efectos de la cirugía de epilepsia (Barr, 2007). Gracias a las aportaciones de Brenda Milner, se comenzó a estudiar el impacto de variables como el lado de la cirugía o la extensión de la resección para tratar de identificar el motivo por el que no todos los pacientes sometidos a un mismo tipo de intervención, mostraban resultados cognitivos similares (Milner, 1954). Dado que el déficit cognitivo es una de las secuelas más importantes de la cirugía de la epilepsia, es esencial realizar una evaluación neurológica postoperatoria para monitorizar los resultados. La evaluación postoperatoria debería evaluar todos los aspectos de la función cognitiva y conductual, tal como se evalúa antes de la cirugía. Por tanto, en el contexto de la cirugía de epilepsia, las evaluaciones repetidas son relativamente comunes, implicando la administración de *test* en dos o más momentos temporales, con el objetivo de monitorizar la eficacia del tratamiento (Duff, 2012). Además de todos los factores que influyen en el perfil neuropsicológico prequirúrgico, ya descritos previamente, en la interpretación de los resultados de una evaluación postoperatoria deben considerarse otros determinantes clínicos (tipo de cirugía y control de crisis) y metodológicos que influyen en la interpretación de los resultados.

### Factores metodológicos asociados al cambio neuropsicológico

Para determinar si las capacidades cognitivas de un individuo se han visto afectadas significativamente por una intervención quirúrgica, es necesario saber si los cambios observados, o su ausencia, son fiables y superan los esperados en pacientes no quirúrgicos comparables, sometidos a estas pruebas en intervalos temporales similares (Chelune et al., 1993). Los enfoques tradicionales han sido algo arbitrarios en la selección de un criterio universal (p.e. una desviación estándar por debajo de la puntuación preoperatoria) para indicar un cambio individual significativo (Sawrie et al., 1996). Gran parte de la literatura se ha centrado en los cambios medios en los grupos quirúrgicos, pero a medida que la evaluación neuropsicológica longitudinal se ha hecho más frecuente en la práctica clínica, ha ido incrementando el interés en la naturaleza y las propiedades psicométricas de los cambios tras determinados tratamientos (Chelune et al., 1993; Strauss et al., 2006) y a pesar de que parece sencillo el paradigma de evaluación basal y repetición tras cirugía, esto se asocia a varias complejidades psicométricas relacionadas con la fiabilidad *test-retest* (Hermann et al., 1996; Duff et al., 2012), mencionadas a continuación.

### 1) Fiabilidad *test-retest*

También conocida como estabilidad temporal, proporciona una estimación de la correlación entre dos resultados de la misma prueba administrada en dos puntos diferentes en el tiempo. Una prueba con buena estabilidad temporal debería mostrar pocos cambios a lo largo del tiempo, siempre que el rasgo que se mide sea estable y no haya efectos diferenciales de una exposición anterior (Mitrushina et al., 2005; Strauss et al., 2006). Lo ideal es que se proporcione estimaciones de fiabilidad tanto en población sana, como para población clínica en las que se debe repetir la prueba, especificando las características demográficas específicas del grupo en cuestión. Los coeficientes que se presentan normalmente en los manuales publicados de cada prueba suelen ser derivados de grupos “normales” (sanos), en muestras pequeñas, y con intervalos de repetición de pruebas generalmente menores a los típicos en paradigmas longitudinales (Strauss et al., 2006). En este proyecto, estos índices de fiabilidad se extrajeron de pacientes con ELT fármacorresistente candidatos a cirugía evaluados en el mismo intervalo temporal: basal y de seguimiento al año. Por tanto, se obtuvieron estos resultados de una muestra clínica homogénea (en cuanto a las principales variables sociodemográficas y clínicas), a los grupos de tratamiento quirúrgico.

### 2) Efecto de práctica

En paradigmas de evaluaciones repetidas longitudinalmente, pueden darse efectos relacionados con la exposición previa a la prueba, conceptualizado como un aprendizaje implícito o explícito (Strauss et al., 2006). Algunas medidas neuropsicológicas son particularmente vulnerables a los efectos de aprendizaje, es decir, pueden mejorar los rendimientos con la repetición de pruebas, aumentando la dificultad de diferenciar el verdadero cambio tras una intervención, de los propios efectos de la ganancia por haber conocido previamente dichas pruebas (Chelune et al., 1993; Duff et al., 2012; McSweeney et al., 1993). Este efecto no se aprecia en todos los tipos de tareas, ni todos los dominios son igual de proclives a este efecto (Grau-Guinea et al., 2018). En un estudio sobre cambios cognitivos (Heaton et al., 2001), se vio que los efectos de la práctica tendían a ser mayores en funciones ejecutivas, pero el cambio no fue uniforme, encontrándose que los sujetos más jóvenes, con nivel educativo más alto y una mayor competencia cognitiva general prequirúrgica mostraron mayores efectos en la práctica. Este efecto también se ha comprobado en pruebas de memoria episódica declarativa, pudiendo ser el dominio más afectado por la exposición previa al material (Calamia et al., 2012).

### 3) Intervalos temporales de evaluación

Los intervalos breves entre la evaluación basal y el seguimiento pueden acentuar los efectos positivos del aprendizaje y producir estimaciones mucho mayores de la práctica y la fiabilidad *test-retest* podría variar más allá de lo que cabría esperar a lo largo de los intervalos de seguimiento de



reexaminación más largos que, se usan típicamente en los programas de cirugía de epilepsia (Chelune et al., 1993). En el contexto de la evaluación en neuropsicología en cirugía de la epilepsia, se aconseja un intervalo mínimo de una evaluación postquirúrgica al año (Helmstaedter, 2013).

#### 4) Pruebas equivalentes

Una de las alternativas propuestas para minimizar el impacto de la práctica es el desarrollo de versiones equivalentes o paralelas de las pruebas originales (basales) en las que únicamente cambien los ítems a recordar (Grau-Guinea et al., 2018). Lo ideal sería que fueran pruebas psicométricamente similares a las originales, para considerarlas equivalentes; sin embargo, este no es el caso de muchas medidas en neuropsicología actualmente (Calamia et al., 2013; Lezak et al., 2012). En diseños longitudinales en neuropsicología de epilepsia, se recomienda el empleo de versiones paralelas, especialmente en pruebas de memoria (Baxendale et al., 2019; Witt et al., 2018).

#### 5) Efecto suelo/techo

El efecto suelo, se refiere a puntuaciones en o cerca del nivel más bajo de rendimiento posible en una prueba. El efecto techo, se refiere al extremo opuesto o puntuaciones en o cerca del nivel más alto de rendimiento. En paradigmas de evaluaciones repetidas, ambos extremos actúan como un factor que interviene en el rango de cambio posible. Es de especial importancia considerar estos efectos en la evaluación basal (en este proyecto la evaluación prequirúrgica), cuando se trata de encontrar cambios en los rendimientos de las pruebas empleadas. Los pacientes que presentan efecto suelo, aunque el cambio sea menor a lo esperado, pueden cambiar en sentido de empeoramiento en sus capacidades a lo largo del tiempo (Duff et al., 2012). En términos clínicos en epilepsia de ELT, el efecto suelo puede encontrarse con frecuencia en los pacientes, ya que se interpreta como un déficit significativo en el rendimiento prequirúrgico (especialmente en dominios dependientes de material verbal como la memoria o lenguaje), lo cual es muy común en esta población. Además, asociado al estudio del cambio postquirúrgico, la inclusión de casos que presenten un rendimiento suelo ( $-3$  desviaciones estándar) se debe considerar que la tasa de cambio o déficit será inferior al verdadero porcentaje (Baxendale y Thompson, 2018). Por ello, las recomendaciones en el diseño de estudios longitudinales proponen eliminar los casos con un rendimiento basal en rango deficitario grave ( $-3$  desviaciones estándar) (Baxendale et al., 2019; Witt et al., 2018).

## Principales métodos para estudiar el cambio posquirúrgico

La evaluación del cambio neuropsicológico longitudinal es uno de los principales objetivos en cirugía de la epilepsia. En general, para valorar el cambio en una determinada función a lo largo del tiempo, se han desarrollado varios métodos estadísticos/psicométricos, que se resumen a continuación:

### 1) Comparaciones grupales según diferencias medias de cambio neuropsicológico

Para comparar los cambios medios observados en los grupos de pacientes estudiados, los métodos estadísticos son bastante sencillos si se cuenta con un grupo de control apropiado (Heaton et al., 2001). La fórmula más sencilla se basa en restar la puntuación de seguimiento a la puntuación basal. Sin embargo, los clínicos aprecian cada vez más que existe una variabilidad individual sustancial en el contexto de estos efectos de grupo (Hermann et al., 1996). Además, este efecto también depende de la representatividad del grupo. Un problema relacionado con el uso de datos derivados de muestras de estandarizadas basadas en población sana, es la suposición de que los pacientes con trastornos neurológicos crónicos, como es el caso de pacientes con EFR, mostrarán el mismo beneficio relativo de práctica que los individuos neurológicamente intactos. Así pues, para evaluar adecuadamente los efectos de la cirugía de la epilepsia en la función cognitiva, la información normativa debe derivarse de un grupo de comparación pertinente que haya sido evaluado dos veces durante un período de tiempo prolongado (Chelune et al., 1993). En este proyecto, el grupo control, han sido pacientes con ELT fármacorresistente unilateral, en lista de espera para cirugía de epilepsia, evaluados en los mismos intervalos temporales (basal y al año) que los grupos quirúrgicos con los que se compararán.

### 2) Determinación del cambio significativo individual

El índice de cambio más simple e intuitivo, es el cálculo de la diferencia entre dos evaluaciones (basal y seguimiento), llamada la puntuación de discrepancia simple. Este método es más sencillo de calcular, pero también es menos preciso en la estimación del cambio relativo (Duff, 2012). Las diferencias medias individuales de cambio por sí solas no reflejan con exactitud la magnitud del cambio encontrado en pacientes con epilepsia (Chelune et al., 1993). En las últimas décadas, ha incrementado la necesidad de contar con medidas objetivas de cambio que, controlaran efectos confusores en el rendimiento cognitivo longitudinal. Por ello, se han comenzado a desarrollar algoritmos estadísticos, mediante dos métodos empíricos para estimar el cambio significativo o fiable en medidas neuropsicológicas repetidas de manera individual (Jacobson y Truax, 1991). Además, estos algoritmos han tenido una especial relevancia en el contexto de la evaluación

neuropsicológica en cirugía de la epilepsia, ya que se basa principalmente, en el paradigma de evaluaciones repetidas para monitorizar los efectos del tratamiento (Martin et al., 2006). Los algoritmos son: a) el índice de cambio fiable (ICF) (Chelune et al., 1993; Jacobson y Truax, 1991) y b) las fórmulas basadas en la regresión estandarizada (McSweeny et al., 1993). En este proyecto se aplicó exclusivamente la fórmula del ICF para las variables psicosociales y el ICF corregido por el efecto de práctica, para cada variable cognitiva. Todo ello, se describirá en el apartado de Método. Se puede ver una revisión de los métodos en Duff (2012) y Hinton-Bayre (2010). Estos métodos se han desarrollado para una amplia gama de medidas cognitivas y psiquiátricas y ahora se aplican de forma rutinaria para evaluar el resultado cognitivo en la cirugía de la epilepsia en adultos (Busch et al., 2015). En general, estos métodos estandarizados de puntuación del cambio podrían ayudar a proporcionar un procedimiento de base empírica tanto a nivel individual como grupal, controlando factores de confusión metodológica, como el efecto de práctica, la fiabilidad *test-retest* (Martin et al., 2006).

#### **4.4. Resultados cognitivos y psicosociales postquirúrgicos en ELT**

En términos neuropsicológicos, la cirugía de epilepsia no está exenta de riesgos, y tiene potencial para exacerbar comorbilidades neuropsicológicas (Baxendale, 2020), hasta en un tercio de los candidatos a cirugía, por lo que, asegurarse de que cada candidato a la cirugía sea consciente del probable costo cognitivo de la intervención propuesta es una parte integral del consentimiento informado para el procedimiento (Baxendale et al., 2019). Especialmente en referencia a la cognición, se reconoce que entre el 25%-40% de pacientes con ELT muestran déficits postoperatorios, concretamente en memoria o lenguaje (Barr y Morrison, 2015; Lee et al., 2002; Sherman et al., 2011). Esto no implica que todos los pacientes sometidos a cirugía de epilepsia, manifiesten un declive cognitivo (Baxendale, 2020).

En las siguientes líneas, se exponen los principales hallazgos en la literatura sobre a) resultados grupales según el tipo de intervención quirúrgica (resectivas y mínimamente invasivas), b) resultados basados en cambios individuales con ICF, por ámbitos cognitivos y se finalizará con c) los resultados principales de estudios predictivos en ELT. En el **Anexo 4** se presentan las últimas recomendaciones metodológicas en cuanto al diseño de estudios neuropsicológicos con características longitudinales (Witt et al., 2018), tomadas como referencia en el marco empírico de este trabajo.

## **a) Resultados neuropsicológicos grupales según intervención quirúrgica en ELT**

### **Cirugías resectivas: estándar *versus* selectivas en ELT**

Hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio controlado aleatorio para comparar los enfoques estándar y selectivos quirúrgicos en el tratamiento de la ELT. Es por ello, que existen multitud de estudios que muestran resultados en función de la frecuencia o ausencia de crisis postquirúrgicas y resultados neuropsicológicos, pero metodológicamente son muy dispares y difícilmente comparables (Boling, 2018). Cuando se comparan los resultados cognitivos tras RTAM y AHS, ésta última mostró mejores resultados cognitivos en varios estudios comparativos y meta-análisis (Boling, 2018; Schramm, 2008; Tanriverdi et al., 2010). En general, tiende a haber más déficits neuropsicológicos en la RTAM que, en la AHS, aunque debido a la heterogeneidad de los estudios, las conclusiones no son firmes. En lo referido a la resección o preservación del tejido no afectado, la integridad funcional del tejido cerebral que se va a resecar, parece ser de gran importancia en lo que respecta a la pérdida cognitiva observada después de la cirugía (Chelune, 1995; Helmstaedter et al., 2011; Stern, 2003). La resección de tejido no lesional requiere una justificación clínica y ética (Helmstaedter, 2013). Los principales estudios en pacientes ELT no lesionales mostraron que, la memoria no se ve afectada en su mayor parte antes de la cirugía y desciende a un nivel postoperatorio similar al que se observa en los pacientes con lesiones conocidas, después de la cirugía (Helmstaedter et al., 2011).

### **Técnicas mínimamente invasivas: ablativas *versus* resectivas**

El estudio de los resultados cognitivos de procedimientos quirúrgicos superselectivos se han convertido en uno de los pilares fundamentales de la investigación en neuropsicología en los últimos años (Witt y Helmstaedter, 2017). La cirugía de ELT está asociada a riesgos cognitivos (Sherman et al., 2011) y se entiende que, la única forma de mejorar los resultados neuropsicológicos es reducir al mínimo la destrucción de las estructuras temporales mesiales no epilépticas y epilépticas, que sigan siendo funcionales. En esta línea, desde el punto de vista neuropsicológico, el mejor enfoque sería el procedimiento quirúrgico más selectivo con un bajo riesgo de daños colaterales que ofrezca una alta probabilidad de lograr el control de crisis epilépticas (Witt et al., 2018). Un paso más hacia la minimización del daño colateral es la cirugía ablativa estereotáctica superselectiva mediante termocoagulación de la ZE. Los estudios sobre el resultado neuropsicológico de la cirugía estereotáctica son escasos (Witt et al., 2018). De ellos, se mencionan los resultados neuropsicológicos más robustos en ELT, en las siguientes líneas. A considerar, que son los enfoques más similares a la TC-RF vía temporal, objeto de estudio en este proyecto, pero no son técnicas homogéneas entre sí.

### 1) Radiocirugía (RC)

En la actualidad, existen pocos estudios de RC en que estudien con detalle los resultados cognitivos (Quigg et al., 2011). Régis et al. (2004) no informa de cambios cognitivos significativos a lo largo de un período de seguimiento de 2 años. Una pequeña serie de casos no encontró cambios a los 6 meses de seguimiento, aunque algunos pacientes mostraron un descenso en al menos un dominio cognitivo (Srikijvilaikul et al., 2004). Posteriormente, el ensayo controlado aleatorio de Barbaro et al. (2009), detalló el resultado de la memoria verbal diferida empleando una lista de palabras, en términos de índices de cambio relativo respecto a la línea base prequirúrgica. De los 12 pacientes con ELT dominante tratados, el 25% experimentó una disminución significativa en memoria verbal, y el 16% mejoraron significativamente. Tras esta línea de investigación, se realizó un ensayo controlado aleatorio (Quigg et al., 2011), cuyos hallazgos principales mostraron estabilidad en los rendimientos en memoria verbal diferida, denominación y flexibilidad cognitiva tras RC en ELTm. De manera opuesta, McDonald et al. (2004) encontraron déficits significativos en la memoria verbal en ELTm dominante, apoyado por un reciente ensayo controlado (Barbaro et al., 2018), en que compararon RC y RTAM, encontrando el mismo patrón de déficits en memoria verbal ante cirugía dominante. En cuanto a la CdV después de la radiocirugía, Régis et al. (2004) informaron de una mejora comparable a la de la cirugía resectiva, y además ésta mejoró de forma más marcada en aquellos pacientes en los que las crisis remitieron (Barbaro et al., 2009, 2018). Estos hallazgos sugieren que las morbilidades cognitivas de la RC (concretamente la memoria verbal), y la CdV no son sustancialmente diferentes de las esperadas para la cirugía estándar en epilepsia (Quigg et al., 2011).

### 3) Termoablación intersticial láser (TIL)

Los estudios realizados hasta la fecha se han centrado principalmente en el resultado en términos de control de las crisis, más que en la evaluación sistemática del resultado cognitivo (Hoppe et al., 2017). En la reciente publicación de Baxendale, (2020), se recogen los principales hallazgos neuropsicológicos de esta técnica, considerando que son escasos los estudios que contemplan los resultados cognitivos actualmente. Donos et al. (2018) y Drane, (2018) mostraron recientemente resultados alentadores en relación con la preservación de funciones de lenguaje (fluencias y denominación verbal) tras TLI en el hipocampo dominante. Los resultados de la memoria parecen ser comparables a los de la cirugía resectiva, observando un declive en memoria verbal (inmediata y diferida) cuando el hemisferio tratado es el dominante en pacientes con ELTm (Donos et al., 2018; Drane, 2018; Hoppe et al., 2017; Hoppe y Helmstaedter, 2020; Jermakowicz et al., 2017; Witt et al., 2018). Como señalaron Witt et al. (2018) en su estudio comparativo de la AHS resectiva frente a la

ablative, ninguna de las variantes de tratamiento quirúrgico puede prevenir sistemáticamente el deterioro de la memoria cuando se ataca el hipocampo. Debido a que un resultado cognitivo superior con TLI podría posiblemente compensar el todavía buen, pero inferior, resultado de las crisis, la neuropsicología jugará un papel importante en la identificación de indicaciones adicionales para el TLI frente a la cirugía resectiva (Hoppe et al., 2017).

### 3) Termocoagulación mediante radiofrecuencia (TC-RF)

A continuación, se mencionarán los principales resultados hallados en estudios que emplean TC-RF vía occipital (técnica terapéutica originalmente). Se mencionan ya que, es una técnica mínimamente invasiva, y ablativa, pudiendo ser la más parecida a la TC-RF vía temporal que se analiza en este proyecto, pero debe constar, que no son procedimientos semejantes en su indicación terapéutica, ni en el procedimiento quirúrgico, por lo que los hallazgos neuropsicológicos de cada una, deberían ser diferentes.

En la revisión de Vojtěch et al. (2015), se mostraron los resultados longitudinales empleando TC-RF para realizar AHS vía occipital. A nivel grupal, se encontró mejoría en el rendimiento global intelectual y ningún cambio en la memoria al año de la intervención. Hicieron especial mención en que, en ningún caso, la memoria verbal empeoró cuando la TC-RF vía occipital fue en el hemisferio dominante. A pesar de los resultados prometedores en términos neuropsicológicos, estos hallazgos fueron debatidos extensamente en el estudio de Witt et al. (2018), por sus limitaciones metodológicas. Sin embargo, es necesario reconocer que en uno de los artículos publicados (Malikova et al., 2013) informaron de mejoras en inteligencia y memoria dos años después de la AHS por termocoagulación. Sin embargo, como no se disponía de versiones paralelas, las mismas pruebas se administraron tres veces (antes de la cirugía, así como 12 y 24 meses tras TC-RF). Este hecho fue criticado en Witt et al. (2018), considerando que los efectos de la práctica no sólo pudieron haber contribuido a las mejoras cognitivas obtenidas, sino que habrían enmascarado posibles deterioros individuales.

En lo referido al pronóstico cognitivo tras TC-RF vía temporal, sólo en una publicación refieren que no se da un cambio cognitivo tras este procedimiento. En esta publicación no se presentan los dominios evaluados o los cambios encontrados, por lo que, hasta la fecha, no existe literatura publicada sobre los resultados neuropsicológicos en pacientes con ELT sometido a TC-RF como técnica terapéutica tras estudio SEEG. De ahí estriba el potencial clínico y científico de este estudio, como se describirá en el apartado Justificación del trabajo.

## Otras consideraciones en los resultados cognitivos postquirúrgicos

### Control de crisis

La información referente a los cambios en la frecuencia de crisis postquirúrgicas, debe formar parte integral de la evaluación neuropsicológica postoperatoria. La relación entre la ausencia o persistencia de crisis tras la cirugía de epilepsia y los cambios cognitivos, es compleja. Hay algunas pruebas de que la cognición mejora con el control de las crisis después de una cirugía de epilepsia exitosa, al menos en algunos pacientes, mientras que otros estudios no han encontrado ninguna asociación o informan de mayores descensos cognitivos en aquellos sin control de crisis tras la cirugía (Baxendale et al., 2019). Helmstaedter et al. (2018) mostraron que el resultado cognitivo tras un periodo largo de seguimiento podría ser estable e incluso positivo en aquellos casos con epilepsias controladas (libres de crisis) y una reducción de la carga de FAEs. Concluyeron que, dependiendo del control de crisis, la recuperación cognitiva era más frecuente que el declive continuado en pacientes con ELT.

### Intervalo temporal

En general no existe un consenso sobre el mejor intervalo de evaluación cognitiva postquirúrgica para determinar si existe la alteración (Lee et al., 2016). Una evaluación postquirúrgica a corto plazo (durante los tres primeros meses), permite determinar el impacto de la intervención sobre las funciones cognitivas y mantiene las diferencias prequirúrgicas según la lateralización de la lesión (Orozco-Giménez et al., 2002). Durante esos primeros meses, se observa un decremento en la memoria verbal episódica y de lenguaje tras resecciones izquierdas, y con mayor inconsistencia, un decremento de la memoria visual, ante intervenciones derechas (Bonelli et al., 2013; Jutila et al., 2014). En cuanto a la mejoría durante los primeros meses, las cifras son menos prometedoras (en torno al 10-20% de pacientes con ELT) según Baxendale, (2008). En esta línea, Lee et al. (2016) encontraron una mejoría significativa en memoria verbal en una alta proporción de los pacientes operados, o no se manifestaron cambios significativos para el resto del grupo quirúrgico. Consideran que una de las razones podría ser el considerar el grupo quirúrgico sin diferenciar intervenciones izquierdas o derechas. También, se consideró posible el efecto de la práctica causado por el intervalo corto de tiempo entre evaluaciones repetidas (no se emplearon versiones paralelas). El diseño óptimo de un estudio longitudinal, según las recomendaciones de (Witt et al., 2018)(Witt et al., 2018)(Witt et al., 2018)(Witt et al., 2018)(Witt et al., 2018)Witt et al. (2018), deberían realizarse en un intervalo postquirúrgico de al menos un año después de la cirugía (largo plazo), ya que las evaluaciones anteriores podrían reflejar en mayor medida, los efectos agudos de la cirugía. Parece que los pacientes que se evalúan tras un periodo más largo (a partir de los dos

años de seguimiento) suelen mostrar patrones de mejoría de memoria, incluso llegando a niveles de rendimiento mejores que los prequirúrgicos (Helmstaedter et al., 2018; Helmstaedter et al., 2003).

### **Alteraciones psiquiátricas postquirúrgicas en ELT**

El efecto de la cirugía de la epilepsia en el ámbito psiquiátrico sigue siendo controvertido (Josephson y Jetté, 2017). La cirugía de epilepsia es un acontecimiento importante en la vida de los pacientes y la mayoría de los pacientes están ansiosos por "curarse" de la imagen que tienen de sí mismos (Wilson et al., 2007). Los episodios de depresión y ansiedad son complicaciones psiquiátricas postquirúrgicas relativamente comunes, que se observan después del 20-40% de las resecciones temporales (especialmente RTAM) y ocurren dentro de los 3-6 meses de la cirugía (Kanner, 2016). Otros estudios, informaron que la cirugía resectiva se asoció con mejoras en el estado de ánimo, cuando se conseguían buenos resultados en el control de crisis (Macrodimitris et al., 2011; Vakharia et al., 2018). Por otra parte, es importante contar con un historial psiquiátrico antes de la cirugía, ya que el resultado de la cirugía está relacionado con la morbilidad psiquiátrica preoperatoria, lo que subraya el valor pronóstico de la evaluación psiquiátrica prequirúrgica (Kanner et al., 2009; Koch-Stoecker et al., 2017; Vakharia et al., 2018). Los pacientes que logran el control de crisis postquirúrgicas, pueden experimentar un proceso de adaptación y ajuste, llamado "carga de la normalidad", pasando de estar crónicamente enfermos a "repentinamente bien". Este proceso ha sido descrito en la bibliografía y repercute en los ámbitos conductual, psicológico, social y afectivo del paciente y su familia (Baxendale et al., 2019; Wilson et al., 2001, 2007). Generalmente, se da un patrón de incremento de los síntomas psiquiátricos en un intervalo postquirúrgico corto, viéndose después una mejoría de la sintomatología, especialmente ansiosa, a partir del final del primer año tras la intervención (Kanner, 2016; Vakharia et al., 2018). Los trastornos psiquiátricos, por el contrario, persisten en aproximadamente el 10-15% de los pacientes, especialmente tras RTAM (Kanner, 2016). La evidencia publicada sobre los efectos de la cirugía de epilepsia en los trastornos psiquiátricos no es concluyente actualmente (Ramos-Perdigués et al., 2018).

### **Calidad de vida postquirúrgica en ELT**

Aunque el control de las crisis es el objetivo principal de la intervención quirúrgica y el resultado que se estudia con más frecuencia, de igual o mayor importancia es el impacto de cualquier tratamiento en la calidad de vida de los pacientes (Ives-Deliperi y Butler, 2017). La evaluación de la CdV es la única capaz de captar las preocupaciones e impresiones personales de los pacientes sobre



las intervenciones realizadas. Esto conlleva que, al tratarse de un enfoque subjetivo, además de existir diferentes metodologías y técnicas para evaluarla, los estudios que abordan esta cuestión arrojan resultados inconsistentes (Seiam et al., 2011).

Los estudios iniciales de CdV en epilepsia demostraron que las mejoras después de la cirugía estaban linealmente relacionadas con una reducción en la frecuencia de las crisis (Vickrey et al., 1995). Posteriormente, se reconoció la importancia de otros predictores, incluyendo el estado de ánimo, la cognición, el empleo, la conducción y el cese de los FAEs (para una revisión, ver Wilson y Engel, [2010]). Actualmente, existe amplio consenso en que la libertad de crisis es un predictor de la calidad de vida en personas con epilepsia (Mula y Cock, 2015), entendiendo nuevamente, que no se trata de un patrón universal y lineal. En el estudio de pacientes operados con ELT dominante de Ives-Ives-Deliperi y Butler, (2017), se mostró una mejora clínicamente significativa en la CdV. Generalmente, los pacientes operados muestran mejores resultados, al compararlos con los grupos no quirúrgicos (Sherman et al., 2011). Concretamente, Fiest et al. (2014) mostraron que, un número significativamente mayor de pacientes en el grupo quirúrgico logró una significativa mejora en las medidas específicas de la CdV en epilepsia a los 3-6 y 12 meses en comparación con el grupo control. Por otro lado, la relación entre CdV y alteraciones psiquiátricas se consolida en la literatura, ya que, existe evidencia de que cuando no se puede lograr la libertad de crisis tras la cirugía, es probable que el tratamiento de la comorbilidad depresiva y la reducción efectos no esperados de FAEs, sea mucho más beneficioso sobre la CdV que la cirugía propiamente (Luoni et al., 2011). Kanner et al. (2010) observaron que la ansiedad y la depresión comórbidas provocaban un mayor impacto en la CdV percibida en epilepsia.

## **b) Principales resultados neuropsicológicos individuales mediante ICF en ELT**

Los principales hallazgos a nivel individual, se han centrado en ámbitos cognitivos y calidad de vida generalmente. A continuación se muestran los principales resultados publicados en manuales de cirugía de epilepsia (Lee, 2010; Lüders, 2008), revisiones sistemáticas y estudios con grandes muestras siguiendo la metodología rigurosa del ICF (Boling, 2018; Helmstaedter, 2013; Sherman et al., 2011; Tanriverdi et al., 2010; West et al., 2019) para la comparabilidad de los resultados extraídos en este estudio.

### **Atención/Funciones ejecutivas (FFEE)**

En la revisión de Sherman et al. (2011), los cambios significativos en atención se objetivaron en pocos pacientes. En general, mostraron disminuciones postoperatorias (6% y 2% para la cirugía izquierda y derecha, respectivamente) y un pequeño número que informó de mejoras (10% y 15% para la cirugía izquierda y derecha, respectivamente). Se ha formulado la hipótesis de que la mejora

encontrada generalmente en FFEE tras cirugías de epilepsia, podría deberse a la extirpación de regiones temporales que afectaban de manera remota a las funciones del lóbulo frontal. Los estudios sobre el cambio postoperatorio también han demostrado que disminuye la fluidez verbal (tarea de iniciación) después de la lobectomía temporal unilateral izquierda y derecha (Loring et al., 1994). La revisión de Sherman et al. (2011), mostró también que este componente de la función ejecutiva se redujo en promedio en el 10% de los pacientes del lado izquierdo, en comparación con el 27% de ganancias, lo que sugiere un beneficio de la cirugía. En comparación, la cirugía del lado derecho se asoció con una tasa relativamente similar. El funcionamiento ejecutivo medido por una prueba de flexibilidad y velocidad psicomotora (TMT-B), no se modificó en general por la cirugía del lóbulo temporal (p.e. Helmstaedter et al., 2003), otros estudios mostraron que el rendimiento global en ELT izquierda mejoró en el 27%, y empeoró en apenas el 10% del grupo, en ELT izquierdas, encontraron pérdidas en el 21% y mejoría en el 16% de casos derechos (Helmstaedter, 2013). La literatura también ha considerado común la mejoría en atención y función ejecutiva, asociada a la reducción o remisión de crisis, así como la reducción en el uso de FAEs (p.e. Meador, 2002).

## Memoria

En ELT izquierda, la tasa promedio de disminución de la memoria verbal fue del 44%, frente a una tasa del 20% en los pacientes del lado derecho (p.e. Stroup et al., 2003), considerando la mejoría como relativamente rara (7% en el izquierdo, 14% en el derecho). En cuanto a la memoria visual, el riesgo de pérdida fue similar tanto para la cirugía derecha como para la izquierda (23% y 21%, respectivamente). Las mejoras fueron ligeramente menos frecuentes, con una tasa promedio de 15% en los pacientes del lado izquierdo y 10% en los del lado derecho (Baxendale et al., 2006<sup>a</sup>; Dulay et al., 2009; Lineweaver et al., 2006). En consonancia con estos hallazgos, Helmstaedter (2013) y Lee et al. (2016) describieron los mayores índices de déficit cognitivo, circunscrito al dominio de memoria, concretamente en memoria verbal en pacientes con ELT izquierda, más que en ELT derecha. En contraposición, existen estudios que describen, pequeños porcentajes de pacientes que muestran mejoría en memoria verbal y/o visual (Baxendale et al., 2008; Lee et al., 2016). Stroup et al. (2003) además de mencionar que la mejoría de memoria no es lo habitual tras una RTAM, sugirieron que estudios que muestren resultados de cambio en puntuaciones absolutas sin una metodología rigurosa como el ICF, no deben ser considerados fiables metodológicamente, lo cual concuerda con las recomendaciones metodológicas en los estudios posquirúrgicos de epilepsia (Witt y Helmstaedter, 2017).

## Lenguaje

La prevención del deterioro postoperatorio del lenguaje es una preocupación, en particular cuando la cirugía involucra al hemisferio dominante para el lenguaje. La cirugía realizada en el lóbulo temporal dominante se asocia más comúnmente con déficits postoperatorios de denominación y fluidez verbal de tipo semántico (Lüders, 2008). El déficit en denominación ocurre aproximadamente al 30-40% de los pacientes que se someten a una cirugía dominante. Esta disminución no se limita a los que se someten a una resección extensa de la corteza lateral (RTAM), ya que se ha demostrado que existe una relación entre la alteración de acceso al léxico semántico y la resección del hipocampo (dominante) (Bonelli et al., 2011). En la revisión sistemática de Schramm et al. (2011) se mostraron descensos en denominación de una media de 5,8 puntos en el BNT después de la cirugía dominante. De manera similar, se encontraron tasas de descenso tras un año de la cirugía temporal, y esta disminución fue clínicamente significativa en el 48% de los pacientes (Ives-Deliperi y Butler, 2017). De acuerdo a estos resultados, Helmstaedter (2013), mostró en su revisión, que los pacientes con ELT izquierda eran los que manifestaban más frecuentemente de manera adicional al déficit de memoria verbal, dificultades en denominación y fluencia semántica. Se ha encontrado un riesgo específico para la capacidad de denominación postoperatoria en los pacientes que se someten a una cirugía del hemisferio izquierdo con una edad de inicio más tardía o una ausencia de factores de riesgo tempranos de crisis y resultados negativos en la neuroimagen (Lüders, 2008). Sherman et al. (2011) refieren que un único estudio (Davies et al., 1998) examinó la comprensión receptiva del lenguaje después de la cirugía temporal izquierda, con una disminución significativa en el 4% de los pacientes, lo cual se consideró una alteración poco frecuente tras cirugía temporal.

## Funciones visuoespaciales o visuconstructivas

No hay hallazgos consistentes que demuestren déficits en las funciones visuales perceptivas o espaciales asociadas con las resecciones del lóbulo temporal anterior derecho (Mendola et al., 1999; Shrager et al., 2006). El desarrollo de la negligencia espacial rara vez se ve después de la resección del lóbulo temporal (Lüders, 2008).

## Síntomas psiquiátricos en ELT

A pesar de que la fórmula del ICF, surgiera originalmente para monitorizar el tratamiento en trastornos psiquiátricos, actualmente la literatura que reporta estos índices, en concreto, tras cirugía de epilepsia del lóbulo temporal, son escasos. En un estudio con 25 pacientes con ELT

dominante, que fueron evaluados antes y 12 meses después de la cirugía, reportaron una reducción clínicamente importante o una ganancia significativa en índices de depresión (valoradas con el Inventario de Depresión de Beck [Beck et al., 1961]) en el 16% de pacientes (Ives-Deliperi y Butler, 2017).

### Calidad de vida en ELT

Actualmente, las conclusiones sólidas son relativamente escasas. Esto es debido a la existencia de una alta variabilidad en la metodología y las escalas utilizadas para medir la calidad de vida (Fiest et al., 2014). Por ello, es más frecuente el uso de estimaciones conjuntas, en lugar de proporciones de pacientes que logran mejoras en la calidad de vida, ya que el ICF, rara vez se utiliza para captar cambios clínicamente significativos en este ámbito (Engel et al., 2012; Fiest et al., 2014). Si bien, además de las limitaciones metodológicas, cabe mencionar la variabilidad individual mencionada al principio de este epígrafe, ya que los pacientes que se someten a una cirugía exitosa pueden manifestar un proceso de transición (carga de la normalidad) al bienestar repentino que también se refleja en su percepción de CdV (Wilson et al., 2007) y, por otro lado, mencionado en la literatura, los pacientes que tras la cirugía no consiguen el control de crisis, experimentan una gran decepción y una sensación de "fracaso" (Elsharkawy et al., 2009) que influye de manera negativa sobre su CdV.

### c) Estudios predictivos neuropsicológicos en ELT

En cuanto a los factores predictivos del déficit postquirúrgico o factores de riesgo en ELT, la mayoría de estudios se basan en marcadores prequirúrgicos, a) clínicos: como la ausencia de patología subyacente (ELT no lesionales), ELT dominante, b) neuropsicológicos: en consonancia con el modelo de adecuación/reserva funcional de Chelune, (1995), función preservada de memoria preoperatoria ipsilateral a la ZE, menor rendimiento en memoria contralateral a la ZE, así como rendimiento global cognitivo menor y sociodemográficos: mayor edad de inicio y mayor edad en la cirugía (Baxendale, 2020; Baxendale et al., 2006a; Lineweaver et al., 2006; Rudzinski y Meador, 2013; Stroup et al., 2003; Sveikata et al., 2019). Estas características son las denominadas "banderas rojas" (Baxendale y Thompson, 2018) o señales de alarma con respecto al déficit cognitivo en cirugía de epilepsia. No son contraindicaciones, sino indicaciones de precaución ante el alto riesgo postquirúrgico. Existen tanto factores de riesgo como protectores, y ellos se combinan en modelos multivariantes que generan algoritmos predictivos de los resultados individuales (Baxendale, 2020). Los datos pronósticos pueden incluir puntuaciones únicas de un dominio cognitivo (una puntuación en una prueba de memoria, por ejemplo) o bien, pueden combinarse las puntuaciones neuropsicológicas, entre ellas siendo de un mismo dominio, o con otras medidas de integridad

funcional y estructural para dotar de medidas aproximadas de la adecuación y reserva funcional del hipocampo mediante modelos predictivos multivariantes (Baxendale et al., 2008). Estos últimos modelos han mostrado un valor prometedor para predecir la función de memoria postquirúrgica, mostrando una especificidad del 68%, identificando correctamente hasta el 74% de los casos que sufrirían un deterioro de memoria tras una intervención estándar (RTAM) (Sveikata et al., 2019). Estos modelos predictivos robustos, se han empleado generalmente en cirugías estándar como la RTAM, y requieren grandes muestras para generar lo que se denominan “nomogramas”. Busch et al. (2018) han publicado recientemente nomogramas validados para estimar la probabilidad de déficit en denominación en pacientes sometidos a cirugía estándar temporal. Cuando se trata de muestras pequeñas, o centros únicos, Baxendale, (2020), considera que estos modelos pueden utilizarse para predecir resultados individuales en intervenciones estandarizadas, pero se hace difícil ante cirugías individualizadas.

## 5. Justificación del estudio

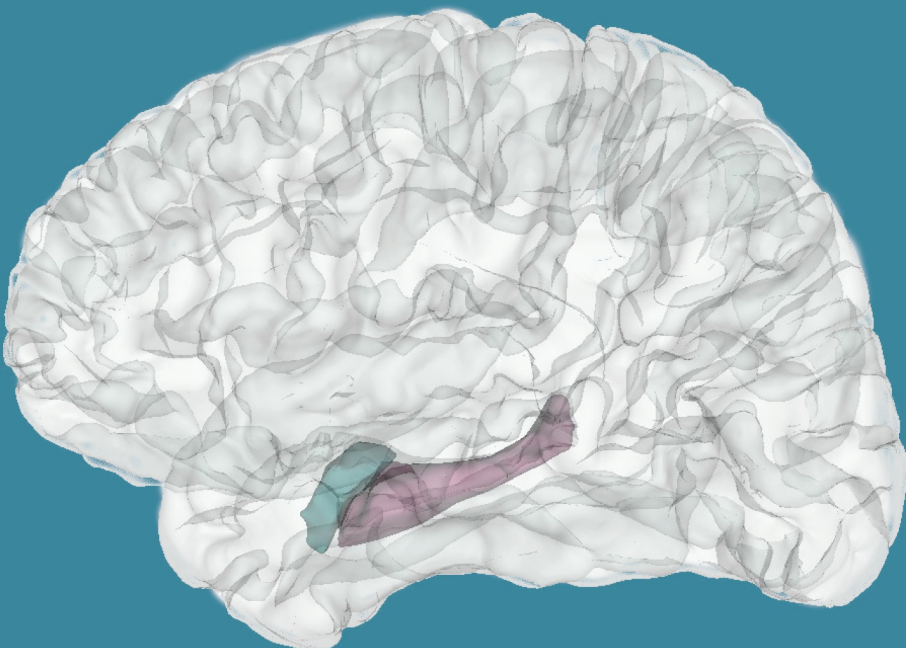
Como se ha expuesto con anterioridad, una de las funciones de la neuropsicología en la cirugía de la epilepsia es responder a nuevas clasificaciones y tratamientos en la investigación de los pacientes. Por ello, es necesario conocer la repercusión cognitiva y psicosocial de nuevas técnicas quirúrgicas en epilepsia, así como estudiar las diferencias entre ellas. A pesar de que el control de crisis es el objetivo principal de la cirugía, de modo paralelo, la monitorización de resultados o cambios neuropsicológicos, debe forjarse como objetivo dinámico, contemporáneo al desarrollo de técnicas de intervención en este campo. Esto permitirá ampliar el espectro de conocimiento sobre la eficacia y seguridad de nuevas técnicas de tratamiento en el cuidado de pacientes con epilepsia, con el fin de poder realizar consentimientos informados de cirugías de base empírica.

En los últimos años, se han realizado muchos esfuerzos para establecer normas y recomendaciones internacionales sobre la evaluación neuropsicológica para el diagnóstico y monitorización de las intervenciones, entendiendo que debe ser un enfoque que abarque aspectos tanto cognitivos específicos, como el estado de ánimo y la percepción de calidad de vida, mediante un enfoque integral de la persona con epilepsia. Además, actualmente, uno de los temas principales en mayor avance en neuropsicología es el estudio de los resultados cognitivos sobre nuevos procedimientos estereotácticos mínimamente invasivos, como es el caso de la Termocoagulación mediante Radiofrecuencia (abordaje temporal), de la cual, debido a la individualización del tratamiento, no existen reportes publicados sobre el cambio cognitivo o psicosocial tras su empleo como técnica quirúrgica en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

Debido a las limitaciones científicas de la mayoría de estos estudios neuropsicológicos, se pone de relieve la necesidad de contar con mejores condiciones metodológicas que cumplan los requisitos mínimos para el diseño de los estudios neuropsicológicos longitudinales, como sería contar con una muestra de control clínico adecuado para analizar diferencias grupales, así como algoritmos de cambio significativo basados en estudios de índices de cambio fiable (ICF) a nivel individual.



## OBJETIVOS E HIPÓTESIS







## Objetivos principales

### Estudios del cambio grupal:

1. Presentar **perfiles cognitivos promedio** mediante la Batería NEURONORMA del rendimiento en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, según: a) grupo de tratamiento (RTAM, AHS y TC-RF) y control, b) cronología (prequirúrgico [T0] y postquirúrgicos: a corto [T1] y a largo plazo [T2]) o c) grupo de lateralización de la ELT (ELT-I vs ELT-D)
2. Estudiar **diferencias cognitivas y psicosociales intragrupos quirúrgicos según lateralización**, de manera longitudinal mediante la comparación de las diferencias de los rendimientos postquirúrgicos a corto plazo (aproximadamente 3 meses) y a largo plazo (en torno a 12 meses), en comparación con el rendimiento basal.
  - 2.1. Estudio del cambio neuropsicológico en RTAM
  - 2.2. Estudio del cambio neuropsicológico en AHS
  - 2.3. Estudio del cambio neuropsicológico en TC-RF
3. **Estudiar diferencias cognitivas y psicosociales entregrupos según lateralización**, mediante la comparación de los cambios a largo plazo (T2), a nivel grupal de cada tipo de intervención quirúrgica frente al grupo control y de cada grupo de intervención frente a las demás cirugías (RTAM vs AHS, TC-RF vs RTAM y TC-RF vs AHS).

### Estudio del cambio individual:

4. Aportar **tablas normativas del ICF** con efecto de práctica para las variables cognitivas (Batería NEURONORMA), así como información normativa del ICF simple, para las variables psicosociales en muestra control clínica de pacientes con ELT.
5. Aplicar la fórmula del **Índice de Cambio Fiable (ICF)** con efecto de práctica para variables cognitivas e ICF simple, para variables psicosociales en todos los **grupos quirúrgicos**. Aportar la proporción **de pacientes quirúrgicos** según lateralización de la epilepsia, que presentan **cambios significativos**.

## Objetivo secundario

### Estudio de asociación del cambio neuropsicológico a variables sociodemográficas y clínicas de epilepsia

6. Estudiar la **influencia de factores sociodemográficos y clínicos** como FAEs, edad de inicio, duración de la epilepsia, lesión subyacente y/o control de crisis postquirúrgicas, en las variables neuropsicológicas, aportando **factores asociativos** del cambio cognitivo y psicosocial.

## Hipótesis

### Respecto a los estudios de cambio grupal:

1. En estudios intragrupo quirúrgico, se espera encontrar que los pacientes sometidos a una cirugía extensa (RTAM) dominante, sean los que muestren mayores déficits cognitivos, y éstos serán específicamente relacionados con memoria verbal y lenguaje.
2. La AHS, mostrará cambios grupales en funciones específicas de memoria verbal, cuando la lateralización de la cirugía sea dominante. Sin encontrar dichos cambios en el hemisferio contralateral (derecho).
3. La técnica mínimamente invasiva (TC-RF), no mostrará diferencias significativas en ningún dominio cognitivo o psicosocial, en ninguno de los dos hemisferios.
4. En la comparación entre grupos quirúrgicos frente a control, nuevamente, se espera que la cirugía resectiva estándar (RTAM), muestre mayores pérdidas cognitivas, limitándose a función de memoria verbal y lenguaje, cuando la lateralización de la epilepsia es izquierda.
5. Al comparar los distintos grupos quirúrgicos entre sí, se espera encontrar que no aparezcan diferencias significativas entre las distintas cirugías resectivas (RTAM vs AHS), independientemente de la lateralización de la epilepsia. Cuando se compare la TC-RF frente a las cirugías resectivas, los principales cambios significativos se esperan hallar al comparar ésta última, con la RTAM, cuando la cirugía sea en el hemisferio izquierdo.

### Respecto a los estudios de cambio individual:

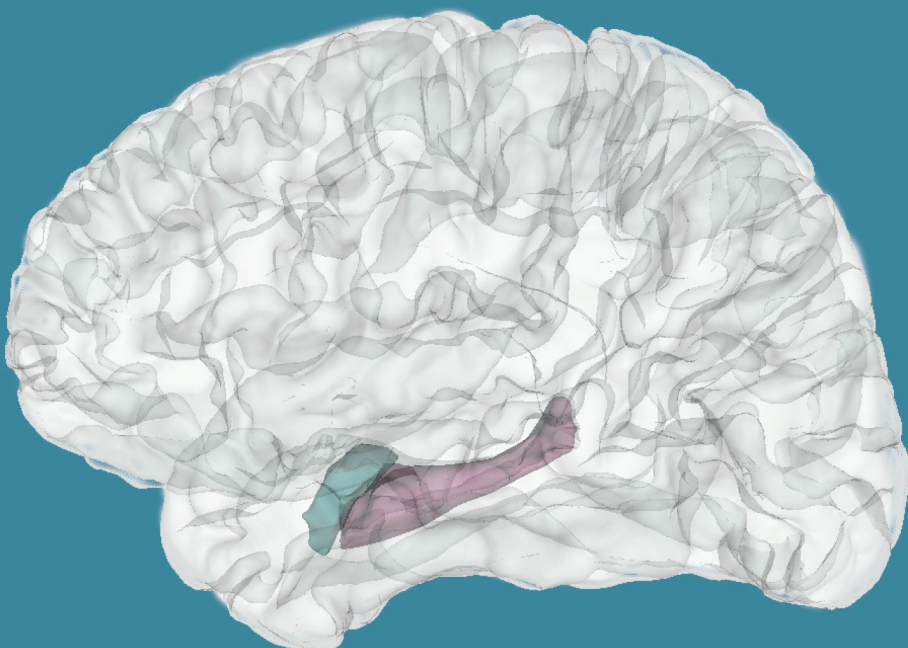
6. Se espera encontrar que, en función del tipo de intervención quirúrgica, la mayor proporción de pacientes que sufran pérdidas significativas, se agrupen en las cirugías resectivas (RTAM y AHS) y en cuanto a lateralización, sean las variables de memoria verbal o lenguaje, las que muestren mayores tasas de cambio.

### Respecto al estudio de asociación del cambio cognitivo y psicosocial a variables clínicas:

7. La lateralización y tipo de intervención, seguidos de la edad de inicio y la lesión subyacente, serán los factores con mayor potencial de variabilidad del cambio cognitivo en este proyecto. El control de crisis estará relacionado con una mejor CdV.



## MÉTODO





## 1. Diseño del estudio

Se presenta un estudio de cohortes prospectivo (observacional analítico, de diseño longitudinal). Este proyecto describe y compara tanto los resultados cognitivos y psicosociales de un grupo de pacientes con ELT intervenidos quirúrgicamente o en lista de espera para la cirugía, como los cambios encontrados entre las valoraciones basal y de seguimiento (diferencia entre rendimientos Post-Prequirúrgicos).

Para facilitar la comprensión de la estructura del trabajo, a continuación, se desglosarán los componentes fundamentales considerados en este estudio.

- **Diseño longitudinal**, por sus características de secuenciación temporal (evaluaciones repetidas en el tiempo). Los tres momentos temporales, se enumeran a continuación:

- 1) La **evaluación prequirúrgica o basal**, como parte del diagnóstico clínico (Tiempo 0, o T0)
- 2) La **evaluación postquirúrgica a corto plazo**, como parte del seguimiento clínico, aproximadamente unos 3-4 meses tras la intervención (Tiempo 1, o T1)
- 3) La **evaluación postquirúrgica a largo plazo**, como parte del seguimiento clínico, aproximadamente 12 meses después del tratamiento (Tiempo 2, o T2). El grupo control realizó una evaluación en el mismo intervalo temporal sin haber sido sometidos a cirugía.

- **Estudio de cohortes**, en el que se contemplan todos los grupos de clasificación asociados a la misma patología (epilepsia fármacorresistente del lóbulo temporal). De ellos, un grupo fue quirúrgico (compuesto por tres subgrupos sometidos a diversas cirugías de epilepsia), y el grupo control clínico, que no fueron operados (en lista de espera para cirugía de epilepsia temporal). Ambos grupos presentaban características sociodemográficas y clínicas similares, salvo haber sido operados o en lista de espera. Para ver un esquema de la agrupación del estudio de cohortes, seguido en este trabajo, ver Figura 8.

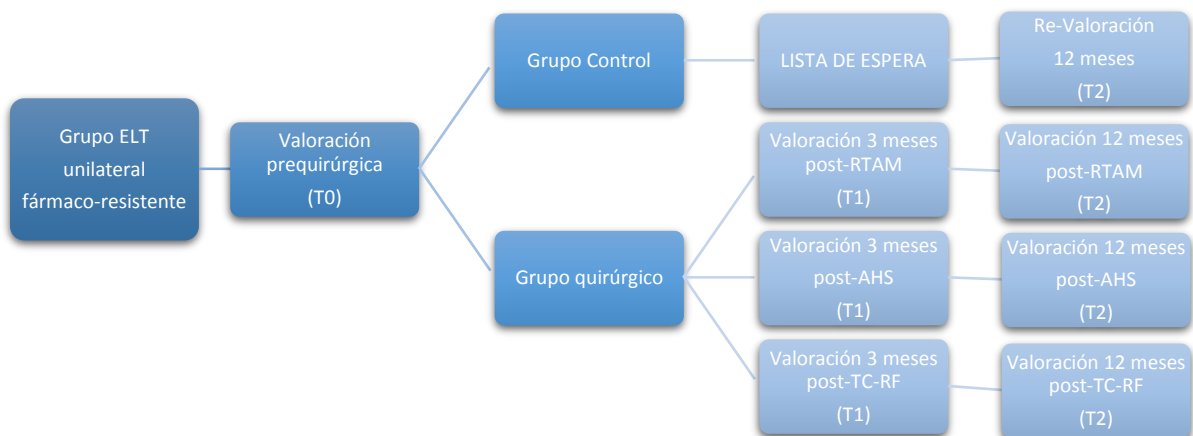


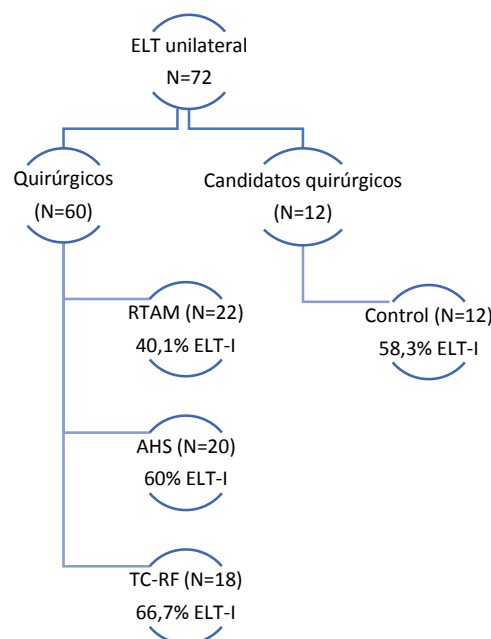
Figura 8. Esquema del diseño de estudio de cohortes prospectivo en este proyecto.

## 2. Sujetos

En este proyecto se reclutaron pacientes adultos (>17 años), de ambos sexos, con diagnóstico de epilepsia focal del lóbulo temporal unilateral, con criterios de fármacorresistencia, tras su ingreso en la Unidad de monitorización de Epilepsia del Hospital del Mar. Este proyecto se enmarca en una investigación de corte clínico, y todos los pacientes que se estudiaron, fueron referidos al Hospital del Mar, para ser diagnosticados, tratados y/o controlados tras la cirugía, como parte del protocolo de actuación habitual en el centro. No se ha cambiado, por tanto, en ningún momento, por motivos de investigación, el curso ordinario de los pacientes en el proceso diagnóstico, terapéutico o de seguimiento.

Se realizaron los procedimientos de acuerdo a la Declaración de Helsinki (World Medical Association, 1997) y todos los pacientes firmaron uno o dos consentimientos informados: 1) todos los pacientes durante la fase de diagnóstico antes del ingreso en la unidad de monitorización de epilepsia, y/o 2) en el caso de los pacientes candidatos a cirugía, antes de cualquier intervención (equipo de neurocirugía), de acuerdo a las regulaciones europeas vigentes.

La muestra global (N=72) se agrupó en dos categorías, pacientes quirúrgicos (N=60) y grupo control (N=12). Estos últimos fueron pacientes con ELT fármacorresistentes unilateral, candidatos a cirugía de epilepsia temporal, en lista de espera para diagnóstico invasivo y posterior TC-RF o candidatos a cirugía directa (RTAM o AHS). En la **Figura 9**, se muestra la distribución de la muestra global de pacientes ELT, para cada grupo de clasificación, así como el porcentaje de casos con una ELT de lateralización izquierda (ELT-I).



**Figura 9.** Distribución de la muestra global según grupo de clasificación y porcentaje de pacientes con ELT-izquierda (ELT-I).



**Los criterios de inclusión:** a) diagnóstico de epilepsia focal del lóbulo temporal unilateral tras investigación Fase I, b) cumplir criterios de fármacorresistencia, c) lateralización izquierda de lenguaje (dominancia típica de lenguaje), recogida mediante pruebas complementarias (RMf o Test de Wada), d) disponer de evaluaciones consecutivas mediante la batería NEURONORMA, y e) disponer de CI estimado o total.

**Criterios de exclusión:** a) CI inferior a 70, b) personas iletradas, c) existencia de trastornos visuales, auditivos o motores que limiten la validez de las pruebas, d) lengua materna diferente al castellano o catalán, e) haber sido diagnosticado de enfermedad psiquiátrica grave (p.e. Esquizofrenia o Trastorno Bipolar), f) epilepsias secundarias a procesos vasculares, infecciosos o metabólicos y g) estar tomando Topiramato como medicación habitual.

Las principales características sociodemográficas y clínicas de los grupos de estudio en este proyecto se presentan en la **Tabla 5**, a continuación.

**Tabla 5.** Datos sociodemográficos y clínicos descriptivos de la muestra global, en función del grupo de clasificación (quirúrgicos o control).

Variables/Grupo		Control M (DE)	RTAM M (DE)	AHS M (DE)	TC-RF M (DE)
Socio-demográficas	Edad Basal	47,00 (2,96)	39,50 (2,45)	43,55 (2,90)	36,89 (2,13)
	Escolaridad	12 (0,96)	11,23 (0,66)	11,40 (0,73)	12,07 (0,96)
	Sexo (% mujeres)	33,3	54,5	55,0	61,1
Clínicas Basales (T0)	FAES (n)	2,92 (0,19)	2,91 (0,17)	2,55 (0,17)	2,79 (0,18)
	Cociente Intelectual	95,50 (2,78)	94,68 (3,67)	94,15 (3,98)	104,64 (5,93)
	Edad inicio de epilepsia	19,17 (4,06)	17,64 (2,28)	15,90 (3,18)	19,00 (3,13)
	Años duración de epilepsia	29,17 (5,13)	24,55 (3,01)	28,75 (3,73)	17,21 (3,14)
	Dominancia manual (% derecha)	75,00	90,9	90	88,9
	Lateralización ELT (% ELT-I)	50,00	40,9	60	66,7
	Antecedente Tr. Psiquiátrico (%)	41	40	25	27
Clínicas seguimiento T1	Hallazgos RM (% EH)	58,30	59,10	80,00	5,6
	Edad T1		42,18 (2,49)	44,65 (2,91)	36,21 (2,15)
	FAES T1 (n)		2,91 (0,13)	2,65 (1,15)	2,93 (0,12)
Clínicas seguimiento T2	Engel T1 (% Engel I)		100,00	80,00	33,30
	Edad T2	48,33 (2,99)	43,18 (2,52)	45,45 (2,90)	37,00 (2,13)
	FAES T2 (n)	3,08 (0,19)	2,95 (0,12)	2,50 (1,15)	3,00 (0,14)
	Engel T2 (% Engel I)		90,90	75,00	33,30

RTAM: resección temporal antero-medial; AHS: amigdalohipocampectomía selectiva; TC-RF: termocoagulación mediante radiofrecuencia; M: media; DE: desviación estándar; T0: prequirúrgico; T1: seguimiento 3 meses; T2: seguimiento al año; FAES: fármacos antiépilépticos; ELT-I: epilepsia lóbulo temporal izquierda; Tr.: trastorno; RM: resonancia magnética.

### 3. Variables sociodemográficas y clínicas relacionadas con la epilepsia

#### Registro de variables sociodemográficas

**Edad:** se registró la edad, en años, de cada paciente en diferentes momentos temporales (T0, T1 y T2), coincidiendo con la edad en el momento de cada valoración neuropsicológica.

**Escolaridad:** años de escolaridad, considerando que, de media, los estudios mínimos se consideran 6 años, básicos de 8-10 años, 12-14 años estudios medios, a partir de 15 años estudios superiores. En este estudio no hubo ningún caso con estudios mínimos, por lo que esta categoría, no se representará en otros apartados más adelante.

**Género:** dicotomizada categóricamente en hombres y mujeres.

#### Registro de variables clínicas asociadas a la epilepsia temporal

**Inicio de la epilepsia:** se registró la edad en años, en el caso de personas con inicio de epilepsia antes del año de vida, se consideró una edad 0.

**Duración de la epilepsia:** variable codificada en años, consistiendo en la diferencia entre los años de la cirugía y la edad de inicio de la epilepsia.

**Lateralización de la epilepsia:** al tratarse de un estudio de epilepsia focal unilateral, la variable fue dicotomizada en izquierda y derecha, ya que los casos de ELT bilateral se excluyeron.

**Hallazgo en la resonancia magnética:** variable extraída de la anamnesis prequirúrgica de cada paciente. Se categorizó en cuatro grupos, según la presencia de lesión (esclerosis del hipocampo, displasia cortical focal u otras lesiones) o ausencia de lesión subyacente (RM negativa o no lesional).

**Antecedentes de diagnóstico psiquiátrico:** esta información se extrajo de la anamnesis, dicotomizado en función de la presencia o ausencia de algún diagnóstico clínico psiquiátrico en la fase de diagnóstico de la epilepsia.

**Clasificación de Engel postquirúrgico:** esta variable se registró de manera postquirúrgica, tanto a corto plazo (T1), como a largo plazo (T2), extraídas de la anamnesis de cada caso y cada intervención, según la escala de frecuencia de crisis de Engel (Engel, 1996), (ver **Anexo 3**). Se dicotomizó posteriormente para realizar análisis estadísticos. Los pacientes con una clasificación de Engel I fueron clasificados como libre de crisis y las clasificaciones de Engel II-IV agrupados y renombrados como categoría no libre de crisis.

**Número de FAEs:** variable numérica discreta, registrada como número de fármacos antiepilépticos administrados, en el momento de cada valoración neuropsicológica (T0, T1 y/ T2).

## 4. Medidas neuropsicológicas y protocolo de evaluación

### Evaluación de la dominancia manual

**Test de Edimburgo** (Oldfield, 1971): evalúa la dominancia manual de los sujetos a través de un cuestionario sobre la predominancia en el uso de la mano derecha, izquierda o la indiferencia en su uso en una serie de 10 acciones cotidianas (escribir, dibujar, lanzar objetos, cepillarse los dientes, uso del cuchillo, tijeras, cuchara, escoba, encender una cerilla o abrir una caja). Se puntúa como 2 puntos por cada ítem cuando una mano es muy preferente, un punto cuando una de ellas es preferente, o un punto a cada una de ellas (derecha e izquierda) cuando el uso es indistinto. La puntuación final es un porcentaje de predominancia siguiendo la fórmula  $(\text{Derecha} - \text{Izquierda}) / (\text{Derecha} + \text{Izquierda}) \times 100$ . Las puntuaciones negativas más alejadas del 0 serán indicativas de mayor predominancia izquierda (paciente zurdo), las puntuaciones positivas más alejadas de 0, serán indicativas de predominancia derecha (paciente diestro), y, por tanto, las puntuaciones más cercanas a 0 indicarán menor predominancia manual unilateral (ambidiestro).

### Evaluación del cociente intelectual

Se evaluó el Cociente Intelectual (CI) mediante la **escala de inteligencia de Wechsler para adultos**, de acuerdo con el manual de aplicación y corrección (Wechsler, 1999). Se obtuvo una puntuación CI estimada con los siguientes *subtests*:

**Vocabulario:** consiste en definir oralmente una serie de palabras de complejidad creciente, que el examinador debe leer en voz alta. Se puntúa con 0 o 1, los elementos 4-5. Se administran los elementos 1 a 3 en orden inverso para obtener dos elementos consecutivos correctos. Se conceden 0, 1 o 2 puntos en función de la adecuación de la respuesta del sujeto siguiendo las respuestas registradas en el manual (elementos 6 – 33). Se finaliza cuando se dan seis elementos erróneos.

**Semejanzas:** consiste en determinar en qué se parecen dos conceptos leídos en voz alta por el examinador. La aplicación comienza en el ítem 6, pudiendo aplicarse 0, 1 o 2 puntos hasta el ítem 19. Si fallase en los ítems 6-7, se pregunta en orden inverso del 1-5 hasta conseguir dos aciertos consecutivos. La prueba finaliza al cometer cuatro errores consecutivos.

**Información:** consiste en responder a una serie de preguntas sobre información objetiva relacionada con sucesos o hechos comunes, objetos, lugares o personas conocidas. Comienza en los elementos 5-6, si se da una respuesta correcta (1 punto), se dan por correctos los anteriores elementos, si no, se preguntan de manera inversa del 1-4 hasta conseguir dos aciertos consecutivos. Todas las preguntas se puntúan con 0 o 1. La prueba finaliza al cometer tres errores seguidos.

**Cubos:** es una prueba manipulativa, en la que el sujeto debe reproducir con cubos de dos colores (blanco y rojo), los modelos que se le entregan en una lámina. La dificultad es creciente. Se empieza

en los elementos 5-6 otorgando una puntuación de 0 o 1. Se aplican dos intentos si la reproducción es incorrecta o excede el tiempo. Los elementos 7-14 sólo cuentan con un intento y tiempo límite según dificultad. La prueba termina al realizar tres errores consecutivos.

### **Evaluación cognitiva específica (Batería NEURONORMA)**

La Batería NEURONORMA (NN), consta de la selección de *test* específicos que se describen en las siguientes líneas. Todos ellos, co-normalizados en población adulta sana española tanto mayores (>50 años) (Peña-Casanova et al., 2009a,b,c,d,e,f,g) y jóvenes (<50 años) (Aranciva et al., 2012; Calvo et al., 2013; Casals-Coll et al., 2013; Palomo et al., 2013; Peña-Casanova et al., 2012; Rognoni et al., 2013; Tamayo et al., 2012). Todas las puntuaciones de los *test*, utilizaron estos datos normativos para los ajustes de puntuaciones brutas, según edad, escolaridad y sexo y su ulterior transformación en rango de percentiles y puntuaciones escalares.

**Dígitos (Peña-Casanova, 2005):** evalúa atención y memoria de trabajo verbal. Consta de una modalidad directa (repetición de una secuencia de números de longitud creciente) y de una modalidad inversa (evalúa memoria de trabajo y el paciente debe repetir la secuencia de números del último al primero). Cada ensayo se puntúa como 0 (respuesta errónea o falta de respuesta) o 1 (respuesta correcta), con un máximo de 9 puntos en la modalidad directa y 8 en la inversa.

**Corsi Block-Tapping Test (CBT) (Kaplan et al., 1991):** evalúa la atención y memoria de trabajo visual. Consta de una modalidad directa (repetir tocando una serie de cubos de longitud creciente) y una modalidad inversa (evalúa la memoria de trabajo mediante la repetición de la serie del último cubo al primero). Cada ensayo se puntúa como 0 (ausencia de respuesta o respuesta incorrecta) o 1 (respuesta correcta) hasta un máximo de 8 ítems en cada modalidad.

**Trail Making Test (TMT) (Reitan y Wolfson, 1993):** evalúa atención, velocidad visuomotora, y grafomotora, flexibilidad mental y funciones motoras. Consta de dos partes, la primera (TMT-A), consiste en unir números en orden ascendente con una línea continua. La segunda parte (TMT-B), consiste en unir números y letras de manera intercalada (números en orden creciente y letras en orden del abecedario). La puntuación se basa en el tiempo (en segundos) en completar la tarea.

**Symbol Digit Modalities Test (SDMT)** (Smith, 1982): evalúa atención, velocidad de procesamiento, capacidad grafomotora y visuomotora. Se basa en convertir diseños geométricos en respuestas numéricas, siguiendo un patrón presentado en la parte superior de la hoja de respuesta. La puntuación de basa en la cantidad de diseños decodificados correctamente en un máximo de 90 segundos.

**Boston Naming Test (BNT)** (Kaplan et al., 2001): evalúa la denominación por confrontación visual. Consiste en la presentación de 60 dibujos ordenados de mayor a menor frecuencia de aparición de las palabras en la lengua en la que el paciente debe nombrar. Se concede un punto por cada imagen denominada correctamente de manera espontánea, si no accede al nombre, se le proporciona una pista semántica, si falla o no da respuesta, se aporta una pista fonológica. Al final de toda la prueba, se conceden cuatro alternativas para cada una de las palabras que no nombró. Las puntuaciones correctas se consideran las respuestas espontáneas aceptables y las que se consiguen tras pista semántica.

**Token Test (TT)** (De Renzi y Faglioni, 1978): evalúa la comprensión verbal y la memoria de trabajo, especialmente en población con alteraciones severas de lenguaje. Consta de 20 fichas de diferentes tamaños (grandes y pequeñas), formas (cuadrados y círculos) y diferentes colores (negro, verde, blanco, amarillo y rojo). La prueba consiste en realizar una serie de 36 órdenes graduadas de menor a mayor complejidad (carga de memoria de trabajo). Se otorga un punto por cada orden realizada correctamente en el primer intento, 0,5 por cada respuesta correcta tras la repetición de la orden y 0 puntos por cada respuesta incorrecta.

**Judgment of Line Orientation (JLO)** (Benton et al., 1975, 1994): evalúa la percepción y orientación visuoespacial a través de las relaciones espaciales (orientación y posición) entre los segmentos de líneas dispuestas en 30 láminas diferentes. Consiste en una tarea de elección visual en la que el sujeto decide qué ítems de los de muestra, coinciden en orientación y ubicación con los del test. Cada pareja de segmentos elegidos correctamente, puntúan 1, si alguno de los dos segmentos o los dos son erróneos, se puntúa 0.

**Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO)** (Meyers y Meyers, 1995; Osterrieth, 1944; Rey, 1941), **Figura Compleja Modificada de Taylor (FCMT)** (Hubley y Tremblay, 2002; Taylor, 1969) (véase **Figura 10**): evalúan la capacidad visuoconstructiva (copia) y la memoria visual, tanto inmediata (transcurridos tres minutos desde la copia), como diferida (tras 30 minutos desde la copia). La prueba permite valorar distintos procesos cognitivos: habilidad de planificación y organización, estrategias de resolución de problemas, funciones visuomotoras y perceptivas, y memoria episódica (Strauss et al., 2006). La puntuación de cada apartado oscila entre 0 y 2 puntos, según procedimiento de corrección propuesto por Meyers y Meyers (1995).

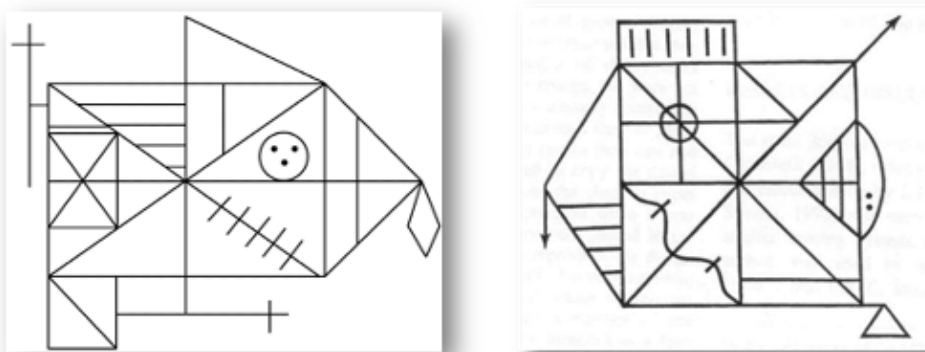


Figura 10. Figura Compleja de Rey-Osterrieth (izquierda) y Figura Compleja modificada de Taylor (derecha).

**Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT versión A y B)** (Buschke, 1984; Graugue et al., 2018): evalúa la capacidad de aprendizaje y memoria verbal. El diseño de este test permite minimizar los fallos durante el proceso de consolidación, obligando a realizar un procesamiento profundo de la información (relaciones semánticas entre las palabras). El FCSRT consta de tres ensayos de recuerdo inmediato, libre y facilitado, y un ensayo de recuerdo diferido (transcurridos 30 minutos), libre y facilitado.

**Fluencia verbal semántica (animales)** (Peña-Casanova, 1991; Ramier y Hécaen, 1970): evalúa la capacidad de iniciación ejecutiva, asociado al dominio de lenguaje, mediante el acceso al léxico semántico (categorial). Se basa en evocar animales durante un minuto. Sólo se contabilizan las respuestas correctas con 1 punto (intrusiones, repeticiones, animales de la misma especie que tengan raíces etimológicas iguales, se puntuarán como 0).

**Fluencia verbal formal** (Peña-Casanova, 1991; Ramier y Hécaen, 1970): evalúa la capacidad ejecutiva de iniciación, mediante el acceso al léxico formal (palabras iniciadas con un sonido

determinado). Se basa en pedir al sujeto que genere tantas palabras iniciadas con el sonido /p/, como le sea posible durante un periodo de 60 segundos. No se permiten nombres propios, ni palabras derivadas de una misma evocada previamente. A cada palabra correcta, se le otorga 1 punto. La puntuación final es el sumatorio de respuestas correctas.

**Stroop Color-Word Interference Test (Golden, 1978; Stroop, 1935):** evalúa la capacidad ejecutiva de resistencia a la interferencia y de inhibición de respuesta. Consta de tres partes: una primera parte de lectura de palabras, una segunda de denominación de colores, y una tercera de interferencia en la que el sujeto debe denominar el color en que está escrita la palabra, inhibiendo la lectura (palabra escrita incongruente con el color de la tinta). Se conceden 45 segundos para cada parte del *test*. La puntuación son aquellos ítems leídos correctos en cada una de las partes.

**Torre de Londres, versión Drexel University (TOL-Dx) (Culbertson y Zillmer, 2001):** valora la capacidad de planificación ejecutiva y de resolución de problemas complejos. Consta de diez situaciones diferentes, en las que el sujeto debe conseguir el modelo propuesto por el evaluador, realizando el mínimo número de movimientos posibles (moviendo tres bolas de diferentes colores, a través de un tablero con tres ejes de diferentes alturas). Cada vez que el sujeto extrae una bola de un eje, se cuenta como un movimiento. Existen tres normas (superar un minuto de tiempo, extraer dos bolas simultáneamente, e intentar colocar más bolas de las permitidas en cada eje según tamaño), que el sujeto debe cumplir para que el ítem sea válido. El tiempo de aplicación oscila entre los 10-15 minutos, dando un tiempo máximo para resolver cada problema, de dos minutos.

**Visual Object and Space Perception Battery (VOSP) (Warrington y James, 1991):** se administraron cuatro de los nueve *subtests* que componen el VOSP: dos de percepción de objetos y dos de percepción espacial. El rango de puntuaciones va del 0 al 20, excepto en Localización del número, que va del 0 al 10. Se otorga un punto por ítem correcto, excepto en Siluetas progresivas que se puntúa con el número de láminas necesarias para reconocer el objeto.

**Decisión de objeto:** se presentan 20 estímulos con cuatro siluetas (un objeto real en dos dimensiones y tres distractores) y el sujeto debe identificar el objeto real.

**Siluetas progresivas:** se debe identificar dos objetos en una serie de diez láminas cada uno en las que éste aparece rotado en ángulo decreciente. Se pide al sujeto que detecte de qué objeto se trata en cuanto pueda.

**Discriminación de la posición:** se muestran 20 láminas con dos cuadrados adyacentes. En uno de ellos hay un punto situado exactamente en el centro, y en el otro el punto se encuentra desviado del punto medio. Se pide al sujeto que decida cuál de ellos contiene el punto centrado.

**Localización del número:** se presentan diez láminas, cada una de ellas con dos cuadrados. El situado en la parte superior contiene números del uno al nueve distribuidos aleatoriamente, y el inferior presenta un punto. El sujeto debe identificar cuál es el número que se corresponde con la posición del punto.

### **Evaluación de síntomas neuropsiquiátricos**

**Escala de Depresión de Hamilton (Hamilton, 1960):** evalúa la intensidad y frecuencia de una serie de síntomas o situaciones relacionadas con el ánimo depresivo. Cada ítem puede puntuarse como 0 si no se cumple la premisa, o graduarla en función de la intensidad o frecuencia en caso de cumplirse, con un rango de hasta 3 o 5 puntos. No cuenta con punto de corte, si bien, se considera que un sumatorio igual o superior a 13 puntos o una puntuación de 2 o más al ítem 1 (estado depresivo), requiere una evaluación detallada para caracterizar la existencia o no de un trastorno (según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V [DSM-V]*). La relación es directa, es decir, a mayor puntuación, mayor sintomatología depresiva.

**Escala de Ansiedad de Hamilton (Hamilton, 1959), validación de Lobo et al. (2002):** evalúa la severidad de la ansiedad de forma global. Está compuesto por 14 ítems, siendo 13 referentes a signos y síntomas ansiosos y el último, que, valora el comportamiento del paciente durante la entrevista (criterio clínico de la observación conductual). Se completa por el evaluador, mediante un cuestionario tipo Likert (opciones de respuesta graduadas en función de la frecuencia de aparición e intensidad) un listado de signos y síntomas relacionados con la ansiedad. La puntuación para cada ítem varía de 0 a 4 (de menor a mayor intensidad y frecuencia). La puntuación total es la suma de cada uno de los ítems, y oscila entre 0-56 puntos, presentando una tendencia directamente proporcional en cuanto a mayor puntuación, mayor sintomatología ansiosa. Además, del sumatorio, a modo descriptivo, también se pueden obtener dos índices; sintomatología psíquica y somática. A pesar de que para esta escala no existen puntos de corte, los rangos de puntuación recomendados son los siguientes: 0-5 ausencia de síntomas, 6-14 síntomas leves, >15 sintomatología moderada a grave.



## Evaluación de la calidad de vida en epilepsia

**Quality of Life in Epilepsy-10 ítems (QOLIE-10)** (Cramer et al., 1996; Viteri et al., 2008): el inventario de CdV, es autoadministrado, Los 10 ítems se dividen en: problemas de memoria, limitaciones laborales, sociales, efectos físicos o mentales de FAEs, miedo a padecer crisis futuras, consideración de su CdV, energía, síntomas depresivos o limitación en transporte. Cada ítem se puntúa de manera subjetiva entre 1 (menor afectación) y 5 (mayor impacto negativo). La puntuación total es el sumatorio de todos los ítems. A mayor puntuación en esta escala, el impacto de la epilepsia sobre la CdV es mayor (peor CdV).

El protocolo de evaluación neuropsicológica, se esquematiza en la **Tabla 6**. En ella, se puede ver el listado de *test* cognitivos que conforman la batería NEURONORMA, las versiones paralelas desarrolladas (FCSRT-B) y normalizadas para población adulta española en el proyecto NEURONORMA-Plus, así como otros *test* cognitivos y cuestionarios psicosociales administrados, en función del momento de valoración (T0, T1 o T2).

Tabla 6. Test cognitivos y psicosociales empleados en la evaluación neuropsicológica longitudinal en este trabajo.

	Variables	Ámbito	Prequirúrgico	Seguimiento	Seguimiento	
			T0	T1	T2	
COGNITIVAS	Dígitos	Atención, MT verbal	X	X	X	
	Test de Corsi	Atención, MT visual	X	X	X	
	Trail Making Test (TMT)	Atención, FFEE	X	X	X	
	Symbol Digit Modalities Test (SDMT)	Atención, FFEE	X	X	X	
	Boston Naming Test (BNT)	Lenguaje (denominación)	X	X	X	
	Token Test (TT)	Lenguaje (comprensión)	X	X	X	
	Juicio de Orientación de líneas (JLO)	Función visuoespacial	X	X	X	
	Figura Compleja de Rey-Osterrieth (ROCF)	Praxis constructiva y Memoria visual	X		X	
	Figura Compleja Modificada de Taylor (MCFT)	Praxis constructiva y Memoria visual (versión equivalente)		X		
	Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT-A)	Memoria verbal	X		X	
	Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT-B)	Memoria verbal (versión equivalente)		X		
	Fluencias verbales	Lenguaje, FFEE	X	X	X	
	Stroop Test	FFEE (inhibición)	X	X	X	
	Torre de Londres – versión Drexel (TOL-Dx)	FFEE (planificación)	X	X	X	
	Visual Object and Space Perception Battery (VOSP)	Función visuoespacial y perceptiva	X	X	X	
	Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III)	Nivel intelectual premórbido	X			
	PSICOSOCIALES	Escala de Depresión de Hamilton	Sintomatología depresiva	X	X	X
		Escala de Ansiedad de Hamilton	Sintomatología ansiosa	X	X	X
		Inventario de calidad de vida en epilepsia (QOLIE-10)	Calidad de vida en epilepsia	X	X	X

## 5. Procedimientos quirúrgicos

A continuación, se describirán las técnicas quirúrgicas empleadas en este estudio. Se ha tratado de utilizar un grado de detalle suficiente para la comprensión integral de cada técnica, y especialmente, la comparación entre ellas. Se ha empleado una perspectiva científica, no puramente neuroquirúrgica, por ello, se recomienda revisar, para ampliar cualquier información referente a las técnicas quirúrgicas, los manuales de cirugía de epilepsia usados de referencia en las siguientes líneas (Baltuch y Villemure, 2009; Lüders, 2008).

### Cirugías resectivas

#### Resección Temporal Antero-Mesial (RTAM) (Baltuch y Villemure, 2009)

Esta es la resección temporal estándar que se realiza en la mayoría de los centros de epilepsia. Corresponde esencialmente a una resección neocortical temporal anterior seguida de una resección de las estructuras mesiales temporales.

A nivel técnico, el paciente se encuentra bajo anestesia general, en posición supina, con la cabeza girada, inmovilizada y posicionada de tal manera que la superficie lateral del lóbulo temporal sea aproximadamente horizontal. Se realiza una craneotomía temporal estándar, con el margen superior por encima de la fisura de Silvio. Los márgenes anteriores e inferiores buscan la fosa media y el polo temporal. Se expone y abre la duramadre, se mide la longitud de la siguiente resección del polo temporal. Esencialmente, en el hemisferio dominante a lo largo de la circunvolución Temporal superior (T1) la resección no se extiende más allá del surco precentral (correspondiente a aproximadamente 3,5-4,5cm), y en el hemisferio no dominante la extensión posterior de la circunvolución T1 es el surco central (correspondiendo a aproximadamente de 4 a 4,5-5,5 cm). El siguiente paso es la identificación del ventrículo, para desconectar en bloque la estructura temporal neocortical. A continuación, la atención se centra en la resección de la parte mesial temporal (amígdala, hipocampo y corteza entorrinal).

#### Amigdal-Hipocampectomía selectiva subtemporal (Alonso Vanegas et al., 2017)

Como se comentó previamente, la AHS puede realizarse mediante varios abordajes. En el presente trabajo, la mayor parte de las intervenciones se realizaron bajo el abordaje neuroquirúrgico subtemporal. La AHS, se emplea para tratar estructuras puramente mesiales temporales (amígdala e hipocampo). Hori et al. (1993) describieron el enfoque subtemporal para realizar AHS, el cual, pretendía disminuir la cantidad de sustancia blanca seccionada, y preservar regiones temporales laterales. En este caso, la posición del paciente durante la cirugía es similar a la empleada durante

la RTAM y también el procedimiento se realiza mediante anestesia general. Se recomienda el uso de un marco de estereotaxia, pero no es obligatorio, al igual que el uso de una fijación rígida de la cabeza del paciente.

A rasgos generales, no se requiere una gran craneotomía, cuyos límites serían aproximadamente 1 cm superior y posterior por encima del pabellón auricular. Este abordaje accede a las estructuras mesiales del lóbulo temporal a través del giro parahipocampal (acceso mesio-basal), para reseca la amígdala y uncus de manera subpial. La zona superior de la amígdala suele preservarse por colindar con el tracto óptico y núcleo lentiforme. El hipocampo puede researse en bloque o de manera subpial, en todos los casos, la característica principal es que se preserva el neocórtex lateral, además del tallo temporal, los fascículos: uncinado y el frontotemporal inferior.

## Cirugías mínimamente invasivas

### Termocoagulación mediante Radiofrecuencia (TC-RF) (Isnard et al., 2018)

La TC-RF es un procedimiento adicional que se realiza durante la SEEG, por lo que la colocación de los electrodos es crucial, requiriendo alcanzar las estructuras anatómicas deseadas con precisión para su estudio electroencefalográfico, y para poder realizar coagulaciones seguras (fuera del alcance de estructuras vasculares).

Para la implantación de electrodos, se emplea un marco estereotáxico, un robot quirúrgico y en la mayoría de ocasiones, una angiografía preoperatoria. Para realizar la TC-RF, las directrices seguidas en este caso han sido las francesas (Guénot et al., 2004). La TC-RF se basa en crear un dipolo seleccionando contactos adyacentes o contiguos, en un mismo electrodo. Estos electrodos están ubicados convencionalmente en áreas corticales, y se recomienda la TC-RF en aquellos contactos que hayan elicitado crisis o propagación de las mismas, previa estimulación eléctrica bipolar (pulsos de alta y baja frecuencia hasta 3mA), reconsiderando aquellos contactos que tras su estimulación provoquen déficits neurológicos.

Para la termocoagulación, los parámetros se pueden adaptar para optimizar el tamaño de la lesión, alcanzando un volumen máximo según los ajustes de cambio de impedancia mediante el generador de radiofrecuencia conectado a los electrodos profundos. La TC-RF se realiza sin anestesia. Como la temperatura no puede ser monitorizada *in vivo* con este tipo de contactos, se utilizó una corriente de 50 V, 120 mA. Los estudios *in vitro* demostraron que este tipo de corriente aumenta la temperatura local a 78° a 82°C en pocos segundos. Este aumento de temperatura produce una lesión alrededor de la punta del electrodo en 40 a 50 s (Guénot et al., 2004). Durante el

procedimiento se realizó un registro EEG de profundidad, tanto para detectar eventuales cambios en el patrón de SEEG y convulsiones, como para mostrar la ausencia de actividad epileptiforme focal en los contactos pertinentes, después de cada coagulación. Para cada paciente se realizaron de dos a 16 lesiones bipolares en uno o más objetivos anatómicos unilaterales del lóbulo temporal.

## 6. Análisis estadístico

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables principales: las variables categóricas se resumieron mediante las frecuencias absolutas (n) y relativas (%), y para las variables numéricas se utilizaron la media, la mediana, la desviación estándar (DE), el mínimo y/o el máximo.

### Estudios a nivel grupal

#### - Perfiles cognitivos promedio NEURONORMA

Para realizar los perfiles cognitivos, todas las puntuaciones directas, fueron transformadas a puntuaciones escalares (PE), tras los pertinentes ajustes por edad, escolaridad y/o género, según los datos normativos españoles para población adulta sana (Jordi Peña-Casanova, Blesa, Aguilar, Gramunt-Fombuena, Gómez-Ansón, et al., 2009a). Por tanto, todas las puntuaciones pasaron a una escala común (PE 2-18). Para la representación gráfica sobre el perfil promedio NEURONORMA, se extrajeron las puntuaciones medianas del grupo para cada una de las variables. Esto facilita la interpretación y comparación entre *tests* en una misma escala de medida. Para ver el perfil cognitivo NEURONORMA, así como las conversiones entre DE, PE o rango de percentiles, véase la **Figura 7**. Así, una puntuación dada representada sobre la distribución de puntuaciones normales (curva normal) ( $M=10$  y  $DE=3$ ), podrá interpretarse como en rango normal (preservada;  $PE=10$ ,  $DE=0$ ), rango límite normal-deficitario ( $PE=6$ ,  $DE=-1,5$ ) o rango deficitario (patológico,  $PE\leq 5$ ,  $DE=-1,64$ ), además de facilitar la comparación con otras variables.

#### - Cambios intragrupo y entregrupos de estudio

Para cada una de las variables cognitivas y psicosociales, se usaron modelos lineales mixtos, en concreto modelos ANOVA para medidas repetidas, para analizar los cambios postquirúrgicos a los tres meses (T1) y a un año (T2), respecto al rendimiento basal (T0). Estos análisis se hicieron separadamente por cada hemisferio (ELT-I y ELT-D). Se incluyeron las variables: tiempo (pre- y postquirúrgico) y tipo de intervención como efectos fijos, así como su interacción, y la variable paciente como efecto aleatorio. En el marco de cada modelo se llevó a cabo una comparación intragrupo de los valores pre- y post quirúrgicos (T0-T1; T0-T2) y una comparación entregrupos, con respecto a los cambios pre-postquirúrgicos. Este último análisis (entregrupos), se dividió en el estudio de los cambios entre grupos quirúrgicos y el grupo control, y en el estudio del cambio entre grupos quirúrgicos entre sí.

El cálculo de los intervalos de confianza (IC) fue del 95% y de los p-valores correspondientes a las comparaciones, se basó en la distribución t multivariante (Hothorn et al., 2008), para controlar la probabilidad de la existencia de al menos un falso positivo. El cumplimiento de las premisas de homocedasticidad y normalidad se comprobó mediante gráficos de residuos previamente.

## Estudios a nivel individual

### - Índice de cambio fiable (ICF) y corrección por efecto de práctica (ICF<sub>EP</sub>)

Para cuantificar los cambios individuales de los pacientes, se empleó el índice de cambio fiable ajustado por el efecto de práctica (ICF<sub>PE</sub>), para todas las variables cognitivas. Esta fórmula, divide la diferencia entre los cambios pre y postquirúrgicos (al año) de cada paciente ( $T_0 - T_2$ ) y los cambios de un grupo de referencia o control ( $M_0 - M_2$ ), por el error estándar de las diferencias (EED):

$$ICF_{EP} = [(T_2 - T_0) - (M_2 - M_0)] / EED$$

Para las variables psicosociales (sintomatología de ansiedad, depresión o calidad de vida), se empleó la fórmula del ICF simple, ya que no aplica el efecto de práctica en este tipo de cuestionarios.

$$ICF = T_2 - T_0 / EED$$

El cálculo del ICF resulta en una puntuación z, similar al índice de desviación estándar, por lo que necesita ser comparado con una tabla de distribución normal (Duff, 2012).

En caso de que el valor absoluto de ICF o ICF<sub>EP</sub> superara el percentil 95% ( $ICF \pm 1,64$ ) de la distribución normal estándar y dependiendo de su signo, se clasificó el cambio como ganancia ( $ICF > 1,64$ ) o pérdida ( $ICF < -1,64$ ).

Además, se consideró el cambio de signo (positivo o negativo) en aquellas pruebas en las que, una mayor puntuación, implicara un peor rendimiento clínico, como en las siguientes variables: FCRO tiempo, TMT, TOL-Dx latencia, ejecución y resolución, VOSP siluetas progresivas, o los cuestionarios psicosociales de ansiedad, depresión y calidad de vida. En todos ellos, los valores del ICF o ICF<sub>EP</sub> se convirtieron a valores de signo opuesto, para dar homogeneidad clínica a las categorías de ganancia o pérdida fiable.

## **Estudio de asociación de variables sociodemográficas y clínicas al cambio cognitivo y psicosocial a largo plazo**

Se estudió la posible asociación de distintas variables sociodemográficas y clínicas basales con los cambios pre-post quirúrgicos al año (T2-T0), mediante modelos de regresión –ANOVA en caso de las variables categóricas; ANCOVA en caso de las variables numéricas– que incluyeron el tipo de intervención y el hemisferio, como variables explicativas adicionales. Para estudiar el grado de asociación entre variables numéricas, además, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman ( $\rho$ ). En caso de las variables Engel T1 y Engel T2, se consideraron como tal, variables postquirúrgicas, se estudió la posible asociación de estos valores postquirúrgicos (no basales como en la mayoría de variables clínicas), con los cambios pre-post quirúrgicos al año.

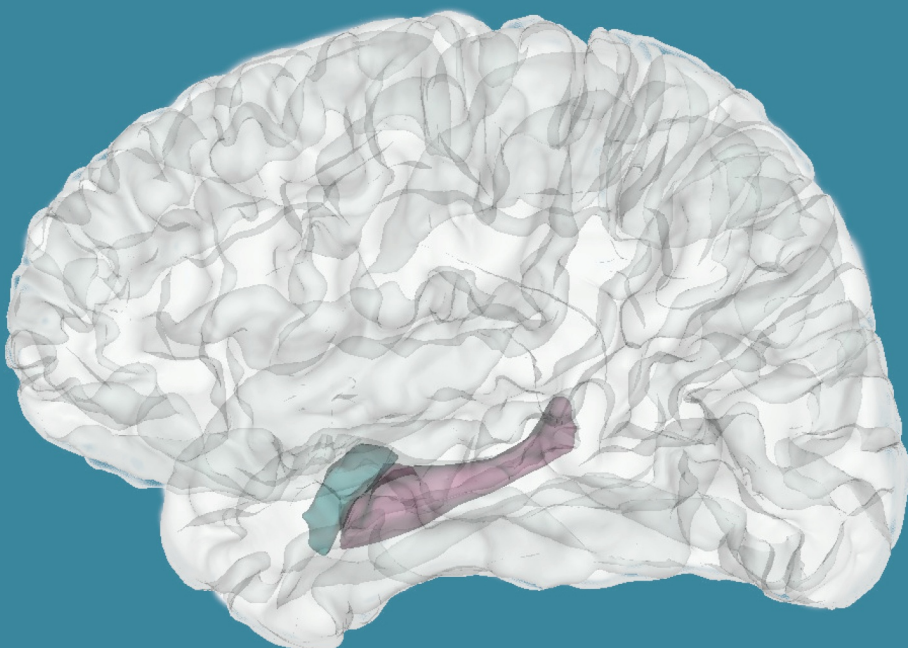
### **Programas utilizados:**

La transformación automatizada del conjunto de puntuaciones brutas a PE y la obtención de perfiles cognitivos NEURONORMA individuales, para todos los pacientes estudiados fue llevada a cabo mediante la plataforma *Test Barcelona Workstation*. La recogida de datos se realizó con el programa estadístico *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versión 22. Todos los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el paquete estadístico R (Viena, Austria; <http://www.r-project.org/>), versión 4.0.2.





## RESULTADOS





## 1. Cambios cognitivos y psicosociales longitudinales intragrupo

En las siguientes líneas se presentan los datos descriptivos (medias y desviaciones estándar) de las variables sociodemográficas y clínicas, según la patocronia (basal y postquirúrgico/s) en función de cada grupo de clasificación, organizados en según la lateralización de la ELT. Tras la caracterización de cada grupo, se presentarán los perfiles cognitivos promedio intragrupo longitudinales y posteriormente, se presentan las tablas de comparación de cambios postquirúrgicos (tomando como referencia en este apartado, de manera sistemática, el rendimiento basal de cada grupo).

### 1.1. Grupo Control

#### Caracterización sociodemográfica y clínica del grupo control

Los datos descriptivos del grupo control, según la lateralización de la epilepsia, se presentan en la **Tabla 7**. En cuanto a las condiciones sociodemográficas principales, se resumen en una edad basal de  $48,83 \pm 3,62$  años en el grupo control-izquierdo y de  $45,17 \pm 4,90$  años en el grupo control-derecho. La escolaridad media fue en torno a 12 años para ambos grupos, lo cual corresponde con estudios medios. La proporción de mujeres en ambos grupos fue igual (33,33%). En lo referente a las variables clínicas, resaltar que ambos grupos control, tomaban de media más de dos fármacos antiepilépticos, el inicio de la epilepsia fue más temprana para el grupo derecho ( $14,33 \pm 4,59$ ) y posterior en los pacientes control con epilepsias temporales izquierdas ( $24 \pm 6,48$ ). La mayoría eran diestros (todos los pacientes presentaban una dominancia izquierda para lenguaje) y  $\geq 50\%$  de ambos grupos presentaba alteración en la RM, mostrando esclerosis hipocámpica unilateral. Se consideran comparables en cuanto a la duración de la epilepsia, y pueden considerarse pacientes con epilepsia crónica o de larga evolución, ya que se sitúan en rango similar, superando los 25 años padeciendo la enfermedad.

Todos los resultados descriptivos de las variables cognitivas y psicosociales de este grupo, en función de la lateralización de la ELT, y el perfil cognitivo promedio del grupo control global de manera longitudinal, se presentan en el **Anexo 5**.

Tabla 7. Datos descriptivos de las principales variables sociodemográficas y clínicas del grupo control, según lateralización de la ELT.

Variables/Lateralización ELT		Control-I (n=6)	Control-D (n=6)
Socio-demográficas	Edad Basal	48,83 (3,62)	45,17 (4,90)
	Escolaridad	11,33 (1,60)	12,67 (1,45)
	Sexo % mujeres	33,3	33,3
Clínicas Basales (T0)	FAES (n)	2,50 (0,22)	3,33 (0,21)
	Cociente Intelectual	92,83 (4,04)	98,17 (3,87)
	Edad inicio de epilepsia	24 (6,48)	14,33 (4,59)
	Años duración de epilepsia	26 (6,22)	32,33 (8,55)
	Dominancia manual (% derecha)	83,3	66,7
	Hallazgos RM (% EH)	50	66,7
Clínicas seguimiento T2	Edad T2	50 (3,61)	46,67 (4,99)
	FAES T2 (n)	2,67 (0,21)	3,50 (0,22)
	Engel T2 (% Engel I)		

Control-I: control izquierdo; Control-D: control derecho; FAES: fármacos antiepilépticos; EH: esclerosis hipocámpica; T0: prequirúrgico; T2: seguimiento 1 año.

### Perfiles cognitivos promedio del grupo control

A continuación, se muestra el perfil cognitivo NEURONORMA del grupo control, representándose mediante puntuaciones escalares, los rendimientos promedio del grupo de ELT-I, y ELT-D en dos momentos temporales: prequirúrgico y la evaluación repetida al año (sin haber sido sometidos a intervención quirúrgica) (ver **Figuras 11 y 12**).

El perfil del grupo Control-izquierdo, muestra un rendimiento promedio basal (T0) en rango normal-bajo (PE 7-9). En la evaluación consecutiva (T2), globalmente, se muestra un patrón similar, con algunos rendimientos por encima de la normalidad estadística (PE>10), encontrando incremento de más de 1,5 DE, en la memoria verbal diferida total en el FCSRT, pasando de una PE 8 a una PE 13. También, con un incremento, en esta ocasión, de 1 DE en el rendimiento de la fluencia semántica (PE 7 en T0 a PE 10 en T2) (ver **Figura 11**).

En cuanto al perfil promedio del grupo Control-derecho, la mayor parte de las puntuaciones se congregan también sobre las PE 7-9, existiendo algunas variables que muestran en T0, un rendimiento límite, como son los Cubos de Corsi inversos, el SDMT y la prueba de fluencia fonológica. De manera casi paralela, las puntuaciones en T2 son más altas, especialmente, en pruebas de atención, función ejecutiva y memoria verbal (ver **Figura 12**).

- Grupo Control: ELT-Izquierda (Control-I)

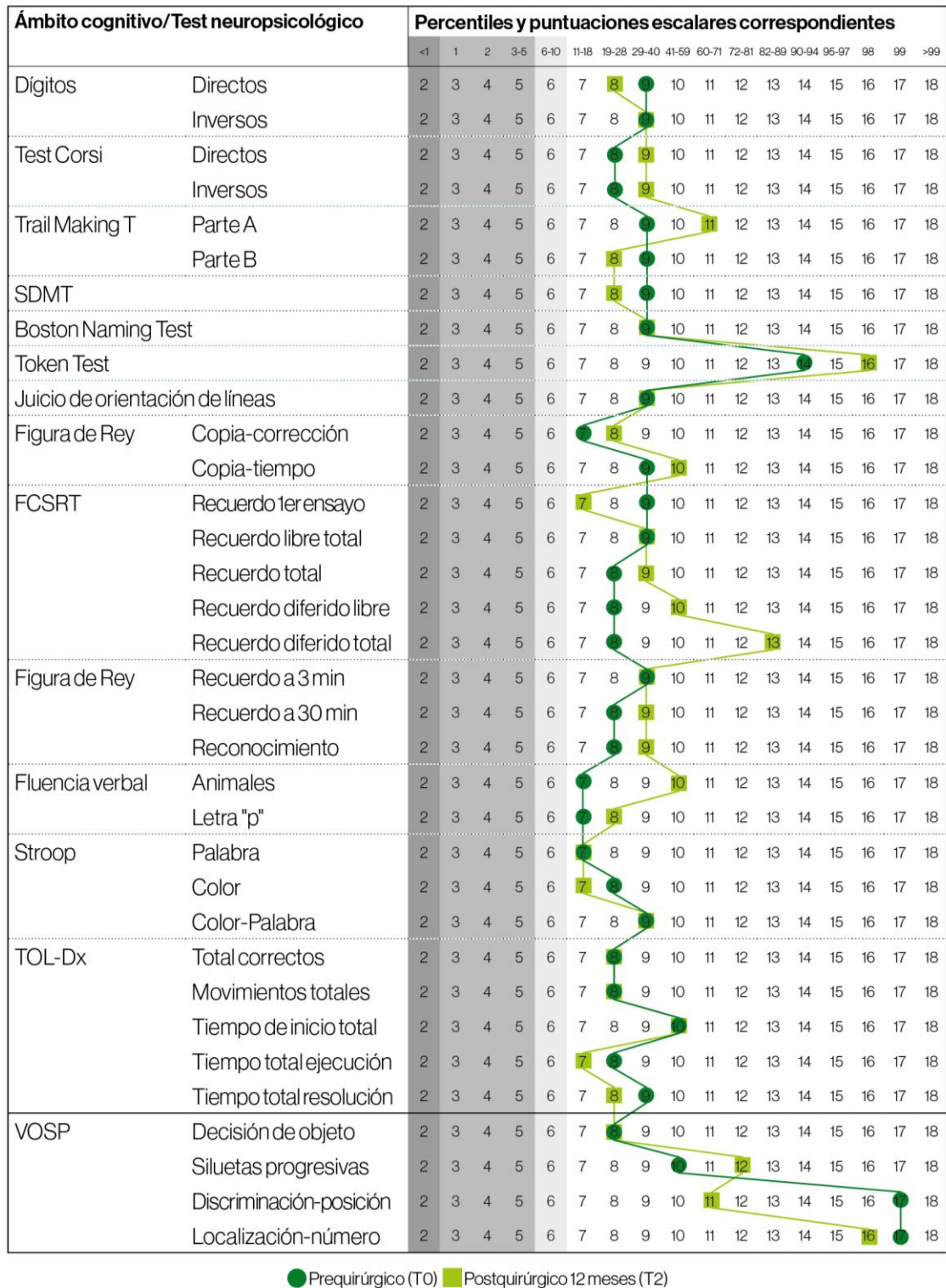


Figura 11. Perfil cognitivo promedio prequirúrgico y de seguimiento al año del grupo control con lateralización izquierda.

- Grupo Control: ELT-Derecha (Control-D)

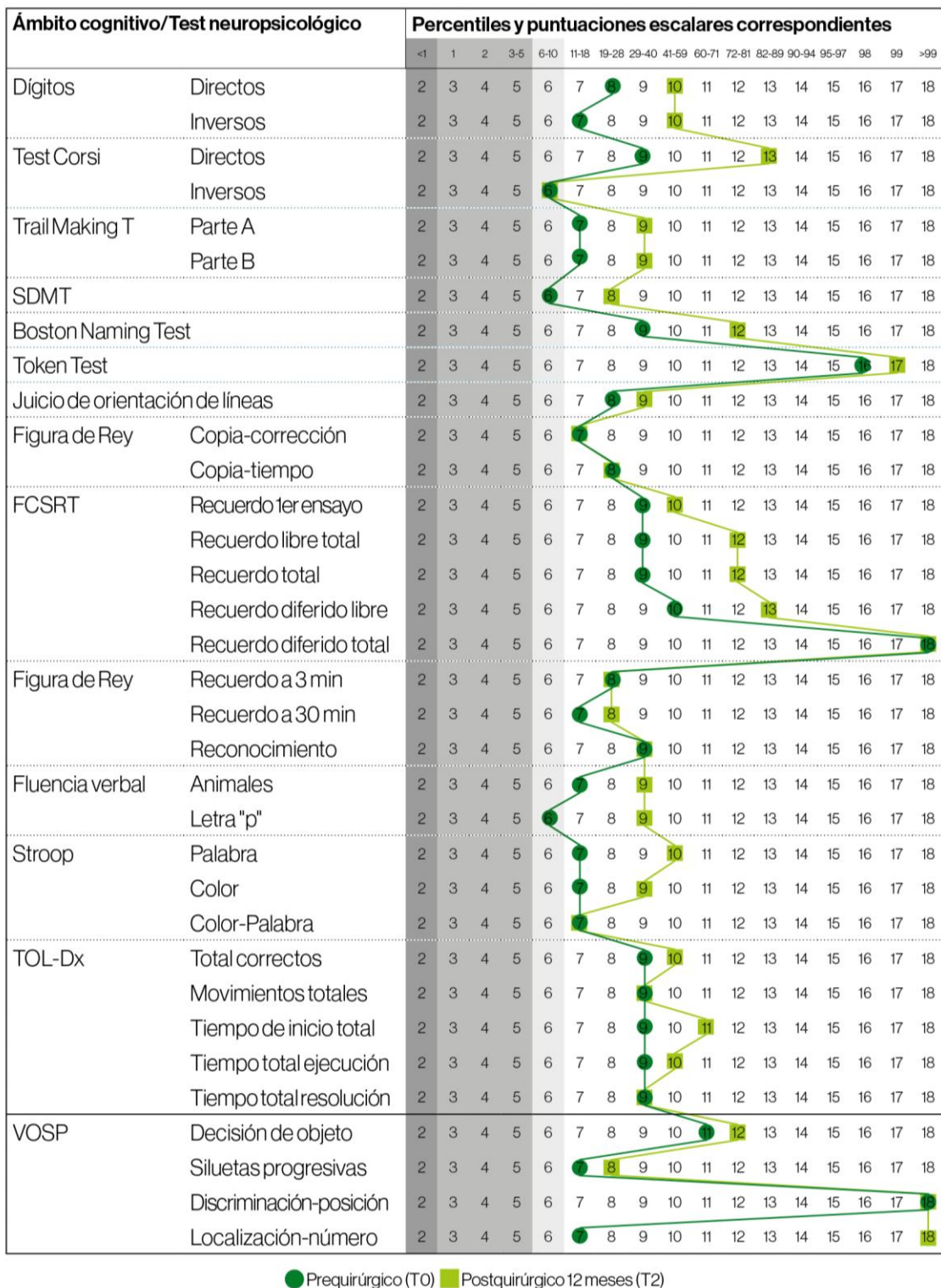


Figura 12. Perfil cognitivo promedio prequirúrgico y de seguimiento al año del grupo control con lateralización derecha.

### Cambio longitudinal intragrupo Control

En las **Tablas 8 y 9**, se pueden ver las diferencias medias del rendimiento cognitivo y puntuación en escalas de ansiedad, depresión y calidad de vida (T2 - T0) en función la lateralización de la ELT. Se añaden los intervalos de confianza, así como las diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ). Debido a que el grupo control dispone de dos evaluaciones (basal y al año), esta comparación aportó una diferencia media entre el rendimiento T2 frente a T0.

Considerando los resultados mostrados en la **Tabla 8**, los cambios significativos se limitan a dos variables: la fluencia verbal semántica (cambio medio de 4,83 palabras más en T2 frente a las evocadas en T0) y la discriminación de posición del VOSP (cambio medio observado de -0,66 en T2 frente a T0). No se encuentran diferencias significativas en ninguna de las demás variables cognitivas. Tampoco en aquellas variables de ansiedad o depresión, a pesar de encontrar un incremento en la puntuación de ambas escalas (cambio medio de 4,83 puntos más en la escala de ansiedad, y 3,33 en la escala de depresión en T2 frente a T0). La percepción de calidad de vida, tampoco mostró un cambio significativo al año, con un cambio medio de -0,5 puntos en el grupo control-izquierdo.

Por otro lado, analizados los cambios medios en el grupo Control-derecho (ver **Tabla 9**), se encontraron diferencias significativas, mostrando un patrón de ganancia de rendimiento entre T2 y T0, en variables como dígitos inversos (cambio medio 1 [0,09 – 1,90]), TMT-A (cambio medio -10,50 [-20,47 – -0,50]) y FCSRT libre inmediato (cambio medio 6,66 [0,75 – 12,57]). El resto de variables cognitivas o psicosociales no mostraron cambios significativos al año.



**Tabla 8.** Cambio medio al año (T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística (p<0,05) en el grupo Control-Izquierdo.

<b>Control-I</b>	
<b>Cambio post-1 año</b>	
Dígitos directos	-0,16 [-1,12 – 0,79]
Dígitos inversos	0,50 [-0,89 – 1,89]
Test de Corsi directos	0,46 [-0,84 – 1,77]
Test de Corsi inversos	-0,02 [-0,94 – 0,89]
TMT-A	-3,66 [-13,56 – 6,23]
TMT-B	20,33 [-21,32 – 61,98]
SDMT	-1,66 [-9,20 – 5,87]
BNT	0,00 [-6,43 – 6,43]
TT	0,16 [-1,50 – 1,83]
JLO	0,16 [-3,15 – 3,48]
FCRO exactitud	-0,91 [-5,73 – 3,9]
FCRO tiempo	26,66 [-93,44 – 40,61]
FCSRT libre inmediato	3,00 [-4,80 – 10,80]
FCSRT total inmediato	0,00 [-8,55 – 8,55]
FCSRT libre diferido	1,66 [-1,47 – 4,80]
FCSRT total diferido	0,83 [-2,76 – 4,42]
FCRO inmediato	0,83 [-4,83 – 6,5]
FCRO diferido	1,08 [-4,60 – 6,77]
FCRO reconocimiento	1,16 [-2,14 – 4,47]
Fluencia verbal semántica	<b>4,83 [1,14 – 8,52]*</b>
Fluencia verbal fonológica	3,66 [-1,54 – 8,88]
STROOP palabra	-2,66 [-16,62 – 11,28]
STROOP color	-4,00 [-14,55 – 6,55]
STROOP interferencia	-1,33 [-11,58 – 8,91]
Torre DL-Dx correctos	-0,83 [-3,35 – 1,68]
Torre DL-Dx movimientos totales	5,00 [-13,60 – 23,60]
Torre DL-Dx latencia	3,33 [-29,23 – 35,90]
Torre DL-Dx ejecución	17,83 [-92,77 – 128,34]
Torre DL-Dx resolución	-10,33 [-136,23 – 115,57]
VOSP Decisión de objeto	-0,16 [-1,76 – 1,43]
VOSP Siluetas progresivas	-1,33 [-4,09 – 1,43]
VOSP Discriminación de posición	<b>-0,66 [-1,32 – -0,01]*</b>
VOSP localización del numero	-0,83 [-2,72 – 1,05]
Ansiedad	4,83 [-1,58 – 11,24]
Depresión	3,33 [-2,06 – 8,73]
CdV	-0,50 [-8,69 – 7,66]

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

**Tabla 9.** Diferencias medias longitudinales (T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo Control-Derecho.

<b>Control-D</b>	
<b>Cambio post-1año</b>	
Dígitos directos	0,50 [-0,54 – 1,54]
Dígitos inversos	<b>1,00 [0,09 – 1,90]*</b>
Test de Corsi directos	0,40 [-0,67 – 1,47]
Test de Corsi inversos	-0,40 [-1,73 – 0,93]
TMT-A	<b>-10,50 [-20,47 – -0,52]*</b>
TMT-B	-21,33 [-79,88 – 37,22]
SDMT	1,00 [-6,43 – 8,43]
BNT	2,66 [-1,25 – 6,58]
TT	0,25 [-1,83 – 2,33]
JLO	0,83 [-3,06 – 4,73]
FCRO exactitud	1,66 [-2,52 – 5,85]
FCRO tiempo	-27,50 [-109,94 – 54,94]
FCSRT libre inmediato	<b>6,66 [0,75 – 12,57]*</b>
FCSRT total inmediato	2,00 [-2,36 – 6,36]
FCSRT libre diferido	1,16 [-1,76 – 4,09]
FCSRT total diferido	0,00 [-1,68 – 1,68]
FCRO inmediato	-0,41 [-3,97 – 3,11]
FCRO diferido	-0,83 [-5 – 3,33]
FCRO reconocimiento	0,33 [-2,09 – 2,76]
Fluencia verbal semántica	3,66 [-1,48 – 8,82]
Fluencia verbal fonológica	1,66 [-3,47 – 6,81]
STROOP palabra	14,00 [-3,96 – 31,96]
STROOP color	7,66 [-1,43 – 16,77]
STROOP interferencia	5,66 [-3,45 – 14,78]
Torre DL-Dx correctos	0,80 [-1,66 – 3,26]
Torre DL-Dx movimientos totales	-6,40 [-26,86 – 14,06]
Torre DL-Dx latencia	14,6 [-31,62 – 60,82]
Torre DL-Dx ejecución	-63,4 [-194,68 – 67,88]
Torre DL-Dx resolución	-50,8 [-198,85 – 97,25]
VOSP Decisión de objeto	0,20 [-1,54 – 1,95]
VOSP Siluetas progresivas	-2,81 [-5,86 – 0,24]
VOSP Discriminación de posición	0,33 [-0,31 – 0,98]
VOSP localización del número	0,83 [-0,40 – 2,06]
Ansiedad	0,16 [-6,62 – 6,95]
Depresión	-4,5 [-10,82 – 1,82]
CdV	1,33 [-5,44 – 8,10]

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

## 1.2. Grupo quirúrgico RTAM

### Caracterización sociodemográfica y clínica del grupo RTAM

Los datos descriptivos del grupo sometido a RTAM, según la lateralización de la epilepsia, se presentan en la **Tabla 10**. Las características sociodemográficas de los pacientes del grupo RTAM izquierdo fueron una edad media de  $41 \pm 3,87$  años (RTAM-I) y  $38,4 \pm 3,27$  años en los RTAM-D. Ambos grupos con una escolaridad media compatible con estudios medios y una representación semejante de la proporción de mujeres en cada grupo (55,6% y 53,8% en RTAM-I y RTAM-D respectivamente). En cuanto a las características clínicas basales o postquirúrgicas, pueden considerarse similares. En esta ocasión, al tratarse de un grupo de pacientes operados, la clasificación de frecuencia de crisis tras RTAM, puede consultarse en la **Tabla 10**.

**Tabla 10.** Datos descriptivos de las principales variables sociodemográficas y clínicas del grupo RTAM, según lateralización de la ELT.

Variables/Lateralización ELT	RTAM-I (n=9)	RTAM-D (n=13)	
Socio-demográficas	Edad Basal	41 (3,87)	38,46 (3,27)
	Escolaridad	11,11 (0,88)	11,31 (0,97)
	Sexo % mujeres	55,6	53,8
Clínicas Basales (T0)	FAES (n)	2,44 (0,24)	3,23 (0,20)
	Cociente Intelectual	99,22 (6,53)	91,54 (4,26)
	Edad inicio de epilepsia	19,11 (4,10)	16,62 (2,73)
	Años duración de epilepsia	24,11 (4,98)	24,85 (3,92)
	Dominancia manual (% derecha)	100	84,6
	Hallazgos RM (% EH)	55,6	61,5
Clínicas postquirúrgicas T1	Edad T1	43,22 (3,86)	42,46 (3,44)
	FAES T1 (n)	2,67 (0,23)	3,08 (0,13)
	Engel T1 (% Engel I)	100	100
Clínicas postquirúrgicas T2	Edad T2	44,22 (3,86)	42,46 (3,44)
	FAES T2 (n)	2,89 (0,20)	3 (0,16)
	Engel T2 (% Engel I)	88,9	92,3

RTAM-I: resección temporal antero-medial izquierda; RTAM-D: resección temporal antero-medial derecha; FAES: fármacos antiepilépticos; EH: esclerosis hipocámpica; T0: prequirúrgico; T1: postquirúrgico 3 meses; T2: postquirúrgico 1 año.

Todos los resultados descriptivos cognitivos y psicosociales del grupo quirúrgico RTAM, en función de la lateralización de la ELT, con las puntuaciones medias (M) y desviaciones estándar (DE), así como el perfil cognitivo promedio del grupo RTAM global, se presentan en el **Anexo 6**.

Aquí se muestra primeramente los perfiles cognitivos promedio para el grupo ELT-I Y ELT-D sometidos a cirugía RTAM. Posteriormente, se muestran las **Tablas 11 y 12**, donde se pueden observar las diferencias medias de las comparaciones de rendimiento a corto (T1) y largo plazo (T2) frente al rendimiento prequirúrgico (T0) en el grupo RTAM, divididos según su lateralización (ELT-I

y ELT-D). Al tratarse de un grupo quirúrgico con dos seguimientos, las diferencias mostradas representarán el cambio entre T1 vs T0, y T2 vs T0.

### Perfiles cognitivos promedio del grupo RTAM

En las **Figuras 13 y 14**, se muestran los perfiles diferenciados del grupo RTAM, según su lateralización. En ellas se representa el rendimiento promedio (medianas de puntuaciones escalares) según la patocronía de cada grupo RTAM (T0, T1 y T2).

En el grupo RTAM-I, en T0 el rendimiento globalmente se encuentra preservado, a excepción de pruebas de lenguaje-acceso al léxico específicamente (denominación y fluencia verbal semántica), que muestran PE 5 y PE 6, respectivamente (rendimiento deficitario el rendimiento en denominación y límite en fluencia verbal semántica). En T1 o postquirúrgico a corto plazo, se aprecia una caída marcada en memoria verbal con puntuaciones escalares que pasan a rango deficitario (PE≤5). También se observa menor rendimiento en las tareas de lenguaje previamente descritas (denominación y fluencia verbal semántica). Al describir el perfil promedio en T2 para el grupo RTAM-I, se observa que las puntuaciones de memoria verbal se mantienen estables al año (PE 3-4). De manera, paralela, las puntuaciones escalares promedio de rendimiento en denominación verbal y fluencia semántica, vuelven a su rendimiento basal (deficitario y límite, respectivamente).

El perfil promedio del grupo RTAM-D, mostró en T0 rendimientos en su mayoría en rango normal-bajo (PE 7-9). Las variables que caen en rango límite (PE 6), fueron la fluencia verbal fonológica y el *test* de Stroop en todas sus variables. En T0, como rendimiento promedio no hubo rendimientos deficitarios en este grupo. El patrón postquirúrgico a corto y largo plazo (T1 y T2) se mantuvo en rango normal-bajo en la mayor parte de las variables cognitivas estudiadas. De manera aislada, en T1, se halló un decremento del rendimiento en dos tareas: SDMT y el reconocimiento de la FCMT (versión alternativa/paralela de la FCRO). Ambas variables mostraron PE 5 en T1 y se normalizaron en T2 (PE 7).

- Grupo RTAM: ELT-Izquierda (RTAM-I)

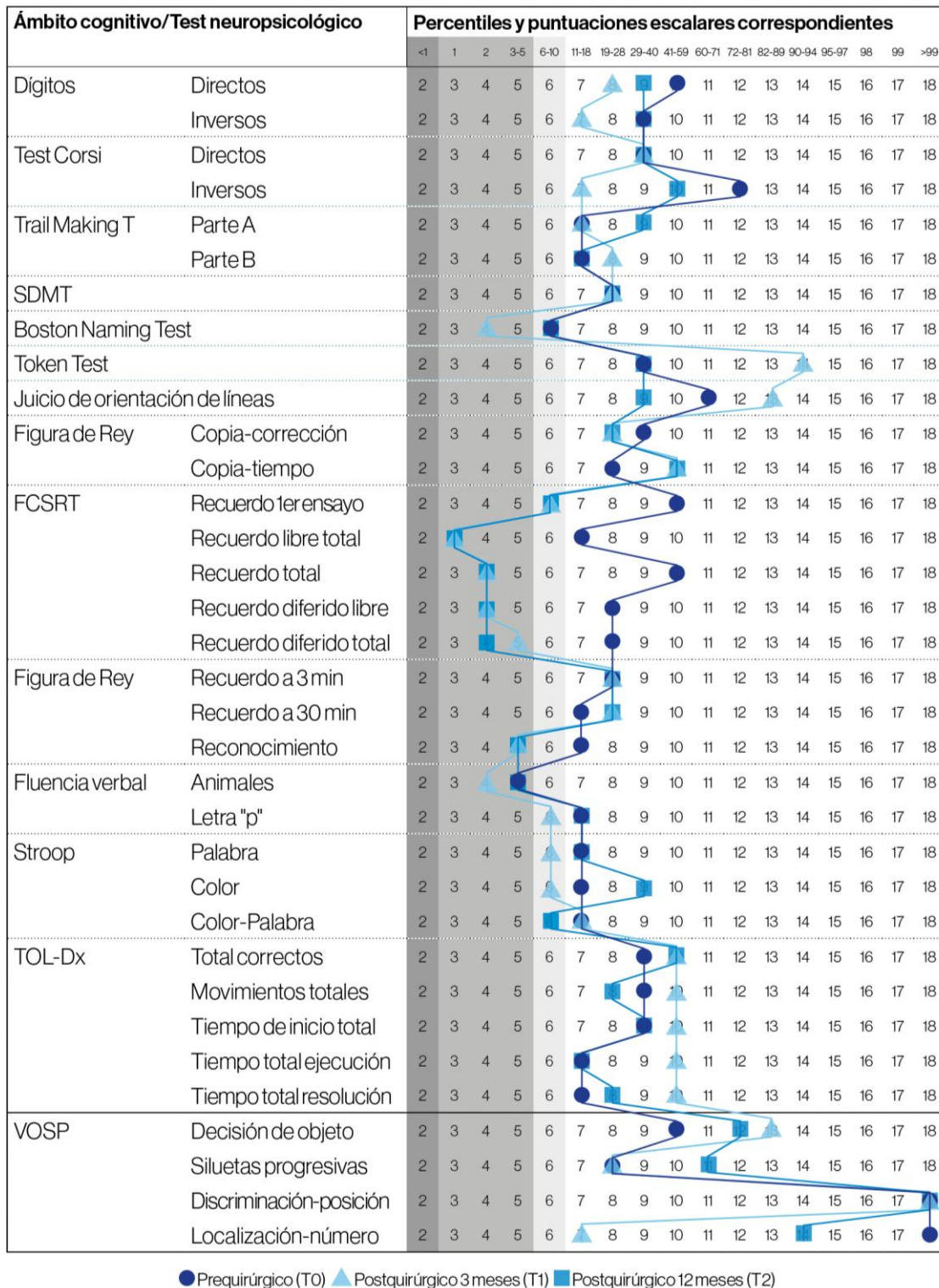


Figura 13. Perfil cognitivo promedio del grupo RTAM con lateralización izquierda. Rendimiento de evaluaciones prequirúrgica, a los tres meses y al año de la intervención.

- Grupo RTAM: ELT-Derecha (RTAM-D)

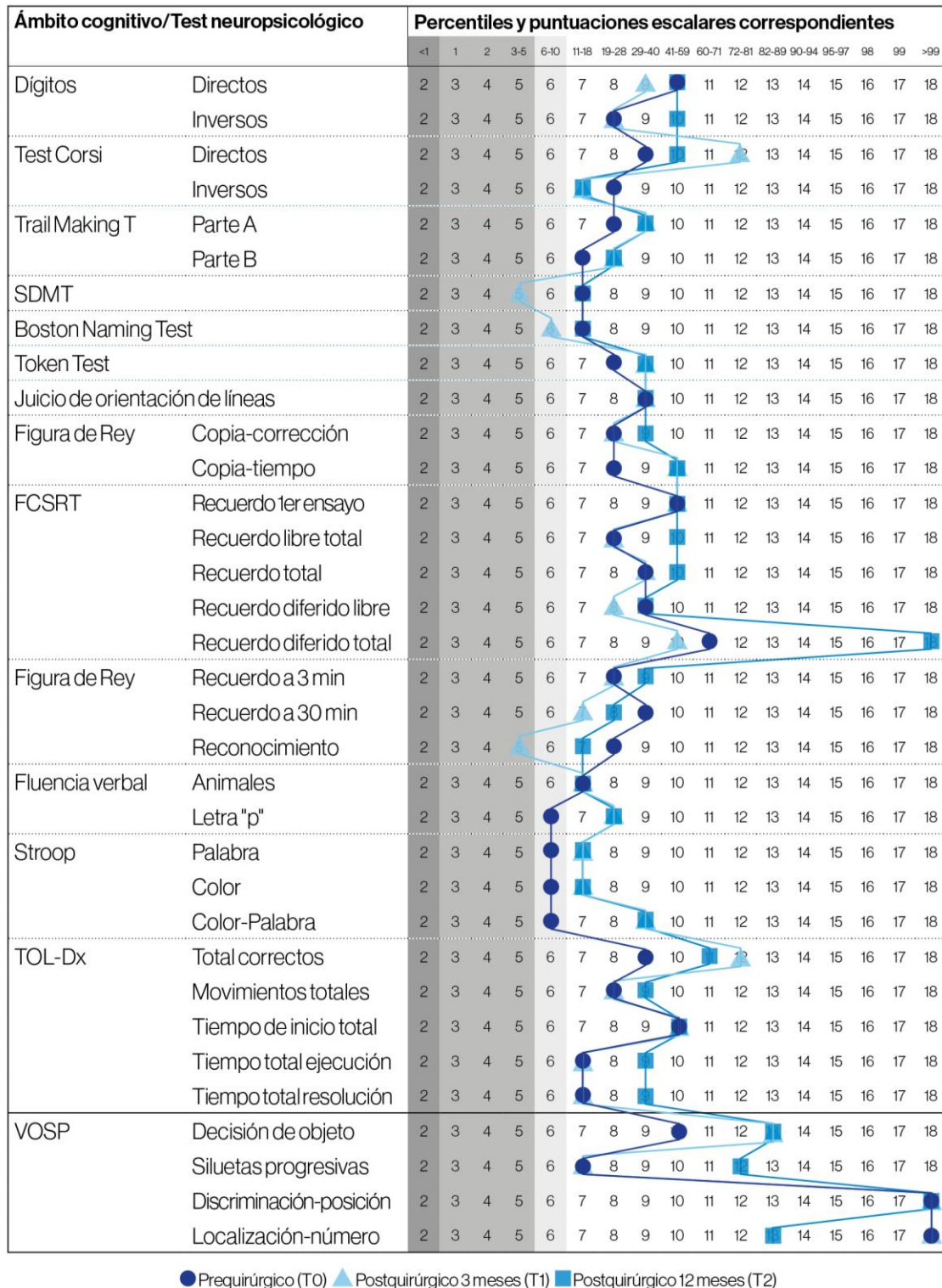


Figura 14. Perfil cognitivo promedio del grupo RTAM con lateralización derecha. Rendimiento de evaluaciones prequirúrgica, a los tres meses y al año de la intervención.

### Cambio longitudinal intragrupo RTAM

En las **Tablas 11 y 12**, se pueden ver las diferencias medias del rendimiento cognitivo y puntuación en escalas de ansiedad, depresión y calidad de vida en función la lateralización de la ELT. En los grupos quirúrgicos, al tratarse de tres evaluaciones neuropsicológicas consecutivas, las puntuaciones medias en esta ocasión serán dos, correspondientes a la diferencia entre T1-T0 (primera columna) y T2-T0 (segunda columna). Se añaden los intervalos de confianza, así como las diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ).

En la **Tabla 11**, se reflejan los cambios medios en el grupo RTAM-I, en todas las variables cognitivas y psicosociales estudiadas. La columna de cambio medio a corto plazo, muestra que las variables con un cambio significativo (descenso del rendimiento) se circunscriben a varias puntuaciones de la prueba de memoria verbal, FCSRT, tanto inmediato como libre. Para las variables de memoria verbal libre inmediata se observó un cambio medio de -9,44 [-15,58 – -3,3] palabras tras la cirugía, y -3,44 [-6,00 – -0,88] palabras en la memoria libre diferida, tras 3 meses de la cirugía. Se encuentra un cambio significativo en la prueba de comprensión verbal (*Token test*), con un cambio medio de 0,88 [0 – 1,77]. El resto de variables cognitivas, no mostraron cambios significativos. En cuanto a las variables psicosociales, tampoco se encontraron datos de significación, a pesar de encontrar patrón de menores puntuaciones en todas las escalas (menor sintomatología y mejor calidad de vida).

En las diferencias al año (T2-T0), se objetiva el mismo patrón que en T1 en lo referido a la memoria verbal tanto inmediata como diferida, en evocación libre o con facilitación. Por mantener la homogeneidad en la comparación de resultados, el cambio medio de la memoria verbal inmediata libre fue de -7 [-13,37 – -0,62] palabras, y para la variable diferida libre -3,55 [-6,11 – -0,99] palabras al comparar el rendimiento cognitivo al año de la RTAM izquierda y el rendimiento prequirúrgico. También se encontró que, en la prueba de identificación de objetos en posición no prototípica, este grupo mostró mejores rendimientos al año (cambio medio -2,5 [-4,89 – -0,10] ítems). Indicando que, en la evaluación repetida al año, la identificación fue más temprana. No se encontraron otras diferencias significativas en las demás variables cognitivas o psicosociales (éstas últimas mostraron patrón de mejores puntuaciones en todas las escalas de nuevo).

La **Tabla 12**, muestra los cambios a corto y largo plazo del grupo RTAM-D, encontrando que, en la primera columna (T1 – T0) los cambios medios no muestran diferencias significativas en su conjunto, a excepción del reconocimiento de la FCMT (versión paralela de la FCRO), con un cambio medio de -2,69 [-5,24 – -0,13]. En la segunda columna, referida al cambio al año, se mantiene el patrón de estabilidad global de los rendimientos cognitivos, a excepción de nuevo, del

reconocimiento de la FCRO (-1,99 [-3,69 – -0,30] y la prueba de discriminación de posición de la VOSP (-3,20 [-5,26 – -1,14]). En cuanto a las variables psicosociales, en el grupo RTAM-D al año, se produce un cambio significativo en la percepción de calidad de vida, con un cambio medio de -6,30 [-10,90 – -1,70] puntos. Las escalas de ansiedad y depresión no muestran cambios significativos, pero sí se observa descenso en las puntuaciones de ambas escalas (-4,23 [-8,84 – 0,38] y -3,69 [-7,99 – 0,6], respectivamente).



**Tabla 11.** Diferencias medias longitudinales (T1 vs T0 y T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo RTAM-Izquierdo.

<b>RTAM-I</b>		
	<b>Cambio post-3 meses</b>	<b>Cambio post-1 año</b>
Dígitos directos	-0,22 [-1,04 – 0,60]	0,00 [-0,78 – 1,42]
Dígitos inversos	-0,66 [-1,67 – 0,34]	-0,33 [-1,47 – 0,80]
Test de Corsi directos	0,12 [-1,02 – 1,27]	-0,12 [-1,19 – 0,94]
Test de Corsi inversos	0,00 [-0,98 – 0,98]	0,00 [-0,73 – 0,73]
TMT-A	2,66 [-4,06 – 9,39]	-3,55 [-11,63 – 4,52]
TMT-B	-1,88 [-29,28 – 25,5]	-5,88 [-39,89 – 28,12]
SDMT	0,77 [-5,22 – 6,78]	0,66 [-5,49 – 6,82]
BNT	-2,88 [-8,01 – 2,23]	-1,33 [-6,59 – 3,92]
TT	<b>0,88 [0,00 – 1,77]*</b>	0,72 [-0,64 – 2,08]
JLO	2,11 [-0,98 – 5,2]	1,22 [-1,48 – 3,93]
FCRO exactitud	-2,11 [-5,80 – 1,58]	-2,00 [-5,93 – 1,93]
FCRO tiempo	-20,48 [-69,58 – 28,6]	-11,6 [-66,53 – 43,33]
FCSRT libre inmediato	<b>-9,44 [-15,58 – -3,30]*</b>	<b>-7,00 [-13,37 – -0,62]*</b>
FCSRT total inmediato	<b>-11,88 [-19,13 – -4,64]*</b>	<b>-10,11 [-17,09 – -3,12]*</b>
FCSRT libre diferido	<b>-3,44 [-6,00 – -0,88]*</b>	<b>-3,55 [-6,11 – -0,99]*</b>
FCSRT total diferido	-3,88 [-6,96 – 0,81]	<b>-4,55 [-7,49 – -1,62]*</b>
FCRO inmediato	-1,16 [-5,33 – 3,00]	0,94 [-3,68 – 5,57]
FCRO diferido	0,05 [-4,42 – 4,53]	1,27 [-3,36 – 5,92]
FCRO reconocimiento	-2,37 [-5,07 – 0,32]	-0,73 [-3,54 – 2,06]
Fluencia verbal semántica	-1,55 [-4,51 – 1,40]	-1,22 [-4,23 – 1,79]
Fluencia verbal fonológica	-0,66 [-4,31 – 2,98]	0,33 [-3,92 – 4,59]
STROOP palabra	-5,44 [-14,79 – 3,9]	3,55 [-7,83 – 14,95]
STROOP color	-0,33 [-5,93 – 5,26]	5,66 [-2,95 – 14,28]
STROOP interferencia	2,44 [-5,68 – 10,57]	1,00 [-7,36 – 9,36]
Torre DL-Dx correctos	0,77 [-1,42 – 2,98]	0,11 [-1,94 – 2,16]
Torre DL-Dx movimientos totales	-4,55 [-19,9 – 10,79]	1,77 [-13,41 – 16,97]
Torre DL-Dx latencia	-13,77 [-47,3 – 20,08]	-1,77 [-28,37 – 24,81]
Torre DL-Dx ejecución	-75,88 [-172,81 – 21,04]	-34,44 [-124,67 – 55,78]
Torre DL-Dx resolución	-99,33 [-203,96 – 5,30]	-35,66 [-138,46 – 67,13]
VOSP Decisión de objeto	0,37 [-1,04 – 1,79]	0,37 [-1,00 – 1,75]
VOSP Siluetas progresivas	-1,00 [-2,89 – 0,89]	<b>-2,5 [-4,89 – -0,10]*</b>
VOSP Discriminación de posición	-0,22 [-0,63 – 0,19]	0,11 [-0,42 – 0,64]
VOSP localización del numero	-1,00 [-2,46 – 0,46]	-0,22 [-1,76 – 1,32]
Ansiedad	-1,55 [-7,5 – 4,38]	-2,77 [-8,01 – 2,46]
Depresión	-0,77 [-5,75 – 4,19]	-1,22 [-5,63 – 3,18]
CdV	-3,00 [-9,29 – 3,29]	-3,33 [-10,02 – 3,36]

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

**Tabla 12.** Diferencias medias longitudinales (T1 vs T0 y T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo RTAM-Derecho.

<b>RTAM-D</b>		
	<b>Cambio post-3 meses</b>	<b>Cambio post-1 año</b>
Dígitos directos	-0,53 [-1,11 – 0,03]	0,00 [-0,70 – 0,70]
Dígitos inversos	-0,30 [-0,95 – 0,34]	0,15 [-0,46 – 0,77]
Test de Corsi directos	0,56 [-0,33 – 1,45]	0,47 [-0,21 – 1,15]
Test de Corsi inversos	0,31 [-0,48 – 1,10]	0,32 [-0,52 – 1,17]
TMT-A	2,69 [-6,27 – 11,66]	0,69 [-6,08 – 7,46]
TMT-B	-14,53 [-41,24 – 12,17]	-17,92 [-57,70 – 21,85]
SDMT	3,00 [-1,58 – 7,59]	3,74 [-1,46 – 8,96]
BNT	0,00 [-1,66 – 1,66]	0,61 [-2,04 – 3,27]
TT	0,96 [-0,24 – 2,16]	1,11 [-0,29 – 2,53]
JLO	0,07 [-2,55 – 2,71]	-0,92 [-3,57 – 1,72]
FCRO exactitud	-1,23 [-3,72 – 1,26]	-0,61 [-3,42 – 2,23]
FCRO tiempo	-27,53 [-88,63 – 33,55]	-35,3 [-91,31 – 20,7]
FCSRT libre inmediato	-0,46 [-4,81 – 3,89]	1,46 [-2,55 – 5,47]
FCSRT total inmediato	-0,53 [-3,55 – 2,47]	1,15 [-1,80 – 4,11]
FCSRT libre diferido	-0,76 [-2,45 – 0,91]	0,23 [-1,75 – 2,21]
FCSRT total diferido	-0,61 [-1,6 – 0,37]	0,15 [-0,98 – 1,29]
FCRO inmediato	-0,84 [-3,94 – 2,25]	0,38 [-2,03 – 2,80]
FCRO diferido	-1,15 [-4,12 – 1,82]	0,46 [-2,37 – 3,29]
FCRO reconocimiento	<b>-2,69 [-5,24 – -0,13]*</b>	<b>-1,99 [-3,69 – -0,30]*</b>
Fluencia verbal semántica	-1,00 [-4,07 – 2,07]	-0,53 [-4,04 – 2,96]
Fluencia verbal fonológica	-0,84 [-4,81 – 3,12]	0,15 [-3,34 – 3,64]
STROOP palabra	-1,61 [-12,7 – 9,47]	-2,76 [-14,97 – 9,43]
STROOP color	-2,46 [-9,09 – 4,17]	-1,30 [-7,49 – 4,87]
STROOP interferencia	0,92 [-3,97 – 5,81]	5,23 [-0,96 – 11,42]
Torre DL-Dx correctos	-0,04 [-1,15 – 1,06]	0,23 [-1,29 – 1,75]
Torre DL-Dx movimientos totales	2,50 [-7,92 – 12,94]	-1,38 [-14,07 – 11,30]
Torre DL-Dx latencia	-14,9 [-40,51 – 10,69]	-18,53 [-47,20 – 10,12]
Torre DL-Dx ejecución	17,66 [-47,99 – 83,32]	-14,69 [-96,11 – 66,72]
Torre DL-Dx resolución	8,49 [-74,68 – 91,66]	-23,23 [-115,05 – 68,59]
VOSP Decisión de objeto	0,85 [-0,27 – 1,99]	0,90 [-0,27 – 2,07]
VOSP Siluetas progresivas	-1,95 [-4,00 – 0,10]	<b>-3,20 [-5,26 – -1,14]*</b>
VOSP Discriminación de posición	0,18 [-0,25 – 0,62]	0,02 [-0,44 – 0,48]
VOSP localización del número	-0,12 [-1,13 – 0,88]	0,05 [-0,82 – 0,93]
Ansiedad	-2,15 [-6,46 – 2,15]	-4,23 [-8,84 – 0,38]
Depresión	-2,00 [-5,69 – 1,69]	-3,69 [-7,99 – 0,60]
CdV	-5,61 [-9,59 – -1,63]	<b>-6,30 [-10,90 – -1,70]*</b>

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

### 1.3. Grupo quirúrgico AHS

#### Caracterización sociodemográfica y clínica del grupo quirúrgico AHS

Los datos descriptivos del grupo intervenido de AHS, según la lateralización de la epilepsia, se presentan en la **Tabla 13**. El grupo AHS-izquierdo se caracteriza según las variables sociodemográficas en una edad basal de  $44 \pm 4,51$  años, una escolaridad media correspondiente a nivel de estudios medios y la proporción de mujeres y hombres fue del 50% para cada uno de ellos. El grupo AHS-derecho, mostró similares características, con una edad basal de  $42,88 \pm 3,02$  años, una escolaridad media correspondiente a estudios medios y una proporción del 62,5% de mujeres en el grupo.

En cuanto a las características clínicas basales o postquirúrgicas, pueden considerarse similares generalmente a los otros grupos. La frecuencia de lesión subyacente en este grupo fue alta, mostrando EH en más del 75% de los pacientes que fueron sometidos a una AHS. De nuevo, al tratarse de un grupo de pacientes operados, la clasificación de frecuencia de crisis tras AHS a corto y largo plazo, puede consultarse en la **Tabla 13**.

**Tabla 13.** Datos descriptivos de las principales variables sociodemográficas y clínicas del grupo AHS, según lateralización de la ELT.

Variables/Lateralización ELT		AHS-I (n=12)	AHS-D (n=8)
Socio-demográficas	Edad Basal	44 (4,51)	42,88 (3,02)
	Escolaridad	11,75 (0,95)	10,88 (1,18)
	Sexo % mujeres	50	62,5
Clínicas Basales (T0)	FAES (n)	2,50 (0,19)	2,63 (0,32)
	Cociente Intelectual	95,67 (5,62)	91,88 (5,62)
	Edad inicio de epilepsia	14 (4,21)	18,75 (5,01)
	Años duración de epilepsia	31,08 (4,77)	25,25 (6,14)
	Dominancia manual (% derecha)	91,7	87,5
	Hallazgos RM (% EH)	83,3	75
Clínicas postquirúrgicas T1	Edad T1	45,08 (4,53)	44 (3,03)
	FAES T1 (n)	2,58 (0,19)	2,75 (0,25)
	Engel T1 (% Engel I)	91,7	62,5
Clínicas postquirúrgicas T2	Edad T2	46,08 (4,45)	44,50 (3,16)
	FAES T2 (n)	2,50 (0,19)	2,50 (0,26)
	Engel T2 (% Engel I)	75	75

FAES: fármacos antiepilépticos; EH: esclerosis hipocámpica; T0: prequirúrgico; T1: postquirúrgico 3 meses; T2: postquirúrgico 1 año.

Los análisis descriptivos (rendimiento medio y desviaciones típicas) para todas las variables cognitivas y psicosociales del grupo quirúrgico AHS, en función de la lateralización de la ELT, y el perfil cognitivo promedio del grupo AHS global puede verse en el **Anexo 7**.

## Perfiles cognitivos promedio del grupo AHS

Los perfiles cognitivos promedio para el grupo ELT-I Y ELT-D sometidos a cirugía AHS, se muestran a continuación (**Figuras 15 y 16**).

En el grupo AHS-I (ver **Figura 15**), el rendimiento basal promedio (T0) refleja varios dominios con PE<6, o puntuaciones en rango patológico, en denominación (PE 5), memoria verbal inmediata y diferida (PE 4-5) y reconocimiento de la FCRO (PE 4). En rango límite (PE 6) se encuentran ambas fluencias verbales (semántica y fonológica). La evaluación postquirúrgica a corto plazo manifiesta en rango promedio que las variables de denominación y memoria verbal bajan a PE 3. El reconocimiento de la FCMT en promedio es de PE 5, y las fluencias siguen dos patrones diferentes, la semántica manifiesta decremento a PE 5 (deficitario) y la fonológica incrementa a rango normal-bajo (PE 7). A largo plazo, el perfil promedio del grupo AHS-I, muestra mismos rendimientos en denominación y memoria verbales. En esta ocasión, el reconocimiento de la FCRO se normaliza (PE 9) y ambas fluencias se encuentran en rango normal (PE 7-8).

El perfil promedio del grupo AHS-D (ver **Figura 16**), mostró en T0, puntuaciones escalares por debajo de la normalidad en memoria visual inmediata (PE 5), diferida (PE 6) y reconocimiento de la FCRO (PE 5). En rango limítrofe se encontraban la fluencia fonológica y las variables del *Test* de Stroop (palabra y color). Las demás funciones se encontraban en rango medio. Los hallazgos más representativos del seguimiento postquirúrgico en T1, fueron el rendimiento en el *Test* de Corsi inverso (PE 4), en el SDMT, y la Torre de Londres (PE 5-6). En promedio el rendimiento de la memoria visual, previamente deficitaria, fue superior (PE 7-8). De manera consistente, las puntuaciones promedio para el grupo AHS-D a corto plazo en memoria verbal superaron las 2 DE en comparación con el rendimiento basal. Por último, el seguimiento postquirúrgico al año mostró globalmente normalidad estadística, a excepción de las puntuaciones en el *Test* de Corsi (PE 5), reconocimiento de la FCRO (PE 5).

- Grupo AHS: ELT-Izquierda (AHS-I)

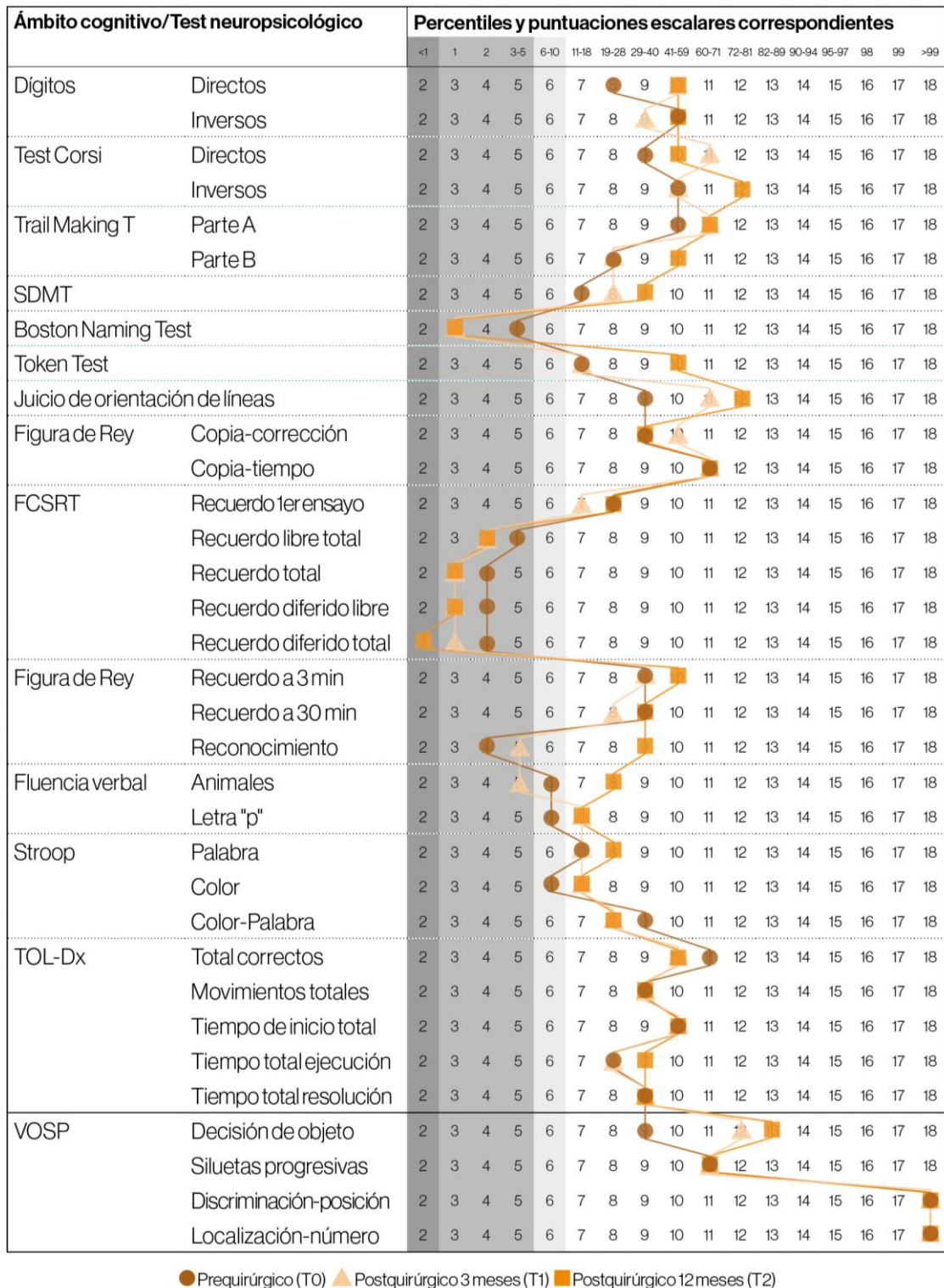


Figura 15. Perfil cognitivo promedio del grupo AHS con lateralización izquierda. Rendimiento de evaluaciones prequirúrgica, a los tres meses y al año de la intervención.

- Grupo AHS: ELT-Derecha (AHS-D)

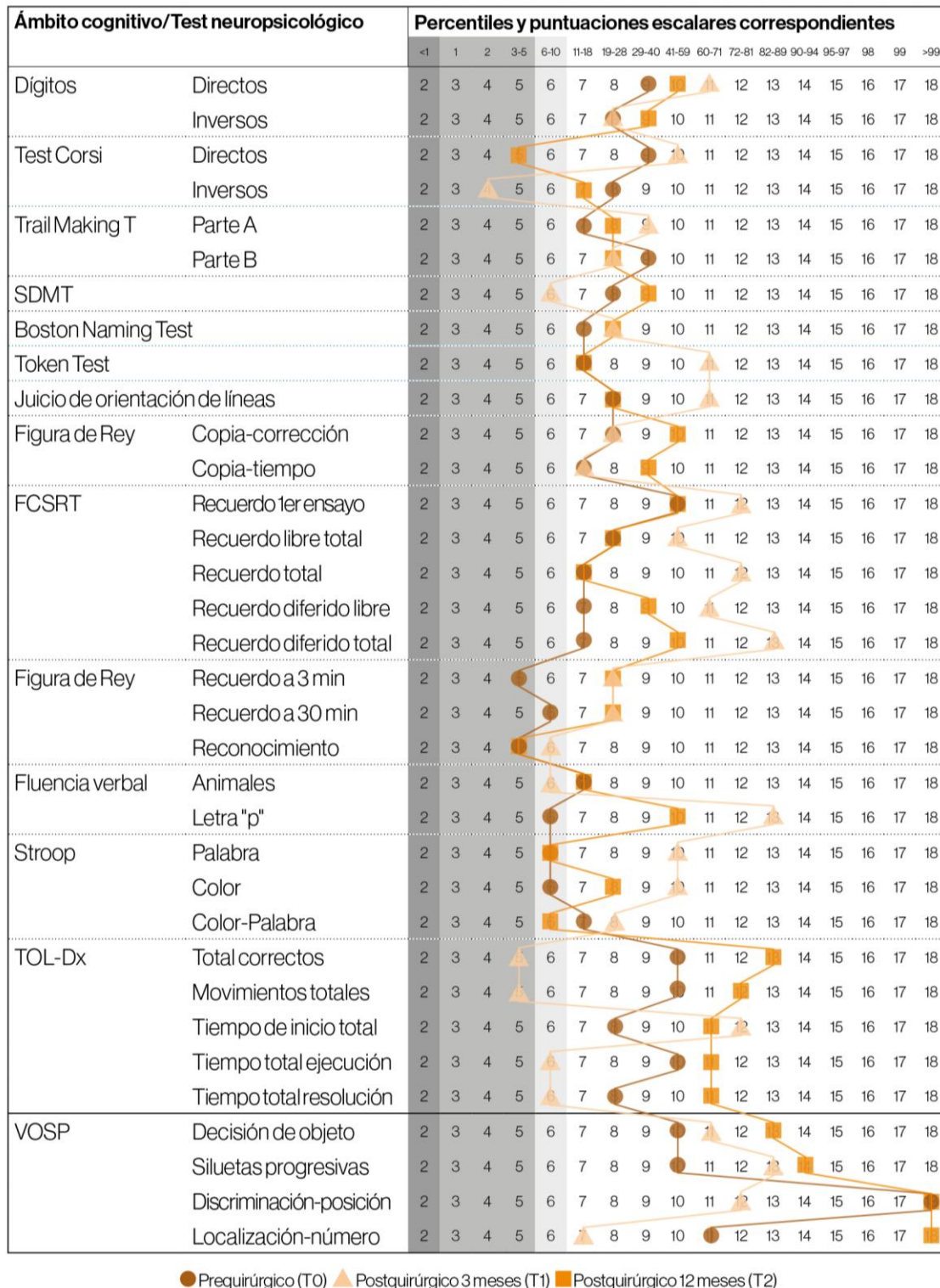


Figura 16. Perfil cognitivo promedio del grupo AHS con lateralización derecha. Rendimiento de evaluaciones prequirúrgica, a los tres meses y al año de la intervención.

### Cambio longitudinal intragrupo AHS

En las **Tablas 14 y 15**, se pueden ver las diferencias medias del rendimiento cognitivo y psicosocial en función la lateralización de la ELT. En este grupo, las puntuaciones medias de cambio, de nuevo, serán dos, correspondientes a la diferencia entre T1-T0 (primera columna) y T2-T0 (segunda columna). Se añaden los intervalos de confianza, así como las diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ).

La **Tabla 14**, resume lo cambios medios del grupo intervenido de AHS-I. En la primera columna (cambios a corto plazo), pueden verse las diferencias significativas asociadas a un rendimiento superior en *Test de Corsi inverso* (cambio medio de 0,97 [0 – 1,94]) y *VOSP Decisión de objeto* (2,09 [0,39 – 3,78]). El cambio significativo en cuanto a menor rendimiento se observa en el *FCSRT diferido* (-2,33 [-4,54 – -0,11] palabras menos tras la cirugía). El resto de variables cognitivas no mostraron diferencias significativas a corto plazo postquirúrgico. Las variables psicosociales no fueron significativas, a pesar de mostrar todas ellas un descenso en sus puntuaciones, indicando mejores resultados en la sintomatología ansiosa y depresiva, así como calidad de vida percibida. Los cambios medios al año se muestran en la segunda columna de la **Tabla 14**, en la que se hallaron diferencias significativas, con tendencia a rendimiento superiores en las variables de dígitos directos (0,75 [0,07 – 1,42]), *Test de Corsi inversos* (0,73 [0,08 – 1,38]), *JLO* (2,41 [0,07 – 4,76]) y *VOSP Decisión de objeto* (2,14 [0,56 – 3,71]). Las demás variables cognitivas y psicosociales no mostraron cambios significativos al año de la AHS izquierda.

Los datos de cambio medio tras AHS-D a corto plazo (T1-T0), se describen en la **Tabla 15**. Como cambios significativos ( $p \leq 0,05$ ), se muestran tendencias de mejores rendimientos en diversas pruebas que evalúan denominación, memoria verbal diferida, memoria visual inmediata, y velocidad de procesamiento/función ejecutiva. En cuanto a las variables de estado de ánimo y calidad de vida, se encontró que, a corto plazo, el cambio medio fue de -6,25 [-10,96 – -1,53] puntos. A largo plazo (segunda columna de la **Tabla 15**), se presentan los cambios medios tras AHS-D al año, encontrando diferencias estadísticamente significativas en pruebas de memoria verbal diferida (cambio medio 2,5 [0,0 – 5,03] palabras memorizadas), en memoria visual inmediata (4,81 [1,72 – 7,89] elementos memorizados), en reconocimiento de figuras en posición no prototípica del *VOSP* (-3,07 [-,12 – -0,01] ítems). El resto de variables cognitivas se mantuvieron sin cambios significativos. Por último, en este grupo AHS-D a largo plazo, se mostró que la calidad de vida percibida bajó de media -8,77 [-14,97 – -2,58] puntos, lo cual indica mejor percepción de esta dimensión a largo plazo.

**Tabla 14.** Diferencias medias longitudinales (T1 vs T0 y T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo AHS-Izquierdo.

	AHS-I	
	Cambio post-3 meses	Cambio post-1 año
Dígitos directos	0,41 [-0,29 – 1,13]	<b>0,75 [0,07 – 1,42]*</b>
Dígitos inversos	-0,08 [-0,95 – 0,79]	0,16 [-0,81 – 1,15]
Test de Corsi directos	<b>0,97 [0 – 1,94]*</b>	0,61 [-0,31 – 1,53]
Test de Corsi inversos	-0,03 [-0,87 – 0,79]	<b>0,73 [0,08 – 1,38]*</b>
TMT-A	-2,33 [-8,15 – 3,49]	-6,50 [-13,49 – 0,49]
TMT-B	7,08 [-1,63 – 30,8]	-13,5 [-42,95 – 15,95]
SDMT	4,5 [-0,69 – 9,69]	5,08 [-0,24 – 10,41]
BNT	-2,66 [-7,1 – 1,77]	-1,90 [-6,47 – 2,63]
TT	0,41 [-0,35 – 1,18]	1,62 [0,44 – 2,80]
JLO	2,25 [-0,43 – 4,93]	<b>2,41 [0,07 – 4,76]*</b>
FCRO exactitud	0,83 [-2,36 – 4,03]	-0,20 [-3,61 – 3,19]
FCRO tiempo	-3,00 [-45,51 – 39,51]	-13,00 [-60,47 – 34,57]
FCSRT libre inmediato	-3,83 [-9,14 – 1,48]	-2,16 [-7,68 – 3,35]
FCSRT total inmediato	-5,33 [-1,6 – 0,94]	-4,16 [-10,21 – 1,88]
FCSRT libre diferido	<b>-2,33 [-4,54 – -0,11]*</b>	-1,50 [-3,72 – 0,72]
FCSRT total diferido	-2,08 [-4,74 – 0,58]	-1,33 [-3,87 – 1,20]
FCRO inmediato	0,37 [-3,23 – 3,98]	2,50 [-1,50 – 6,50]
FCRO diferido	0,79 [-3,08 – 4,66]	2,45 [-1,56 – 6,48]
FCRO reconocimiento	-0,22 [-2,65 – 2,19]	2,39 [-0,08 – 4,87]
Fluencia verbal semántica	-1,08 [-3,64 – 1,48]	1,33 [-1,27 – 3,94]
Fluencia verbal fonológica	3,00 [-0,16 – 6,16]	0,58 [-3,10 – 4,27]
STROOP palabra	-0,16 [-8,26 – 7,92]	5,08 [-4,78 – 14,95]
STROOP color	-0,50 [-5,34 – 4,34]	1,25 [-6,21 – 8,71]
STROOP interferencia	-1,75 [-8,78 – 5,28]	-1,83 [-9,07 – 5,41]
Torre DL-Dx correctos	0,35 [-1,6 – 2,32]	0,58 [-1,19 – 2,36]
Torre DL-Dx movimientos totales	-4,79 [-18,47 – 8,88]	-4,75 [-17,90 – 8,40]
Torre DL-Dx latencia	9,08 [-21,12 – 39,29]	3,50 [-19,53 – 26,53]
Torre DL-Dx ejecución	-36,68 [-122,9 – 49,54]	-25,66 [-103,80 – 52,49]
Torre DL-Dx resolución	-27,22 [-120,35 – 65,9]	-22,16 [-111,19 – 66,86]
VOSP Decisión de objeto	<b>2,09 [0,39 – 3,78]*</b>	<b>2,14 [0,56 – 3,71]*</b>
VOSP Siluetas progresivas	-0,58 [-3,03 – 1,85]	-0,88 [-3,57 – 1,81]
VOSP Discriminación de posición	-0,35 [-0,87 – 0,15]	-0,25 [-0,85 – 0,35]
VOSP localización del numero	-0,48 [-2,22 – 1,24]	-0,15 [-1,98 – 1,66]
Ansiedad	-2,58 [-7,73 – 2,56]	-4,16 [-8,70 – 0,37]
Depresión	-1,08 [-5,39 – 3,22]	-2,00 [-5,82 – 3,18]
CdV	-2,5 [-7,95 – 2,95]	-1,08 [-6,88 – 4,71]

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.



**Tabla 15.** Diferencias medias longitudinales (T1 vs T0 y T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo AHS-Derecho.

	AHS-D	
	Cambio post-3 meses	Cambio post-1 año
Dígitos directos	0,18 [-0,58 – 0,94]	0,25 [-0,65 – 1,15]
Dígitos inversos	-0,16 [-1,03 – 0,7]	0,50 [-0,28 – 1,28]
Test de Corsi directos	0,33 [-0,8 – 1,47]	-0,33 [-1,23 – 0,56]
Test de Corsi inversos	-0,46 [-1,46 – 0,54]	-0,31 [-1,42 – 0,79]
TMT-A	-9,70 [-21,79 – 2,38]	-1,87 [-10,51 – 6,76]
TMT-B	16,68 [-19,49 – 52,87]	36,25 [-14,45 – 86,95]
SDMT	2,64 [-3,39 – 8,69]	-0,96 [-7,80 – 5,88]
BNT	<b>3,29 [1,03 – 5,56]*</b>	2,00 [-1,39 – 5,39]
TT	0,81 [-0,8 – 2,43]	0,87 [-0,92 – 2,67]
JLO	3,30 [-0,15 – 3,75]	-0,57 [-4,14 – 2,99]
FCRO exactitud	-0,43 [-3,79 – 2,92]	-0,50 [-4,12 – 3,12]
FCRO tiempo	20,11 [-61,75 – 101,99]	6,50 [-64,89 – 77,89]
FCSRT libre inmediato	5,59 [-0,23 – 11,42]	3,12 [-1,99 – 8,24]
FCSRT total inmediato	2,95 [-1,11 – 7,01]	3,37 [-0,40 – 7,15]
FCSRT libre diferido	<b>2,25 [0,0 – 4,51]*</b>	<b>2,50 [0,03 – 5,03]*</b>
FCSRT total diferido	0,70 [-0,63 – 2,04]	0,87 [-0,58 – 2,33]
FCRO inmediato	<b>4,24 [0,06 – 8,43]*</b>	<b>4,81 [1,72 – 7,89]*</b>
FCRO diferido	3,09 [-0,92 – 7,10]	3,31 [-0,29 – 6,92]
FCRO reconocimiento	<b>-0,20 [-4,24 – 3,83]*</b>	-0,44 [-2,96 – 2,07]
Fluencia verbal semántica	2,05 [-2,07 – 6,18]	3,00 [-1,46 – 7,46]
Fluencia verbal fonológica	<b>4,17 [-1,14 – 9,5]*</b>	1,75 [-2,70 – 6,20]
STROOP palabra	7,91 [-7,02 – 22,84]	9,50 [-6,05 – 25,05]
STROOP color	4,73 [-4,23 – 13,70]	6,25 [-1,63 – 14,13]
STROOP interferencia	<b>8,15 [1,51 – 14,78]*</b>	6,37 [-1,52 – 14,27]
Torre DL-Dx correctos	<b>-1,72 [-3,28 – -0,16]*</b>	1,31 [-0,85 – 3,48]
Torre DL-Dx movimientos totales	<b>16,88 [2,23 – 31,54]*</b>	-0,86 [-19,06 – 17,34]
Torre DL-Dx latencia	<b>-42,5 [-78,17 – -6,84]*</b>	-22,73 [-63,58 – 18,11]
Torre DL-Dx ejecución	15,84 [-76,49 – 108,19]	-34,48 [-151,35 – 82,37]
Torre DL-Dx resolución	-23,71 [-140,11 – 92,68]	-55,83 [-187,41 – 75,75]
VOSP Decisión de objeto	-0,22 [-2,06 – 1,60]	0,49 [-1,25 – 2,24]
VOSP Siluetas progresivas	<b>-3,35 [-6,55 – -0,15]*</b>	<b>-3,07 [-6,12 – -0,01]*</b>
VOSP Discriminación de posición	-0,55 [-1,26 – 0,14]	0,00 [-0,66 – 0,66]
VOSP localización del numero	<b>-0,48 [-2,1 – 1,13]*</b>	0,00 [-1,24 – 1,24]
Ansiedad	-5,37 [-10,86 – 0,11]	-4,33 [-10,54 – 1,86]
Depresión	<b>-6,25 [-10,96 – -1,53]*</b>	-4,42 [-10,19 – 1,35]
CdV	-10,00 [-15,06 – -4,93]	<b>-8,77 [-14,97 – -2,58]*</b>

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

## 1.4. Grupo quirúrgico TC-RF

### Caracterización sociodemográfica y clínica del grupo TC-RF

En la **Tabla 16**, se presentan las principales características del grupo quirúrgico sometido a TC-RF, según la lateralización de la epilepsia y su consiguiente, cirugía. El grupo TC-RF-I mostró una edad basal de  $36,50 \pm 2,20$  años, mientras que el derecho era de  $28,50 \pm 3,96$  años. La escolaridad, como en todos los grupos anteriores fue equivalente a estudios medios y la representación de las mujeres se situó en el 50% en el caso del grupo TC-RF-D y del 66,7% en el izquierdo.

Las características clínicas se recogen en la misma tabla. Cabe destacar la representación de lesión en resonancia magnética, que en el caso del grupo de lateralización izquierda es del 0% y en el derecho del 16,7%. La clasificación de frecuencia de crisis tras dicho procedimiento mínimamente invasivo fue tanto a corto como largo plazo del 33% en ambos grupos (TC-RF-I y TC-RF-D).

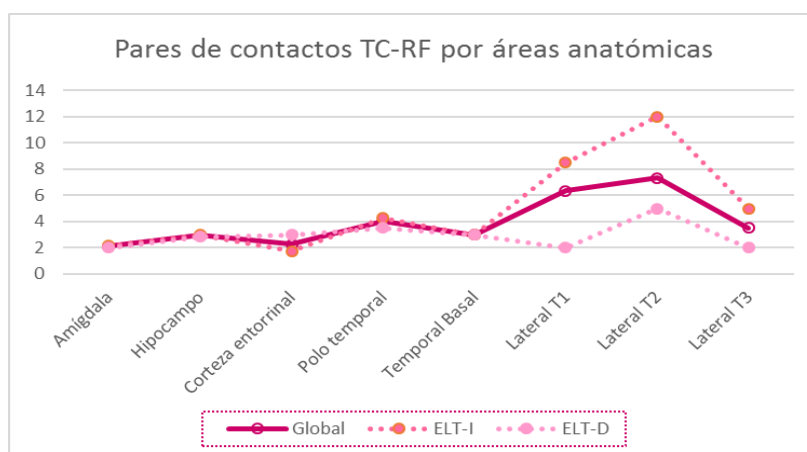
**Tabla 16.** Datos descriptivos de las principales variables sociodemográficas y clínicas del grupo TC-RF, según lateralización de la ELT.

Variables/Lateralización ELT		TC-RF-I (n=10)	TC-RF-D (n=8)
Socio-demográficas	Edad Basal	36,50 (2,20)	28,50 (3,96)
	Escolaridad	11,6 (1,25)	13,25 (1,25)
	Sexo % mujeres	66,7	50
Clínicas Basales (T0)	FAES (n)	2,80 (0,24)	2,75 (0,25)
	Cociente Intelectual	102,8 (7,22)	109,25 (11,51)
	Edad inicio de epilepsia	19 (4,32)	19 (3,02)
	Años duración de epilepsia	19,50 (4,16)	11,50 (2,10)
	Dominancia manual (% derecha)	91,7	83,3
	Hallazgos RM (% EH)	0	16,7
Clínicas postquirúrgicas T1	Edad T1	38,50 (2,28)	30,50 (3,96)
	FAES T1 (n)	2,90 (0,18)	2,57 (1,19)
	Engel T1 (% Engel I)	33,3	33,3
Clínicas postquirúrgicas T2	Edad T2	39,10 (2,26)	31,75 (4,17)
	FAES T2 (n)	3 (0,21)	3 (0,0)
	Engel T2 (% Engel I)	33,3	33,3

TC-RF-I: termocoagulación por radiofrecuencia izquierdo; TC-RF-D: termocoagulación por radiofrecuencia derecho; FAES: fármacos antiepilépticos; EH: esclerosis hipocámpica; T1: postquirúrgico 3 meses; T2: postquirúrgico 1 año.

Como en los casos de los grupos quirúrgicos anteriores, para ver los análisis descriptivos (puntuaciones medias y desviaciones estándar) de todas las variables cognitivas y psicosociales, así como el perfil cognitivo promedio del grupo sometido a TC-RF global (T0, T1 y T2), consultar el **Anexo 8**.

A continuación, se muestra la **Figura 17**, que representa el promedio de electrodos termocoagulados por áreas anatómicas, en la muestra global y según la lateralización de la ELT, y las principales áreas anatómicas involucradas. La media de pares de contactos termocoagulados totales fue de  $11 \pm 6,79$  ( $11,25 \pm 7,77$  en ELT-I y  $12,76 \pm 4,76$  en ELT-D). Las áreas más frecuentemente termocoaguladas en orden decreciente serían: hipocampo (88%), polo temporal (61%), amígdala (56%), área temporal basal (44%), corteza entorrinal (33%), cortezas laterales T2 y T3 (17%), y, por último, la corteza lateral T1 (11%).



**Figura 17.** Representación de pares de contactos termocoagulados según áreas anatómicas de la muestra global sometida a TC-RF, y dividida según lateralización de la ELT.

### Perfiles cognitivos promedio del grupo TC-RF

En las **Figuras 18 y 19**, se muestran los perfiles diferenciados del grupo TC-RF, según su lateralización. En ellas se representa el rendimiento promedio (medianas de puntuaciones escalares) según la patocronía de cada grupo TC-RF-I y TC-RF-D en T0, T1 y T2.

En la **Figura 18**, se muestran los perfiles del grupo izquierdo sometido a TC-RF. El perfil promedio basal muestra globalmente preservación cognitiva, encontrándose la mayoría de puntuaciones entre PE 8-10, sin mostrar disociaciones o patrones deficitarios de rendimiento. En la evaluación a corto plazo (T1), se aprecian escasas variables con rendimiento que caen en rango límite (denominación verbal con PE 6) y el reconocimiento de la FCMT con una PE 5. El resto de variables se encuentran en rango normal de rendimiento. Los resultados promedio a largo plazo (T2), muestran de nuevo un patrón de normalidad estadística general.

En la **Figura 19**, se muestra el perfil contralateral (grupo TC-RF-Derecho), en el que se observa que el rendimiento basal generalmente está preservado  $PE > 6$ , en todas las variables, a excepción de la prueba de lectura del *Test de Stroop* ( $PE = 6$ ). En el seguimiento a corto plazo, generalmente se da una superposición o incremento del rendimiento promedio del grupo en la mayoría de las variables cognitivas NEURONORMA. De una manera similar, el perfil a largo plazo, se superpone al obtenido a corto plazo, y en ocasiones presenta rendimiento superior al mismo (p.e. memoria verbal, memoria visual o función ejecutiva).

- Grupo TC-RF: ELT-Izquierda (TC-RF-I)

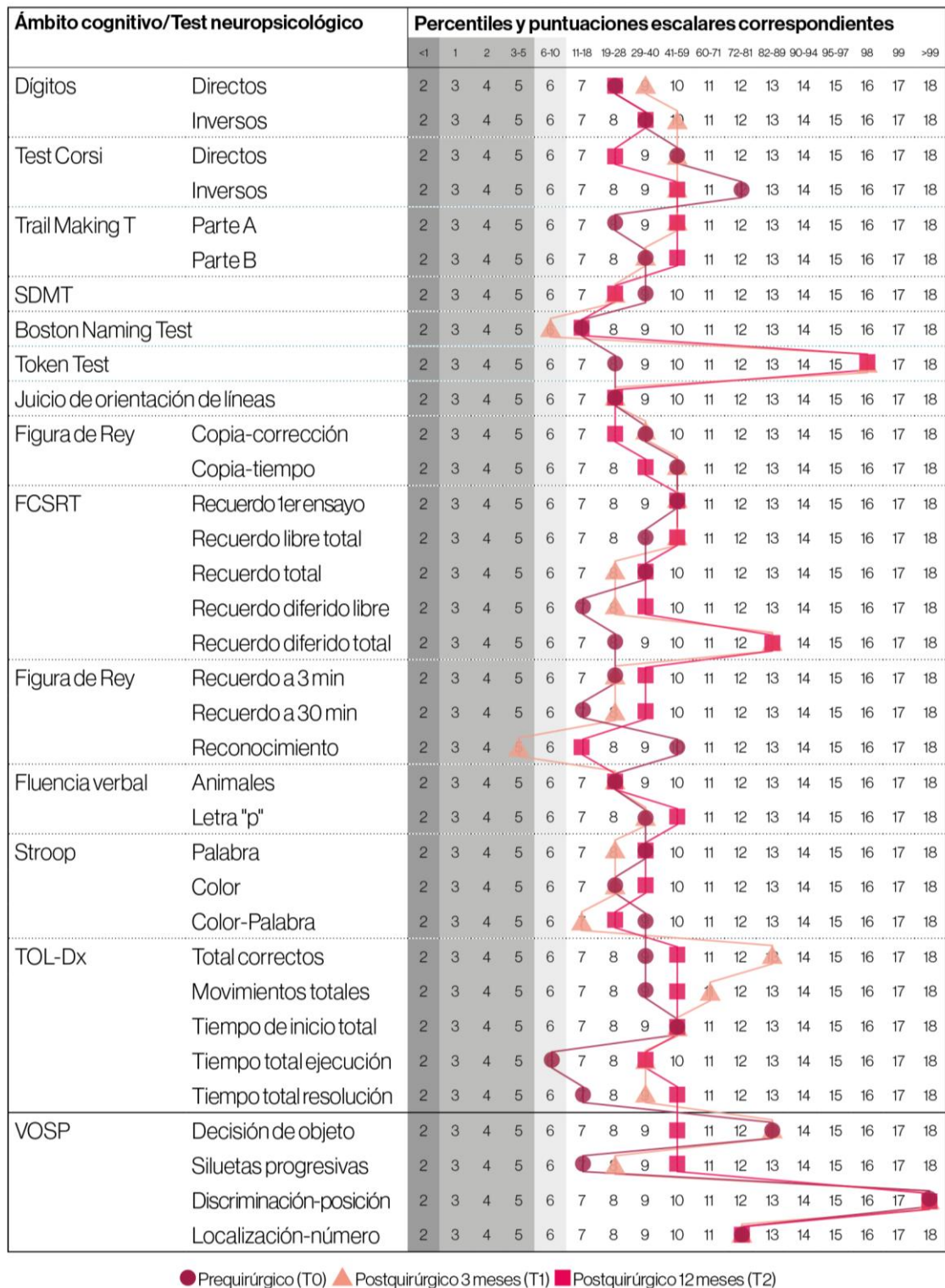


Figura 18. Perfil cognitivo promedio del grupo TC-RF con lateralización izquierda. Rendimiento de evaluaciones prequirúrgica, a los tres meses y al año de la intervención.

- Grupo TC-RF: ELT-Derecha (TC-RF-D)

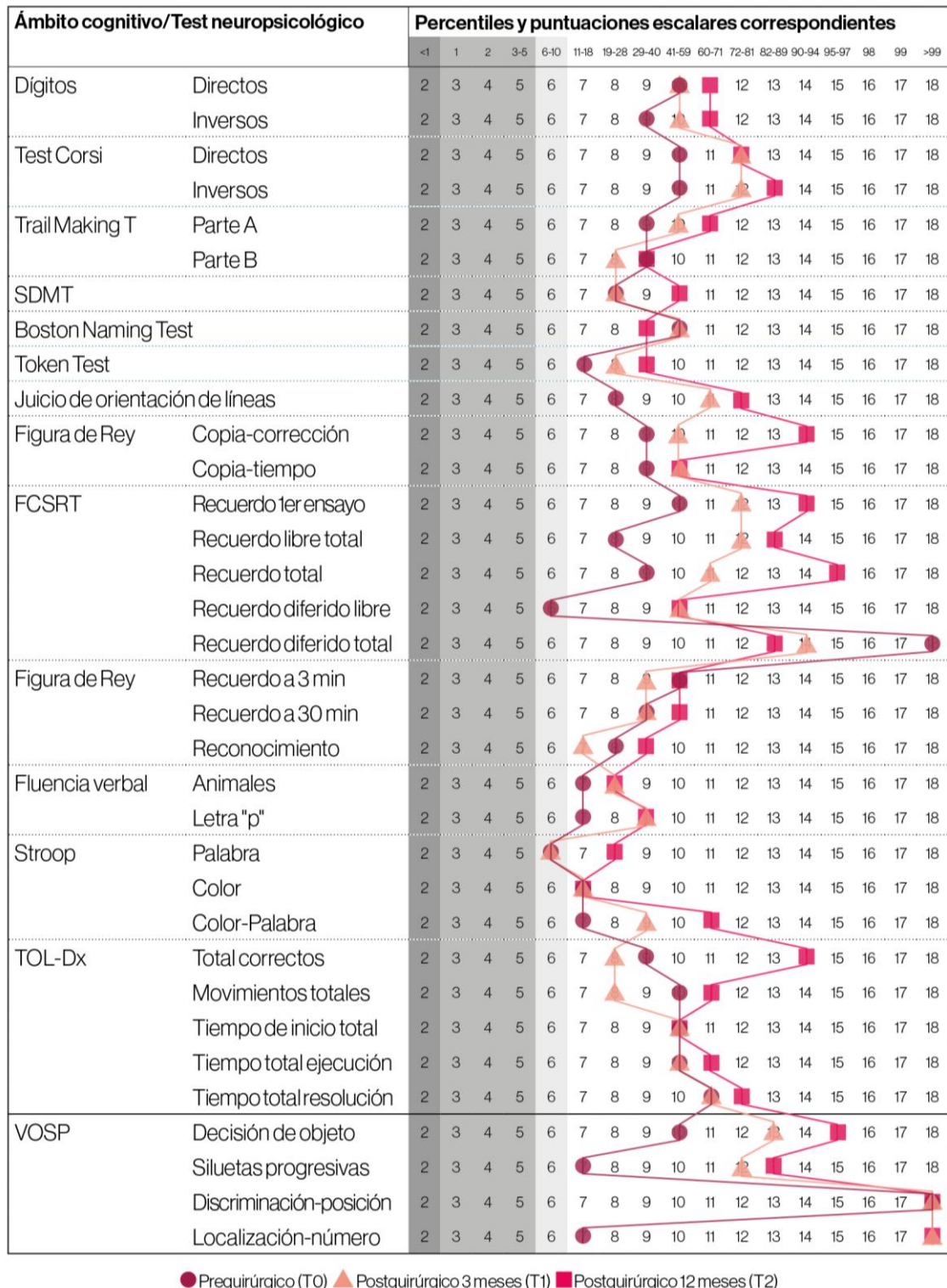


Figura 19. Perfil cognitivo promedio del grupo TC-RF con lateralización derecha. Rendimiento de evaluaciones prequirúrgica, a los tres meses y al año de la intervención.

### Cambio longitudinal intragrupo TC-RF

En las siguientes tablas (ver **Tablas 17 y 18**), se presentan las diferencias medias del rendimiento cognitivo y psicosocial en función la lateralización de la ELT, correspondientes a la diferencia entre T1-T0 (primera columna) y T2-T0 (segunda columna). Se añaden los intervalos de confianza, así como las diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ).

Los cambios medios del grupo TC-RF-I se muestran en la **Tabla 17**, donde se puede observar las variables con una diferencia significativa entre T1-T0, como son el *Token Test* (cambio medio 0,91 [0,14 – 1,68]) y el reconocimiento de la FCMT (cambio medio -3,16 [-5,42 – -0,9]). No se encontraron diferencias significativas en las demás variables cognitivas ni psicosociales en este grupo a corto plazo. A largo plazo (T2-T0) en la segunda columna pueden consultarse los cambios medios en el grupo izquierdo sometido a termocogulación, no reflejando una diferencia significativa en ninguna variable cognitiva o psicosocial, lo cual indica similitud entre el rendimiento postquirúrgico al año y la valoración basal.

Los cambios medios del grupo TC-RF-D se muestran en la **Tabla 18**, a corto plazo (primera columna), se reflejan cambios no estadísticamente significativos para las variables estudiadas. A largo plazo (segunda columna), este patrón se repite, a excepción de un mejor rendimiento significativo en reconocimiento de objetos en posición no prototípica VOSP (cambio medio -3,52 [-7,0 – -0,03]). Todas las demás variables cognitivas, neuropsiquiátricas o calidad de vida mantienen cambios no significativos.

Tabla 17. Diferencias medias longitudinales (T1 vs T0 y T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo TC-RF-Izquierdo.

	TC-RF-I	
	Cambio post-3 meses	Cambio post-1 año
Dígitos directos	0,41 [-0,29 – 1,13]	0,17 [-0,54 – 0,90]
Dígitos inversos	0,25 [-0,62 – 1,12]	-0,04 [-1,08 – 1,00]
Test de Corsi directos	-0,33 [-1,27 – 0,6]	-0,38 [-1,31 – 0,54]
Test de Corsi inversos	0,08 [-0,72 – 0,88]	0,14 [-0,50 – 0,79]
TMT-A	-2,50 [-8,32 – 3,32]	-2,91 [-10,48 – 4,65]
TMT-B	-0,08 [-23,8 – 23,63]	-0,07 [-31,85 – 31,70]
SDMT	-0,25 [-5,44 – 4,94]	2,66 [-3,13 – 8,45]
BNT	-2,66 [-7,10 – 1,77]	-1,53 [-6,45 – 3,39]
TT	<b>0,91 [0,14 – 1,68]*</b>	0,8 [-0,47 – 2,08]
JLO	0,50 [-2,18 – 3,18]	1,81 [-0,72 – 4,35]
FCRO exactitud	-0,16 [3,30 – 3,03]	-0,14 [-3,78 – 3,49]
FCRO tiempo	-32,83 [-75,35 – 9,68]	-23,58 [-74,41 – 27,24]
FCSRT libre inmediato	1,08 [-4,23 – 6,39]	0,91 [-5 – 6,3]
FCSRT total inmediato	1,25 [-5,02 – 7,52]	0,27 [-6,21 – 6,76]
FCSRT libre diferido	1,16 [-1,04 – 3,38]	1,23 [-1,15 – 3,62]
FCSRT total diferido	0,50 [-2,16 – 3,16]	0,72 [-1,99 – 3,44]
FCRO inmediato	1,75 [-1,86 – 5,36]	2,75 [-1,55 – 7,06]
FCRO diferido	1,95 [-1,91 – 5,83]	2,18 [-2,12 – 6,51]
FCRO reconocimiento	<b>-3,16 [-5,42 – 0,9]*</b>	-2,04 [-4,52 – 0,43]
Fluencia verbal semántica	0,41 [-2,14 – 2,98]	1,14 [-1,68 – 3,96]
Fluencia verbal fonológica	0,00 [-3,16 – 3,16]	1,32 [-2,60 – 5,26]
STROOP palabra	0,41 [-7,67 – 8,51]	2,16 [-7,83 – 14,95]
STROOP color	1,25 [-3,59 – 6,09]	3,71 [-4,34 – 11,77]
STROOP interferencia	-2,91 [-9,95 – 4,12]	0,15 [-7,64 – 7,95]
Torre DL-Dx correctos	1,58 [-0,32 – 3,49]	1,03 [-0,85 – 2,92]
Torre DL-Dx movimientos totales	-5,75 [-19,04 – 7,54]	-3,62 [-17,59 – 10,35]
Torre DL-Dx latencia	7,83 [-21,49 – 37,15]	-2,16 [-26,65 – 22,32]
Torre DL-Dx ejecución	-62,83 [-146,77 – 21,11]	-61,98 [-145,44 – 21,48]
Torre DL-Dx resolución	-54,91 [-145,53 – 35,69]	-64,04 [-158,97 – 30,88]
VOSP Decisión de objeto	0,34 [-0,84 – 1,53]	-0,06 [-1,3 – 1,18]
VOSP Siluetas progresivas	-0,95 [-2,55 – 0,64]	-1,96 [-4,09 – 0,16]
VOSP Discriminación de posición	0,18 [-0,18 – 0,55]	0,18 [-0,31 – 0,67]
VOSP localización del numero	-0,01 [-1,31 – 1,28]	0,09 [-1,35 – 1,55]
Ansiedad	-1,50 [-6,64 – 3,64]	-2,39 [-7,28 – 2,48]
Depresión	-2,58 [-6,89 – 1,72]	-2,8 [-6,92 – 1,26]
CdV	1,33 [-4,12 – 6,78]	-2,62 [-8,82 – 3,57]

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.



**Tabla 18.** Diferencias medias longitudinales (T1 vs T0 y T2 vs T0), intervalos de confianza y significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el grupo TC-RF-Derecho.

	TC-RF-D	
	Cambio post-3 meses	Cambio post-1 año
Dígitos directos	0,16 [-0,67 – 1,00]	0,29 [-0,91 – 1,49]
Dígitos inversos	0,16 [-0,78 – 1,12]	-0,03 [-1,09 – 1,02]
Test de Corsi directos	0,16 [-1,08 – 1,41]	0,86 [-0,29 – 2,02]
Test de Corsi inversos	0,16 [-0,93 – 1,27]	0,30 [-1,10 – 1,72]
TMT-A	-5,83 [-19,03 – 7,37]	-1,77 [-13,55 – 10,00]
TMT-B	11,00 [-28,31 – 50,31]	3,35 [-65,21 – 71,92]
SDMT	0,50 [-6,05 – 7,05]	5,92 [-2,91 – 14,75]
BNT	0,66 [-1,78 – 3,12]	0,66 [-3,97 – 5,29]
TT	0,66 [-1,1 – 2,44]	1,15 [-1,26 – 3,58]
JLO	-0,16 [-3,93 – 3,6]	0,68 [-3,89 – 5,26]
FCRO exactitud	1,00 [-2,67 – 4,67]	1,28 [-3,59 – 6,15]
FCRO tiempo	-35,83 [-125,76 – 54,09]	-32,82 [-128,68 – 63,03]
FCSRT libre inmediato	4,33 [-2,07 – 10,73]	5,46 [-1,40 – 12,32]
FCSRT total inmediato	1,00 [-3,43 – 5,43]	1,70 [-3,38 – 6,79]
FCSRT libre diferido	2,83 [0,35 – 5,31]	2,36 [-1,01 – 5,73]
FCSRT total diferido	-0,16 [-1,62 – 1,29]	-0,36 [-2,36 – 1,59]
FCRO inmediato	-0,83 [-5,39 – 3,73]	0,18 [-4,03 – 4,40]
FCRO diferido	-0,91 [-5,29 – 3,46]	0,27 [-4,64 – 5,19]
FCRO reconocimiento	-2,00 [-5,68 – 1,68]	-0,10 [-2,92 – 2,72]
Fluencia verbal semántica	1,50 [-3,02 – 6,02]	2,29 [-3,67 – 8,25]
Fluencia verbal fonológica	2,66 [-3,17 – 8,51]	2,31 [-3,68 – 8,30]
STROOP palabra	4,83 [-11,49 – 21,16]	11,37 [-9,63 – 32,37]
STROOP color	-4,33 [-14,1 – 5,43]	1,75 [-8,99 – 12,51]
STROOP interferencia	1,33 [-5,87 – 8,53]	5,68 [-5,06 – 16,42]
Torre DL-Dx correctos	-0,50 [-2,09 – 1,09]	1,60 [-1,01 – 4,22]
Torre DL-Dx movimientos totales	7,16 [-7,75 – 22,09]	-0,87 [-22,80 – 21,06]
Torre DL-Dx latencia	-16,83 [-53,48 – 19,82]	-7,84 [-57,14 – 41,46]
Torre DL-Dx ejecución	1,66 [-92,21 – 95,54]	-4,36 [-145,15 – 136,43]
Torre DL-Dx resolución	-15,16 [-134,17 – 103,84]	-11,81 [-170,40 – 146,77]
VOSP Decisión de objeto	0,73 [-0,94 – 2,41]	0,99 [-1,04 – 3,02]
VOSP Siluetas progresivas	-2,80 [-5,77 – 0,16]	<b>-3,52 [-7 – -0,03]*</b>
VOSP Discriminación de posición	-0,15 [-0,8 – 0,49]	-0,10 [-0,89 – 0,68]
VOSP localización del numero	0,08 [-1,71 – 1,58]	0,94 [-0,51 – 2,39]
Ansiedad	-2,33 [-8,67 – 4]	-2,18 [-10,12 – 5,75]
Depresión	-0,83 [6,27 – 4,61]	-0,07 [-7,46 – 7,30]
CdV	0,50 [-5,35 – 6,35]	1,46 [-6,47 – 9,39]

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

## 2. Cambios cognitivos y psicosociales longitudinales entregrupos

En este apartado, se tratarán las principales diferencias entre los cambios medios observados en cada grupo de clasificación, esto es, grupos quirúrgicos (RTAM n=22, AHS n=20 y TC-RF n=18) frente al grupo control (n=12), en un primer análisis, o las diferencias en las tendencias de cambio medio entre los tres tipos de cirugías de epilepsia temporal estudiadas entre sí. Todos los datos seguirán el mismo esquema que en los resultados mostrados con anterioridad, para facilitar la comprensión de los mismos. Se presentarán los perfiles promedio del rendimiento cognitivo al año de los cuatro grupos de clasificación, según la lateralización de la epilepsia temporal (ELT-I, ver **Figura 20**, ELT-D, ver **Figura 28**). Tras cada uno de ellos, se mostrarán las tablas que resumen las diferencias entre grupos quirúrgicos y control en todas las variables cognitivas y psicosociales, así como las diferencias encontradas entre las cirugías resectivas entre sí (RTAM vs AHS) y también la comparación de diferencias de cambio entre la técnica mínimamente invasiva de TC-RF frente a las resectivas, RTAM y AHS, nuevamente, en función de la lateralización de la epilepsia.

Para ver los resultados de los cambios medios e intervalos de confianza entre grupos en ELT-I, ver **Tabla 19** y ELT-D, ver **Tabla 20**. Para finalizar este apartado de cambios observados entre grupos de estudio, se mostrarán gráficamente, las medias de rendimiento prequirúrgicas y postquirúrgicas al año, así como las diferencias medias e intervalos de confianza de todas aquellas variables significativas en cualquier comparación realizada entre los grupos quirúrgicos y control o quirúrgicos entre sí (ver **Figuras 21-26**).

En la **Figura 20**, se muestran los perfiles promedio en el seguimiento al año mediante puntuaciones escalares para cada variable NEURONORMA y cada grupo de clasificación quirúrgico o control con lateralización izquierda. De manera descriptiva, el perfil conjunto permite ver que las variables en las que se obtiene un rendimiento de límite (PE 6 o DE -1,3) a patológico (PE $\leq$ 5 o DE -1,7) clínicamente significativo, son aquellas que implican dominios de lenguaje (*Boston Naming Test* y fluencia semántica) y memoria verbal (FCSRT inmediata y diferida). Este patrón de alteración cognitiva se muestra de manera consistente en los grupos quirúrgicos resectivos (RTAM y AHS). Mayoritariamente los rendimientos promedio para el grupo control y el grupo sometido a TC-RF izquierda, se mantienen en rango normal (PE 8-10).

- Perfil cognitivo promedio al año de seguimiento (T2) en ELT-I

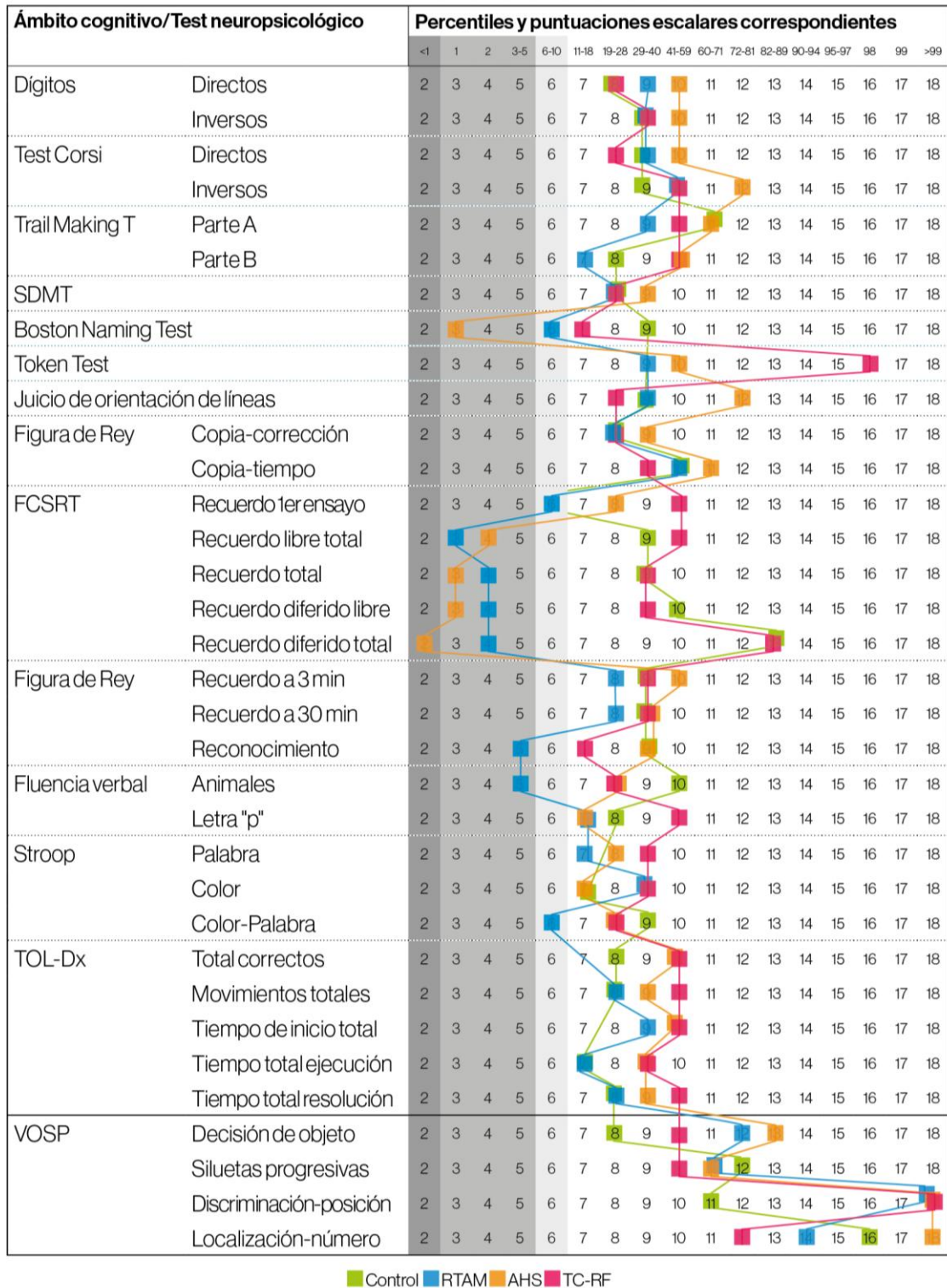
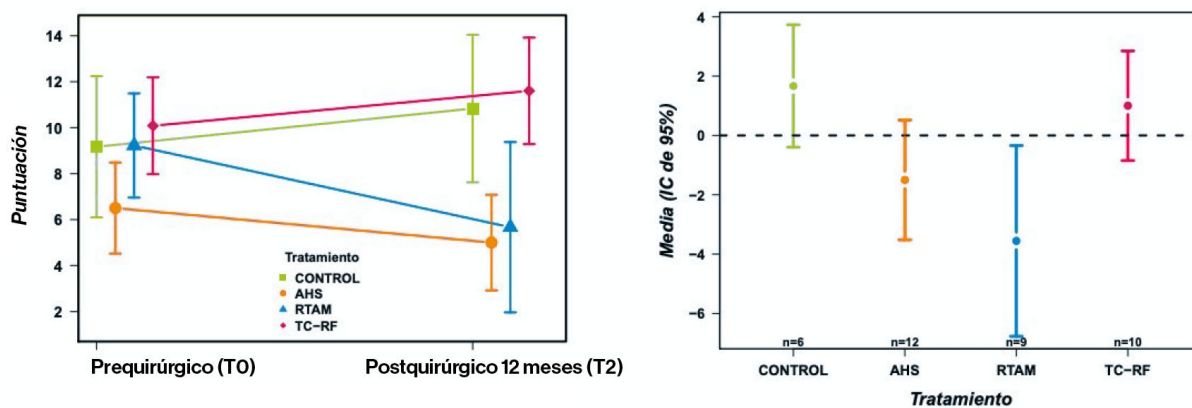


Figura 20. Perfil cognitivo promedio al año de los grupos de pacientes con ELT-Izquierda quirúrgicos (RTAM n=9, AHS n=12, TC-RF n=10) y control (n=6).

Las diferencias de cambios entregrupos de clasificación con lateralización izquierda, se muestran en la **Tabla 19**. En ella, las tres primeras columnas objetivan las diferencias de cada tipo de intervención frente al grupo control. Las columnas 4 a 6 muestran las comparaciones entre cirugías. Primeramente, entre cirugías resectivas (RTAM vs AHS), y, por último, la TC-RF como técnica mínimamente invasiva frente a las resectivas conocidas (RTAM y AHS). A continuación, se describen los principales resultados que presentaron cambios significativos ( $p \leq 0,05$ ) en la comparación entre grupos de clasificación en ELT-I.

### 2.1. Cirugías versus Control en ELT-Izquierda

La comparación entre **RTAM y el grupo control** (con ELT izquierda), muestra que la memoria verbal diferida, tanto libre como total fue significativamente diferente. La media de cambio en el número de palabras evocadas de manera libre tras RTAM es de  $-3,56 \pm 4,19$ , mientras que la del grupo control es de  $1,67 \pm 1,97$ ,  $p < 0,01$  (**Figura 21**). La diferencia en memoria diferida total en el grupo RTAM al año, fue de  $-4,55 \pm 5,08$  palabras evocadas, frente a las  $0,83 \pm 1,33$  del grupo control ( $p = 0,02$ ) (Figura 22). La fluencia verbal semántica (animales), también mostró un patrón significativamente diferente entre el grupo RTAM y control ( $-1,22 \pm 3,38$  palabras evocadas en un minuto en RTAM, frente a las  $4,83 \pm 4,54$  palabras en el grupo control) con  $p < 0,01$  (**Figura 23**).



**Figura 21.** Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable de memoria verbal FCSRT recuerdo libre diferido en ELT-I.

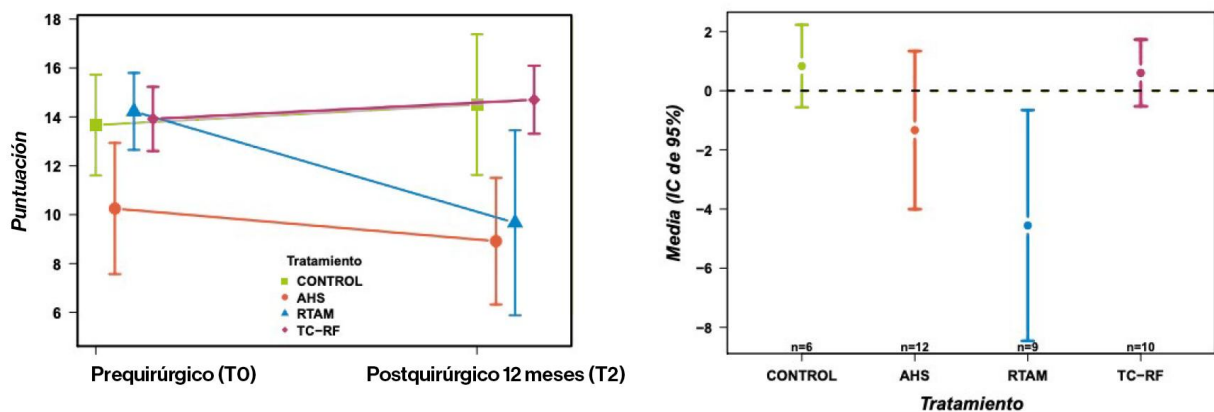


Figura 22. Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable de memoria verbal FCSRT recuerdo total diferido en ELT-I.

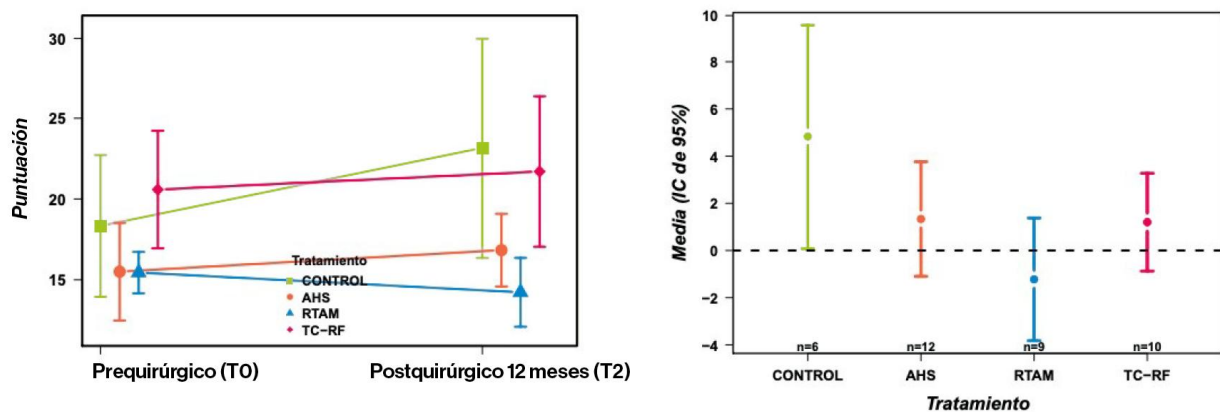


Figura 23. Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable de fluencia verbal semántica (animales) en ELT-I.

Los resultados encontrados al comparar la **AHS y grupo control** son limitados al ámbito neuropsiquiátrico, ya que el principal resultado de diferencia de cambios significativos se encuentra en la variable de sintomatología ansiosa. El grupo sometido a cirugía muestra una diferencia al año de  $-4,17 \pm 5,11$  puntos en la escala Hamilton, mientras que el grupo control refleja una media cambio de  $4,83 \pm 6,62$  puntos de cambio sobre la misma escala ( $p=0,02$ ) (ver **Figura 24**).

La comparación del grupo **TC-RF y Control**, no mostró ninguna diferencia significativa en las tendencias de cambios respecto a las variables cognitivas o psicosociales estudiadas para el grupo de ELT-Izquierda.

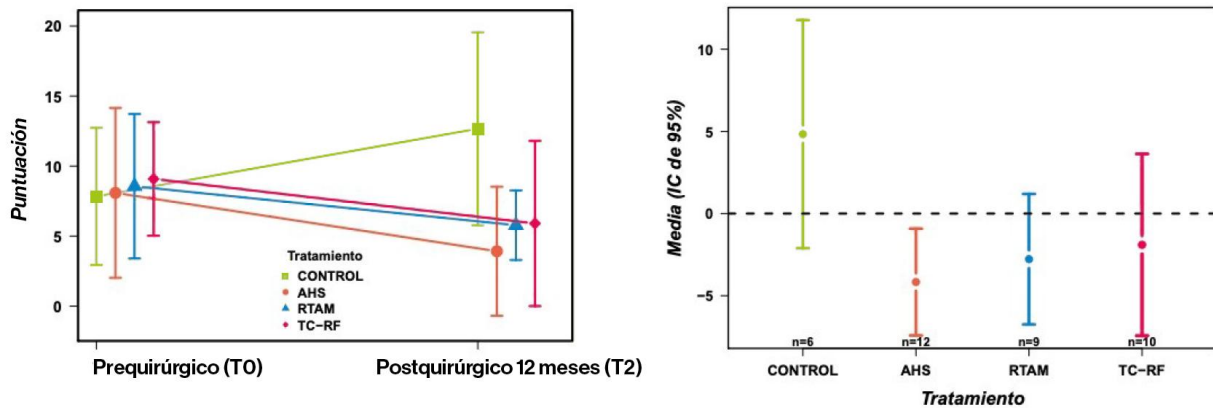


Figura 24. Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio psicossocial al año para la variable de Ansiedad, en el grupo ELT-I.

## 2.2. Cirugías versus Cirugías en ELT-Izquierda

La comparación de tendencias de cambio entre cirugías resectivas (**RTAM vs AHS**) no mostró diferencias significativas entre ambos tipos de intervenciones temporales, tanto en las variables cognitivas, como de ansiedad, depresión o calidad de vida autopercibida.

De las diferencias entre TC-RF y cirugías resectivas, comenzando por la **TC-RF vs RTAM**, surgieron las principales diferencias significativas, nuevamente, congregándose en torno a la prueba de memoria verbal (FCSRT) tanto inmediata como diferida. La TC-RF provocó unos cambios medios de rendimiento al año de  $-0,50 \pm 4,35$  palabras en memoria total inmediata, frente a las  $-10,11 \pm 9,78$  palabras memorizadas tras RTAM ( $p=0,03$ ) (ver Figura 25). En las variables de memoria verbal diferida, tanto libre como total (mostradas previamente en las Figuras 21 y 22), la diferencia entre ambas técnicas fue  $p < 0,01$  para ambas variables. El cambio medio en recuerdo diferido libre tras TC-RF fue de  $1 \pm 2,58$  y de  $-3,5 \pm 4,19$  tras RTAM al año. El cambio observado en el recuerdo diferido total para el grupo sometido a TC-RF fue de  $14,70 \pm 1,95$  y de  $9,6 \pm 4,92$  palabras tras el año de la RTAM.

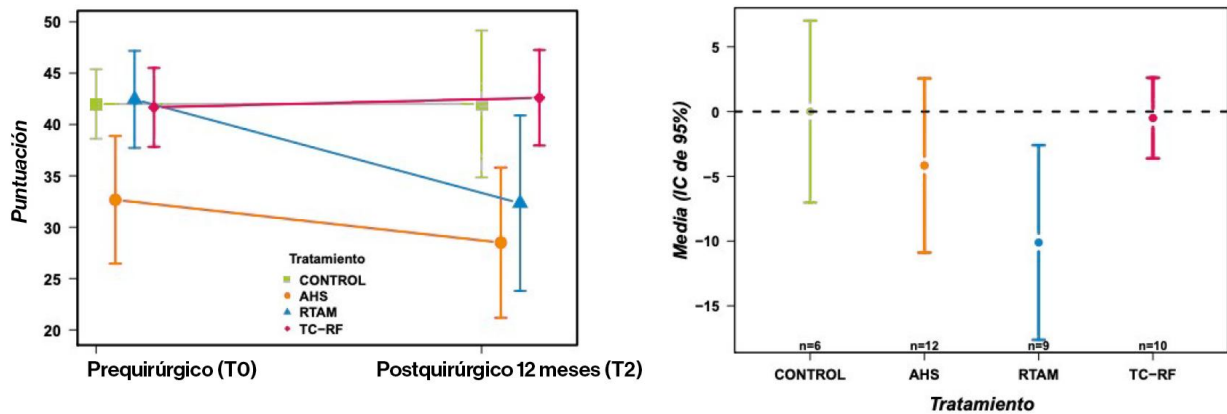


Figura 25. Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable de memoria verbal FCSRT recuerdo total inmediato en ELT-I.

Por último, de la comparación entre TC-RF y AHS, se encontró un cambio significativo en el reconocimiento de la FCRO de  $p < 0,01$  (media TC-RF  $-2,6 \pm 4,2$  y media AHS  $2 \pm 2,11$ ) mostrado en la **Figura 26** y en la variable del VOSP, decisión de objeto de  $p = 0,03$  (cambio medio en TC-RF  $0,11 \pm 1,76$  y en AHS  $2 \pm 1,58$ ) (ver **Figura 27**). Las demás variables cognitivas y psicosociales mostraron cambios no significativos en las mencionadas comparaciones entre cirugías de epilepsia temporal izquierda.

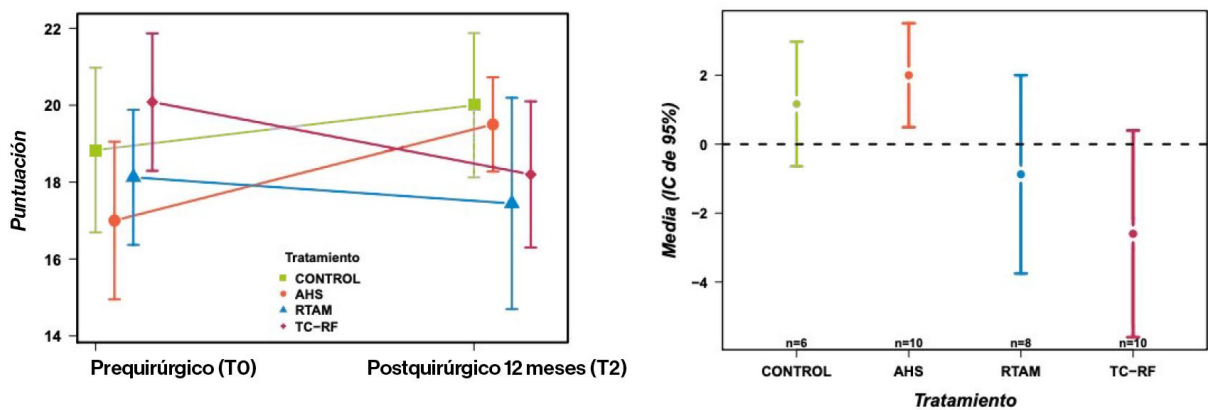


Figura 26. Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable reconocimiento de la FCRO en ELT-I.

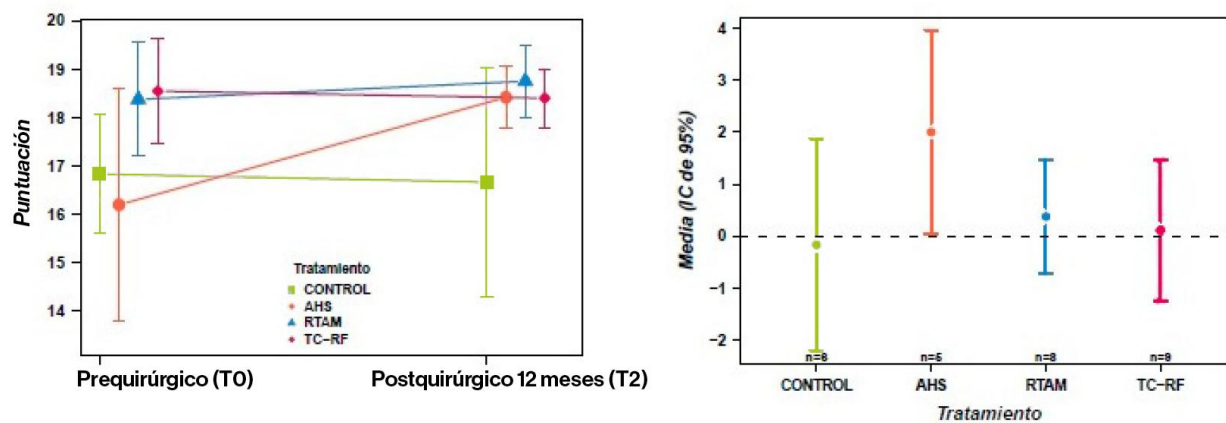


Figura 27. Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable VOSP: decisión de objeto, en ELT-I.



Tabla 19. Comparación de cambios medios al año e intervalos de confianza, cognitivos y psicosociales, entre grupos en ELT-Izquierda.

	Cirugías vs Control			Cirugías vs Cirugías		
	RTAM vs Control	AHS vs Control	TC-RF vs Control	RTAM vs AHS	TC-RF vs RTAM	TC-RF vs AHS
Dígitos directos	0,16 [-1,10 – 1,43]	0,91 [-0,29 – 2,12]	0,34 [-0,89 – 1,58]	-0,75 [-1,81 – 0,31]	0,17 [-0,92 – 1,27]	-0,57 [-1,59 – 0,44]
Dígitos inversos	-0,83 [-2,68 – 1,02]	-0,33 [-2,09 – 1,42]	-0,54 [-2,33 – 1,25]	-0,50 [-2,05 – 1,05]	0,29 [-1,27 – 1,88]	-0,20 [-1,68 – 1,27]
Test de Corsi directos	-0,58 [-2,33 – 1,15]	0,14 [-1,51 – 1,80]	-0,85 [-2,50 – 0,80]	-0,73 [-2,18 – 0,72]	-0,26 [-1,71 – 1,19]	-0,99 [-2,35 – 0,35]
Test de Corsi inversos	0,02 [-1,19 – 1,23]	0,76 [-0,40 – 1,92]	0,16 [-0,99 – 1,32]	-0,73 [-1,75 – 0,27]	0,14 [-0,86 – 1,15]	-0,59 [-1,53 – 0,35]
TMT-A	0,11 [-13,05 – 13,27]	-2,83 [-15,31 – 9,65]	0,75 [-12,08 – 13,58]	2,94 [-8,06 – 13,95]	0,64 [-10,76 – 12,04]	3,58 [-7,03 – 14,20]
TMT-B	-26,22 [-81,58 – 29,13]	-33,83 [-86,35 – 18,6]	-20,40 [-74,34 – 33,52]	7,61 [-38,70 – 53,92]	5,81 [-42,10 – 53,73]	13,42 [31,18 – 58,02]
SDMT	2,33 [-7,69 – 12,35]	6,75 [-2,75 – 16,25]	4,32 [-5,46 – 14,12]	-4,41 [-12,80 – 3,97]	1,99 [-6,71 – 10,70]	-2,42 [-10,53 – 5,68]
BNT	-1,33 [-9,90 – 7,24]	-1,91 [-10,05 – 6,21]	-1,53 [-9,89 – 6,83]	0,58 [-6,58 – 7,75]	-0,19 [-7,62 – 7,23]	0,38 [-6,53 – 7,30]
TT	0,55 [-1,66 – 2,77]	1,45 [-0,65 – 3,56]	0,63 [-1,52 – 2,80]	-0,90 [-2,76 – 0,95]	0,08 [-1,84 – 2,00]	-0,81 [-2,61 – 0,91]
JLO	1,05 [-3,35 – 5,46]	2,25 [-1,93 – 6,43]	1,65 [-4,88 – 2,49]	-1,19 [-4,88 – 2,49]	0,59 [-3,23 – 4,42]	-0,59 [-4,16 – 2,96]
FCRO exactitud	-1,08 [-7,48 – 5,31]	0,70 [-5,36 – 6,78]	0,77 [-5,44 – 6,98]	-1,79 [-7,14 – 3,56]	1,85 [-3,66 – 7,34]	0,06 [-5,07 – 5,19]
FCRO tiempo	15,06 [-74,31 – 104,45]	13,6 [-71,13 – 98,46]	3,08 [-83,69 – 89,85]	1,40 [-73,38 – 76,18]	-11,98 [-89,00 – 65,03]	-10,58 [-82,23 – 61,06]
FCSRT libre inmediato	-10 [-20,38 – 0,38]	-5,16 [-15,01 – 4,68]	-2,08 [-12,17 – 8,0]	-4,83 [-13,51 – 3,85]	7,91 [-1,04 – 16,87]	3,08 [-5,25 – 11,42]
FCSRT total inmediato	-10,11 [-21,49 – 1,27]	-4,16 [-14,96 – 6,63]	0,27 [-10,79 – 11,33]	-5,94 [-15,46 – 3,57]	<b>10,38 [0,56 – 20,20]*</b>	4,44 [-4,70 – 13,57]
FCSRT libre diferido	<b>-5,22 [-9,39 – -1,05]*</b>	-3,16 [-7,12 – 0,79]	-0,43 [-4,49 – 3,62]	-2,05 [-5,54 – 1,43]	<b>4,78 [1,18 – 0,39]*</b>	2,73 [-0,62 – 6,08]
FCSRT total diferido	<b>-5,38 [-10,16 – -0,60]*</b>	-2,16 [-6,70 – 2,36]	-0,10 [-4,74 – 4,53]	-3,22 [-7,22 – 0,77]	<b>5,28 [1,16 – 9,40]*</b>	2,06 [-1,77 – 5,89]
FCRO inmediato	0,11 [-7,42 – 7,64]	1,66 [-5,47 – 8,81]	1,92 [-5,41 – 9,24]	-1,55 [-7,85 – 4,74]	1,80 [-4,70 – 8,31]	0,25 [-5,80 – 6,31]
FCRO diferido	0,19 [-7,36 – 7,65]	1,37 [-5,80 – 8,55]	1,09 [-6,26 – 8,46]	-1,18 [-7,50 – 5,14]	0,90 [-5,63 – 7,44]	-0,27 [-6,36 – 5,81]
FCRO reconocimiento	-1,90 [-6,38 – 2,57]	1,22 [-3,04 – 5,49]	-3,21 [-7,47 – 1,05]	-3,13 [-6,99 – 0,73]	-1,30 [-5,16 – 2,55]	<b>-4,43 [-8,05 – -0,82]*</b>

**Tabla 19.** Comparación de cambios medios al año e intervalos de confianza, cognitivos y psicosociales, entre grupos en ELT-Izquierda (Continuación).

	Cirugías vs Control			Cirugías vs Cirugías		
	RTAM vs Control	AHS vs Control	TC-RF vs Control	RTAM vs AHS	TC-RF vs RTAM	TC-RF vs AHS
Fluencia verbal semántica	<b>-6,05 [-10,96 – -1,14]*</b>	-3,50 [-8,16 – 1,16]	-3,69 [-8,48 – 1,09]	-2,55 [-6,66 – 1,55]	2,36 [-1,89 – 6,62]	-0,19 [-4,15 – 3,77]
Fluencia verbal fonológica	-3,33 [-10,27 – 3,60]	-3,08 [-9,66 – 3,49]	-2,33 [-9,07 – 4,39]	-0,25 [-6,05 – 5,55]	0,99 [-4,98 – 6,96]	0,74 [-4,81 – 6,30]
STROOP palabra	6,22 [-12,34 – 24,78]	-7,75 [-9,86 – 25,36]	4,83 [-13,27 – 22,94]	-1,52 [-17,05 – 14]	-1,38 [-17,47 – 14,70]	-2,91 [-17,89 – 12,06]
STROOP color	9,66 [-4,38 – 23,71]	5,25 [-8,07 – 18,57]	7,71 [-5,97 – 21,40]	4,41 [-7,33 – 16,17]	-1,95 [-14,11 – -10,21]	2,46 [-8,85 – 13,79]
STROOP interferencia	2,33 [-11,28 – 15,95]	-0,50 [-13,42 – 12,42]	1,49 [-11,76 – 14,75]	2,83 [-8,56 – 14,22]	-0,84 [-12,62 – 10,93]	1,99 [-8,97 – 12,95]
Torre DL-Dx correctos	0,94 [-2,04 – 4,29]	1,41 [-1,76 – 4,59]	1,86 [-1,37 – 5,11]	-0,47 [-3,27 – 2,33]	0,92 [-1,95 – 3,80]	0,45 [-2,2 – 3,12]
Torre DL-Dx movimientos totales	-3,22 [-27,96 – 21,51]	-9,75 [-33,21 – 13,79]	-8,62 [-32,58 – 15,34]	6,52 [-14,16 – 27,22]	-5,40 [-26,65 – 15,85]	1,12 [-18,63 – 20,89]
Torre DL-Dx latencia	-5,11 [-48,47 – 38,25]	0,16 [-40,97 – 41,30]	-5,49 [-47,52 – 36,53]	-5,27 [-41,55 – 31,00]	-0,38 [-37,66 – 36,90]	-5,66 [-40,33 – 29,00]
Torre DL-Dx ejecución	-52,27 [-199,1 – 94,5]	-43,50 [-182,7 – 95,8]	-79,81 [-222,33 – 62,70]	-8,77 [-131,61 – 114,61]	-27,53 [-154,03 – 98,95]	-36,31 [-153,9 – 81,34]
Torre DL-Dx resolución	-25,33 [-192,6 – 142,01]	-11,83 [-170,5 – 146]	-53,71 [-216 – 108,63]	-13,50 [-153,51 – 126,5]	-28,37 [-172,44 – 115,6]	-41,87 [-175,87 – 92,1]
VOSP Decisión de objeto	0,54 [-1,63 – 2,71]	2,30 [0,03 – 4,16]	0,10 [-1,97 – 2,18]	-1,76 [-3,92 – 0,39]	-0,43 [-2,34 – 1,47]	<b>-2,20 [-4,26 – -0,13]*</b>
VOSP Siluetas progresivas	-1,16 [-4,93 – 2,60]	0,45 [-3,53 – 4,43]	-0,63 [-4,22 – 2,96]	-1,61 [-5,33 – 2,10]	0,53 [-2,76 – 3,86]	-1,08 [-4,62 – 2,45]
VOSP Discriminación de posición	0,77 [-0,09 – 1,64]	0,41 [-0,50 – 1,33]	0,84 [-0,02 – 1,69]	0,36 [-0,47 – 1,19]	0,07 [-0,68 – 0,82]	0,43 [-0,37 – 1,23]
VOSP localización del numero	0,71 [-1,90 – 3,12]	0,67 [-2,03 – 3,38]	0,93 [-1,52 – 3,39]	-0,06 [-2,52 – 2,40]	0,31 [-1,86 – 2,50]	0,25 [-2,15 – 2,66]
Ansiedad	-7,61 [-16,14 – 0,91]	<b>-9,0 [-17,09 – -0,90]*</b>	-7,22 [-15,53 – 1,07]	1,38 [-5,74 – 8,52]	0,38 [-6,99 – 7,75]	1,77 [-5,09 – 8,63]
Depresión	-4,55 [-11,74 – 2,62]	-5,33 [-12,14 – 1,48]	-6,16 [-13,14 – 0,81]	0,77 [-5,23 – 6,78]	-1,61 [-7,81 – 4,59]	-0,83 [-6,60 – 4,93]
CdV	-2,83 [-13,73 – 8,06]	-0,58 [-10,92 – 9,75]	-2,12 [-12,70 – 8,45]	-2,25 [-11,36 – 6,86]	0,70 [-8,68 – 10,10]	-1,54 [-10,28 – 7,19]

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

En la **Figura 28**, se muestran los perfiles promedio en el seguimiento al año mediante puntuaciones escalares para cada variable NEURONORMA y cada grupo de clasificación quirúrgico o control con lateralización derecha (ELT-D). De forma descriptiva, los perfiles del grupo control y TC-RF se muestran preservados con rendimientos en rango normal o normal-superior. En cuanto a las cirugías resectivas, la AHS muestra rendimiento deficitario al año, en el *Test de Corsi* y el reconocimiento de la FCRO (PE 5). En rango deficitario en el grupo AHS, se muestran variables ipsativas del *Test de Stroop* (palabra e interferencia) con una PE 6. En cuanto a los rendimientos promedio en memoria visual, se encuentra agrupados entre PE 7-10, la memoria verbal para este grupo de ELT derecha presenta mayor dispersión con puntuaciones promedio desde el rango normal-bajo a alto.

### 3. Perfil cognitivo promedio al año de seguimiento (T2) en ELT-D

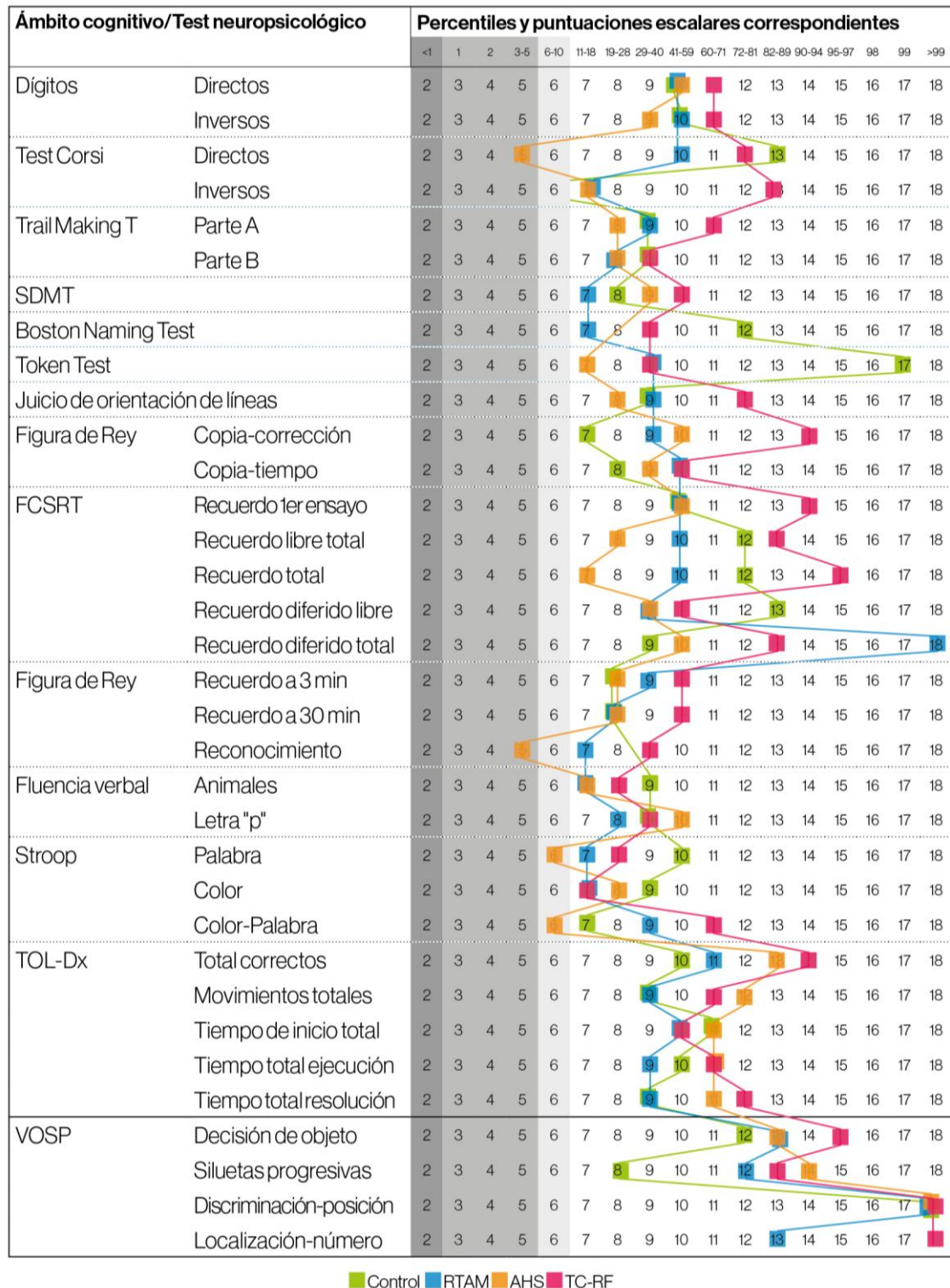


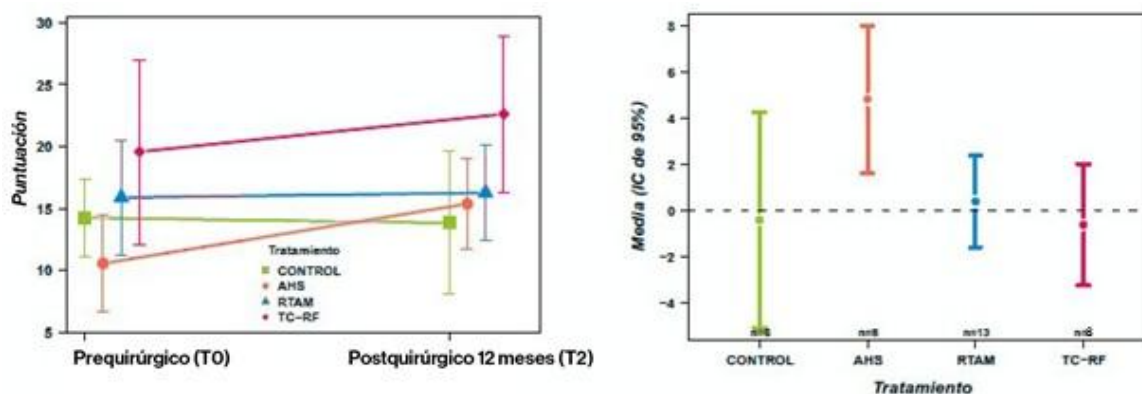
Figura 28. Perfil cognitivo promedio al año de los grupos de pacientes con ELT-Derecha quirúrgicos (RTAM n=13, AHS n=8, TC-RF n=8) y control (n=6).

Las diferencias de cambios entre grupos de clasificación con lateralización derecha, se muestra en la **Tabla 20**. En ella, las tres primeras columnas objetivan las diferencias de cada tipo de intervención quirúrgica y el grupo control. A su derecha, se presentan las comparaciones entre los tipos de cirugía estudiados entre sí. De estas comparaciones, se pueden extraer las principales diferencias significativas en tendencias de cambios según el tipo de cirugía.

### 2.3. Cirugías versus Control en ELT-Derecha

De la comparación del grupo **RTAM vs Control**, no se presentan tendencias estadísticamente significativas de cambio entre ambos grupos, de igual modo, sucede en la comparación entre **TC-RF y el grupo control**, donde los cambios producidos al año, no supusieron  $p \leq 0,05$ .

En lo referente a la comparación de la cirugía **AHS y el grupo Control**, se encontró que la diferencia en el recuerdo inmediato de la FCRO fue significativa ( $p=0,02$ ) (cambio medio de la AHS  $2,46 \pm 4,81$  y  $1,08 \pm 4,97$  en el grupo control) (**Figura 29**). En esta comparación de cambios longitudinales al año, se mostró significación estadística ( $p=0,03$ ) en la percepción de la calidad de vida (**Figura 30**), entre el grupo AHS y el control ( $-8,43 \pm 6,98$  y  $1,33 \pm 5,47$  puntos respectivamente).



**Figura 29.** Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio cognitivo al año para la variable de memoria visual FCRO inmediata en ELT-D.

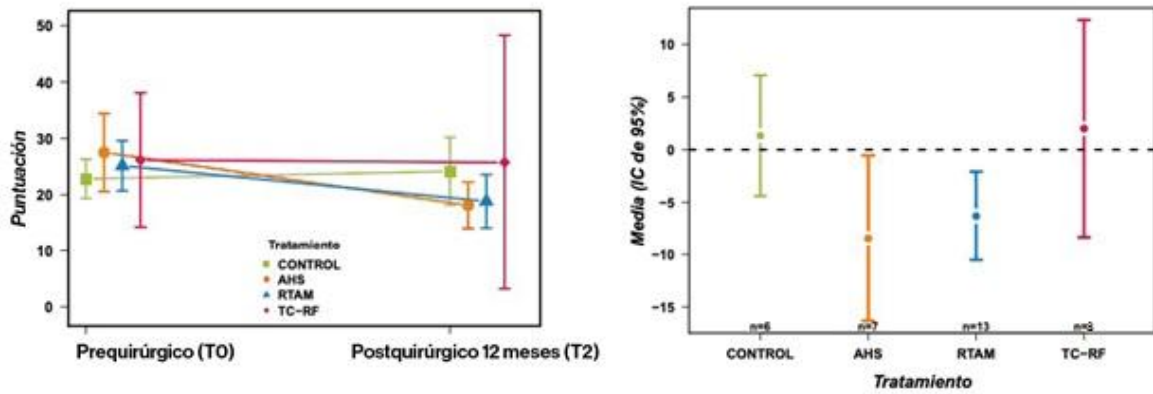


Figura 30. Medias pre-postquirúrgicos (izquierda) y de las diferencias (derecha) del cambio psicosocial al año para la variable calidad de vida en ELT-D.

#### 2.4. Cirugías versus Cirugías en ELT-Derecha

En la parte derecha de la **Tabla 20**, se muestran los cambios entre los grupos de cirugías derechas entre sí: resectivas (RTAM vs AHS) y mínimamente invasiva (TC-RF) frente a resectivas.

Del primer grupo de comparaciones entre cirugías derechas (**RTAM vs AHS**), las resectivas mostraron únicamente diferencia significativa en la tendencia del cambio de la memoria inmediata de la FCRO ( $p=0,02$ ) con un cambio medio de  $0,38\pm 3,27$  tras RTAM y de  $4,81\pm 3,81$  tras AHS (ver **Figura 29**, presentada previamente).

Cuando se comparó la técnica de TC-RF frente a las resectivas, no se hallaron diferencias significativas en la comparación entre **TC-RF y RTAM** para el grupo de ELT-D en ninguna de las variables estudiadas, cognitivas, de ansiedad, depresión o calidad de vida. Al comparar la **TC-RF y la AHS**, sólo se encontró diferencia significativa en el sumatorio de calidad de vida percibida ( $p=0,05$ ), con un cambio medio en el grupo ablativo de  $2\pm 6,48$  puntos y el grupo de cirugía selectiva de  $-8,43\pm 8,54$  puntos al año. (**Figura 30**, presentada con anterioridad).

Tabla 20. Comparación de cambios medios al año e intervalos de confianza, cognitivos y psicosociales, entre grupos en ELT-Derecha

	Cirugías vs Control			Cirugías vs Cirugías		
	RTAM vs Control	AHS vs Control	TC-RF vs Control	RTAM vs AHS	TC-RF vs RTAM	TC-RF vs AHS
Dígitos directos	-0,50 [-1,79 – 0,79]	-0,25 [-1,66 – 1,16]	-0,20 [-1,84 – 1,42]	-0,25 [-1,42 – 0,92]	0,29 [-1,14 – 1,72]	0,04 [-1,50 – 1,58]
Dígitos inversos	-0,84 [-1,97 – 0,28]	-0,50 [-1,73 – 0,73]	-1,03 [-2,46 – 0,39]	-0,34 [1,37 – 0,68]	-0,18 [-1,44 – 1,06]	-0,53 [-1,89 – 0,81]
Test de Corsi directos	0,70 [-1,24 – 1,38]	-0,73 [-2,81 – 0,70]	0,46 [-1,16 – 2,09]	0,80 [-0,35 – 1,97]	0,39 [-0,98 – 1,76]	1,2 [-0,31 – 2,71]
Test de Corsi inversos	0,72 [-0,90 – 2,35]	0,081 [-1,70 – 1,86]	0,70 [-1,29 – 2,70]	0,64 [-0,79 – 2,08]	-0,01 [-1,70 – 1,66]	0,62 [-1,22 – 2,47]
TMT-A	11,19 [-1,19 – 23,58]	8,62 [-4,93 – 22,18]	8,72 [-7,13 – 24,58]	2,56 [-8,81 – 13,84]	-2,47 [-16,43 – 11,49]	0,09 [-14,91 – 15,10]
TMT-B	3,41 [-69,48 – 76,30]	57,58 [-22,18 – 137,35]	24,68 [-68,14 – 117,54]	-54,17 [-120,54 – 12,19]	21,27 [-60,36 – 102,91]	-32,89 [-120,72 – 54,92]
SDMT	2,74 [-6,59 – 12,08]	-1,96 [-12,35 – 8,43]	4,92 [-6,95 – 16,79]	4,70 [-4,13 – 13,55]	2,17 [-8,27 – 12,62]	6,88 [-4,60 – 18,37]
BNT	-2,05 [-6,92 – 2,81]	0,66 [-5,99 – 4,66]	-2,00 [-8,24 – 4,23]	-1,38 [-5,81 – 3,05]	0,04 [-5,42 – 5,54]	-1,33 [-7,24 – 4,56]
TT	0,86 [-1,72 – 3,45]	0,62 [-2,20 – 3,45]	0,90 [-2,37 – 4,19]	0,24 [-2,11 – 2,59]	0,04 [-2,84 – 2,92]	0,28 [-2,82 – 3,38]
JLO	-1,75 [-6,60 – 3,08]	-1,40 [-6,84 – 4,02]	-0,15 [-6,33 – 6,03]	-0,34 [-4,91 – 4,22]	1,60 [-3,83 – 7,04]	1,26 [-4,71 – 7,23]
FCRO exactitud	-2,28 [-7,49 – 2,93]	-2,16 [-7,87 – 3,53]	-0,38 [-6,99 – 6,22]	-0,11 [-4,47 – 8,03]	1,89 [-3,90 – 7,70]	1,78 [-4,47 – 8,03]
FCRO tiempo	-7,80 [-110,21 – 94,59]	34 [-78,05 – 146,05]	-5,32 [-135,22 – 124,58]	-41,80 [-135,04 – 51,42]	2,48 [-111,58 – 116,55]	-39,32 [-162,13 – 83,48]
FCSRT libre inmediato	-5,20 [-12,54 – 2,13]	-3,54 [-11,57 – 4,49]	-1,20 [-10,51 – 8,10]	-1,66 [-8,34 – 5,02]	4,00 [-4,17 – 12,17]	2,33 [-6,46 – 11,13]
FCSRT total inmediato	-0,84 [-6,26 – 4,57]	1,37 [-4,55 – 7,30]	-0,29 [-7,18 – 6,59]	-2,22 [-7,15 – 2,71]	0,55 [-5,50 – 6,60]	-1,66 [-8,18 – 4,84]
FCSRT libre diferido	-0,93 [-4,57 – 2,70]	1,33 [-2,65 – 5,31]	1,19 [-3,40 – 5,79]	-2,26 [-5,58 – 1,04]	2,12 [-1,90 – 6,16]	-0,14 [-4,48 – 4,20]
FCSRT total diferido	0,15 [-1,93 – 2,24]	0,87 [-1,41 – 3,16]	-0,36 [-3,02 – 2,28]	-0,72 [-2,62 – 1,18]	-0,52 [-2,85 – 1,81]	-1,24 [-3,75 – 1,26]
FCRO inmediato	0,80 [-3,72 – 5,22]	<b>5,22 [0,38 – 10,07]*</b>	0,60 [-5,07 – 6,28]	<b>-4,42 [-8,45 – -0,39]*</b>	-0,19 [-5,20 – 4,80]	-4,62 [-10 – 0,75]
FCRO diferido	1,29 [-3,88 – 6,47]	4,14 [-1,52 – 9,81]	1,10 [-5,52 – 7,74]	-2,85 [-7,56 – 1,86]	-0,18 [-6,02 – 5,65]	-3,03 [-9,31 – 3,23]
FCRO reconocimiento	-2,33 [-5,37 – 0,71]	-0,78 [-4,38 – 2,82]	-0,43 [-4,26 – 3,39]	-1,55 [-4,65 – 1,55]	1,89 [-1,48 – 5,28]	0,34 [-3,54 – 4,24]

Tabla 20. Comparación de cambios medios al año e intervalos de confianza, cognitivos y psicosociales, entre grupos en ELT-Derecha (continuación)

	Cirugías vs Control			Cirugías vs Cirugías		
	RTAM vs Control	AHS vs Control	TC-RF vs Control	RTAM vs AHS	TC-RF vs RTAM	TC-RF vs AHS
Fluencia verbal semántica	-4,20 [-10,61 – 2,20]	-0,66 [-7,67 – 6,34]	-1,37 [-9,48 – 6,72]	-3,53 [-9,37 – 2,29]	2,82 [-4,28 – 9,94]	-0,70 [-8,36 – 6,95]
Fluencia verbal fonológica	-1,51 [-7,90 – 4,87]	0,08 [-6,91 – 7,07]	0,64 [-7,47 – 8,76]	-1,59 [-7,41 – 4,22]	2,15 [-4,97 – 9,28]	0,56 [-7,11 – 8,23]
STROOP palabra	-16,76 [-39,07 – 5,53]	-4,50 [-28,91 – 19,91]	-2,62 [-31,01 – 25,76]	-12,26 [-32,58 – 8,04]	14,14 [-10,81 – 39,09]	1,87 [-24,97 – 28,72]
STROOP color	-8,97 [-20,28 – 2,33]	-1,41 [-13,79 – 10,95]	-5,90 [-20,38 – 8,57]	-7,55 [-17,85 – 2,74]	3,06 [-9,68 – 15,81]	-4,49 [-18,19 – 9,21]
STROOP interferencia	-0,43 [-11,77 – 10,90]	0,70 [-11,70 – 13,11]	0,01 [-14,48 – 14,51]	-1,14 [-11,47 – 9,18]	0,45 [-12,30 – 13,20]	-0,69 [-14,41 – 13,02]
Torre DL-Dx correctos	-0,56 [-3,54 – 2,41]	0,51 [-2,86 – 3,88]	0,80 [-2,89 – 4,50]	-1,07 [-3,80 – 1,64]	1,37 [-1,74 – 4,49]	0,29 [-3,20 – 3,79]
Torre DL-Dx movimientos totales	5,01 [-19,74 – 29,77]	5,53 [-22,62 – 33,70]	5,52 [-25,32 – 36,37]	-0,52 [-23,34 – 22,29]	0,51 [-25,54 – 26,56]	-0,01 [-29,32 – 29,29]
Torre DL-Dx latencia	-33,13 [-89,04 – 22,76]	-37,33 [-100,73 – 26,06]	-22,44 [-91,90 – 47,01]	4,19 [-47,09 – 55,48]	10,69 [-47,91 – 69,31]	14,89 [-50,91 – 80,69]
Torre DL-Dx ejecución	48,70 [-110,10 – 207,51]	28,91 [-151,77 – 209,60]	59,03 [-138,86 – 256,93]	19,79 [-126,62 – 166,22]	10,39 [-156,86 – 177,52]	30,12 [-157,97 – 218,22]
Torre DL-Dx resolución	27,56 [-151,69 – 206,83]	-5,03 [-208,85 – 198,79]	38,98 [-184,26 – 262,23]	32,60 [-132,50 – 197,70]	11,41 [-177,15 – 199,98]	44,01 [-168,03 – 256,06]
VOSP Decisión de objeto	0,69 [-1,47 – 2,85]	0,28 [-2,25 – 2,83]	0,78 [-1,97 – 3,54]	0,40 [-1,76 – 2,57]	0,08 [-2,29 – 2,46]	0,49 [-2,26 – 3,25]
VOSP Siluetas progresivas	-0,39 [-4,18 – 3,39]	-0,26 [-4,70 – 4,18]	-0,71 [-5,47 – 4,05]	-0,13 [-3,92 – 3,66]	-0,31 [-4,44 – 3,80]	-0,45 [-5,21 – 4,31]
VOSP Discriminación de posición	-0,31 [-1,13 – 0,51]	-0,33 [-1,29 – 0,62]	-0,44 [-1,49 – 0,61]	0,02 [-0,81 – 0,86]	-0,12 [-1,06 – 0,80]	-0,10 [-1,17 – 0,95]
VOSP localización del numero	-0,77 [-2,33 – 0,78]	-0,83 [-2,63 – 0,97]	0,10 [-1,85 – 2,07]	0,05 [-1,50 – 1,62]	0,88 [-0,85 – 2,62]	0,94 [-1,02 – 2,90]
Ansiedad	-4,39 [-12,84 – 4,05]	-4,50 [-13,97 – 4,96]	-2,35 [-13,10 – 8,40]	0,10 [-7,85 – 8,06]	2,04 [-7,40 – 11,49]	2,15 [-8,21 – 12,52]
Depresión	0,80 [-7,06 – 8,67]	0,08 [-8,73 – 8,89]	4,42 [-5,57 – 14,42]	0,72 [-6,67 – 8,13]	3,61 [-5,16 – 12,39]	4,34 [-5,29 – 13,98]
CdV	-7,64 [-16,05 – 0,77]	<b>-10,11 [-19,54 – -0,67]*</b>	0,13 [-10,59 – 10,84]	2,47 [-5,46 – 10,40]	7,77 [-1,65 – 10,19]	<b>10,24 [0,10 – 20,58]*</b>

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.



### 3. Índice de cambio fiable (ICF) individual en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal

La **Tabla 21** presenta las puntuaciones medias, así como sus desviaciones estándar, en la evaluación basal ( $M_0$  y  $DE_0$ ) y de seguimiento al año ( $M_2$  y  $DE_2$ ) del grupo control en todas las variables de la Batería NEURONORMA, así como en los cuestionarios psicosociales de ansiedad, depresión y calidad de vida en epilepsia. Los índices de efecto de práctica para cada variable también se muestran, así como el índice de correlación *test-retest*, para cada variable de estudio.

**Tabla 21.** Puntuaciones cognitivas y psicosociales basales y seguimiento al año, efecto de práctica y correlación *test-retest*.

	Prequirúrgico	Seguimiento al año	Efecto de práctica	<i>Test-retest</i>
	$M_0$ ( $DE_0$ )	$M_2$ ( $DE_2$ )	$M_2-M_0$ ( $DE_{2-0}$ )	$r$
Dígitos directos	5,42 (1,24)	5,58 (1,08)	0,17 (1,03)	0,61
Dígitos inversos	3,50 (0,80)	4,25 (0,75)	0,75 (0,97)	0,23
Test de Corsi directos	4,90 (0,99)	5,40 (1,26)	0,50 (0,71)	0,83
Test de Corsi inversos	4,60 (0,84)	4,40 (0,70)	-0,20 (0,63)	0,68
TMT-A	38,92 (8,67)	31,83 (8,17)	-7,08 (7,84)	0,57
TMT-B	89,50 (29,08)	89,00 (27,79)	-0,50 (36,53)	0,18
SDMT	41,42 (9,27)	41,08 (8,69)	-0,33 (3,85)	0,91
BNT	49,67 (7,06)	51,00 (6,05)	1,33 (2,64)	0,93
TT	35,62 (0,48)	35,83 (0,39)	0,21 (0,40)	0,60
JLO	22,58 (3,92)	23,08 (3,42)	0,50 (1,83)	0,88
FCRO exactitud	28,71 (5,27)	29,08 (5,43)	0,38 (2,65)	0,88
FCRO tiempo	205,75 (68,77)	178,67 (64,81)	-27,08 (66,82)	0,50
FCSRT libre inmediato	27,58 (4,87)	32,42 (7,46)	4,83 (5,70)	0,65
FCSRT total inmediato	43,25 (2,90)	44,25 (5,22)	1,00 (4,86)	0,40
FCSRT libre diferido	10,67 (2,61)	12,08 (2,64)	1,42 (1,78)	0,77
FCSRT total diferido	14,75 (1,76)	15,17 (1,99)	0,42 (1,08)	0,84
FCRO inmediato	14,04 (3,14)	14,25 (5,60)	0,21 (4,16)	0,68
FCRO diferido	13,67 (4,17)	13,79 (5,84)	0,12 (5,42)	0,46
FCRO reconocimiento	19,08 (1,51)	19,83 (1,47)	0,75 (1,71)	0,34
Fluencia verbal semántica	17,5 (3,32)	21,75 (5,22)	4,25 (4,99)	0,39
Fluencia verbal fonológica	10,92 (3,87)	13,58 (6,42)	2,67 (7,36)	0,04
STROOP palabra	86,33 (21,33)	92,00 (23,51)	5,67 (18,05)	0,68
STROOP color	60,42 (12,30)	62,25 (14,01)	1,83 (13,89)	0,45
STROOP interferencia	36,00 (8,26)	38,17 (7,36)	2,17 (10,06)	0,17
Torre DL-Dx correctos	3,36 (2,11)	3,27 (1,85)	-0,09 (2,12)	0,43
Torre DL-Dx movimientos totales	33,91 (13,36)	33,73 (10,70)	-0,18 (11,67)	0,55
Torre DL-Dx latencia	49,27(27,50)	57,73 (51,84)	8,45 (31,75)	0,85
Torre DL-Dx ejecución	258,91 (86,29)	239,82 (64,44)	-19,09 (61,46)	0,70
Torre DL-Dx resolución	309,36 (92,90)	280,64 (110,72)	-28,73 (73,57)	0,75
VOSP Decisión de objeto	17,36 (1,57)	17,36 (2,11)	0,00 (1,61)	0,65
VOSP Siluetas progresivas	8,36 (2,34)	6,55 (1,57)	-1,82 (2,68)	0,10
VOSP Discriminación de posición	19,75 (0,45)	19,58 (0,90)	-0,17 (1,11)	-0,28
VOSP localización del numero	9,50 (2,91)	9,50 (0,90)	0,00 (2,73)	0,35
Ansiedad	7,83 (6,29)	10,33 (6,12)	2,50 (7,12)	0,34
Depresión	8,17 (8,97)	7,58 (6,69)	-0,58 (8,53)	0,44
CdV	28,83(7,13)	29,25 (8,70)	0,42 (7,06)	0,62

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

## 2.1. Datos normativos de cambio fiable al año

En la **Tabla 22** se presentan las fórmulas del ICF e ICF<sub>PE</sub> para cada variable cognitiva de la batería NEURONORMA. Sólo se presenta la fórmula del ICF, sin corrección por efecto de práctica, para los cuestionarios de ansiedad, depresión y calidad de vida. En ella, se muestra la fórmula del ICF, en la que el numerador, se basa en la diferencia entre las puntuaciones de seguimiento al año y basal ( $T_2 - T_0$ ), y en el denominador el error estándar de la diferencia (EED). Esta fórmula aplica a todas las variables de estudio (cognitivas y psicosociales). La fórmula de ICF corregida por el efecto de práctica (ICF<sub>EP</sub>) asociado a la evaluación repetida al año, se presenta en la parte derecha de la **Tabla 22**. En este caso, el numerador está compuesto por la media de cambio del grupo ( $T_2 - T_0$ ) menos la puntuación de discrepancia individual ( $M_2 - M_0$ ), antes de dividirlo entre el EED.

## 2.2 Porcentajes de cambios fiables por tipo de cirugía y lateralización de la epilepsia temporal

Los porcentajes de los pacientes en función del tipo de intervención realizada y lateralización de la epilepsia, que mostraron ganancia y pérdida fiable, según los valores del ICF IC 90% ( $\pm 1,64$ ), se muestran en el **Anexo 9**. Para ver los porcentajes de pacientes que mejoraron o empeoraron de manera significativa siguiendo el cálculo del ICF con un IC al 90%, según si eran pacientes con ELT-izquierda o ELT-derecha, ver **Figuras 31-34**. En esta serie de figuras pueden verse los porcentajes de pacientes sometidos a los diversos tipos de cirugía de epilepsia temporal, dividido por lateralización de la epilepsia, agrupándose por pérdida (ICF < -1,64) o ganancia (ICF > 1,64).

Los porcentajes de ICF correspondientes al grupo de ELT-I, se muestran en dos figuras, según pérdida significativa (**Figura 31**) o ganancia significativa (**Figura 32**). Paralelamente, los porcentajes referidos a los pacientes que mostraron pérdida o ganancia significativa para el grupo ELT-D, se muestran en las **Figuras 33 y 34**, respectivamente.

**Tabla 22.** Datos normativos de cambio al año (ICF) en pacientes con ELT para la Batería cognitiva NEURORMA (ICF<sub>EP</sub>) y cuestionarios psicosociales (ICF).

	ICF	ICF <sub>EP</sub>
Dígitos directos	(T2-T0)/1,09	[(T2-T0) - 0,17]/1,09
Dígitos inversos	(T2-T0)/0,99	[(T2-T0) - 0,75]/0,99
Test de Corsi directos	(T2-T0)/0,57	[(T2-T0) - 0,5]/0,57
Test de Corsi inversos	(T2-T0)/0,67	[(T2-T0) + 0,2]/0,67
TMT-A	(T2-T0)/8,04	[(T2-T0) + 7,08]/8,04
TMT-B	(T2-T0)/37,24	[(T2-T0) + 0,5]/37,24
SDMT	(T2-T0)/3,93	[(T2-T0) + 0,33]/3,93
BNT	(T2-T0)/2,64	[(T2-T0) - 1,33]/2,64
TT	(T2-T0)/0,42	[(T2-T0) - 0,21]/0,42
JLO	(T2-T0)/1,92	[(T2-T0) - 0,5]/1,92
FCRO exactitud	(T2-T0)/2,58	[(T2-T0) - 0,38]/2,58
FCRO tiempo	(T2-T0)/68,77	[(T2-T0) + 27,08]/68,77
FCSRT libre inmediato	(T2-T0)/4,07	[(T2-T0) - 4,83]/4,07
FCSRT total inmediato	(T2-T0)/3,17	[(T2-T0) - 1]/3,17
FCSRT libre diferido	(T2-T0)/1,77	[(T2-T0) - 1,42]/1,77
FCSRT total diferido	(T2-T0)/0,99	[(T2-T0) - 0,42]/0,99
FCRO inmediato	(T2-T0)/2,51	[(T2-T0) - 0,21]/2,51
FCRO diferido	(T2-T0)/4,33	[(T2-T0) - 0,12]/4,33
FCRO reconocimiento	(T2-T0)/1,73	[(T2-T0) - 0,75]/1,73
Fluencia verbal semántica	(T2-T0)/3,66	[(T2-T0) - 4,25]/3,66
Fluencia verbal fonológica	(T2-T0)/5,36	[(T2-T0) - 2,67]/5,36
STROOP palabra	(T2-T0)/17,06	[(T2-T0) - 5,67]/17,06
STROOP color	(T2-T0)/12,90	[(T2-T0) - 1,83]/12,90
STROOP interferencia	(T2-T0)/10,64	[(T2-T0) - 2,17]/10,64
Torre DL-Dx correctos	(T2-T0)/2,25	[(T2-T0) + 0,09]/2,25
Torre DL-Dx movimientos totales	(T2-T0)/12,67	[(T2-T0) + 0,18]/12,67
Torre DL-Dx latencia	(T2-T0)/15,06	[(T2-T0) - 8,45]/15,06
Torre DL-Dx ejecución	(T2-T0)/66,83	[(T2-T0) + 19,09]/66,83
Torre DL-Dx resolución	(T2-T0)/65,69	[(T2-T0) + 28,73]/65,69
VOSP Decisión de objeto	(T2-T0)/1,31	[(T2-T0) - 0,00]/1,31
VOSP Siluetas progresivas	(T2-T0)/3,13	[(T2-T0) + 1,82]/3,13
VOSP Discriminación de posición	(T2-T0)/0,72	[(T2-T0) + 0,17]/0,72
VOSP localización del número	(T2-T0)/3,31	[(T2-T0) - 0,00]/3,31
Ansiedad	(T2-T0)/7,22	
Depresión	(T2-T0)/9,49	
CdV	(T2-T0)/6,21	

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

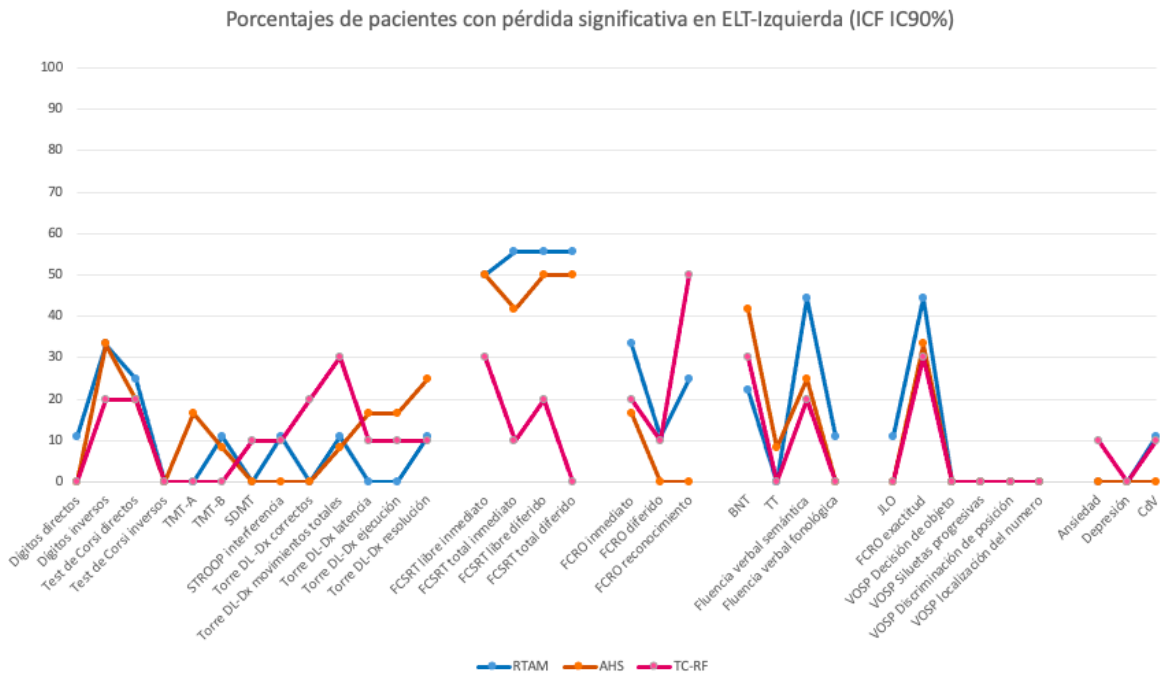


Figura 31. Representación de los porcentajes de pacientes con ELT-izquierda que manifestaron una pérdida significativa para un IC del 90% en el ICF en las variables cognitivas y psicosociales estudiadas.

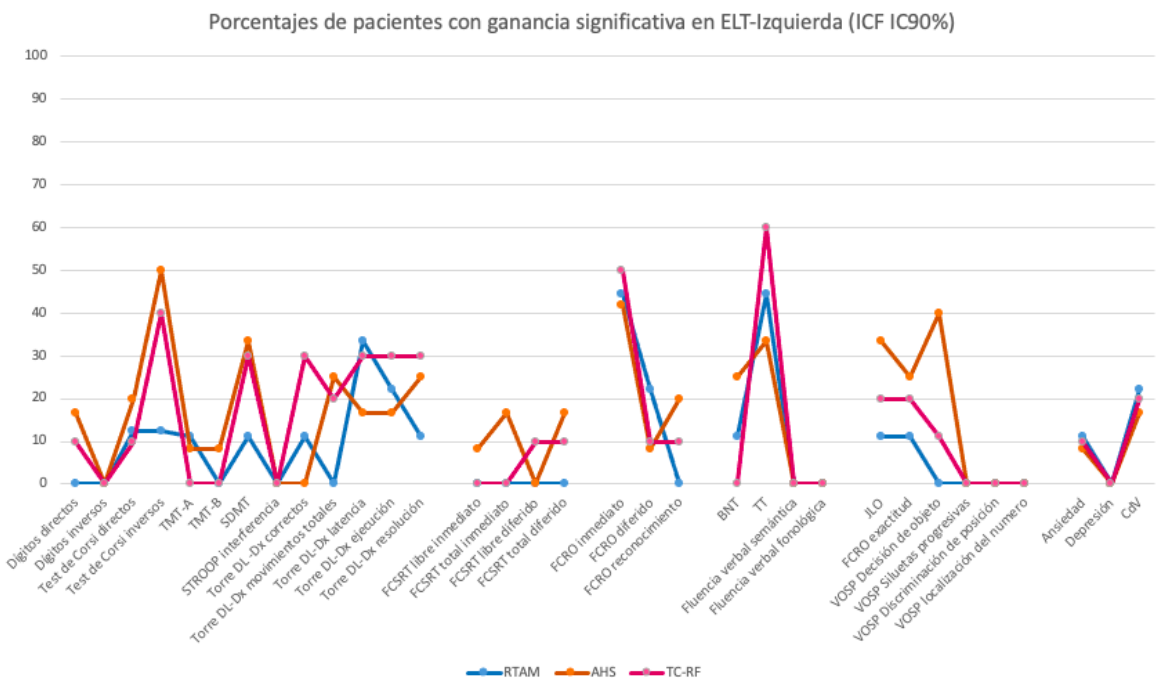


Figura 32. Representación de los porcentajes de pacientes con ELT-izquierda que manifestaron una ganancia significativa para un IC del 90% en el ICF en las variables cognitivas y psicosociales estudiadas.

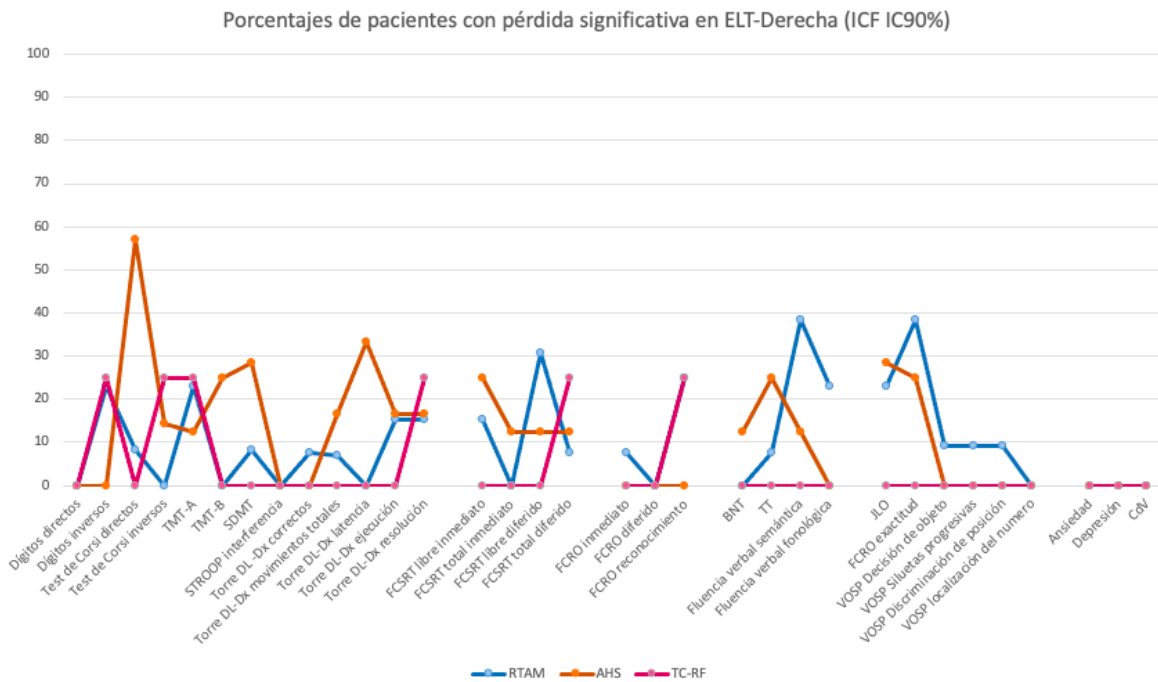


Figura 33. Representación de los porcentajes de pacientes con ELT-derecha que manifestaron una pérdida significativa para un IC del 90% en el ICF en las variables cognitivas y psicosociales estudiadas.

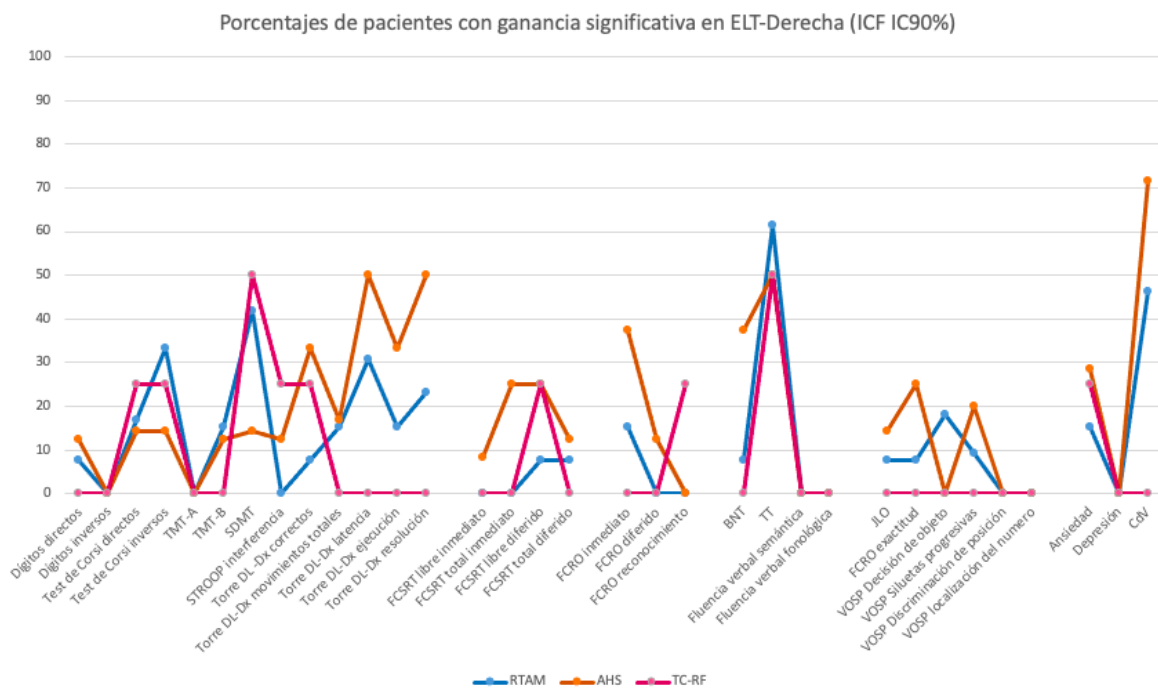


Figura 34. Representación de los porcentajes de pacientes con ELT-derecha que manifestaron una ganancia significativa para un IC del 90% en el ICF en las variables cognitivas y psicosociales estudiadas.

A fin de clarificar la información recogida en las figuras anteriores, se muestran a continuación, tablas que presentan los porcentajes medios de pacientes que manifestaron pérdida o ganancia en función de la lateralización de la epilepsia, y el tipo de cirugía realizada. En esta ocasión se realizó un promedio que agrupara los porcentajes para todas las variables de un mismo dominio, aportando puntuaciones únicas para cada ámbito. Se marcan los porcentajes con tasas más altas (>40% de pacientes con ELT que mostraron un ICF <-1,64 o >1,64).

Los porcentajes medios de cambio al año para el grupo de ELT-I, según si se sometieron a RTAM, AHS, o TC-RF, se muestran en la **Figura 23**. En ella, se puede observar que es el dominio de memoria verbal el que presenta una mayor tasa de pérdida significativa, en este caso, en los grupos de cirugías resectivas (RTAM-I > AHS-I).

**Tabla 23.** Porcentajes de pacientes con ELT-izquierda que manifestaron una pérdida o ganancia significativas para un IC del 90% en el ICF en los dominios neuropsicológicos estudiados.

Dominios/ámbitos neuropsicológicos	RTAM-I		AHS-I		TC-RF-I	
	Pérdida	Ganancia	Pérdida	Ganancia	Pérdida	Ganancia
Atención/Función Ejecutiva	8	9	11	16	10	17
Memoria verbal	<b>54</b>	0	<b>47</b>	10	15	5
Memoria visual	23	22	5	23	26	23
Lenguaje	19	13	18	14	12	15
Visuoespacial/visuoconstructivo	10	3	7	16	6	8
Ansiedad	0	11	0	8	10	10
Depresión	0	0	0	0	0	0
Calidad de vida	11	22	0	16	10	20

Del mismo modo, los porcentajes medios de cambio al año para el grupo de ELT-D, según si se sometieron a RTAM, AHS, o TC-RF, se muestran en la **Figura 24**. En ella, se objetiva que las mayores tasas de pacientes (>40%) que presentan un cambio significativo, se refieren a ganancias y se limita al ámbito de CdV (AHS > RTAM).

**Tabla 24.** Porcentajes de pacientes con ELT-derecha que manifestaron una pérdida o ganancia significativas para un IC del 90% en el ICF en los dominios neuropsicológicos estudiados.

Dominios/ámbitos neuropsicológicos	RTAM-D		AHS-D		TC-RF-D	
	Pérdida	Ganancia	Pérdida	Ganancia	Pérdida	Ganancia
Atención/Función Ejecutiva	8	15	16	20	7	11
Memoria verbal	13	3	15	17	6	6
Memoria visual	10	5	0	16	8	8
Lenguaje	17	17	12	21	0	12
Visuoespacial/visuoconstructivo	14	7	8	9	0	0
Ansiedad	0	15	0	28	0	25
Depresión	0	0	0	0	0	0
Calidad de vida	0	<b>46</b>	0	<b>71</b>	0	0

## 4. Estudio de asociación de variables sociodemográficas y clínicas con el cambio cognitivo y psicosocial en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal

Además del efecto del tipo de cirugía y de la lateralización de la epilepsia, visto en los apartados anteriores, es necesario estudiar la relación entre el cambio neuropsicológico y otros factores como son la edad, la escolaridad o el sexo (sociodemográficos). Además, debido a que la epilepsia es una entidad muy heterogénea, deben considerarse factores clínicos como la edad de inicio de la epilepsia, la duración de la enfermedad, antecedentes patológicos, los hallazgos en neuroimagen estructural, el CI, o la frecuencia de crisis postquirúrgicas.

Los estudios de asociación con el cambio cognitivo y psicosocial a largo plazo, se realizaron para todas estas variables recientemente señaladas, teniendo en cuenta las características del registro (variables numéricas o categóricas). Por ello, para las variables numéricas, se empleará la representación mediante gráficos de dispersión, y diagrama de cajas para las variables cualitativas. En todos los casos se realizó el estudio de asociación de estas variables basales (excepto para las variables: meses libres de crisis y Engel postquirúrgico), con el cambio postquirúrgico al año en todas las variables cognitivas y psicosociales analizadas en este proyecto.

### Variables sociodemográficas

El factor **edad basal**, no mostró una asociación estadísticamente significativa con ninguna de las variables cognitivas o psicosociales de estudio en este proyecto.

El factor **escolaridad** se codificó como categórico (p.e. estudios básicos, medios o superiores). Por lo que los resultados del estudio de asociación, se realizaron mediante modelos ANCOVA, observándose relaciones significativas con dos variables ejecutivas: SDMT (puntuación mediana del cambio observado: 0 ítems en estudios básicos, 1 ítem en estudios medios y 6 ítems en estudios superiores;  $p=0,02$ ) y tiempo de iniciación o latencia de respuesta en la TOL-Dx (mediana de cambio observado de 1 segundo en estudios básicos, 0 segundos en estudios medios y -13 segundos en estudios superiores;  $p=0,03$ ) (**Figuras 35a y 35b**, respectivamente).

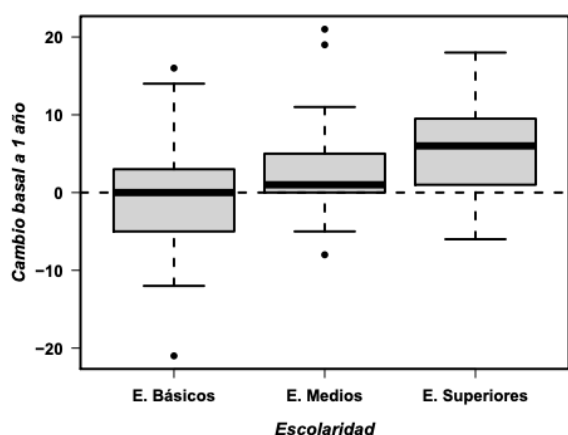


Figura 35a. Variable SDMT

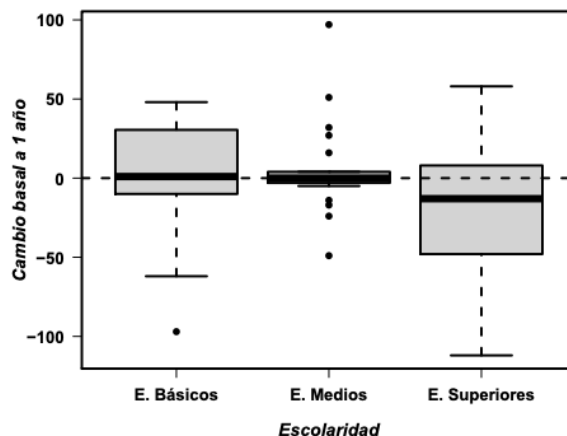


Figura 35b. Variable TOL-Dx latencia

Figura 35. Diagramas de cajas del factor escolaridad y el cambio observado en las variables a) SDMT y b) TOL-Dx latencia.

El factor de **Cociente Intelectual estimado**, no mostró relación estadísticamente significativa con ninguna variable de cambio cognitivo o psicosocial a largo plazo.

El factor **género**, dicotomizado categóricamente en mujeres y hombres, mostró asociación significativa con la variable cognitiva de fluencia verbal fonológica (mediana de cambio de 1 palabra en hombres y 3 palabras para las mujeres;  $p=0,01$ ). Esta tendencia se muestra en la **Figura 36a**. Además, se mostraron asociaciones significativas con variables psicosociales como, la sintomatología depresiva (mediana de cambio de 0 puntos en hombres y de -3 puntos en mujeres;  $p=0,02$ ) y la calidad de vida (mediana de cambio de 0,5 puntos en hombres y de -5 puntos en mujeres;  $p<0,01$ ) (**Figuras 36b y 36c**).

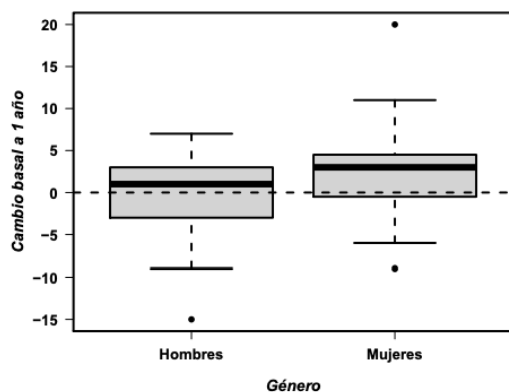


Figura 36a. Variable Fluencia fonológica



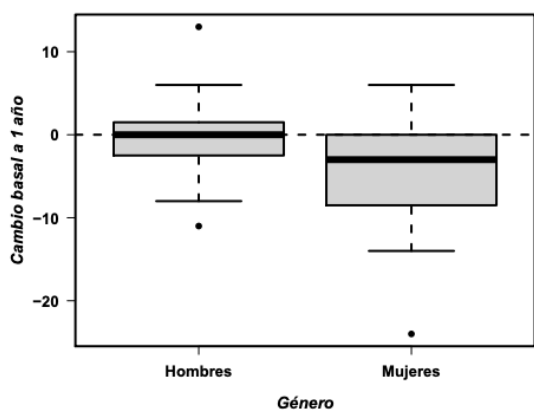


Figura 36b. Variable Depresión

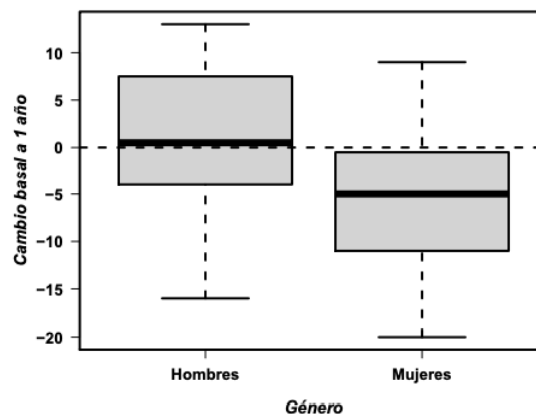


Figura 36c. Variable Calidad de vida

Figura 36. Diagramas de cajas del factor género y el cambio observado en las variables a) Token Test, b) fluencia verbal fonológica, c) sintomatología depresiva y d) calidad de vida.

### Variables clínicas relacionadas con la epilepsia

Los factores clínicos que se estudiaron, mostraron asociaciones significativas con algunas variables cognitivas y ninguna variable psicosocial (ansiedad, depresión o calidad de vida).

Las variables clínicas que mostraron asociación significativa, se mencionan a continuación.

La **edad de inicio de la epilepsia**, mostró ser un factor de asociación al cambio observado en el rendimiento atencional/ejecutivo en el TMT-A ( $r=0,21$ ;  $p=0,03$ ), memoria verbal (FCSRT recuerdo libre inmediato,  $r=-0,20$ ;  $p=0,02$ ) (Figuras 37a y 37b, respectivamente).

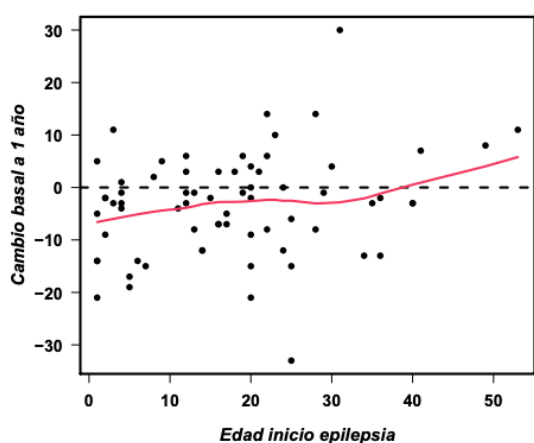


Figura 37a. Variable TMT-A

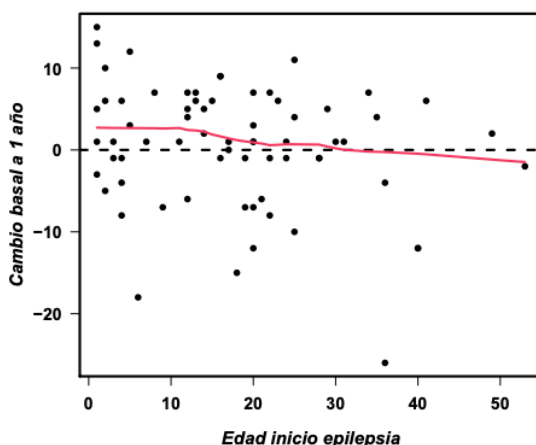
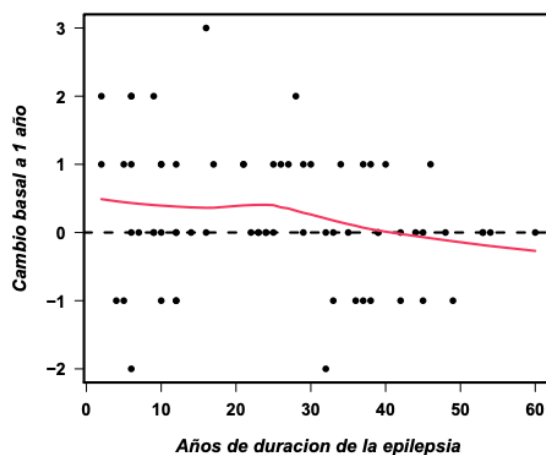


Figura 37b. Variable FCSRT libre inmediato

Figura 37. Gráfico de dispersión de la asociación entre el factor de edad de inicio de la epilepsia y los cambios cognitivos observados en las variables a) TMT-A y b) FCSRT libre inmediato.

También se encontró que la **duración de la epilepsia** (en años) estaba relacionada con el cambio atencional/ejecutivo en la variable dígitos directos ( $r = -0,21$ ;  $p = 0,04$ ), (**Figura 38**).



**Figura 38.** Gráfico de dispersión de la asociación entre el factor de duración de la epilepsia y los cambios cognitivos observados en las variables dígitos directos.

El antecedente de **historia de trastorno psiquiátrico** no mostró asociación significativa con variables cognitivas, ni con variables de cambio en síntomas de ansiedad, depresión o percepción de calidad de vida.

En cuanto a la **frecuencia de crisis postquirúrgicas**, se vio una relación entre la clasificación Engel a corto plazo (T1), recodificado en Libre de crisis (Engel I) o No libre de crisis (Engel II-IV) y el cambio cognitivo a largo plazo en la prueba de memoria verbal, FCSRT recuerdo total inmediato (mediana de cambio para el grupo libre de crisis, fue de 0 palabras y -2 palabras para el grupo con persistencia de crisis epilépticas;  $p = 0,01$ ). Esta asociación no se manifestó con la frecuencia de crisis a largo plazo (Engel T2) (medianas de cambio tanto para grupo libre como no libre de crisis epilépticas de -1 palabras) (**Figura 39**). Relacionada con la frecuencia de crisis, la variable clínica de **meses libre de crisis**, no mostró relación estadísticamente significativa con ninguna de las variables de cambio estudiado (cognitivas o psicosociales).

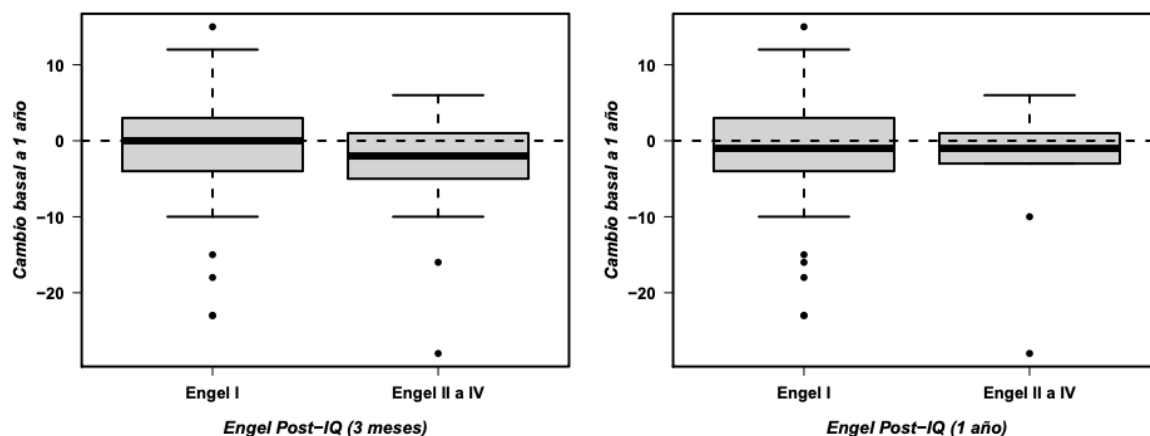


Figura 39. Diagrama de cajas del factor Engel postquirúrgico y el cambio cognitivo en la variable FCSRT total inmediato asociado. Se representa el Engel a corto plazo (izquierda) y Engel a largo plazo (derecha).

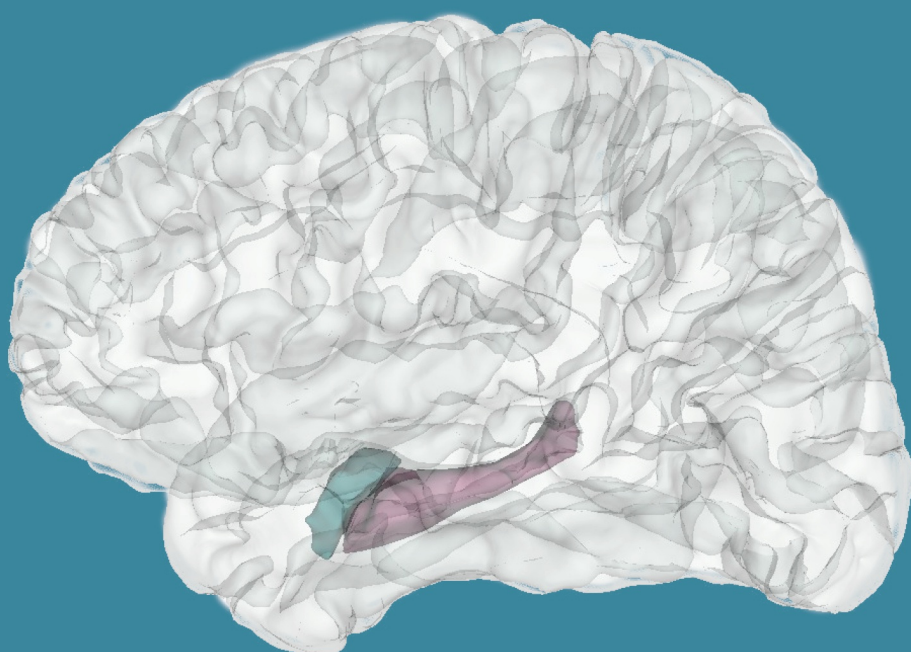
Tampoco se encontraron relaciones de asociación significativas entre los **hallazgos radiológicos** (p.e. esclerosis hipocámpica, displasia, o no lesional) y el cambio cognitivo o psicosocial al año de la cirugía de epilepsia.

La cantidad de **fármacos antiepilépticos**, tampoco mostraron relación con el cambio neuropsicológico a los 12 meses del tratamiento quirúrgico.

Por último, mencionar, que estos estudios de asociación implicaban la interacción de los factores clínicos de tipo de **intervención quirúrgica y lateralización de la epilepsia**, viéndose que en la variable cognitiva de denominación verbal (BNT), el cambio estaba asociado de manera significativa a estas variables (tipo de cirugía,  $p < 0,01$ ; lateralización,  $p = 0,04$ ). Del mismo modo, la variable de memoria verbal FCSRT, recuerdo diferido total, estuvo asociada de manera significativa al tipo de intervención ( $p < 0,01$ ) y a la lateralización de la epilepsia ( $p < 0,01$ ). Todas las variables de memoria verbal, estuvieron asociadas de manera significativa a la lateralización de la epilepsia. La variable de acceso al léxico semántico (fluencia verbal semántica), mostró una asociación significativa con el tipo de intervención quirúrgica realizada ( $p < 0,01$ ).



## DISCUSIÓN





La neuropsicología en la cirugía de la epilepsia, trata entre otras, de dar respuesta al desarrollo de nuevas técnicas de tratamiento, mejorando la comprensión de la naturaleza y la repercusión de los problemas cognitivos que presentan la mayoría de pacientes (Wilson et al., 2015). Una correcta determinación de los resultados neuropsicológicos después de la cirugía de epilepsia, es relevante para identificar a pacientes con riesgo de declive cognitivo postoperatorio, aportando información válida sobre su pronóstico (Malmgren et al., 2015) en el contexto de toma de decisiones en un equipo multidisciplinar. Esto implica, la caracterización clínica, cognitiva, psicológica y social (Baxendale et al., 2019).

Este proyecto ha tratado de responder a los objetivos propios de la neuropsicología en cirugía de la epilepsia (Baxendale, 2018; Baxendale et al., 2019), en cuanto a caracterizar, comparar y pronosticar la repercusión sobre el funcionamiento cognitivo, psiquiátrico y de calidad de vida de pacientes sometidos a diferentes tipos de cirugías de la epilepsia del lóbulo temporal. Además, este proyecto se ha diseñado tomando en cuenta las recomendaciones metodológicas de paradigmas de evaluaciones neuropsicológicas repetidas en cirugía de epilepsia (Witt et al., 2018).

Los hallazgos fundamentales que, se tratarán a continuación, se engloban en los siguientes bloques temáticos:

- Los datos grupales del cambio cognitivo y psicosocial (análisis descriptivo intragrupo y comparativo entregrupos), analizando por primera vez de manera rigurosa, los cambios neuropsicológicos en un grupo de pacientes sometidos a un tipo de cirugía mínimamente invasiva (TC-RF vía temporal), para la cual no existían estudios publicados actualmente.
- Los datos de cambios individuales, ofreciendo tablas de datos normativos del cambio cognitivo y psicosocial al año, en una muestra clínica de pacientes con ELT. Además, se presentan los porcentajes sobre los cambios individuales, mediante algoritmos de base empírica como es el Índice de cambio fiable para cada grupo de intervención quirúrgica en función de la lateralización de la epilepsia.
- La relación que existe, además de variables ampliamente estudiadas (tipo de cirugía y lateralización de la epilepsia), entre los factores sociodemográficos y clínicos, con el cambio cognitivo y psicosocial observado en un intervalo de un año de seguimiento, en una muestra de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

Se presentan resúmenes breves al final de cada subapartado, con los datos más relevantes extraídos de cada estudio, así como su relación con las hipótesis del proyecto.

## 1. Estudio intragrupo del cambio cognitivo y psicosocial longitudinal

### 1.1 Caracterización neuropsicológica del grupo Control

Este grupo estaba formado por 12 personas (Control-izquierdos n=6 y Control-derechos n=6), que fueron evaluados en dos momentos: estudio prequirúrgico (T0) y estudio de seguimiento al año tras manejo farmacológico (T2). Estos pacientes estaban en lista de espera para cirugía siendo candidatos para cualquiera de las técnicas aquí estudiadas en ELT (RTAM, AHS o TC-RF). Debido al reducido número de casos, las interpretaciones extraídas, deben tomarse con cautela.

#### - Caracterización sociodemográfica y clínica del grupo Control

El grupo control (**Tabla 7**) mostró características habituales en pacientes adultos con epilepsia crónica refractaria a fármacos (edad media >45 años, y duración de la epilepsia >23 años), es decir, llevaban décadas sufriendo crisis epilépticas con un insatisfactorio control farmacológico (Hermann et al., 2006). El inicio medio de la epilepsia, fue a partir de la adolescencia (Lee, 2010). Al ser pacientes con EFR, la media de FAEs fue >2 y se mantuvo en seguimiento. El CI medio fue normal. El hallazgo radiológico más frecuente, fue la EH (50% control-I y 66,7% control-D). En T2, ninguno quedó libre de crisis con FAEs. En el mismo periodo, el 8% quedó libre de crisis en un ensayo aleatorio con 80 pacientes con ELT (Wiebe et al., 2001).

#### - Caracterización cognitiva basal y cambio longitudinal del grupo Control

El grupo control-izquierdo (**Figura 11**), mostró en T0, preservación cognitiva global, en rango normal-bajo (limitada reserva cognitiva en ámbitos especialmente de memoria visual, contralateral al área que se someterá a cirugía). En la reevaluación al año (T2), los rendimientos cognitivos promedio mejoraron, especialmente la memoria verbal diferida y fluencia semántica. Este último hallazgo, mostró un cambio significativo al año (**Tabla 8**). También en la tarea visuoespacial (VOSP Discriminación de posición), manifestando un decremento en T2, no considerado clínicamente significativo.

En el perfil basal del grupo control-derecho (**Figura 12**), varias pruebas atencionales/ejecutivas (*Test de Corsi inversos, SDMT y fluencia fonológica*), se encuentran en rango límite de la normalidad. La memoria verbal se encuentra preservada (rendimiento máximo, PE=18 en memoria diferida). Lo cual, se podría considerar favorecedor como factor de reserva cognitiva. La memoria visual, se encuentra preservada con rendimiento normal-bajo (funcionalidad de áreas epileptógenas). En el seguimiento al año (T2), globalmente se presentan rendimientos iguales o en su mayoría,



superiores al perfil promedio en T0. Cuando se analizaron si estas diferencias suponían un cambio significativo respecto al rendimiento basal (**Tabla 9**), se encontró mejoría en pruebas de atención/memoria de trabajo (*span* verbal inverso y TMT-A), y memoria verbal (recuerdo libre inmediato).

#### - Caracterización psicosocial y cambio en seguimiento al año en el grupo Control

Comenzando por el análisis descriptivo del grupo control-izquierdo (**Anexo 5. Tabla A-5a**), puede observarse que las puntuaciones tanto en ansiedad como en depresión aumentan en la reevaluación al año (en T0 7,83 puntos a 12,67 en T2 y depresión de 5,67 en T0 a 9,00 en T2). A pesar de este incremento de síntomas, en el caso de la depresión, no superó el punto de corte de 12 (trastorno depresivo). Por otro lado, los valores de CdV (34,8 en T0 y 34,3 puntos en T2), mostraron una repercusión grave, que se mantuvo estable en el seguimiento al año. En la **Tabla 8** se observa que, ninguno de estos cambios fue significativo estadísticamente.

Los índices psicosociales del grupo control-derecho, pueden consultarse en el **Anexo 5 (Tabla A-5b)**. En ellos, las puntuaciones de ansiedad suben levemente (de 7,83 en T0 a 8 puntos en T2). De manera opuesta, la sintomatología depresiva disminuye hasta 4 puntos (10,67 en T0 a 6,17 en T2), siendo aún más alta que en ELT-I. La percepción de la CdV permanece estable (22,8 puntos en T0 y 24,2 puntos en T2), mostrando unos índices de repercusión moderada (más bajos que el grupo Control-Izquierdo). Pero no implicaron cambios significativos (**Tabla 9**).

La ansiedad y la depresión son comunes en ELT y tienen un efecto directo sobre la CdV en epilepsia (Kanner, 2016), pero estos síntomas no siempre convergen en un diagnóstico clínico (Josephson y Jetté, 2017; Kanner, 2016), como sucede en esta muestra. El grupo ELT-D mostró puntuaciones más altas en depresión que el grupo ELT-I, en consonancia con los datos aportados por Sperli et al. (2009).

La tendencia del grupo control, independientemente de la lateralización de la epilepsia, fue hacia similares o mejores rendimientos cognitivos en la reevaluación al año, a pesar de ser pacientes con crisis recurrentes. Estos hallazgos no seguirían la línea del declive progresivo en ELT en pacientes médicamente tratados longitudinalmente (Helmstaedter et al., 2003). Esto puede ser reflejo del efecto de aprendizaje sobre las pruebas, enmascarando el deterioro subyacente (Helmstaedter, 2013). No obstante, el periodo de seguimiento de un año, se considera adecuado para evitar estos efectos (Witt et al., 2018). Otra explicación podría ser que, al presentar una buena reserva cognitiva, se hace frente mejor a los efectos acumulativos de las crisis (Baxendale, 2020). Al año de seguimiento, la sintomatología ansiosa aumenta en ELT-I y ELT-D, la depresión aumenta en ELT-I y disminuye en ELT-D, siendo aún mayor la puntuación en este último grupo. La repercusión de la calidad de vida fue estable al comparar puntuaciones basales y al año de seguimiento, mostrando mayor afectación en el grupo Control-D. Ninguno de los cambios psicosociales fue estadísticamente significativo.

## 1.2. Caracterización neuropsicológica del grupo quirúrgico RTAM

La cirugía resectiva RTAM, es el tratamiento de elección en pacientes con ELT fármacorresistente. Suele indicarse en casos con ELT que impliquen áreas mesiales, con frecuente presencia de EH, y también alteraciones en regiones temporales laterales o basales, por lo que se consideran casos más complejos, clínicamente.

En este proyecto, el grupo RTAM estuvo formado por 22 pacientes (RTAM-I n=9 y RTAM-D n=13). La caracterización del grupo quirúrgico RTAM, así como los principales hallazgos en los cambios longitudinales cognitivos y psicosociales (T0-T1-T2), se describen en las siguientes líneas.

### - Caracterización sociodemográfica y clínica del grupo RTAM

El grupo RTAM (**Tabla 10**) mostró un rango de edad de 38-41 años. La edad de inicio de las crisis era aproximadamente de 16 años (duración de la ELT >24 años). Todos ellos, presentaron una media >2 FAEs basales, estables en T1 y T2. El CI medio fue considerado en rango normal. El 55,6% de los RTAM-I y el 61,5% de los RTAM-D fueron considerados lesionales con evidencia de EH. Hay que considerar que, con una patología exclusivamente temporal mesial (p.e. la EH), la RTAM sacrifica innecesariamente el tejido funcional no patológico (regiones neocorticales o basales del lóbulo temporal), causando así un déficit neuropsicológico que de otro modo podría evitarse (Helmstaedter, 2013). La edad media de los pacientes en el seguimiento post-RTAM a corto plazo (T1), superó los 40 años (corresponde a la edad aproximada de la cirugía). Todos los casos, independientemente de la lateralización de la cirugía, fueron Engel I (libres de crisis epilépticas incapacitantes). A largo plazo (T2), el 88,9% y el 92,3% fueron Engel I tras RTAM-I y RTAM-D, respectivamente, en consonancia con estudios sobre control de crisis con RTAM (Engel et al., 2012; Téllez-Zenteno et al., 2005, 2010).

### - Caracterización cognitiva basal y cambio post-RTAM longitudinal

A continuación, se analizarán los perfiles cognitivos del grupo RTAM-I (**Figura 13**) y los cambios significativos entre T1-T0 y T2-T0 (**Tabla 11**). El perfil basal, mostró rendimientos límites y deficitarios leves en pruebas de lenguaje (denominación y fluencia verbal semántica). El resto de dominios se encontraron preservados. Tanto la memoria verbal como la visual se encontraban en rango normal-bajo. Si se hace referencia a la funcionalidad de áreas epileptógenas (Chelune, 1995; Helmstaedter, 2013), podría reflejarse preservación funcional de memoria ipsilateral al foco epileptógeno, lo cual podría sorprender ya que, el grupo RTAM-I mostró en más de la mitad de los casos EH izquierda. Esto no seguiría la caracterización de otros estudios con pacientes sometidos a

RTAM-I, en los que el rendimiento basal de memoria verbal, generalmente se encuentra alterado (Helmstaedter, 2013). Pudiendo deberse a varios factores como la adecuación de las pruebas empleadas, o el reducido tamaño muestral. En términos de reserva cognitiva, el rendimiento en memoria visual, no es alto (rango normal-bajo). El perfil Post-RTAM T1 evidenció un claro déficit en memoria verbal (FCSRT) y esto supuso un cambio significativo respecto a T0 (**Tabla 11**), en consonancia con el estudio de Lee et al. (2016). Especialmente en aquellos con una buena función preoperatoria (Malmgren et al., 2015). El rendimiento en denominación verbal pasó de rango límite a deficitario (PE=4), y la fluencia semántica, incrementó su déficit (PE=5 en T0 a PE=4 en T1), pero estos no fueron significativos. El *Token Test* mostró un cambio estadísticamente significativo, lo cual no se consideró clínicamente relevante. El perfil T2 tras la RTAM-I, mostró nuevamente un déficit focalizado de memoria verbal (estabilización del déficit de memoria verbal en T1), suponiendo un cambio significativo respecto a T0. Los rendimientos en pruebas de lenguaje (denominación y fluencia verbal semántica), se superponen al rendimiento basal, no mostrando diferencias significativas longitudinales. De acuerdo a la literatura, los déficits más marcados en ELT-I suceden en memoria verbal, al año de la cirugía (p.e. Helmstaedter et al., 2018).

En la **Figura 14**, se muestran los perfiles cognitivos promedio y en la **Tabla 12**, los cambios significativos a corto y largo plazo, para el grupo RTAM-D. En la evaluación basal, las puntuaciones medianas cognitivas se mostraron preservadas, a excepción de dos pruebas ejecutivas (PE=6): la fluencia verbal fonológica y *Test de Stroop*. Tanto la memoria verbal como visual, se encontraron en rango normal, sin evidentes disociaciones (adecuada funcionalidad y reserva cognitiva). En T1 tras RTAM-D, como ámbito que cae -1DE por debajo del rendimiento basal, se encontró, el reconocimiento de la FCMT (PE=5), lo cual supuso un cambio significativo. Hay que considerar, que la memoria visual se mantuvo preservada tras RTAM-D. El resto de dominios muestran en general, puntuaciones superiores en el perfil cognitivo (atención/FFEE) o estabilidad, en memoria verbal, no alcanzando la significación estadística. En el perfil cognitivo promedio T2, se observó una tendencia a la normalización de los rendimientos en los ámbitos evaluados. Los cambios significativos se limitaron al reconocimiento de la FCRO (memoria visual preservada) y a la identificación de figuras no prototípicas (VOSP siluetas progresivas). Este último hallazgo hay que tomarlo con cautela, por tratarse de un *test* fácilmente memorizable (no dispone de versiones paralelas). No se encontraron otros cambios significativos, lo cual, puede resultar prometedor en cuanto a la repercusión de la RTAM-D sobre el rendimiento cognitivo. En concordancia con el estudio de Lee et al. (2016), el grupo RTAM-D, se relacionó con un mejor resultado cognitivo.

- **Caracterización psicosocial basal y cambio post-RTAM longitudinal**

El grupo RTAM-I (**Anexo 6; Tabla A-6a**), mostró puntuaciones decrecientes longitudinalmente ( $T_0 > T_1 > T_2$ ), lo que se traduce en mejores resultados postquirúrgicos. Esta tendencia fue algo más marcada para la sintomatología ansiosa, pasando de media de 8 puntos en  $T_0$ , a 5 puntos en  $T_2$ . El descenso en la sintomatología depresiva fue menos marcado (7,67 puntos, 6,89 puntos y 6,44 puntos en  $T_0$ ,  $T_1$  y  $T_2$ , respectivamente). La CdV, mostró una leve mejoría tras la cirugía (22,9 puntos en  $T_0$ , 19,39 puntos en  $T_1$  y 19,6 puntos en  $T_2$ ), lo cual categóricamente implicaría una repercusión basal moderada que, tras la cirugía tanto a corto como a largo plazo, se mantuvo en rango normal (<21 puntos). No obstante, ninguna de estas variables mostró cambios estadísticamente significativos (**Tabla 11**), lo que indicó estabilidad (leve mejoría) respecto a los índices prequirúrgicos, es decir, la RTAM-I no alteró la sintomatología neuropsiquiátrica, de acuerdo con la mayor parte de la literatura (p.e. Fiest, Jette, et al., 2014; Ramos-Perdigués et al., 2018). La mejoría de CdV fue más llamativa en estudios como el ensayo clínico de Wiebe et al. (2001). Esto puede ser debido al limitado número de casos estudiados en este proyecto, en comparación con este ensayo clínico de referencia. No obstante, este estudio, aunque aporte conclusiones preliminares por la reducida muestra, sigue la tendencia de la literatura en cuanto a la mejoría en la CdV tras la cirugía de epilepsia.

En cuanto al grupo RTAM-derecho (**Anexo 6a; Tabla A-6b**), la tendencia fue de mejoría tras la intervención. La sintomatología ansiosa bajó desde 8,38 puntos en  $T_0$ , a 4,15 puntos en  $T_2$ . Los índices de depresión bajaron también, desde 7,23 puntos en  $T_0$ , hasta la mitad (3,54 puntos) en  $T_2$ . Ningún resultado psiquiátrico fue significativo (**Tabla 12**), pero la tendencia fue positiva, en concordancia con el estudio de Macrodimitris et al. (2011). La CdV por último, también mostró una leve mejoría evolutivamente, siendo significativo el cambio a largo plazo. Similar a los hallazgos de Wiebe et al. (2001). Además, en línea con su hipótesis, estaría asociada a una tasa mayor de pacientes libres de crisis, ya que, en este proyecto, el grupo RTAM-D fue el que consiguió un mayor porcentaje de éxito en el control de las crisis epilépticas.

La tendencia del cambio cognitivo en el grupo sometido a RTAM, según su lateralización, estaría en consonancia con la literatura (p.e. Helmstaedter et al., 2018; Hermann et al., 1992) y con la **Hipótesis 1** de este proyecto: los pacientes sometidos a RTAM-I, tienden a declinar en medidas de memoria verbal y denominación verbal (Hermann et al., 1992; Ives-Deliperi y Butler, 2012). Los pacientes que presentan atrofia hipocámpica, como podría ser la EH, tienen riesgo de sufrir un declive en memoria verbal tras RTAM-I, pero el riesgo es mucho mayor especialmente si el rendimiento cognitivo basal está preservado (Foged et al., 2018; Martin et al., 2002). La cognición después de la RTAM-D permanece estable o mejora, lo cual está de acuerdo con la literatura (p.e. Lee et al., 2016), aunque algunos pacientes muestran un declive de la memoria visual (Hermann et al., 1992) no objetivado en este proyecto. Se considera concordante con la literatura, que los déficits son más evidentes en los pacientes con ELT-I que con ELT-D, como se ha publicado en la literatura (p.e. Hamberger y Drake, 2006). En referencia a los síntomas psiquiátricos, evolutivamente mejoraron a pesar de no revelar un cambio significativo respecto a los niveles basales. La CdV, supuso un cambio significativo al año, exclusivamente en el grupo RTAM-D, siendo este el grupo con mayor porcentaje de control de crisis tras la cirugía.

### 1.3. Caracterización neuropsicológica del grupo quirúrgico AHS

La cirugía resectiva selectiva, está indicada fundamentalmente en casos de pacientes con ELT mesial en los que frecuentemente, se presenta esclerosis hipocámpica (EH) como hallazgo radiológico.

En este proyecto el grupo de pacientes sometidos a AHS, sin diferenciar el abordaje empleado, fueron 20 pacientes (AHS-Izquierda n=12; AHS-Derecha n=8). La caracterización del grupo AHS, según la lateralización de la epilepsia, se describe a continuación.

#### - Caracterización sociodemográfica y clínica del grupo AHS

El grupo AHS, se mostró homogéneo en la caracterización sociodemográfica y clínica, entre AHS-I y AHS-D. La edad media basal fue >42 años, con una edad de inicio a partir de la adolescencia, suponiendo una duración media de epilepsia >25 años. La media de FAEs fue siempre >2. El CI medio fue equivalente a un rango normal, comparable con los grupos anteriores. Más del 75% presentaron EH (grupo con EH más frecuente). En el seguimiento a largo plazo, se consiguió el control de crisis en el 75% del grupo global. Este alto porcentaje se considera similar a lo reportado en otros estudios (Boling, 2018; Foged et al., 2018; Morino et al., 2006).

#### - Caracterización cognitiva basal y cambio post-AHS longitudinal

En la **Figura 15**, se pudieron ver los perfiles cognitivos y en la **Tabla 14**, los cambios significativos para el grupo AHS-izquierdo. En el perfil promedio T0, diversos rendimientos caían en rango límite (ambas fluencias verbales) o deficitario (denominación verbal y memoria verbal inmediata y diferida). Esto indicó una baja funcionalidad de áreas epileptógenas.

Como en el caso del grupo RTAM, las resecciones izquierdas se identifican como un factor de riesgo para el declive de la memoria verbal, especialmente si existe una buena función preoperatoria. Sin embargo, en este grupo el rendimiento basal en memoria es deficitario (PE=4, DE=-2). Considerando que, la inclusión de pacientes que ya funcionan en rango deficitario severo (PE=2 o DE-3, conocido como "efecto suelo") o cerca de él, no pueden deteriorarse más, y distorsionará la verdadera tasa de déficit postoperatorio, aportando un porcentaje inferior al que probablemente sea la verdadera tasa (Baxendale y Thompson, 2018). En este grupo, el rendimiento de memoria y denominación, no se consideran efecto suelo, pero debido a estas puntuaciones basales, el cambio postquirúrgico puede quedar enmascarado, mostrando una proporción menor de lo que la literatura sugiere actualmente (Malmgren et al., 2015). Además, el reconocimiento de la FCRO, estaba alterado (PE=4), sin presentar patrón de déficit de memoria visual, por lo que se puede aceptar que existe preservación de memoria visual (adecuada reserva cognitiva). En T1, se mostró

un incremento del déficit objetivado en T0, hasta una PE=3, en memoria verbal (supuso un cambio significativo respecto a T0) y denominación verbal (no estadísticamente significativo). La fluencia verbal semántica también mostró este patrón, pasando de rendimiento límite a deficitario, no siendo significativo este cambio. El reconocimiento de la FCMT (versión paralela de la FCRO), se mantuvo en rango deficitario y la memoria visual mostró preservación estable respecto a T0. Por último, la fluencia fonológica (ejecutiva), mejoró hasta alcanzar un rendimiento normal estadísticamente (PE=9), que tampoco alcanzó la significación estadística. A largo plazo, se mantuvo el patrón focal de déficit en denominación y memoria verbales, sin mostrar cambios significativos respecto a T0. Esto es consistente con la literatura, que aboga por un déficit específico de memoria verbal y de lenguaje (Helmstaedter et al., 2008). Las fluencias verbales y el reconocimiento de la FCRO, al año, mostraron una regresión a la media estadística (no significativo). Se dio una mejoría significativa en tareas visuales (JLO y VOSP decisión objeto). De acuerdo con la literatura, esta técnica quirúrgica, ha mostrado resultados negativos respecto a la memoria y la fluidez verbal, atribuyéndose a la alteración de la circunvolución fusiforme y áreas de lenguaje ténporo-basales (von Rhein et al., 2012).

A continuación, se presenta la descripción de los perfiles del grupo AHS-derecho (**Figura 16**) y los cambios significativos (**Tabla 15**). La evaluación T0 reflejó afectación de memoria visual: inmediata, diferida y en el reconocimiento de la FCRO (baja funcionalidad de las áreas epileptógenas). El resto de puntuaciones medianas se encontraron en rango normal, aceptando una buena reserva cognitiva. En T1 se evidenció mejoría de memoria visual (previamente alterada) hasta rendimientos normales-bajos, suponiendo un cambio significativo en FCRO inmediata. Se dio un cambio significativo ejecutivo en la TOL-Dx (menor latencia y peor resolución ejecutiva). Destacaron rendimientos significativamente mejores en pruebas de denominación y memoria verbal diferida. Por último, la evaluación al año de la AHS-D, reflejó en su mayoría, rendimientos en rango normal. Levemente por debajo de este rango (PE=5), se mantuvo el *Test* de Corsi inversos y el reconocimiento de la FCRO, no siendo significativos sus cambios. Sin embargo, la memoria verbal diferida, memoria visual inmediata y una tarea de reconocimiento de figuras en posición no prototípica (VOSP), mostraron mejores rendimientos de manera significativa. Esta última variable no se consideraría clínicamente relevante.

#### - Caracterización psicosocial basal y cambio post-AHS longitudinal

Los análisis descriptivos neuropsiquiátricos y de calidad de vida, se presentaron en el **Anexo 7 (Tabla A-7a y Tabla A-7b)**, para el grupo AHS-I y AHS-D, respectivamente).



El grupo AHS-I, no mostró altos niveles de sintomatología (8,08 puntos en ansiedad y 5,67 en depresión). En los sucesivos seguimientos tras la cirugía AHS-izquierda, ambas variables neuropsiquiátricas mostraron una reducción en la sintomatología (ansiedad 5,5 en T1 y 3,92 en T2; depresión 4,58 en T1 y 3,67 en T2), consistente con publicaciones como la de Ramos-Perdigués et al. (2018). La CdV reflejó una repercusión moderada en la evaluación basal (21,6 puntos) pasando categóricamente a rango normal (<21 puntos) tras la cirugía (19,1 puntos en T1, y 20,5 puntos en T2). Nuevamente, las tendencias en sintomatología psiquiátrica y CdV fueron estables estadísticamente, sin mostrar cambios significativos (**Tabla 14**).

En el grupo AHS-D, se reflejan en T0, 8,5 puntos en ansiedad, y 8,12 puntos en depresión (superiores a las del grupo AHS-I). A corto plazo, ambas escalas neuropsiquiátricas mostraron un decremento sustancial pasando a 3,12 puntos en síntomas de ansiedad y 1,88 puntos en sintomatología depresiva. Esta última supuso un cambio significativo a corto plazo (**Tabla 15**).

Al año, ambas escalas presentan puntuaciones mejores a las basales, sin implicar un cambio significativo (**Tabla 15**), consistente con la literatura (p.e. Ramos-Perdigués et al., 2018). La CdV basal fue considerada peor en el grupo AHS-D (27,5 puntos), que en AHS-I, a pesar de que ambas puntuaciones basales mostraron una repercusión moderada. El impacto de la cirugía sobre la CdV, mostró una mejoría a corto y largo plazo (17,5 puntos y 18,1 puntos, respectivamente). Este último, supuso un cambio significativo al año, respecto a la CdV basal, interpretándose tanto cuantitativa como cualitativamente (pasó de una afectación moderada a normal). Esta tendencia de mejoría tras RTAM, estaría de acuerdo con los resultados aportados por Fiest, Sajobi, et al. (2014).

El grupo AHS-I, presentó baja funcionalidad de áreas temporales mesiales (déficit focal en memoria verbal y lenguaje) y adecuada reserva cognitiva (memoria visual o FFE preservadas). Tras la cirugía, se acentuaron los déficits basales en denominación (no significativo) y memoria verbal (cambio significativo). Al año, no se observó recuperación de este patrón, compatible con lo reportado en la mayoría de estudios (p.e. Gleissner et al., 2004; Morino et al., 2006) y de acuerdo con la **Hipótesis 2** de este proyecto. No se dieron cambios significativos, debido a la baja funcionalidad basal y, la reducida tasa de cambio esperado, de acuerdo a la literatura (p.e. Baxendale y Thompson, 2018). Los síntomas ansioso-depresivos disminuyeron y la CdV fue estable tras la AHS-I, no implicando cambios significativos. El grupo AHS-D, mostró una baja funcionalidad de áreas temporales mesiales, y una alta reserva cognitiva. Tras la cirugía, se objetivó una tendencia positiva y ningún dominio presentó alteración significativa consistente. De igual modo, al año se mostró mejoría global en todos los dominios, incluso significativamente en memoria verbal diferida y visual inmediata. Esta tendencia positiva en los hallazgos serían compatibles con otros estudios (p.e. Morino et al., 2006; Wendling et al., 2013). Los síntomas de ansiedad y de depresión se redujeron tras la cirugía, incluso mostrando cambios significativos a corto plazo (exclusivamente en depresión). La calidad de vida tras AHS, mostró un patrón de mejoría, independientemente de la lateralización de la ELT, llegando a ser significativamente superior tras la cirugía AHS-D en el seguimiento al año.

#### 1.4. Caracterización neuropsicológica del grupo quirúrgico TC-RF

La SEEG, es una herramienta diagnóstica (Fase 2), mediante la cual, pueden estudiarse casos en los que la cirugía directa no es el tratamiento de elección. Cuando se conoce la ZIC, y se confirma la seguridad de las posibles termocoagulaciones según la ubicación de los contactos y electrodos, se procede a realizar el tratamiento de TC-RF. Este procedimiento está generalmente dirigido a pacientes con epilepsia fármacorresistentes no lesionales, por lo que hay que considerar la diferencia clínica en cuanto a esta variable con el resto de grupos quirúrgicos estudiados.

Los artículos publicados sobre técnicas mínimamente invasivas, como la radiocirugía (RC), la termoablación intersticial láser (TIL) o TC-RF mediante abordaje occipital para realizar AHS, distan mucho de la técnica que presentamos en este proyecto (TC-RF abordaje temporal). En todos los casos de la muestra TC-RF, el plan de implantación fue individualizado según las necesidades de cada paciente, por lo que, estudios que reúnan estas características, con una muestra competitiva, son prácticamente inexistentes. Se compararán los resultados con estas otras técnicas mencionadas, ya que pertenecen al mismo grupo de procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos, pero debe constar que no se emplean con el mismo objetivo que la TC-RF (registro SEEG y posterior tratamiento ablativo), ni provocan el mismo tipo de lesión (en los casos de la RC, la TIL o la TC-RF occipital, el tratamiento es más similar a una AHS estereotáxica). El grupo TC-RF estuvo formado por 18 pacientes (n=10 ELT-I, n=8 ELT-D).

##### - Caracterización sociodemográfica y clínica del grupo TC-RF

En la **Tabla 16**, se presentaron los resultados descriptivos del grupo TC-RF, según su lateralización (TC-RF-izquierdos n=10 y TC-RF-derechos n=8). La edad media fue de 36,50 años en TC-RF-I y 28,50 años en TC-RF-D. La media de FAEs, fue estable (>2) evolutivamente. El CI medio situado en rango medio. El inicio de crisis fue de media 19 años, con una duración media de epilepsia de 19,5 años en ELT-I y 11,50 años en ELT-D. De manera inversa a los grupos anteriores, ninguno de los pacientes que se sometieron a TC-RF dominante, mostró la presencia de EH y, sólo el 16,7% mostró EH en el grupo TC-RF-D. De media se termocoagularon 11 pares de contactos, ubicados en regiones temporales mesiales o neocorticales (**Figura 17**) con un objetivo originalmente diagnóstico. Las regiones anatómicas en las que se realizaron el mayor número de termocoagulaciones, fueron áreas mesiales como el hipocampo y la amígdala o áreas neocorticales como el polo temporal o el área temporal basal.

El control de crisis tras TC-RF fue del 33,3% de pacientes en ambos grupos (ELT-I y ELT-D). Este porcentaje puede parecer reducido, pero cabe mencionar que, implica a pacientes que requerían un estudio diagnóstico Fase 2, ya que son personas para las que la cirugía directa no es el tratamiento de primera elección. Por tanto, de la muestra de 18 personas que se implantaron mediante SEEG, con un objetivo diagnóstico, el 33% además, pudo beneficiarse de un tratamiento originalmente paliativo de manera exitosa en el control de las crisis epilépticas. Por tanto, este grupo de pacientes, sometidos a TC-RF, han sido primariamente diagnosticados, y secundariamente, tratados exitosamente, con un procedimiento mínimamente invasivo que emplea el mismo sistema para recoger información de EEG, como para realizar termoacoagulaciones. A pesar de que las expectativas sobre la TC-RF en el control de crisis sean muy bajas, 6/18 pacientes, quedaron libres de crisis, lo cual es bastante prometedor. En una revisión reciente, concluyeron un porcentaje medio del 23% de control de crisis tras TC-RF, siendo los peores resultados, los encontrados en ELT (Bourdillon et al., 2020).

#### - Caracterización cognitiva basal y cambio post-TC-RF longitudinal

Según la lateralización, el grupo TC-RF-izquierda (**Figura 18**), presentó en la evaluación basal (T0), preservación cognitiva promedio, en rango normal, sin disociaciones entre dominios (adecuada funcionalidad y reserva cognitiva). En la evaluación post-TC-RF a corto plazo (T1), la mayoría de variables de estudio, se mostraron en rango normal. Entre las variables que mostraron un decremento funcional (no deficitario), estuvo la denominación verbal. En la evaluación con la prueba paralela de memoria visual, FCMT, la variable reconocimiento apareció como deficitaria en T1 (no encontrándose alteración en la memoria visual), siendo significativo este cambio (**Tabla 17**). La memoria verbal mostró mejores puntuaciones en el recuerdo diferido (habiéndose intentado controlar el efecto de aprendizaje con la versión FCSRT-B) y también en FFEE (TOL-Dx), aunque ninguno de estos cambios fue significativo. A largo plazo (T2), se mostró una clara tendencia hacia la media en todos los dominios cognitivos, sin mostrar cambios significativos respecto a T0 (**Tabla 17**). Todo ello indica que no se mostró repercusión cognitiva consistente tras TC-RF-I.

En la **Figura 19**, se mostraron los perfiles cognitivos del grupo TC-RF-D. La evaluación basal arrojó resultados promedio preservados en todas las variables cognitivas estudiadas. La memoria visual como dominio asociado a la funcionalidad de áreas epileptógenas en este grupo, mostró un patrón de rendimiento normal (PE=10 memoria inmediata y PE=9 memoria diferida, con una PE=8 en reconocimiento de la FCRO). La memoria contralateral en este caso (verbal), presentó rendimientos

normales-superiores, incluso manifestando una puntuación máxima en memoria diferida total (PE=18). Lo cual, podría dejar constancia de una alta reserva cognitiva contralateral y adecuada funcionalidad de áreas epileptógenas a tratar quirúrgicamente. En T1, el rendimiento promedio mejora en memoria verbal, con diferencias promedio de 1 DE. Por otro lado, la memoria visual mostró un leve descenso que, comparado con la memoria verbal, se definen dos tendencias diferentes en su evolución post-termocoagulación. En conjunto, el resto de dominios y variables, mostraron igual o superior rendimiento promedio mediante puntuaciones medianas en T1, sin encontrar cambios significativos en ninguna variable (**Tabla 18**). Finalmente, el seguimiento a largo plazo, demostró nuevamente, superposición de estas puntuaciones medianas, encontrándose en la media estadística, la mayor parte de las variables estudiadas. De manera interesante, la memoria verbal alcanzó PE=13-15 y TOL-Dx total de problemas resueltos (PE=14). Los cambios no fueron estadísticamente significativos, a excepción de la variable VOSP (siluetas progresivas), no considerándolo de relevancia clínica, por lo mencionado anteriormente con esta variable.

#### - Caracterización psicosocial basal y cambio post-TC-RF longitudinal

Los análisis descriptivos de las variables psicosociales, se presentaron en el **Anexo 8**. Comenzando por el grupo de lateralización izquierda (**Tabla A-8a**), las puntuaciones en escalas de ansiedad y depresión pasaron de una sintomatología leve basal (9,08 en ansiedad y 6,83 en depresión) a menores puntuaciones en las consecutivas evaluaciones (7,58 puntos en ansiedad en T1, 5,9 puntos en T2 y 4,25 puntos en depresión en T1 y 3,6 puntos en T2). Estos hallazgos supusieron un descenso progresivo en la sintomatología psiquiátrica. La CdV, fue algo diferente, con una puntuación media en el sumatorio de CdV de 24,6 puntos, pasando por un sutil incremento en T1 (25,9 puntos) hasta una bajada al año de la cirugía (21,6 puntos). Tras valorar la significación de los cambios encontrados tras TC-RF a corto y largo plazo (**Tabla 17**), se comprobó que estos cambios no eran significativos para ningún dominio evaluado.

En la **Tabla A-8b**, se pueden revisar los datos descriptivos del grupo TC-RF-D. En esta ocasión, pueden verse puntuaciones más altas en ansiedad, que parten de una puntuación de 9,83 basal, bajando una media de dos puntos tras la cirugía a corto y largo plazo. La sintomatología depresiva resultó en 5,33 puntos en T0, y después de la TC-RF, independientemente del intervalo de seguimiento, bajó muy levemente hasta 4,5-4,25 puntos. La calidad de vida fue muy estable durante la evolución de este grupo (26,2 en T0, 26,7 en T1 y 25,8 en T2). Estos cambios no fueron significativos, a pesar de encontrar un patrón de mejoría hacia menor sintomatología neuropsiquiátrica y menor repercusión de la CdV para las personas con ELT (**Tabla 18**).

En el grupo de TC-RF-I, se presentaron rendimientos basales preservados, entendiéndose una adecuación funcional normal de áreas a tratarse y una adecuada reserva cognitiva contralateral. La TC-RF no provocó grandes rasgos cambios significativos relevantes, ni a corto ni largo plazo. El riesgo de pérdida de funcionalidad de áreas temporales ante TC-RF-I, puede no seguir la misma tendencia que en cirugías resectivas previamente comentadas. El único artículo que habla sobre cognición tras TC-RF (mediante abordaje temporal), concluye superficialmente que, no se reportaron alteraciones de memoria visual ni verbal en su muestra de pacientes con ELTm, en los que la AHS-I no era una opción (Moles et al., 2018). El grupo TC-RF-D, exhibió preservación cognitiva global en T0. En términos de reserva cognitiva, el rendimiento en memoria verbal se mostró en rango normal en todas las variables, la memoria visual, entendida como la que involucra el funcionamiento de áreas epileptógenas, se encontró en rango normal bajo. Tras TC-RF-D, la tendencia a corto y largo plazo fue de estabilidad en memoria visual o mejoraría en otros dominios (memoria verbal o FFEE), aunque estos fueron cambios no significativos. La tendencia longitudinal de los síntomas ansioso-depresivos fue decreciente tanto en TC-RF-I como TC-RF-D. La CdV postquirúrgica fue estable respecto a T0, sin encontrar cambios significativos en ninguna de estas variables. Todo ello, apoyaría nuestra **Hipótesis 3**, sobre la estabilidad cognitiva y psicosocial encontrada tras TC-RF-I o TC-RF-D.

## 2. Estudio comparativo entre grupos del cambio cognitivo y psicosocial a largo plazo

### 2.1. Comparación de cambios al año en los grupos ELT quirúrgicos vs Control

Como describió Helmstaedter et al. (2003), la inclusión de pacientes tratados quirúrgica y médicamente permite evaluar si la cirugía causa un deterioro cognitivo que excede el declive observado con el tratamiento médico a largo plazo. A continuación, se comparan los grupos control y quirúrgicos, destacando los hallazgos más relevantes, según lateralización de la ELT.

La **Figura 20**, plasmó el rendimiento promedio al año de todos los grupos de clasificación, que padecían ELT-I. En este perfil promedio del rendimiento cognitivo, se pudo observar que los principales dominios en rango deficitario ( $PE \leq 5$ ), fueron los de lenguaje (denominación verbal y fluencia verbal semántica) y la memoria verbal en todas las puntuaciones del FCSRT. Los grupos de intervención responsables de estos resultados, fueron las cirugías resectivas, de manera evidente. Los perfiles en el seguimiento al año del grupo control y la TC-RF se presentaron en promedio, en rango normal. Cuando se analizaron los cambios significativos en ELT-I se obtuvieron hallazgos de gran relevancia clínica, presentados en la **Tabla 19**.

La comparación **RTAM-I vs Control-I** evidenció diferencias significativas cognitivas limitadas a la memoria verbal diferida (-6 palabras en recuerdo libre y -5 palabras en recuerdo total) y fluencia semántica (**Figuras 21-22**). Además, la fluencia verbal semántica exhibió una diferencia significativa (**Figura 23**), exclusivamente en el grupo RTAM (pérdida de hasta 6 palabras frente al grupo control). Este hallazgo está de acuerdo con el fenómeno descrito por (Loring et al., 1994), en cuanto a la disminución del rendimiento en esta tarea de iniciación, tras la cirugía temporal unilateral. Podría sorprender que en la comparación **AHS-I vs Control-I**, no aparezcan cambios significativos, pero cabe recordar que, el perfil prequirúrgico del grupo AHS-izquierdo, estuvo caracterizado por rendimientos deficitarios de memoria verbal y denominación, por lo que la cirugía no supuso un cambio significativo sobre una función previamente patológica. En global, traduciéndolo a la teoría de la adecuación funcional y reserva cognitiva de (Chelune, 1995), parece evidenciarse que el grupo sometido a cirugía de ELT-I, con una mayor adecuación funcional, sufrió una mayor pérdida cognitiva, entendiéndose que ambos grupos contaban con una reserva cognitiva adecuada (rango normal de la memoria visual prequirúrgica). La denominación (BNT), que aparece en el perfil NEURONORMA promedio como deficitario para el grupo AHS, no fue significativo, ya que no supuso una diferencia respecto al rendimiento basal (deficitario). Los cambios medios encontrados fueron

de -1 palabra de media en todos los grupos quirúrgicos. La tendencia cognitiva tras la cirugía, independientemente del tipo, muestra cambios negativos respecto al grupo control. Aunque no fueron significativos, se considera interesante comentar que todos los grupos quirúrgicos vs control, emplearon menores tiempos en tareas ejecutivas como el TMT-B, o la TOL-Dx, lo cual implica mejoría en la resolución de estas pruebas. Consistente con la literatura que considera común esta mejoría en atención y función ejecutiva, asociándola a la reducción o ausencia de crisis (p.e. Meador, 2002), a la reducción de FAEs la disminución de sus EA sobre la función cognitiva (ver **Anexo 2**) (Mula y Trimble, 2009; Witt et al., 2015) o el efecto positivo de la extirpación de regiones temporales que afectaban de manera remota a las funciones del lóbulo frontal (Barr, 2007). La comparación de **TC-RF-I vs Control-I**, no mostró diferencias significativas en ningún dominio evaluado, consistente con las conclusiones del apartado anterior, en que los dos grupos mostraban las mismas tendencias evolutivas en términos cognitivos.

En esta misma **Tabla 19**, se presentaron los cambios medios en las variables de ansiedad, depresión y calidad de vida en estos grupos quirúrgicos frente al control, encontrándose que la **RTAM-I vs Control-I**, no evidenció cambios significativos, aunque todas las puntuaciones fuesen mejores tras la cirugía en cuanto a sintomatología neuropsiquiátrica. La tendencia en la percepción de CdV fue mejor tras la cirugía, pero no fue significativa respecto al grupo control. Esta tendencia, aún no siendo significativa, mantiene la concordancia con el ensayo clínico de (Wiebe et al., 2001) y otros estudios (p.e. Fiest, Sajobi, et al., 2014), que concluyeron que los pacientes quirúrgicos mostraron una mejoría significativa en CdV respecto al grupo tratado médicamente al año de seguimiento. La comparación de **AHS-I y Control-I**, objetivó mejoría significativa respecto a la sintomatología ansiosa percibida indicando beneficio de la cirugía. La sintomatología depresiva bajó hasta 5 puntos respecto al grupo control (**Figura 24**) y la CdV se consideró similar. Como se menciona en Ramos-Perdigués et al. (2018), es interesante valorar los cambios al año, ya que es un periodo estable tras la adaptación a la cirugía. En su estudio prospectivo controlado mostraron que tanto la ansiedad como la depresión mejoraron tras la cirugía, lo que estaría de acuerdo con las tendencias mostradas en este proyecto. La comparación **TC-RF-I vs Control-I** mostró una tendencia similar a la RTAM vs control, ya que ninguna variable demostró un cambio significativo respecto al grupo control, pero todas las variables manifestaron una tendencia hacia menores puntuaciones, traduciéndose en mejores índices de sintomatología ansioso-depresiva y CdV.



El perfil promedio en el seguimiento al año, de los grupos ELT-D, se presentó en la **Figura 28**. Las tendencias de todos los grupos se encuentran en rango normal, a excepción de las variables de *Test* de Corsi directos y el reconocimiento de la FCRO, en el grupo AHS (PE=5). Los rendimientos más altos se encuentran en promedio en el grupo TC-RF. La comparación de los cambios al año entre estos grupos (**RTAM-D vs Control-D, AHS vs Control-D y TC-RF-D vs Control-D**) se presentó en la **Tabla 20**. En ella, tan sólo la AHS-D vs Control-D, objetivó un cambio significativo en memoria visual inmediata (**Figura 29**), siendo la tendencia hacia una mejoría en el rendimiento, en contra de lo esperado. En general, cuando la intervención quirúrgica fue en el hemisferio no dominante, no se mostraron alteraciones significativas respecto al patrón de mantenimiento con FAEs. En referencia a los ámbitos psicosociales, la sintomatología ansiosa desciende en los grupos quirúrgicos (-4 puntos en las cirugías resectivas, y -2 puntos en la TC-RF). No obstante, estos cambios no fueron estadísticamente significativos. La sintomatología depresiva, tomó otra cadencia, manifestando mayores puntuaciones en T2, respecto a la no intervención. En ningún caso, fue un cambio significativo estadísticamente (las cirugías resectivas no alcanzaron el punto de diferencia, y la TC-RF-D llegó a 4 puntos más). Por último, la CdV percibida, mejoró, especialmente en las cirugías resectivas, llegando a mostrar un cambio significativo en AHS-D.

**Cirugía vs Control en ELT-I:** el grupo RTAM mostró afectación significativa en memoria verbal y fluencia semántica respecto al grupo control. La AHS, mostró déficit en T2 en memoria verbal y denominación, pero no fueron significativos. Esto confirmaría la **hipótesis 4** del proyecto. La TC-RF no mostró déficits en T2, ni cambios significativos frente al grupo Control. En términos psicosociales, todos los índices mejoraron en todos los grupos de pacientes operados respecto al grupo control, pero estos cambios no fueron estadísticamente significativos mayormente, a excepción de la sintomatología ansiosa (en AHS exclusivamente). Esta tendencia guía hacia la aceptación de que la cirugía mejora el funcionamiento psiquiátrico en ELT, de acuerdo con las conclusiones extraídas en un estudio prospectivo controlado (Ramos-Perdigués et al., 2016). La calidad de vida no supuso cambio entre los grupos sometidos o no a cirugía de ELT.

**Cirugía vs Control en ELT-D,** mostraron globalmente preservación cognitiva en la reevaluación al año. Cuando se compararon estos rendimientos T2-T0, no se encontraron diferencias negativas significativas en ningún grupo quirúrgico respecto al grupo control, lo cual, aporta información estadísticamente importante, de la ausencia de cambios desfavorables tras cirugía en ELT-D. De manera no significativa, los índices de depresión incrementaron y los de ansiedad disminuyeron. La CdV disminuyó en todos los casos quirúrgicos, incluso por debajo del grupo control, siendo mejor significativamente en la comparación AHS-D vs Control-D.

## 2.2. Comparación de cambios al año en los grupos ELT quirúrgicos

### Cirugías resectivas en ELT: estándar *versus* selectiva

Hay que considerar que, hasta la fecha no existe ningún estudio controlado aleatorio que haya comparado los resultados neuropsicológicos entre RTAM y AHS (Boling, 2018). En cuanto al control de crisis, al no ser objetivo de este estudio, los resultados se mencionarán sucintamente. La mayoría de estudios no demuestran una clara diferencia entre RTAM y AHS (Boling, 2018; Schramm, 2008). En este proyecto, la RTAM consiguió el mayor porcentaje de éxito (88-92% al año), seguido de la AHS con una tasa de éxito elevada, pero levemente menor (75%). Esto seguiría la tendencia de la literatura (Foged et al., 2018; Hu et al., 2013; Josephson et al., 2013).

Los perfiles cognitivos promedio al año, entre cirugías de ELT-I, se observa en la **Figura 20**. Al comparar **RTAM-I vs AHS-I**, ambas manifestaron, un patrón de alteración focal, correspondiente a un déficit de memoria verbal (compatible con la intervención realizada en regiones temporales mesiales en el hemisferio izquierdo). En la **Figura 21** y **Figura 22** pueden verse ejemplos de la tendencia en variables de memoria verbal (FCSRT recuerdo libre diferido y total, respectivamente). En ellas, se plasma como las cirugías resectivas muestran una tendencia similar negativa postquirúrgica, y debido a ello, sus diferencias no son estadísticamente significativas (**Tabla 19**). De igual modo, en el perfil promedio se vieron déficits postquirúrgicos en el dominio de lenguaje, (denominación PE=3 en AHS-I y fluencia semántica PE=5 en RTAM-I), no siendo significativos en la comparación. Esto implica que, ambas cirugías, tienen la capacidad de alterar regiones implicadas en la memoria verbal y el lenguaje (concretamente, el acceso al léxico semántico). Destacando que, la RTAM mostró un mayor déficit de memoria verbal en todas las puntuaciones del *test* FCSRT y también en fluencia verbal semántica de acuerdo con la literatura (Boling, 2018; Schramm, 2008; Tanriverdi et al., 2010). Los hallazgos de memoria serían consistentes con estudios como el Wendling et al. (2013) y además, los resultados del dominio de lenguaje postquirúrgico, fue similar a otros estudios como el de Ives-Deliperi y Butler (2017), que confirmaron que el resultado deficitario prequirúrgico era común y que al año de la cirugía incrementaba esta tendencia negativa. El ámbito psicosocial tampoco evidenció cambios significativos en las tendencias entre cirugías resectivas, de acuerdo con el estudio de (Wendling et al., 2013). En general, la RTAM mostró peores resultados psiquiátricos y mejor CdV.

El perfil cognitivo comparativo entre **RTAM-D vs AHS-D** al año, puede consultarse en la **Figura 28**. Las diferencias significativas en sus tendencias de cambio, se presenta en la **Tabla 20**. El perfil objetivó que el grupo AHS-D presentó déficits en ámbitos relacionados con componente visuales (*Test* de Corsi directos y reconocimiento de la FCRO). Siendo por lo general menor el rendimiento en la memoria visual (FCRO) frente a la visual en ambas cirugías. Además, la memoria visual inmediata (**Figura 29**) fue la única que presentó un patrón significativamente mejor tras AHS-D. En general, se mostraron tendencias de mayores tiempos para la resolución de problemas ejecutivos y menores puntuaciones en memoria verbal o lenguaje tras RTAM, pero estas diferencias no fueron significativas. Según la revisión de Schramm (2008), las resecciones selectivas se asocian con un mejor resultado cognitivo, sin embargo, otros estudios no mostraron ninguna diferencia (p.e. Tanriverdi et al., 2010). El perfil de cambio psicosocial, mostró peores resultados tras RTAM, con índices levemente más altos en ansiedad, depresión y mayor repercusión de la calidad de vida, pero ninguna de estas comparaciones supuso una diferencia significativa entre ambas cirugías resectivas.

### **Cirugía mínimamente invasiva: ablativa versus resectivas**

Comenzando por los hallazgos radiológicos, se debe considerar que la mayoría de los pacientes sometidos a TC-RF, no presentó lesión subyacente en la neuroimagen basal (ELT no lesionales). En comparación con ello, los grupos RTAM y AHS mostraron tasas altas de lesiones, especialmente EH. Esto forma parte de la metodología del proceso diagnóstico en epilepsia, ya que precisamente, la SEEG ha surgido como alternativa cuando la cirugía directa inicialmente no es una opción (Ryvlin et al., 2014). Por ello en este grupo, la TC-RF se planteó en casos en que la cirugía resectiva no estaba indicada y en la mayoría de casos implantados, como primera acción terapéutica que no excluía una posterior cirugía resectiva. Por todo lo anterior, deben considerarse las posibles diferencias clínicas basales entre estos grupos (concretamente sobre la lesión subyacente). En cuanto a la caracterización sociodemográfica y resto de variables clínicas, se consideran comparables.

En cuanto al análisis del control de crisis, la TC-RF mostró ser menos efectiva que las cirugías resectivas, con un porcentaje del 33% de pacientes libres de crisis, frente al 75-92%, respectivamente. El único estudio que compara los resultados clínicos de la TC-RF vía temporal vs RTAM, mostró consistencia con estos resultados en referencia a la inferioridad en la eficacia de la TC-RF en el control de crisis en ELT (Moles et al., 2018).

En el perfil cognitivo entre TC-RF y las cirugías resectivas, en los grupos ELT-I (**Figura 20**), se puede observar que, en promedio, el rendimiento global de los pacientes sometidos a TC-RF, se mantuvo en rango normal al año de la intervención, mostrándose las principales discrepancias en memoria verbal, seguidos del dominio de lenguaje y el reconocimiento de la FCRO. En la **Tabla 19**, se presentaron los cambios cognitivos y psicosociales significativos. La **TC-RF-I vs RTAM-I**, demostró nuevamente, que el único dominio en el que se hallaron diferencias significativas, fue la memoria verbal (FCSRT), tanto inmediata total (hasta 10 palabras más tras TC-RF) como diferida libre (4 palabras más) y diferida total (5 palabras más tras TC-RF-I). La superioridad del rendimiento en memoria verbal tras TC-RF-I frente a RTAM-I, fue evidente. De hecho, esta línea de empeoramiento significativo tras RTAM, en comparación con la preservación del rendimiento cognitivo tras TC-RF, fue muy similar a la comparación entre el RTAM-I vs Control-I. Es decir, la TC-RF podría estar mostrando una gran similitud con la tendencia de los pacientes que no han sido sometidos a cirugía de ELT, habiendo sido operados y en un 33% de los casos, estar libres de crisis. Por último, las diferencias de cambios en referencia al ámbito psicosocial, fueron muy sutiles, no objetivando diferencias significativas entre TC-RF y RTAM.

La comparación de cambios entre **TC-RF-I vs AHS-I (Tabla 19)**, exhibió hallazgos significativos, mucho más limitados. El grupo TC-RF-I mostró un peor rendimiento en el reconocimiento en la FCRO, con hasta -4 puntos frente a AHS-I, y también en la variable VOSP (Decisión de objeto). Estas variables, mostraron cambios estadísticamente significativos, pero no se considera clínicamente relevante, ya que, en promedio las  $PE \geq 7$ , no siendo, en ningún caso, patológico. En el resto de dominios cognitivos, no se exhibieron diferencias significativas. Cabe mencionar, que el rendimiento promedio del grupo AHS-I fue deficitario en memoria verbal, inmediata y diferida (**Figura 20**). Sin embargo, al estudiar los cambios medios, no aparecen diferencias significativas, ya que este grupo partía de un rendimiento deficitario y el cambio longitudinal supuesto fue menor que en otros grupos de estudio. Esto puede evidenciarse más claramente, en las figuras presentadas con anterioridad (ver **Figuras 21, 22 y 25**). En ellas, se puede observar que el rendimiento al año (T2) en el grupo AHS, es muy similar al de RTAM, pero diferente al del grupo de TC-RF. En T0, sin embargo, el rendimiento del que parten estos grupos, es más homogéneo en los grupos control, RTAM y TC-RF, y menor en AHS izquierda. Los análisis psicosociales, mostraron gran homogeneidad en las tendencias de cambios tras TC-RF-I vs AHS-I.

La sintomatología ansiosa mostró leve incremento para el grupo TC-RF (1,77 puntos de media) por encima del grupo AHS. Por el contrario, se mostraron leves decrementos en la sintomatología

depresiva y la repercusión de la calidad de vida (-0,83 puntos y -1,54 puntos, respectivamente) en el grupo TC-RF frente a la AHS.

Al comparar los perfiles cognitivos promedio al año de las cirugías de ELT-D (**Figura 28**), se pudo apreciar que la AHS presentó exclusivamente, presentó rendimientos deficitarios ( $PE \leq 5$ ;  $DE \leq -1,64$ ), en memoria de trabajo visual (*Test* de Corsi) y el reconocimiento de la FCRO. La TC-RF en T2 mostró rendimientos promedio superiores a los de las dos cirugías resectivas, haciéndose más evidente en variables de memoria verbal. Analizando las tendencias de cambio significativo (**Tabla 20**), entre **TC-RF-D vs RTAM-D**, ninguna variable cognitiva ni psicosocial, evidenció un cambio estadísticamente significativo. No se encontraron cambios significativos en ámbitos psicosociales, de ansiedad, depresión o calidad de vida para los grupos de ELT-D. En cuanto a las diferencias al comparar la **TC-RF-D vs AHS-D**, ninguna variable cognitiva fue estadísticamente significativa en la tendencia de estas cirugías. En lo referente al ámbito psicosocial, sólo una variable fue estadísticamente significativa, la calidad de vida en epilepsia (**Figura 30**). En este caso, el grupo de pacientes sometidos a TC-RF-D, mostró hasta 10 puntos más en la escala QOLIE-10, lo que indicó una peor calidad de vida percibida en comparación con los pacientes operados de AHS-D.

A continuación, se hace referencia a estudios que emplean otras técnicas mínimamente invasivas, a pesar de la heterogeneidad en los procedimientos, en comparación con la técnica aquí descrita (TC-RF temporal). En el estudio comparativo de la TC-RF occipital y RTAM (Malikova et al., 2014), se objetivó que, la primera consiguió mejores resultados postquirúrgicos en el CI y memoria al año del tratamiento. Incluso tras TC-RF occipital en ELT-D se mostraron mejoras significativas en memoria verbal frente a la RTAM clásica (Malikova et al., 2014). Otras técnicas como, la radiocirugía (RC), reportaron que el 80% del grupo intervenido, no manifestó deterioro, incluso la memoria mejoró en el 20% de ellos (Régis et al., 2004), se mantuvo estable (Quigg et al., 2011) o empeoró de manera significativa (Barbaro et al., 2009; McDonald et al., 2004). Los datos preliminares tras TIL sugieren que la memoria verbal episódica puede verse alterada en ELT-I (Drane, 2018). En cuanto a los resultados prometedores de la TC-RF vía occipital (Malikova et al., 2014), fueron criticados por sus limitaciones metodológicas: empleo de pruebas no adecuadas para paradigmas de evaluaciones repetidas, falta de grupo control adecuado para un diseño longitudinal, y los índices promedio grupales, sin aportar información del cambio individual entre otros (Witt et al., 2018).

**Cirugías vs Cirugías en ELT-I:** la comparación RTAM vs AHS no fue significativa ya que, ambas mostraron una tendencia de déficit focal en memoria verbal y lenguaje (acceso léxico-semántico) postquirúrgico. De ellas, la RTAM mostró los rendimientos inferiores. La comparación TC-RF vs RTAM, mostró diferencias significativas en las tendencias de cambio en memoria verbal (rendimiento menor en RTAM). Todo ello, confirmaría la **Hipótesis 5** de este proyecto.

Al comparar TC-RF vs AHS, no se evidenciaron diferencias clínicamente significativas. No obstante, la AHS presentó déficit basal (memoria verbal y lenguaje) en el perfil cognitivo en T2, pero no supuso un cambio estadístico. La TC-RF mostró gran similitud con la tendencia cognitiva del grupo control, consiguiendo un 33% de casos libre de crisis epilépticas. Estos hallazgos son prometedores, similares a los presentados en estudios de TC-RF vía occipital, tratando de evitar limitaciones metodológicas. Las comparaciones entre cirugías en ELT-I no mostraron cambios significativos en los ámbitos psiquiátricos o de CdV.

**Cirugías vs Cirugías en ELT-D:** al comparar RTAM vs AHS, la única tendencia de cambio significativo se encontró en la memoria visual inmediata, siendo peor el rendimiento tras RTAM. La comparación TC-RF vs RTAM y TC-RF vs AHS, no evidenció diferencias significativas respecto a la funcionalidad cognitiva en las comparaciones realizadas. La TC-RF mostró mejores rendimientos en general frente a las resectivas. En cuanto al ámbito psicosocial, de manera aislada, la CdV fue significativamente peor en TC-RF frente a la AHS. No existe evidencia publicada de cambios cognitivos o psicosociales en grupos de ELT tras TC-RF vía temporal.

### 3. Estudio del Índice de cambio fiable al año, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal

Con los resultados del grupo control clínico (n=12), en evaluaciones T0 y T2, se pudieron extraer dos datos necesarios para aplicar la fórmula del ICF: fiabilidad *test-retest* y el efecto de práctica. En la **Tabla 21**, se mostraron las puntuaciones cognitivas y psicosociales medias y desviaciones estándar, obtenidas del grupo control en la evaluación T0 y T2. Estos valores por lo general fueron superiores en la reevaluación (T2). Se generaron las normas de cambio al año (**Tabla 22**) para las variables de los *tests* administrados (batería NEURONORMA, escala de ansiedad y depresión de Hamilton, y cuestionario de QOLIE-10 en epilepsia). El objetivo de aportar estas tablas es su empleo en la práctica clínica en pacientes con ELT que se sometían a evaluaciones neuropsicológicas con estos *tests* longitudinalmente, tomando con cautela los resultados por el reducido número de casos (n=12) con los que se han desarrollado dichos datos de referencia. Como se observa, el ICF, se presenta en todas las variables cognitivas y psicosociales. Sin embargo, el ICF corregido por el efecto de práctica (ICF<sub>EP</sub>), sólo se presentó para las variables cognitivas, ya que es sobre éstas últimas donde se ha manifestado generalmente este efecto (Strauss et al., 2006).

Se aplicaron estas fórmulas en los grupos quirúrgicos de estudio (RTAM, AHS y TC-RF), en función de la lateralización de la ELT. Estos resultados son cuantificados en términos de proporción de pacientes que manifiestan cambios significativos (Sherman et al., 2011). Por tanto, los porcentajes de pacientes que manifestaron estos cambios fiables, según ganancia o pérdida, lateralización, y tipo de cirugía, se representaron gráficamente en una serie de figuras que, se comentarán a continuación (**Figuras 31-34**). Los pacientes que no mostraron cambios significativos, no se representaron, siguiendo la línea de la literatura (Helmstaedter, 2013).

Para analizar los resultados, se recomienda consultar el **Anexo 9 (Tablas A-9a-d)**. La interpretación, a fin de facilitar la comprensión, y mantener la homogeneidad con los principales estudios de ICF en neuropsicología de cirugía de epilepsia (Helmstaedter, 2013; Sherman et al., 2011), se realizará por dominios cognitivos, destacando aquellas variables con mayor porcentaje de pacientes que mostraron una pérdida o ganancia significativa ( $\geq 40\%$ ).



### 3.1. Atención y función ejecutiva

En el grupo **ELT-I**, los porcentajes de pérdidas significativas (**Figura 31**) no superaron el 33% de casos en ningún grupo quirúrgico. Las ganancias se manifestaron especialmente en el *Test* de Corsi inversos (hasta en un 50% de casos AHS y un 40% de TC-RF). Las ganancias (**Figura 32**), se muestran en mayor porcentaje en pacientes sometidos a TC-RF. En cuanto a los pacientes con **ELT-D**, el mayor porcentaje acumulado de pérdidas (**Figura 33**), se da en el grupo AHS, seguido de los pacientes con RTAM. El conjunto de pacientes sometidos a TC-RF, no mostró pérdidas mayores al 25%. Sin embargo, las ganancias (**Figura 34**), se distribuyeron en mayor frecuencia en el grupo RTAM, seguido de AHS y finalmente, pocos casos de TC-RF mostraron esta tendencia positiva. En general, la tendencia no es de cambios exacerbados, y puede que el promedio de todas las variables atencionales/ejecutivas, fuese más suavizado y comparable a la estabilidad reportada generalmente en la literatura (Sherman et al., 2011). De acuerdo con esta tendencia, los porcentajes medios de cambios en los grupos quirúrgicos, tanto ELT-I (**Tabla 23**), como ELT-D (**Tabla 24**), no fueron elevados.

### 3.2. Memoria verbal

Comenzando por el grupo de pacientes con **ELT-I**, en la **Figura 31**, puede verse que más del 55% de los pacientes sometidos a RTAM, sufrieron una pérdida significativa en todas las variables de memoria verbal (FCSRT), seguidos del grupo de AHS (50%) y claramente, en menor frecuencia los pacientes sometidos a TC-RF (30% en recuerdo libre inmediato, 10% en total inmediato, 20% en libre diferido y ningún caso en el recuerdo total diferido). Lo cual apoya los resultados grupales descritos con anterioridad en este proyecto. Se observa que las pérdidas más prevalentes se dan en las cirugías resectivas (ELT-I), de acuerdo a múltiples publicaciones (Baxendale y Thompson, 2018; Cano-López et al., 2017; Helmstaedter, 2013; Sherman et al., 2011). Las ganancias significativas en ELT-I, fueron muy limitadas (**Figura 32**). Ningún caso sometido a RTAM, mostró mejoría, en ninguna de las variables del FCSRT. Si tomamos la variable FCSRT libre diferido (como aconsejan en estudios de revisión [Sherman et al., 2011]), en el grupo de AHS, ningún paciente mostró mejoría y tan sólo el 10% de los pacientes tras TC-RF. Estos resultados estarían de acuerdo a la literatura que apoya el bajo porcentaje de mejora significativa en memoria verbal tras cirugías resectivas en el hemisferio dominante (Helmstaedter, 2013; Sherman et al., 2011). La tendencia media de cada grupo para este ámbito (**Tabla 23**), mostró una clara diferencia entre las cirugías resectivas y la TC-RF en lo referente a los casos que sufrieron una pérdida significativa. Sin embargo, las ganancias (**Tabla 24**), fueron escasas en todos los grupos, destacando que en el grupo RTAM, ningún paciente mostró mejoría en memoria verbal tras cirugía dominante.

En **ELT-D (Figura 33)**, la variable FCSRT libre diferido, mostró una pérdida significativa en el 30% del grupo RTAM, seguido del 12,5% del grupo AHS, y ningún caso de los pacientes TC-RF. Esto también estaría en consonancia con la tasa media de pérdida en pacientes con cirugía resectiva derecha referida en la literatura (Sherman et al., 2011) y en lo referido a que se observa una pérdida en memoria verbal tras cirugía temporal derecha, aunque en menor grado que tras cirugía temporal izquierda (Helmstaedter, 2013). En términos medios del dominio de memoria verbal en ELT-D (**Tabla 24**), las tasas de pérdidas fueron bajas (<15%) en todos los grupos. En lo referido a las ganancias (**Figura 34**), el patrón parece estar en torno al 25% en los grupos de TC-RF y AHS, pero mucho más bajo el porcentaje tras RTAM (7,7%), siendo similar a las tasas reportadas en la literatura (Helmstaedter, 2013; Sherman et al., 2011). Por lo que, nuevamente, el grupo RTAM, mostró la tasa más baja de ganancia significativa en memoria verbal, también cuando la lateralización de la ELT es derecha (media de 3% de los casos) (véase **Tabla 24**).

### 3.3. Memoria visual

Según la revisión sistemática de Sherman et al. (2011), de los 12 estudios incluidos, sólo 10, reportaron resultados en función de la lateralización de la cirugía. En este proyecto se halló que, en **ELT-I** se manifestó una pérdida significativa (**Figura 31**) en el 33% de casos sometidos a RTAM, y menor al 20% tras AHS o TC-RF. Estos porcentajes de pérdidas se dieron en menor medida en pacientes con **ELT-D** (sólo el 7% del grupo RTAM en memoria inmediata), según se muestra en la **Figura 33**. Ningún paciente de cada grupo quirúrgico mostró pérdida significativa en la memoria de la FCRO diferida. En general, la ganancia en esta función fue más frecuente en ELT-I (**Figura 32**) que en ELT-D (**Figura 34**). Esto sería opuesto a la tendencia general en la literatura (Sherman et al., 2011).

### 3.4. Lenguaje

El promedio de tasa de pérdida en denominación verbal (BNT) de pacientes con **ELT-I (Figura 31)**, fue mayor al 22% en RTAM, 41% en AHS y del 30% en TC-RF, lo que indica que, todos los grupos quirúrgicos sometidos a intervenciones en el hemisferio dominante mostraron una pérdida significativa en el acceso al léxico-semántico, de acuerdo con la revisión de Sherman et al. (2011). No obstante, la discrepancia en los porcentajes entre las cirugías resectivas, debe considerarse en el contexto de que los pacientes sometidos a RTAM-I, ya mostraban déficits en esta tarea desde la valoración prequirúrgica. Por ello, como se explicó anteriormente, cuando aparecen rendimientos deficitarios basales, el porcentaje individual de cambio observado tras la cirugía, es mucho menor

al esperado en la población con un rendimiento basal normal, y al esperado tras este tipo de cirugía estándar. Se estima que la proporción de pacientes que muestren un declive en denominación en condiciones basales normales, sería superior al mostrado tras AHS-I. Además, el 44% de los pacientes RTAM, el 25% de los pacientes tras AHS, y el 20% de los sometidos a TC-RF, mostraron pérdida en fluencia verbal semántica tras cirugía de ELT-I, congruente con la literatura (Bell et al., 2009). La tendencia media (considerando pruebas de denominación, comprensión, y fluencias verbales) en todos los grupos de lateralización izquierda (**Tabla 23**), es de una pérdida significativa inferior al 18%, correspondiente este porcentaje al grupo RTAM, seguido con un 18% de casos tras AHS, y por último un 12% de TC-RF. En cuanto a las ganancias en ELT-I (**Figura 32**), sólo los grupos resectivos mostraron un bajo porcentaje de mejoría significativa (11% en RTAM y 25% en AHS). Estas ganancias son infrecuentes en la literatura (Sherman et al., 2011).

En referencia al grupo **ELT-D**, las pérdidas (**Figura 33**) más llamativas suceden en el grupo RTAM (40% en fluencia semántica). Como tendencia media (**Tabla 24**), nuevamente es la RTAM la cirugía que provoca mayores tasas de pérdidas en lenguaje, incluso tras cirugía no dominante. Las ganancias (**Figura 34**) en denominación se mostraron exclusivamente en casos tras AHS (en torno al 40%). De acuerdo con la literatura (Helmstaedter, 2013), ambos grupos de lateralización, mostraron alteración de lenguaje postquirúrgica, siendo en mayor medida los pacientes con ELT-I. Las ganancias mayores se dieron en pacientes tras cirugía de ELT-D.

### 3.5. Habilidades visuoespaciales/visuoconstructivas

En **ELT-I**, se dieron pérdidas del 11% en el grupo RTAM (variable JLO), y ningún caso manifestó esta pérdida en AHS o TC-RF para variables visuoespaciales (**Figura 31**). Las ganancias son mayores en el grupo ELT-I, exhibiéndose en torno a un 20% en todos los grupos quirúrgicos (JLO) (**Figura 32**). En **ELT-D**, las pérdidas se limitaron a los pacientes sometidos a cirugías resectivas (23% y 28% en RTAM y AHS, respectivamente) (**Figura 33**). Las ganancias representaron un menor porcentaje, también agrupado en los pacientes sometidos a RTAM (7%) y AHS (14%). La TC-RF en ELT-D, en general, mostró gran estabilidad, no reflejándose cambios significativos (**Figura 34**). La tendencia general en ELT-I (Tabla 23) y ELT-D (Tabla 24), fue de cambios poco frecuentes en los grupos quirúrgicos.

### 3.6. Ansiedad

La sintomatología ansiosa no representó en ningún caso, empeoramiento significativo, y esto fue independiente de la lateralización de la epilepsia (**Figura 31** y **Figura 33**). Las ganancias, sin embargo, mostraron mayores porcentajes, especialmente tras cirugías de ELT derechas (15% tras RTAM, 28% tras AHS y 25% tras TC-RF) (**Figura 34**). Lo cual, resulta prometedor, ya que, aunque no

sean muchos pacientes, ninguno de ellos sufrió una acentuación significativa de la sintomatología ansiosa, sean pacientes con ELT en el hemisferio dominante o no dominante.

### 3.7. Depresión

No se encontraron casos que manifestaran ganancia o pérdida significativas, tras ningún tipo de intervención quirúrgica, independientemente de la lateralización de la epilepsia (**Tabla 23 y Tabla 24**). En otras palabras, la sintomatología depresiva se mantuvo estable y en ningún caso supuso empeoramiento relevante por haber sido sometidos a cirugía de epilepsia.

### 3.8. Calidad de vida

En cuanto a la percepción de CdV, se manifestó que las pérdidas fueron escasas (**Figura 31 y Figura 33**), con sólo un 11% de los pacientes sometidos a RTAM-I (los pacientes AHS y TC-RF izquierdos, y ningún caso de ELT-D, mostraron cambios negativos significativos). En pacientes con **ELT-I**, el 22% de los RTAM, 16% de los AHS y el 20% de los TC-RF, mostraron mejoría significativa (**Figura 32**). En cuanto a las personas con **ELT-D**, las ganancias fueron aún más prominentes, viendo que las cirugías resectivas mostraron una clara ventaja (46% RTAM y 71% AHS vs 0% TC-RF) (**Figura 34**). Se puede considerar que la cirugía de ELT, independientemente del hemisferio operado, muestra mejoría en la percepción de la CdV de los pacientes, siendo esta ganancia, mayor en ELT-D.

Los ICF encontrados, por dominios cognitivos y psicosociales, se resumen como sigue. Atención/FFEE: se dieron bajas tasas de pérdidas y estas fueron más evidentes en ELT-I. La TC-RF evidenció una ganancia más homogénea en las variables de estudio. Memoria verbal: los pacientes sometidos a cirugías resectivas de ELT-I manifestaron los porcentajes más altos de pérdidas. Esto confirmaría la **Hipótesis 6**. En menor frecuencia los pacientes con ELT-D también sufrieron pérdidas. Las ganancias fueron escasas, mostrando mayores porcentajes en cirugías de ELT-D. Memoria visual: las mayores pérdidas se vieron en los pacientes sometidos a RTAM, y en general en el grupo ELT-I. Las ganancias fueron algo superiores en ELT-D. Lenguaje: las mayores pérdidas se dan en pacientes con ELT-I, encabezado por pacientes RTAM, seguido de AHS y en menor porcentaje, los pacientes TC-RF (confirma **Hipótesis 6**). Las ganancias se dieron en mayor medida en ELT-D. Función visuoespacial: los pacientes con ELT-D, especialmente, tras cirugías resectivas, fueron los que mostraron mayores tasas de pérdida (RTAM>AHS). Ansiedad: no se evidenció pérdidas, y las ganancias se mostraron en mayor medida en ELT-D. Depresión: no exhibió cambios negativos ni positivos en ningún caso. CdV: las cirugías muestran mayores ganancias que pérdidas, especialmente en las resectivas y en pacientes con ELT-D.

#### 4. Factores sociodemográficos y clínicos de la epilepsia del lóbulo temporal asociados al cambio neuropsicológico

La etiología de los cambios neuropsicológicos, suele ser multifactorial, dependiendo de factores estáticos y dinámicos, que sinérgicamente afectan a la cognición (Witt y Helmstaedter, 2015).

Todos ellos contribuyen a determinar, de manera diferente, las capacidades cognitivas observadas en cada paciente con epilepsia fármacorresistente (p.e. Helmstaedter, 2013). Se ha sugerido que estos factores podrían explicar en parte el cambio cognitivo tras la cirugía, pero su capacidad predictiva no se ha confirmado (Cano-López et al., 2017).

Además del tipo de cirugía y la lateralización de la ELT, entre estos factores influyentes en el cambio cognitivo, se incluyen: **a) sociodemográficos** como la edad, la escolaridad o el género, o **b) variables clínicas**, como la edad de inicio de las crisis epilépticas, la duración de la enfermedad, la presencia o ausencia y el tipo de lesión subyacente, la edad de la cirugía o la frecuencia de crisis postquirúrgicas.

##### Asociación de variables sociodemográficas al cambio neuropsicológico a largo plazo

**La edad:** no mostró una asociación significativa con ninguna de las variables de estudio, cognitivas, psiquiátricas o de calidad de vida en epilepsia. Esto estaría en desacuerdo, con estudios que abogan por considerarlo un factor modulador de la capacidad de reserva cognitiva, debido a las fases críticas de la plasticidad cerebral (Gleissner et al., 2004). Se conoce que esta plasticidad también se puede ver comprometida en adultos, mostrándose en un declive cognitivo en pacientes más mayores (Thompson et al., 2015). Cano-López et al. (2017), refieren que los estudios que analizan la importancia de la edad de la cirugía en el rendimiento en memoria verbal, son escasos e inconsistentes actualmente. Esta influencia se estudió en un grupo de pacientes entre 50-68 años. Encontrándose que los mayores de 60 años, eran más propensos a mostrar déficits de memoria tras cirugía de ELT, especialmente tras cirugía en el hemisferio dominante para el lenguaje (Lang et al., 2018). No obstante, en este trabajo, a pesar de no ser significativa la asociación, se mostró esta tendencia hacia un menor rendimiento en memoria verbal cuanto mayor era la edad de los pacientes en la cirugía.

**Escolaridad:** este factor reveló una asociación significativa con variables atencionales/ejecutivas. La tendencia demostró que, a mayor escolaridad, el rendimiento en el SDMT fue mejor (mayor eficiencia del tiempo) y hubo un beneficio de tiempo al iniciar la resolución de problemas

novedosos (**Figuras 35a-b**). Ambas variables se refieren a eficiencia del tiempo, de manera positiva tras la cirugía. Como se conoce, el nivel educativo está relacionado con la capacidad de reserva cognitiva prequirúrgica, considerándose un índice de la misma (Oyegbile et al., 2004). En esta línea, estos resultados estarían de acuerdo con los modelos activos sobre la reserva cognitiva, en que a mayor reserva cognitiva, mayor optimización en la selección de redes cerebrales alternativas para la resolución de una tarea (Stern, 2003). En este caso, estaría asociado a un patrón de mejoría atencional/ejecutiva, que se relaciona a regiones extra-temporales precisamente, no directamente alteradas por la cirugía de ELT.

**Cociente intelectual:** el CI se ha utilizado frecuentemente como otro índice de la reserva cognitiva. Esta variable numérica, no mostró relación con ninguno de los cambios observados, cognitivos ni psicosociales. El rango de CI, fue siempre superior a 70 (la mayoría de casos en rango normal). Quizás por ello, esta variable no presenta relación con los cambios postquirúrgicos del proyecto. Se entiende que el CI, podría ejercer un efecto modulador de los efectos nocivos de la enfermedad o los efectos de la cirugía, pero no evita la aparición de déficits asociados a la epilepsia (Santamarina Pérez y Corral, 2009). En algunos estudios como el de Baxendale et al. (2006b), el CI prequirúrgico era predictor del cambio en memoria verbal, sólo en pacientes con cirugías de ELT-D. Estos hallazgos no se pudieron confirmar en este estudio.

**Género:** en este proyecto, se encontró un cambio significativo con una tendencia hacia mejores resultados en el grupo de mujeres, ante variables cognitivas como la fluencia verbal fonológica (**Figura 36a**). Este hallazgo no estaría de acuerdo con la ausencia de diferencias encontradas por Sokołowski et al. (2020). En nuestro caso, la diferencia T2-T0, fue muy sutil (cambio medio de 1 palabra en hombres y 3 palabras en mujeres). Por lo que la relevancia clínica, puede ser escasa. Concretamente en población con epilepsia, (Helmstaedter et al., 1999), sugirieron que existe evidencia sobre esta diferenciación, con una tendencia hacia mejores rendimientos en tareas verbales en mujeres, asociado a que presentaban en mayor frecuencia una representación bilateral para el lenguaje. A ello se suma, la asunción de una mayor reserva cognitiva individual y la plasticidad cerebral dependiente de la edad y el género (Witt y Helmstaedter, 2015). Se encontraron diferencias significativas, con una clara tendencia hacia cambios positivos en depresión y CdV en el grupo de mujeres (**Figuras 36 b-c**). Además, también se ha relacionado fuertemente, el nivel de depresión o ansiedad con una peor calidad de vida percibida (Taylor et al., 2011). Entendiendo esta relación, puede derivarse que al reducir una, pueda reducirse la otra. No

se encontró que el género fuera una variable significativa en la predicción o pronóstico de la CdV en la literatura (p.e. Taylor et al., 2011).

### **Asociación de variables sociodemográficas al cambio neuropsicológico a largo plazo**

**Edad de inicio de la epilepsia:** la edad de inicio de la epilepsia en nuestra muestra, se situó en torno a los 14 años de edad. La edad de inicio de las crisis, debe considerarse como una variable moduladora importante, ya que la epilepsia temprana puede afectar negativamente a la maduración y el desarrollo del cerebro (Helmstaedter y Elger, 2009). De acuerdo con ello, en parte, nuestros datos evidenciaron una tendencia de cambio significativamente peor, tanto en la función atencional/ejecutiva (TMT-A), como en memoria verbal (FCSRT recuerdo libre inmediato), con el incremento de la edad de inicio de las crisis, como pudo verse en las **Figuras 37a-b**. Ambas tendencias, muestran que es aproximadamente a partir de los 30 años, cuando los cambios se hacen más evidentes. Esto coincide con las fases críticas de la plasticidad funcional cerebral, a los 6 años (adquisición del lenguaje), la pubertad (hasta los 15 años) y alrededor de los 30 años, cuando las capacidades de reserva cognitiva y compensación empiezan a disminuir con la edad (Helmstaedter, 1999). En nuestro estudio, este factor no mostró una asociación significativa con variables de denominación o fluencia verbal semántica, a pesar de ello, la tendencia es la esperada y consistente con la literatura (a mayor edad de inicio de la enfermedad, se observa una mayor pérdida postquirúrgica en denominación o fluencia semántica) (Ruff et al., 2007). En cuanto a la sintomatología psiquiátrica, entre los factores de riesgo neurobiológico para desarrollar estas alteraciones, se incluye una edad de inicio de crisis temprana (Lee, 2010). Pero esta premisa tampoco se ha podido comprobar en nuestra muestra.

**Duración de la epilepsia:** interdependiente de la variable edad de inicio de la epilepsia, el factor de duración media de la enfermedad en la muestra global fue de aproximadamente 25 años (**Tabla 5**). Estos años de duración de la epilepsia, previos a la cirugía, fueron similares a los de otros estudios (p.e. Engel et al., 2012; Lang et al., 2018). Este factor se relacionó de manera significativa con la capacidad atencional de *span* auditivo-verbal postquirúrgica. La tendencia mostrada indicó una relación inversa entre ambas variables, es decir, a una mayor duración de la epilepsia, menor es la capacidad de almacenar ítems auditivos de manera inmediata tras la cirugía de ELT (**Figura 38**). La literatura en general considera que una mayor duración de la epilepsia, puede considerarse un factor de riesgo incremental en el desarrollo de déficits neuropsicológicos postquirúrgicos (Baxendale y Thompson, 2018; Lang et al., 2018). Como en el factor de edad de inicio de crisis, la duración se ha considerado un factor de riesgo asociado con el desarrollo de sintomatología



psiquiátrica en pacientes con una duración mayor de la enfermedad (Lee, 2010). No obstante, no se encontraron asociaciones significativas entre estas variables y el cambio psicosocial al año en este proyecto.

**Antecedentes de trastorno psiquiátrico:** esta variable no mostró una relación significativa con ningún cambio cognitivo, pero tampoco, de manera algo sorprendente, con los cambios observados en sintomatología ansiosa y depresiva o la calidad de vida percibida tras la cirugía. En la literatura los pacientes con y sin comorbilidades psiquiátricas pueden beneficiarse de la cirugía de la epilepsia (Ramos-Perdigués et al., 2018b). Lo cual estaría de acuerdo con nuestros resultados, mostrados en apartados anteriores. En este proyecto no se estudió la relación entre comorbilidades y control de crisis, pero hay que mencionar que, el resultado de la cirugía, está relacionado con el tipo y el alcance de la morbilidad psiquiátrica preoperatoria, lo que subraya el valor pronóstico de la evaluación psiquiátrica prequirúrgica (Koch-Stoecker et al., 2017). Se ha descrito que un historial de trastornos psiquiátricos está asociado con peor control de crisis tras la cirugía del lóbulo temporal, específicamente después de la RTAM (Kanner et al., 2009).

**Frecuencia de crisis postquirúrgicas:** el papel del control de las crisis en el curso postoperatorio de la cognición sigue siendo objeto de debate (Helmstaedter, 2013). El control de crisis parece indicar que reducir los problemas conductuales y del ánimo, consiguiendo además una mejoría en la CdV (Helmstaedter et al., 2011). Esta premisa mencionada comúnmente en la literatura, no se ha podido comprobar en este proyecto, ya que el control de crisis (Engel I), o la persistencia de crisis (Engel II-IV), no mostraron asociación con ninguna variable psicosocial de ansiedad, depresión o calidad de vida en epilepsia. En cuanto a la cognición, también se ha descrito la recuperación atribuida al control de las crisis (Helmstaedter et al., 2016). Nuestros resultados no han mostrado que el control de crisis sea un factor significativo en el cambio cognitivo en ninguno de los dominios estudiados. Esto podría justificarse en base a la limitación del tamaño muestral en este estudio. A pesar de ello, la tendencia es que el grupo libre de crisis, generalmente mostró mejores rendimientos, que los pacientes agrupados en Engel II-IV. Recientemente, un estudio de seguimiento a muy largo plazo (hasta 22 años) evaluó la trayectoria cognitiva tras cirugía resectiva temporal, evidenciado que los mayores déficits se dan durante el primer año de seguimiento. A partir de este periodo, el curso cognitivo fue generalmente estable, mostrando que, pacientes libre de crisis (además redujeron FAEs), presentaron una leve recuperación funcional (Helmstaedter et al., 2018).

**Lesión subyacente:** este factor está muy asociado a la integridad funcional del lóbulo temporal. Se considera que una alta funcionalidad ipsilateral al foco de la epilepsia, se observará en pacientes sin anomalías estructurales en la RM (Trener et al., 1993). La EH, es la patología más frecuente encontrada en nuestro estudio y compatible con los hallazgos en otros grupos de pacientes con ELT (p.e. Helmstaedter y Elger, 2009). Como se ha publicado, la patología subyacente y la lateralización hemisférica de la ELT, son los principales determinantes del deterioro de la memoria verbal (H.-J. Wieser, 2004). Además, la EH, también se asocia a dificultades en la denominación verbal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, (Bonelli et al., 2011). En cuanto a la sintomatología psiquiátrica, estudios como el de Munger-Clary et al., (2018) la relacionan con síntomas de ansiedad, en población con ELT. Por ello, se esperaba encontrar una asociación significativa entre esta variable (categorizada en: EH, displasias, otras lesiones, o no lesional), con los cambios cognitivos o psicosociales estudiados.

**Fármacos antiepilépticos:** el número de FAEs no se asoció con ningún cambio de manera significativa en el seguimiento a los 12 meses. A pesar de que está establecido que el efecto de los FAEs sobre la cognición puede ser el factor probablemente más crítico (Brunbech y Sabers, 2002), al no modificarse tras la cirugía en el periodo de un año, puede que sea el motivo por el que no se asocia a los cambios neuropsicológicos observados, ya que se mantuvieron estables desde antes de la cirugía. A partir del año, en casos de éxito en el control de crisis, se comienza a reducir la medicación antiepiléptica, y es entonces, a más largo plazo, cuando se comprueban los principales cambios cognitivos, en cuanto a los efectos de la carga de los FAES (Helmstaedter et al., 2018).

Por último, hay que mencionar que, en todos los estudios de asociación de cada variable sociodemográfica o clínica, se estudió la interacción añadida del **tipo de intervención quirúrgica realizada y la lateralización de la ELT**. Estos efectos se han ido caracterizando y comparando previamente en el contenido de este proyecto, pero se considera interesante resaltar que, en algunos dominios cognitivos, a pesar de no mostrar una asociación con variables sociodemográficas ni clínicas, se encontró un efecto significativo entre variables relacionadas con el tipo de cirugía o la lateralización de la epilepsia. Estas fueron: **a)** el lenguaje (concretamente la denominación y la fluencia verbal semántica), que mostró influencia significativa del tipo de intervención (mejores resultados tras TC-RF) y de la lateralización (mejores resultados en ELT-D) en todas las interacciones, **b)** la memoria verbal (en todas sus variables), que de igual modo, mostró un efecto significativo del tipo de cirugía (peores resultados tras RTAM  $p < 0,05$  [seguidos de AHS que mostró tendencia  $p = 0,07$ ]) y de la lateralización de la ELT (hemisferio dominante de manera consistente).

Los resultados de los factores demográficos y clínicos de la ELT, parecen mostrar asociaciones poco consistentes, posiblemente por el tamaño de la muestra de este proyecto. No obstante, hay que considerar que estas asociaciones pueden guiar a modelos predictivos multifactoriales futuros que estudien más que el efecto de variables aisladas, la interacción dinámica entre ellas. En este proyecto, se consideró relevante emplear un modelo que estudiara el efecto de la interacción de variables demográficas y clínicas, junto con las de especial interés en epilepsia, como fueron el tipo de cirugía y la lateralización de la ELT. La influencia de estas dos últimas variables se ha corroborado en el contenido del trabajo y en este estudio de asociación, confirmando que son dos de las variables más importantes en el cambio cognitivo longitudinal en pacientes con epilepsia fármacorresistente. Además, se esperaba encontrar que otros factores como la edad de inicio de crisis (en este caso implicada en cambios ejecutivos y de memoria verbal) o la lesión subyacente, fueran los que manifestasen una mayor influencia sobre el cambio cognitivo o psicosocial, en el seguimiento al año. Con esta información no se puede demostrar la confirmación de la **Hipótesis 7**, ya que la variable de lesión subyacente, no mostró una asociación significativa con ningún dominio cognitivo, psiquiátrico o de calidad de vida en epilepsia.

## 5. Limitaciones y futuras líneas de investigación

Las principales limitaciones se han ido tratando a lo largo de este estudio. De manera resumida se pueden englobar en primer lugar, en el tamaño de la muestra. Esto justifica en la medida en que es un estudio monocéntrico de cohortes prospectivo, con una población específica. El proceso diagnóstico en epilepsia es largo (Fase 1 y Fase 2 en TC-RF), ya que, se deben cumplir los criterios de fármacorresistencia, evaluar individualmente la adecuación a la cirugía, realizar el acto quirúrgico y disponer del seguimiento neuropsicológico longitudinal hasta un mínimo de un año tras el tratamiento quirúrgico. Sin embargo, se trata de un estudio monocéntrico que, asegura una alta homogeneidad en los procedimientos empleados (clínicos, quirúrgicos, y de valoración neuropsicológica).

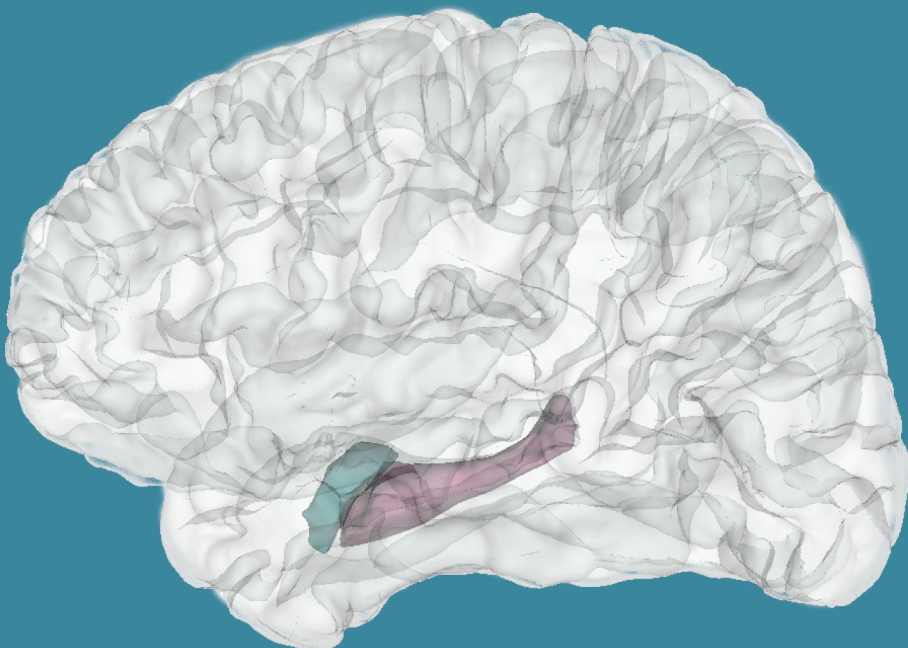
En segundo lugar, en este proyecto se han estudiado múltiples variables cognitivas, muchas de las cuales se engloban dentro de los mismos dominios, lo cual en algunas ocasiones interfiere en la interpretación y la generalización de los resultados. Asociado a esta limitación, se encuentra el hecho de que algunos *test* empleados aquí, no son comúnmente usados en el estudio de población con epilepsia según encuestas en centros europeos (Vogt et al., 2017b). Este es el caso del FCSRT (memoria verbal), con el que es difícil generalizar y comparar resultados con otros estudios, que emplean mayormente *test* de listas auditivas de palabras. Además, las escalas empleadas en la evaluación de síntomas psiquiátricos, puede que no se ajusten correctamente al perfil de afectación en población con epilepsia. Por ello y de la mano de esta limitación, se propone como línea de investigación, emplear en adelante escalas específicas validadas para población adulta con epilepsia, como podría ser el Inventario de Depresión de Trastornos Neurológicos para la epilepsia (NDDI-E) (Gilliam et al., 2006). Además, se propone homogeneizar los protocolos de evaluación cognitiva con los empleados en la mayoría de centros europeos de epilepsia, en base a su experiencia, para poder realizar estudios multicéntricos y poder llevar a cabo estudios con un mayor número de pacientes para dotar de representatividad a los hallazgos.

Continuando con las futuras líneas de investigación, es importante poder seguir monitorizando los cambios cognitivos, neuropsiquiátricos y de calidad de vida que suceden

tras nuevos enfoques quirúrgicos. En este trabajo se ha desarrollado una línea de investigación en cuanto al estudio comparativo grupal e individual mediante algoritmos basados en la evidencia, lo cual debe mantenerse para el estudio del impacto neuropsicológico de nuevas alternativas terapéuticas en el tratamiento de personas con epilepsia. También sería de interés estudiar qué variables clínicas o sociodemográficas prequirúrgicas pueden tener un valor predictivo en el cambio cognitivo o psicosocial posterior a la intervención. En este proyecto no ha sido posible desarrollar estos algoritmos multivariantes, pero se ha realizado un estudio de asociación preliminar que puede estar informando sobre tendencias entre estos factores. Además, consiguiendo una muestra mayor de pacientes con ELT, se pueden realizar agrupaciones clínicamente relevantes, como sería: pacientes lesionales frente a no lesionales en un mismo grupo de lateralización de la epilepsia y tipo intervención, ya que cuando se unen en un mismo grupo, puede enmascarse las tendencias de cada uno.



## CONCLUSIONES







### **Análisis grupales del cambio neuropsicológico (intragrupos y entregrupos):**

- La adecuación cognitiva prequirúrgica de áreas temporales mesiales y/o neocorticales, es fundamental para el pronóstico de los pacientes sometidos a cirugías resectivas. Ante procedimientos mínimamente invasivos como la TC-RF vía temporal, esta teoría no encuentra el mismo sustento.
- Los dominios cognitivos de memoria verbal y lenguaje, son los mayormente afectados, cuando el hemisferio tratado es el dominante para el lenguaje. Tras cirugía de ELT no dominante, no se mostraron cambios significativos generalmente respecto a la línea de base de cada grupo.
- Las cirugías resectivas muestran un mayor impacto negativo sobre la cognición, especialmente al comparar las tendencias frente al grupo control o TC-RF. De ellas, la mayor afectación se muestra tras la cirugía estándar (RTAM).
- Los pacientes sometidos a TC-RF, en promedio, mostraron preservación cognitiva tanto antes como después de la cirugía. Esto aporta, por primera vez, evidencia sólida, sobre el buen pronóstico y seguridad cognitiva de esta técnica.
- La sintomatología psiquiátrica (ansiedad y depresión) mostró mejoría (descenso de puntuaciones) tras todas las cirugías de ELT y de manera opuesta, un empeoramiento en el grupo tratado médicamente. Esto promueve la asunción de los beneficios de la cirugía sobre los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con ELT.
- La calidad de vida fue mejorando progresivamente tras la cirugía de ELT (repercusión moderada basal y normal postquirúrgica). Estos cambios no fueron significativos en la mayoría de grupos, a excepción de grupo RTAM-D, que objetivó una mejora cualitativa y estadísticamente significativa, siendo también el grupo con mayor tasa de éxito clínico.

### **Análisis individuales del cambio neuropsicológico (ICF):**

- Los mayores porcentajes de cambio cognitivo se mostraron en forma de pérdidas significativas, en pacientes sometidos a cirugías resectivas en ELT-I. El dominio principal, fue la memoria verbal, objetivándose en menor frecuencia también tras RTAM-D. Además, ningún paciente de estos grupos (RTAM y AHS), mostró mejoría significativa.
- Tras la memoria verbal, el dominio de lenguaje, mostró altas tasas de pérdida significativa, concretamente la fluencia verbal semántica, en pacientes sometidos principalmente, a cirugías resectivas (RTAM > AHS). En denominación verbal, se muestra una tendencia discrepante, ya que el grupo RTAM no mostró una tasa de cambio esperada por partir de un rendimiento deficitario basal.

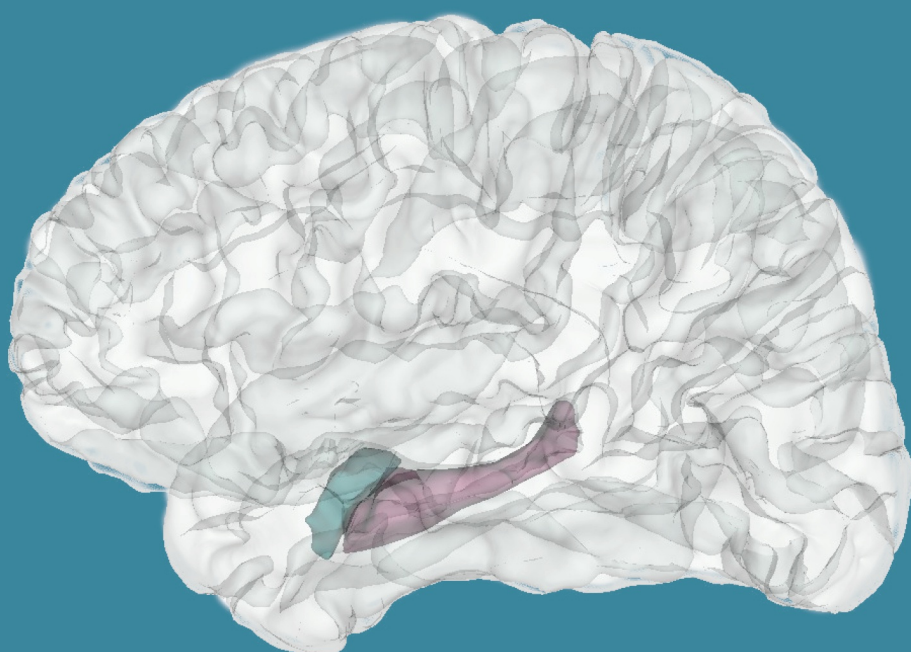
- Ningún paciente, independientemente del tipo de cirugía o lateralización de la epilepsia, mostró empeoramiento en síntomas de ansiedad o de depresión, lo cual implica que, en este proyecto, la cirugía no supuso acentuación de la sintomatología psiquiátrica.
- Las mayores tasas de cambios en CdV se registraron en casos que mejoraron tras cirugía, especialmente tras intervenciones resectivas (AHS y RTAM), y de manera incremental, cuando la lateralización de la epilepsia era derecha.

#### **Análisis de asociación sociodemográfica y clínica al cambio neuropsicológico:**

- Tomando con cautela los hallazgos, uno de los resultados más consistentes con la literatura fue que, a mayor edad de inicio de la epilepsia, se objetivaba un peor cambio en memoria verbal y funciones ejecutivas.
- Los factores demográficos y clínicos asociados a la epilepsia, no mostraron un patrón de asociación sólido con los cambios cognitivos y psicosociales observados. De manera interesante, esto permite hacer ver la complejidad de la epilepsia, y entender que, en esta enfermedad, los cambios encontrados dependen de muchos factores que posiblemente actúan de manera dinámica e interdependiente entre sí, para lo cual es necesario desarrollar modelos multifactoriales predictivos con grandes muestras de pacientes.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS





- Abla, A. A., Shetter, A. G., Chang, S. W., Wait, S. D., Brachman, D. G., Ng, Y. T., Rekate, H. L., & Kerrigan, J. F. (2010). Gamma Knife surgery for hypothalamic hamartomas and epilepsy: patient selection and outcomes. *Journal of Neurosurgery*, *113* Suppl(December), 207–214. doi.org/10.3171/2010.8.gks101027
- Aldenkamp, A. P. (2001). Effects of Antiepileptic Drugs on Cognition. *Epilepsia*, *42*(17), 46–49.
- Alonso Vanegas, M. A., Lew, S. M., Morino, M., & Sarmento, S. A. (2017). Microsurgical techniques in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *58*, 10–18. doi.org/10.1111/epi.13684
- Aranciva, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para el Boston Naming Test y el Token Test. *Neurología*, *27*(7), 394–399. doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.016
- Baltuch, G. H., & Villemure, J.-G. (2009). *Operative Techniques in Epilepsy Surgery*. Thieme Medical.
- Barbaro, N. M., Quigg, M., Broshek, D. K., Ward, M. M., Lamborn, K. R., Laxer, K. D., Larson, D. A., Dillon, W. D., Verhey, L., Garcia, P., Steiner, L., Heck, C., Kondziolka, D., Beach, R., Olivero, W., Witt, T. C., Salanova, V., & Goodman, R. (2009). A multicenter, prospective pilot study of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: Seizure response, adverse events, and verbal memory. *Annals of Neurology*, *65*(2), 167–175. doi.org/10.1002/ana.21558
- Barbaro, N. M., Quigg, M., Ward, M. M., Chang, E. F., Broshek, D. K., Langfitt, J. T., Yan, G., Laxer, K. D., Cole, A. J., Sneed, P. K., Hess, C. P., Yu, W., Tripathi, M., Heck, C. N., Miller, J. W., Garcia, P. A., McEvoy, A., Fountain, N. B., Salanova, V., ... Tecoma, E. (2018). Radiosurgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: The randomized, controlled ROSE trial. *Epilepsia*, *59*(6), 1198–1207.
- Barr, W. B. (2007). Epilepsy and neuropsychology: Past, present, and future. *Neuropsychology Review*, *17*(4), 381–383. doi.org/10.1007/s11065-007-9045-7
- Barr, W. B., & Morrison, C. (2015). Handbook on the Neuropsychology of Epilepsy. In W. B. Barr & C. Morrison (Eds.), *Handbook on the Neuropsychology of Epilepsy*. Springer New York Heidelberg. doi.org/10.1007/978-0-387-92826-5
- Baud, M. O., Perneger, T., Rácz, A., Pensel, M. C., Elger, C., Rydenhag, B., Malmgren, K., Cross, J. H., McKenna, G., Tisdall, M., Lamberink, H. J., Rheims, S., Ryvlin, P., Isnard, J., Mauguière, F., Arzimanoglou, A., Akkol, S., Deniz, K., Ozkara, C., ... Seeck, M. (2018). European trends in epilepsy surgery. *Neurology*, *91*(2), e96–e106. doi.org/10.1212/WNL.0000000000005776
- Baulac, M. (2015). MTLE with hippocampal sclerosis in adult as a syndrome. *Revue Neurologique*, *171*(3), 259–266. doi.org/10.1016/j.neurol.2015.02.004
- Baumgartner, C., Koren, J. P., Britto-Arias, M., Zoche, L., & Pirker, S. (2019). Presurgical epilepsy evaluation and epilepsy surgery. *F1000Research*, *8*, 1818. doi.org/10.12688/f1000research.17714.1
- Baxendale, S. (2008). The impact of epilepsy surgery on cognition and behavior. *Epilepsy and Behavior*, *12*(4), 592–599. doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.12.015
- Baxendale, S. (2018). Neuropsychological assessment in epilepsy. *Practical Neurology*, *18*(1), 43–48. doi.org/10.1136/practneurol-2017-001827
- Baxendale, S. (2020). The cognitive costs, contraindications and complications of epilepsy surgery in adults. *Current Opinion in Neurology*, *33*(2), 207–212. doi.org/10.1097/WCO.0000000000000799
- Baxendale, S., & Thompson, P. (2018). Red flags in epilepsy surgery: Identifying the patients who pay a high cognitive price for an unsuccessful surgical outcome. *Epilepsy and Behavior*, *78*, 269–272. doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.003

- Baxendale, S., Thompson, P., Harkness, W., & Duncan, J. (2006a). Predicting memory decline following epilepsy surgery: A multivariate approach. *Epilepsia*, *47*(11), 1887–1894.
- Baxendale, S., Thompson, P., Harkness, W., & Duncan, J. (2006b). Predicting memory decline following epilepsy surgery: A multivariate approach. *Epilepsia*, *47*(11), 1887–1894. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00810.x
- Baxendale, S., Thompson, P. J., & Duncan, J. S. (2008). The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: An international survey. In *Epilepsia* (Vol. 49, Issue 4, pp. 715–720). *Epilepsia*. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01515\_1.x
- Baxendale, S., Wilson, S. J., Baker, G. A., Barr, W., Helmstaedter, C., Hermann, B. P., Langfitt, J., Reuner, G., Rzezak, P., Samson, S., & Smith, M. Lou. (2019). Indications and expectations for neuropsychological assessment in epilepsy surgery in children and adults: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force Diagnostic Methods Commission: 2017–2021 Neuropsychological assessment in epilepsy surgery. *Epileptic Disorders*, *21*(3), 221–234. doi.org/10.1684/epd.2019.1065
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, *4*(6), 561–571. doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004
- Bell, M. L., Rao, S., So, E. L., Trenerry, M., Kazemi, N., Matt Stead, S., Cascino, G., Marsh, R., Meyer, F. B., Watson, R. E., Giannini, C., & Worrell, G. A. (2009). Epilepsy surgery outcomes in temporal lobe epilepsy with a normal MRI. *Epilepsia*, *50*(9), 2053–2060. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02079.x
- Bennett, T. (1992). *The neuropsychology of Epilepsy*. (T. Bennett (ed.)). Springer Science+Business Media.
- Benton, A. L., Hannay, H. J., & Varney, N. (1975). Visual perception of line direction in patients with unilateral brain disease. *Neurology*, *25*, 907–910.
- Benton, A. L., Sivan, A. B., Hamsher, K. S., Varney, N. R., & Spreen, O. (1994). *Contributions to neuropsychological assessment*. Oxford University Press.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P., & 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. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
- Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Bartolomei, F., Bernasconi, A., Bernasconi, N., Bien, C. G., Cendes, F., Coras, R., Cross, J. H., Jacques, T. S., Kahane, P., Mathern, G. W., Miyata, H., Moshé, S. L., Oz, B., Özkara, Ç., Perucca, E., ... Spreafico, R. (2013). International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, *54*(7), 1315–1329. doi.org/10.1111/epi.12220
- Bobes, J., Bulbena, A., Luque, A., Dal-Ré, R., Ballesteros, J., & Ibarra, N. (2003). Evaluación psicométrica comparativa de las versiones en español de 6, 17 y 21 ítems de la Escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión. *Medicina Clínica*, *120*(18), 693–700. doi.org/10.1016/s0025-7753(03)73814-7
- Boling, W. W. (2018). Surgical considerations of intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Brain Sciences*, *8*(2). doi.org/10.3390/brainsci8020035
- Bonelli, S. B., Powell, R., Thompson, P. J., Yogarajah, M., Focke, N. K., Stretton, J., Vollmar, C., Symms, M. R., Price, C. J., Duncan, J. S., & Koepp, M. J. (2011). Hippocampal activation correlates with visual confrontation naming: fMRI findings in controls and patients with temporal lobe

- epilepsy. *Epilepsy Research*, 95(3), 246–254.  
doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.04.007
- Bonelli, S. B., Thompson, P. J., Yogarajah, M., Powell, R. H. W., Samson, R. S., McEvoy, A. W., Symms, M. R., Koepp, M. J., & Duncan, J. S. (2013). Memory reorganization following anterior temporal lobe resection: A longitudinal functional MRI study. *Brain*, 136(6), 1889–1900  
.doi.org/10.1093/brain/awt105
- Bourdillon, P., Isnard, J., Catenox, H., Montavont, A., Rheims, S., Ryvlin, P., Ostrowsky-Coste, K., Mauguiere, F., & Guénot, M. (2017). Stereo electroencephalography-guided radiofrequency thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC) in drug-resistant focal epilepsy: Results from a 10-year experience. *Epilepsia*, 58(1), 85–93.  
doi.org/10.1111/epi.13616
- Bourdillon, P., Rheims, S., Catenox, H., Montavont, A., Ostrowsky-Coste, K., Isnard, J., & Guénot, M. (2020). Surgical techniques: Stereoelectroencephalography-guided radiofrequency-thermocoagulation (SEEG-guided RF-TC). *Seizure*, 77(January), 64–68.  
doi.org/10.1016/j.seizure.2019.01.021
- Brodie, M. J., Zuberi, S. M., Scheffer, I. E., & Fisher, R. S. (2018). The 2017 ILAE classification of seizure types and the epilepsies: what do people with epilepsy and their caregivers need to know? *Epileptic Disorders*, 20(2), 77–87.  
doi.org/10.1684/epd.2018.0957
- Brunbech, L., & Sabers, A. (2002). Effect of antiepileptic drugs on cognitive function in individuals with epilepsy: A comparative review of newer versus older agents. *Drugs*, 62(4), 593–604.  
doi.org/10.2165/00003495-200262040-00004
- Busch, R. M., Hogue, O., Kattan, M. W., Hamberger, M., Drane, D. L., Hermann, B., Kim, M., Ferguson, L., Bingaman, W., Gonzalez-Martinez, J., Najm, I. M., & Jehi, L. (2018). Nomograms to predict naming decline after temporal lobe surgery in adults with epilepsy. *Neurology*, 91(23), E2144–E2152.  
doi.org/10.1212/WNL.0000000000006629
- Busch, R. M., Lineweaver, T. T., Ferguson, L., & Haut, J. S. (2015). Reliable change indices and standardized regression-based change score norms for evaluating neuropsychological change in children with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 47, 45–54.  
doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.052
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 433–440.  
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6501581
- Calamia, M., Markon, K., & Tranel, D. (2012). Scoring higher the second time around: Meta-analyses of practice effects in neuropsychological assessment. *Clinical Neuropsychologist*, 26(4), 543–570.  
doi.org/10.1080/13854046.2012.680913
- Calamia, M., Markon, K., & Tranel, D. (2013). The robust reliability of neuropsychological measures: Meta-analyses of test-retest correlations. *Clinical Neuropsychologist*, 27(7), 1077–1105.  
doi.org/10.1080/13854046.2013.809795
- Calvo, L., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Visual Object and Space Perception Battery y Judgment of Line Orientation. *Neurología*, 28(3), 153–159.  
https://doi.org/10.1016/j.nrl.2012.03.007
- Cano-López, I., Vázquez, J. F., Campos, A., Gutiérrez, A., Garcés, M., Gómez-Ibáñez, A., Conde, R., González-Bono, E., & Villanueva, V. (2017). Age at surgery as a predictor of cognitive improvements in patients with drug-resistant temporal epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 70, 10–17.  
doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.03.002
- Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., &



- Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para los test de fluencia verbal. *Neurología*, *28*(1), 33–40. doi.org/10.1016/j.nrl.2012.02.010
- Cascino, G. D. (2008). Neuroimaging in epilepsy: Diagnostic strategies in partial epilepsy. *Seminars in Neurology*, *28*(4), 523–532. doi.org/10.1055/s-0028-1083687
- Catani, M., Dell'Acqua, F., & Thiebaut de Schotten, M. (2013). A revised limbic system model for memory, emotion and behaviour. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1724–1737. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.001
- Catenoix, H., Mauguière, F., Guénot, M., Ryvlin, P., Bissery, A., Sindou, M., & Isnard, J. (2008). SEEG-guided thermocoagulations: A palliative treatment of nonoperable partial epilepsies. *Neurology*, *71*(21), 1719–1726. doi.org/10.1212/01.wnl.0000335166.20451.88
- Chang, E. F., Quigg, M., Oh, M. C., Dillon, W. P., Ward, M. M., Laxer, K. D., Broshek, D. K., & Barbaro, N. M. (2010). Predictors of efficacy after stereotactic radiosurgery for medial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *74*(2), 165–172. doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c9185d
- Chang, Edward F., Englot, D. J., & Vadera, S. (2015). Minimally invasive surgical approaches for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *47*, 24–33. doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.033
- Chelune, G. J. (1995). Hippocampal adequacy versus functional reserve: Predicting memory functions following temporal lobectomy. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *10*(5), 413–432. doi.org/10.1016/0887-6177(95)00015-V
- Chelune, G. J., Naugle, R. I., Lüders, H., Sedlak, J., & Awad, I. A. (1993). Individual Change After Epilepsy Surgery: Practice Effects and Base-Rate Information. *Neuropsychology*, *7*(1), 41–52. doi.org/10.1037/0894-4105.7.1.41
- Cossu, M., Cardinale, F., Casaceli, G., Castana, L., Consales, A., D'Orio, P., & Lo Russo, G. (2017). Stereo-EEG-guided radiofrequency thermocoagulations. *Epilepsia*. doi.org/10.1111/epi.13687
- Cramer, J. A. (1994). Quality of life for people with epilepsy. *Neurologic Clinics*, *12*(1), 1–13. doi.org/10.1016/s0733-8619(18)30107-5
- Cramer, Joyce A., Perrine, K., Devinsky, O., Bryant-Comstock, L., Meador, K., & Hermann, B. (1998). Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*, *39*(1), 81–88. doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01278.x
- Cramer, Joyce A., Perrine, K., Devinsky, O., & Meador, K. (1996). A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: The QOLIE-10. *Epilepsia*, *37*(6), 577–582.
- Culbertson, W., & Zillmer, E. (2001). *Tower of London-Drexel University. TOLDX*. Multihealth Systems.
- Curry, D. J., Gowda, A., McNichols, R. J., & Wilfong, A. A. (2012). MR-guided stereotactic laser ablation of epileptogenic foci in children. *Epilepsy and Behavior*, *24*(4), 408–414. doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.04.135
- Dam, M. (1988). Side-effects of drug treatment in epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *78*(8), 34–41. doi.org/10.1111/j.1600-0404.1988.tb08001.x
- Davies, K. G., Bell, B. D., Bush, A. J., Hermann, B. P., Dohan, F. C., & Jaap, A. S. (1998). Naming decline after left anterior temporal lobectomy correlates with pathological status of resected hippocampus. *Epilepsia*, *39*(4), 407–419. doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01393.x
- De Renzi, E., & Faglioni, P. (1978). Normative data and screening power of a shortened version of the Token Test. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *14*, 41–49.
- Devinsky, O. (2000). The Meaning of Quality of Life to Patients with Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *1*(1), S18–S20. doi.org/

10.1006/ebch.2000.0041

- Devinsky, O., Vickrey, B. G., Cramer, J., Perrine, K., Hermann, B., Meador, K., & Hays, R. D. (1995). Development of the Quality of Life in Epilepsy Inventory. *Epilepsia*, *36*(11), 1089–1104. doi.org/10.1111/j.1528-1157.1995.tb00467.x
- Donos, C., Breier, J., Friedman, E., Rollo, P., Johnson, J., Moss, L., Thompson, S., Thomas, M., Hope, O., Slater, J., & Tandon, N. (2018). Laser ablation for mesial temporal lobe epilepsy: Surgical and cognitive outcomes with and without mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*, *59*(7), 1421–1432. doi.org/10.1111/epi.14443
- Drane, D. L. (2018). MRI-Guided stereotactic laser ablation for epilepsy surgery: Promising preliminary results for cognitive outcome. *Epilepsy Research*, *142*(September 2017), 170–175. doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.09.016
- Duff, K. (2012). Current topics in science and practice evidence-based indicators of neuropsychological change in the individual patient: Relevant concepts and methods. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *27*(3), 248–261. doi.org/10.1093/arclin/acr120
- Duff, K., Callister, C., Dennett, K., & Tometich, D. (2012). Practice effects: A unique cognitive variable. *Clinical Neuropsychologist*, *26*(7), 1117–1127. doi.org/10.1080/13854046.2012.722685
- Dulay, M. F., Levin, H. S., York, M. K., Mizrahi, E. M., Verma, A., Goldsmith, I., Grossman, R. G., & Yoshor, D. (2009). Predictors of individual visual memory decline after unilateral anterior temporal lobe resection. *Neurology*, *72*(21), 1837–1842. doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a71132
- Elsharkawy, A. E., May, T., Thorbecke, R., Koch-Stoecker, S., Villagran, A., Urak, L., Pfäfflin, M., Pannek, H., Pietilä, T. A., & Ebner, A. (2009). Long-term outcome and determinants of quality of life after temporal lobe epilepsy surgery in adults. *Epilepsy Research*, *86*(2–3), 191–199. doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2009.06.008
- Engel, J., Wiebe, S., French, J., Sperling, M., Williamson, P., Spencer, D., Gumnit, R., Zahn, C., Westbrook, E., & Enos, B. (2003). Practice parameter: Temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy - Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neur. *Neurology*, *60*(4), 538–547. doi.org/10.1212/01.WNL.0000055086.35806.2D
- Engel, Jerome. (1996). Surgery for Seizures. *New England Journal of Medicine*, *334*(10), 647–653. doi.org/10.1056/nejm199603073341008
- Engel, Jerome. (2018). The current place of epilepsy surgery. *Current Opinion in Neurology*, *31*(2), 192–197. doi.org/10.1097/WCO.0000000000000528
- Engel, Jerome, McDermott, M. P., Wiebe, S., Langfitt, J. T., Stern, J. M., Dewar, S., Sperling, M. R., Gardiner, I., Erba, G., Fried, I., Jacobs, M., Vinters, H. V., Mintzer, S., & Kieburtz, K. (2012). Early surgical therapy for drug-resistant temporal lobe epilepsy: A randomized trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *307*(9), 922–930. doi.org/10.1001/jama.2012.220
- Englot, D. J. (2018). A modern epilepsy surgery treatment algorithm: Incorporating traditional and emerging technologies. *Epilepsy and Behavior*, *80*, 68–74. doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.041
- Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, *23*(7), 455–468. doi.org/10.1016/0021-9681(70)90054-8
- Feld, G. B., & Born, J. (2017). Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting. *Current Opinion in Neurobiology*, *44*, 20–27. doi.org/10.1016/j.conb.2017.02.012
- Fiest, K. M., Jette, N., Quan, H., St Germaine-Smith, C., Metcalfe, A., Patten, S. B., & Beck, C. A. (2014). Systematic review and assessment of validated case definitions for

- depression in administrative data. *BMC Psychiatry*, 14(1), 1–11. doi.org/10.1186/s12888-014-0289-5
- Fiest, K. M., Sajobi, T. T., & Wiebe, S. (2014). Epilepsy surgery and meaningful improvements in quality of life: Results from a randomized controlled trial. *Epilepsia*, 55(6), 886–892. doi.org/10.1111/epi.12625
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. doi.org/10.1111/epi.12550
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530. doi.org/10.1111/epi.13670
- Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., 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. doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
- Foged, M. T., Vinter, K., Stauning, L., Kjær, T. W., Ozenne, B., Beniczky, S., Paulson, O. B., Madsen, F. F., & Pinborg, L. H. (2018). Verbal learning and memory outcome in selective amygdalohippocampectomy versus temporal lobe resection in patients with hippocampal sclerosis. *Epilepsy and Behavior*, 79, 180–187. doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.12.007
- Foong, J., & Flugel, D. (2007). Psychiatric outcome of surgery for temporal lobe epilepsy and presurgical considerations. *Epilepsy Research*, 75(2–3), 84–96. doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.05.005
- Gaitatzis, A., Carroll, K., Majeed, A., & Sander, J. W. (2004). The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*, 45(12), 1613–1622. doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17504.x
- Gaitatzis, A., Sisodiya, S. M., & Sander, J. W. (2012). The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*, 53(8), 1282–1293. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03528.x
- García-Ramos, R., Pastor, A. G., Masjuan, J., Sánchez, C., & Gil, A. (2011). FEEN: Informe sociosanitario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología*, 26(9), 548–555. doi.org/10.1016/j.nrl.2011.04.002
- Gilliam, F. G., Barry, J. J., Hermann, B. P., Meador, K. J., Vahle, V., & Kanner, A. M. (2006). Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurology*, 5(5), 399–405. doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70415-X
- Glæssner, U., Helmstaedter, C., Schramm, J., & Elger, C. E. (2004). Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy in patients with temporal lobe epilepsy: One-year follow-up. *Epilepsia*, 45(8), 960–962. doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.42203.x
- Golden, C. (1978). *Stroop Color and Word Test*. Stoeling Company.
- Grau-Guinea, L., Pérez-Enríquez, C., García-Escobar, G., Arrondo-Elizarán, C., Pereira-Cutiño, B., Florido-Santiago, M., Piqué-Candini, J., Planas, A., Paez, M., Peña-Casanova, J., & Sánchez-Benavides, G. (2018). Development, equivalence study, and normative data of version B of the Spanish-language Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurología*. doi.org/10.1016/j.nrl.2018.02.002
- Gross, R. E., Mahmoudi, B., & Riley, J. P. (2015). Less is more: Novel less-invasive surgical techniques for mesial temporal lobe epilepsy that minimize cognitive impairment. *Current Opinion in Neurology*, 28(2), 182–191. doi.org/10.1097/WCO.0000000000000176

- Guénot, M., Isnard, J., Ryvlin, P., Fischer, C., Mauguière, F., & Sindou, M. (2004). SEEG-guided RF thermocoagulation of epileptic foci: Feasibility, safety, and preliminary results. *Epilepsia*. doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.17704.x
- Hamberger, M. J., & Drake, E. B. (2006). Cognitive functioning following epilepsy surgery. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 6(4), 319–326. doi.org/10.1007/s11910-006-0025-8
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50–55. doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23(1), 56–62. doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56
- Heaton, R. K., Temkin, N., Dikmen, S., Avitable, N., Taylor, M. J., Marcotte, T. D., & Grant, I. (2001). Detecting change: A comparison of three neuropsychological methods, using normal and clinical samples. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 16(1), 75–91. doi.org/10.1016/S0887-6177(99)00062-1
- Helmstaedter, C. A. (1999). Prediction of memory reserve capacity. In *Advances in neurology* (Vol. 81, pp. 271–279). Adv Neurol. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10609023/>
- Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (2009). Chronic temporal lobe epilepsy: A neurodevelopmental or progressively dementing disease. *Brain*, 132(10), 2822–2830. doi.org/10.1093/brain/awp182
- Helmstaedter, C., Elger, C. E., & Vogt, V. L. (2018). Cognitive outcomes more than 5 years after temporal lobe epilepsy surgery: Remarkable functional recovery when seizures are controlled. *Seizure*, 62, 116–123. doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.023
- Helmstaedter, C., Hermann, B., Lassonde, M., Kahane, P., & Arzimanoglou, A. (2011). *Neuropsychology in the Care of People with Epilepsy* (John Libbey Eurotext (ed.)).
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., & Elger, C. E. (1999). Sex Differences in Material-specific Cognitive Functions Related to Language Dominance: An Intracarotid Amobarbital Study in Left Temporal Lobe Epilepsy. *Laterality*, 4(1), 51–63. doi.org/10.1080/713754322
- Helmstaedter, Christoph. (2013). Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disorders*, 15(3), 221–239. doi.org/10.1684/epd.2013.0587
- Helmstaedter, Christoph, Elger, C. E., & Witt, J. A. (2016). The effect of quantitative and qualitative antiepileptic drug changes on cognitive recovery after epilepsy surgery. *Seizure*, 36, 63–69. doi.org/10.1016/j.seizure.2016.02.001
- Helmstaedter, Christoph, & Kurthen, M. (2001). Memory and epilepsy: Characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Current Opinion in Neurology*, 14(2), 211–216. doi.org/10.1097/00019052-200104000-00013
- Helmstaedter, Christoph, Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). *Chronic Epilepsy and Cognition : A Longitudinal Study in Temporal Lobe Epilepsy*. 425–432.
- Helmstaedter, Christoph, Petzold, I., & Bien, C. G. (2011). The cognitive consequence of resecting nonlesional tissues in epilepsy surgery-Results from MRI- and histopathology-negative patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 52(8), 1402–1408. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03157.x
- Helmstaedter, Christoph, Richter, S., Röske, S., Oltmanns, F., Schramm, J., & Lehmann, T. N. (2008). Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(1), 88–97. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01386.x
- Helmstaedter, Christoph, & Witt, J. A. (2017). Epilepsy and cognition – A bidirectional relationship? *Seizure*, 49, 83–89.

- doi.org/10.1016/j.seizure.2017.02.017
- Henke, K. (2010). A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 11, Issue 7, pp. 523–532). Nature Publishing Group. doi.org/10.1038/nrn2850
- Hermann, B., Loring, D. W., & Wilson, S. (2017). Paradigm shifts in the neuropsychology of epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(9-10 Special Issue), 791–805. doi.org/10.1017/S1355617717000650
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., & Bell, B. (2006). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 60(1), 80–87. doi.org/10.1002/ana.20872
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Schoenfeld, J., Peterson, J., Leveroni, C., & Wyler, A. R. (1996). Empirical techniques for determining the reliability, magnitude, and pattern of neuropsychological change after epilepsy surgery. *Epilepsia*, 37(10), 942–950. doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00531.x
- Hermann, B. P., Wyler, A. R., Somes, G., Berry, A. D., & Dohan, F. C. (1992). Pathological Status of the Mesial Temporal Lobe Predicts Memory Outcome from Left Anterior Temporal Lobectomy. *Neurosurgery*, 31(4), 652–657. doi.org/10.1227/00006123-199210000-00006
- Hinton-Bayre, A. D. (2010). Deriving reliable change statistics from test-retest normative data: Comparison of models and mathematical expressions. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 25(3), 244–256. doi.org/10.1093/arclin/acq008
- Hoppe, C., & Helmstaedter, C. (2020). Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in pediatric epilepsy surgery. *Seizure*, 77(December), 69–75. doi.org/10.1016/j.seizure.2018.12.010
- Hoppe, C., Witt, J. A., Helmstaedter, C., Gasser, T., Vatter, H., & Elger, C. E. (2017). Laser interstitial thermotherapy (LiTT) in epilepsy surgery. *Seizure*, 48, 45–52. doi.org/10.1016/j.seizure.2017.04.002
- Hori, T., Tabuchi, S., Kurosaki, M., Kondo, S., Takenobu, A., & Watanabe, T. (1993). Subtemporal amygdalohippocampectomy for treating medically intractable temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 33(1), 50–56.
- Hoyt, A. T., & Smith, K. A. (2016). Selective Amygdalohippocampectomy. *Neurosurgery Clinics of North America*, 27(1), 1–17. doi.org/10.1016/j.nec.2015.08.009
- Hu, W. H., Zhang, C., Zhang, K., Meng, F. G., Chen, N., & Zhang, J. G. (2013). Selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy in the management of mesial temporal lobe epilepsy: A meta-analysis of comparative studies A systematic review. *Journal of Neurosurgery*, 119(5), 1089–1097. doi.org/10.3171/2013.8.JNS121854
- Hubley, A. ., & Tremblay, D. (2002). Comparability of total performance on the Rey-Osterrieth Complex Figure and a modified Taylor Complex Figure. *J Clin Exp Neuropsychol.*, 24(3), 370–382.
- Isnard, J., Taussig, D., Bartolomei, F., Bourdillon, P., Catenoix, H., Chassoux, F., Chipaux, M., Clémenceau, S., Colnat-Coulbois, S., Denuelle, M., Derrey, S., Devaux, B., Dorfmueller, G., Gilard, V., Guenot, M., Job-Chapron, A. S., Landré, E., Lebas, A., Maillard, L., ... Sauleau, P. (2018). French guidelines on stereoelectroencephalography (SEEG). *Neurophysiologie Clinique*, 48(1), 5–13. doi.org/10.1016/j.neucli.2017.11.005
- Ives-Deliperi, V., & Butler, J. T. (2017). Quality of life one year after epilepsy surgery. *Epilepsy and Behavior*, 75, 213–217. doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.014
- Ives-Deliperi, V. L., & Butler, J. T. (2012). Naming outcomes of anterior temporal lobectomy in epilepsy patients: A systematic review of the literature. *Epilepsy and Behavior*, 24(2), 194–198. doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.04.115

- Ivnik, R. J., Malec, J. F., Smith, G. E., Tangalos, E. G., & Petersen, R. C. (1996). Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE Token, WRAT-R Reading, AMNART, Stroop, TMT, and JLO. *The Clinical Neuropsychologist*, *10*, 262–278.
- IVNIK, R. J., SHARBROUGH, F. W., & LAWS, E. R. (1988). Anterior Temporal Lobectomy for the Control of Partial Complex Seizures: Information for Counseling Patients. *Mayo Clinic Proceedings*, *63*(8), 783–793. doi.org/10.1016/S0025-6196(12)62358-1
- Jacobson, N. S., & Truax, P. (1991). Clinical Significance: A Statistical Approach to Defining Meaningful Change in Psychotherapy Research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, *59*(1), 12–19. doi.org/10.1037/0022-006X.59.1.12
- Jermakowicz, W. J., Kanner, A. M., Sur, S., Bermudez, C., D'Haese, P. F., Kolcun, J. P. G., Cajigas, I., Li, R., Millan, C., Ribot, R., Serrano, E. A., Velez, N., Lowe, M. R., Rey, G. J., & Jagid, J. R. (2017). Laser thermal ablation for mesiotemporal epilepsy: Analysis of ablation volumes and trajectories. *Epilepsia*, *58*(5), 801–810. doi.org/10.1111/epi.13715
- Jobst, B. C., & Cascino, G. D. (2015). Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, *313*(3), 285–293. doi.org/10.1001/jama.2014.17426
- Johnson, E. L. (2019). Seizures and Epilepsy. *Medical Clinics of North America*, *103*(2), 309–324. doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.002
- Jones-Gotman, M., Smith, M. Lou, Risse, G. L., Westerveld, M., Swanson, S. J., Giovagnoli, A. R., Lee, T., Mader-Joaquim, M. J., & Piazzini, A. (2010). The contribution of neuropsychology to diagnostic assessment in epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *18*(1–2), 3–12. doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.02.019
- Josephson, C. B., Dykeman, J., Fiest, K. M., Liu, X., Sadler, R. M., Jette, N., & Wiebe, S. (2013). Systematic review and meta-analysis of standard vs selective temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology*, *80*(18), 1669–1676. doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182904f82
- Josephson, C. B., & Jetté, N. (2017). Psychiatric comorbidities in epilepsy. *International Review of Psychiatry*, *29*(5), 409–424. doi.org/10.1080/09540261.2017.1302412
- Jutila, L., Äikiä, M., Immonen, A., Mervaala, E., Alafuzoff, I., & Kälviäinen, R. (2014). Long-term memory performance after surgical treatment of unilateral temporal lobe epilepsy (TLE). *Epilepsy Research*, *108*(7), 1228–1237. doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2014.05.002
- Kahane, P., & Bartolomei, F. (2010). Temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: Lessons from depth EEG recordings. *Epilepsia*, *51*(SUPPL. 1), 59–62. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02448.x
- Kanner, A. M., Byrne, R., Chicharro, A., Wu, J., & Frey, M. (2009). A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology*, *72*(9), 793–799. doi.org/10.1212/01.wnl.0000343850.85763.9c
- Kanner, Andres M. (2016). Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, *12*(2), 106–116. doi.org/10.1038/nrneurol.2015.243
- Kanner, Andres M., Barry, J. J., Gilliam, F., Hermann, B., & Meador, K. J. (2010). Anxiety disorders, subsyndromic depressive episodes, and major depressive episodes: Do they differ on their impact on the quality of life of patients with epilepsy? *Epilepsia*, *51*(7), 1152–1158. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02582.x
- Kanner, Andres M., Schachter, S. C., Barry, J. J., Hersdorffer, D. C., Mula, M., Trimble, M., Hermann, B., Ettinger, A. E., Dunn, D., Caplan, R., Ryvlin, P., & Gilliam, F. (2012). Depression and epilepsy: Epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy and Behavior*, *24*(2), 156–168. doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.01.007

- Kaplan, E., Fein, D., Morris, R., & Delis, D. (1991). *WAIS-R as a neuropsychological instrument*. The Psychological Corporation.
- Kaplan, E., Goodglass, H., & Weintraub, S. (2001). *The Boston Naming Test*. (2<sup>a</sup>). Lippincott Williams y Wilkins.
- Keezer, M. R., Sisodiya, S. M., & Sander, J. W. (2016). Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology*, *15*(1), 106–115. doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00225-2
- Kobau, R., Gilliam, F., & Thurman, D. J. (2006). Prevalence of self-reported epilepsy or seizure disorder and its associations with self-reported depression and anxiety: Results from the 2004 Healthstyles Survey. *Epilepsia*, *47*(11), 1915–1921. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00612.x
- Koch-Stoecker, S. C., Bien, C. G., Schulz, R., & May, T. W. (2017). Psychiatric lifetime diagnoses are associated with a reduced chance of seizure freedom after temporal lobe surgery. *Epilepsia*, *58*(6), 983–993. doi.org/10.1111/epi.13736
- Koziol, L., & Budding, D. (2009). Subcortical Structures and Cognition: Implications for Neuropsychological Assessment. In *The Cerebellum* (Vol. 8, Issue 4). Springer Science+Business Media.
- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A. T., Brodie, M. J., Hauser, W. A., Mathern, G., Moshé, S. L., Perucca, E., Wiebe, S., & French, J. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*, *51*(6), 1069–1077. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02397.x
- Kwan, P., Schachter, S. C., & Brodie, M. J. (2011). *Drug-Resistant Epilepsy*. 919–926.
- Lang, J. D., Grell, L., Hagge, M., Onugoren, M. D., Gollwitzer, S., Graf, W., Schwarz, M., Coras, R., Blümcke, I., Sommer, B., Rössler, K., Buchfelder, M., Schwab, S., Stefan, H., & Hamer, H. M. (2018). Long-term outcome after epilepsy surgery in older adults. *Seizure*, *57*, 56–62. doi.org/10.1016/j.seizure.2018.02.012
- Lee, G. P. (2010). *Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery*. Oxford University Press. doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004
- Lee, P. S., Pardini, J., Hendrickson, R., Destefino, V., Popescu, A., Ghearing, G., Antony, A., Pan, J., Bagic, A., Wagner, D., & Richardson, R. M. (2016). Short-term neurocognitive outcomes following anterior temporal lobectomy. *Epilepsy and Behavior*, *62*, 140–146. doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.019
- Lee, T. M. C., Yip, J. T. H., & Jones-Gotman, M. (2002). Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: A meta-analytic review. *Epilepsia*, *43*(3), 283–291. doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.09901.x
- Lezak, M., Howieson, D., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (Fifth Edit). Oxford University Press. doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004
- Lineweaver, T. T., Morris, H. H., Naugle, R. I., Najm, I. M., Diehl, B., & Bingaman, W. (2006). Evaluating the contributions of state-of-the-art assessment techniques to predicting memory outcome after unilateral anterior temporal lobectomy. *Epilepsia*, *47*(11), 1895–1903. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00807.x
- Liscak, R., Malikova, H., Kalina, M., Vojtech, Z., Prochazka, T., Marusic, P., & Vladyka, V. (2010). Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy in the treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Neurochirurgica*, *152*(8), 1291–1298. doi.org/10.1007/s00701-010-0637-2
- Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Baró, E., Grupo de Validación en Español de Escalas Psicométricas (GVEEP), & Badia, X. (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina Clínica*, *118*(13), 493–499. https://medes.com/publication/3566
- Loring, D. W., & Chelune, G. J. (2001). *Neuropsychological evaluation in epilepsy*

- surgery. Lippincott Williams & Wilkins.
- Loring, David W., Strauss, E., Hermann, B. P., Barr, W. B., Perrine, K., Trenerry, M. R., Chelune, G., Westerveld, M., Lee, G. P., Meador, K. J., & Bowden, S. C. (2008). Differential neuropsychological test sensitivity to left temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *14*(3), 394–400. doi.org/10.1017/S1355617708080582
- Loring DW, Meador, K., & Lee, G. P. (1994). Effects of temporal lobectomy on generative fluency and other language functions. *Arch Clin Neuropsychol*, *9*, 229–238.
- Lüders, H. O. (2008). *Text Book of Epilepsy Surgery* (H. O. Lüders (ed.); 1<sup>o</sup>). Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group. doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004
- Luoni, C., Bisulli, F., Canevini, M. P., De Sarro, G., Fattore, C., Galimberti, C. A., Gatti, G., La Neve, A., Muscas, G., Specchio, L. M., Striano, S., & Perucca, E. (2011). Determinants of health-related quality of life in pharmaco-resistant epilepsy: Results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia*, *52*(12), 2181–2191. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03325.x
- Macrodimitris, S., Sherman, E. M. S., Forde, S., Tellez-Zenteno, J. F., Metcalfe, A., Hernandez-Ronquillo, L., Wiebe, S., & Jetté, N. (2011). Psychiatric outcomes of epilepsy surgery: A systematic review. *Epilepsia*, *52*(5), 880–890. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03014.x
- Malikova, H., Kramská, L., Liscák, R., Vojtech, Z., Procházka, T., Marecková, I., Lukavský, J., & Druga, R. (2012). Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy for the treatment of temporal lobe epilepsy: Do good neuropsychological and seizure outcomes correlate with hippocampal volume reduction? *Epilepsy Research*, *102*(1–2), 34–44. doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2012.04.017
- Malikova, H., Kramská, L., Vojtech, Z., Liscák, R., Sroubek, J., Lukavský, J., & Druga, R. (2014). Different surgical approaches for mesial temporal epilepsy: Resection extent, seizure, and neuropsychological outcomes. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, *92*(6), 372–380. doi.org/10.1159/000366003
- Malikova, H., Kramská, L., Vojtech, Z., Lukavský, J., & Liscák, R. (2013). Stereotactic radiofrequency amygdalohippocampectomy: Two years of good neuropsychological outcomes. *Epilepsy Research*, *106*(3), 423–432. doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.07.009
- Malmgren, K., Baxendale, S., & Cross, J. H. (2015). Long-term outcomes of epilepsy surgery in adults and children. In *Long-Term Outcomes of Epilepsy Surgery in Adults and Children*. doi.org/10.1007/978-3-319-17783-0
- Malmgren, K., & Thom, M. (2012). Hippocampal sclerosis—Origins and imaging. *Epilepsia*, *53*(SUPPL. 4), 19–33. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03610.x
- Marín-Romero, B., Tirapu-Ustárrroz, J., & Chiofalo, M. F. (2020). Protocolo de evaluación neuropsicológica para adultos en cirugía de la epilepsia. *Revista de Neurología*, *70*(9), 341–347. doi.org/10.33588/rn.7009.2019441
- Markowitsch, H. J. (2000). *Neuroanatomy of memory*. (E. Tulving & F. I. M. Craik (eds.)). Oxford University Press.
- Martin, R. C., Kretzmer, T., Palmer, C., Sawrie, S., Knowlton, R., Faught, E., Morawetz, R., & Kuzniecky, R. (2002). Risk to verbal memory following anterior temporal lobectomy in patients with severe left-sided hippocampal sclerosis. *Archives of Neurology*, *59*(12), 1895–1901. doi.org/10.1001/archneur.59.12.1895
- Martin, R., Griffith, H. R., Sawrie, S., Knowlton, R., & Faught, E. (2006). Determining empirically based self-reported cognitive change: Development of reliable change indices and standardized regression-based change norms for the multiple abilities self-report questionnaire in an epilepsy sample.



- Epilepsy and Behavior*, 8(1), 239–245.  
doi.org/10.1016/j.yebeh.2005.10.004
- McDonald, C. R., Norman, M. A., Tecoma, E., Alksne, J., & Iragui, V. (2004). Neuropsychological change following gamma knife surgery in patients with left temporal lobe epilepsy: A review of three cases. *Epilepsy and Behavior*, 5(6), 949–957. doi.org/10.1016/j.yebeh.2004.08.014
- McGonigal, A., Sahgal, A., De Salles, A., Hayashi, M., Levivier, M., Ma, L., Martinez, R., Paddick, I., Ryu, S., Slotman, B. J., & Régis, J. (2017). Radiosurgery for epilepsy: Systematic review and International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) practice guideline. *Epilepsy Research*, 137(August), 123–131. doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.08.016
- McSweeney, A. J., Naugle, R. I., Chelune, G. J., & Luders, H. (1993). “T scores for change”: An illustration of a regression approach to depicting change in clinical neuropsychology. *Clinical Neuropsychologist*, 7(3), 300–312. doi.org/10.1080/13854049308401901
- Meador, K. J., Loring, D. W., Moore, E. E., Thompson, W. O., Nichols, M. E., Oberzan, R. E., Durkin, M. W., Gallagher, B. B., & King, D. W. (1995). Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology*, 45(8), 1494–1499. doi.org/10.1212/WNL.45.8.1494
- Meador, Kimford J. (2002). Cognitive outcomes and predictive factors in epilepsy. *Neurology*, 58(8 SUPPL. 4), S21–S26. doi.org/10.1212/wnl.58.8\_suppl\_5.s21
- Mendez, M. F., Cummings, J. L., & Benson, D. F. (1986). Depression in Epilepsy: Significance and Phenomenology. *Archives of Neurology*, 43(8), 766–770. doi.org/10.1001/archneur.1986.00520080014012
- Mendola, J. D., Rizzo, J. F., Cosgrove, G. R., Cole, A. J., Black, P., & Corkin, S. (1999). Visual discrimination after anterior temporal lobectomy in humans. *Neurology*, 52(5), 1028–1037. doi.org/10.1212/wnl.52.5.1028
- Mesulam, M.-M. (2000). *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology - M.-Marsel Mesulam - Google Libros* (M.-M. Mesulam (ed.); Segunda). Oxford University Press. https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=kezqJb69OIA&oi=fnd&pg=PA1&dq=behavioral+neuroanatomy.+Mesulam+2000&ots=Ez44kL1lJL&sig=Rs4LOcOxeHFz\_KpYB14Q9C5eAHQ#v=onepage&q=behavioral+neuroanatomy. Mesulam 2000&f=false
- Meyers, J., & Meyers, K. (1995). *Rey complex figure and recognition trial: Professional manual*. Psychological Assessment Resources.
- Milner, B. (1964). *Some effects of frontal lobectomy in man*. (B. Milner (ed.)). McGraw-Hill.
- Milner, Brenda. (1954). Intellectual function of the temporal lobes. *Psychological Bulletin*, 51(1), 42–62. doi.org/10.1037/h0054728
- Mitrushina, M., Boone, K. B., Razan, J., & D’Elia, L. (2005). *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment - Maura Mitrushina, Kyle B. Boone, Jill Razani, Louis F. D’Elia* (2nd ed.). Oxford University Press. https://books.google.es/books?id=Ygndi8UlmxC&printsec=frontcover&dq=mitrushina+2005&hl=es&sa=X&ved=2ahUKewj-8fi\_kuvqAhUGHxoKHSBOAyYQ6AEWAHoECAMQAg#v=onepage&q=mitrushina+2005&f=false
- Moles, A., Guénot, M., Rheims, S., Berthiller, J., Catenox, H., Montavont, A., Ostrowsky-Coste, K., Boulogne, S., Isnard, J., & Bourdillon, P. (2018). SEEG-guided radiofrequency coagulation (SEEG-guided RF-TC) versus anterior temporal lobectomy (ATL) in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology*, 265(9), 1998–2004. doi.org/10.1007/s00415-018-8958-9
- Morino, M., Uda, T., Naito, K., Yoshimura, M., Ishibashi, K., Goto, T., Ohata, K., & Hara, M. (2006). Comparison of neuropsychological outcomes after selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy. *Epilepsy and Behavior*, 9(1), 95–100. doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.04.017

- Moshé, S. L., Perucca, E., Ryvlin, P., & Tomson, T. (2015). Epilepsy: new advances. *The Lancet*, 385(9971), 884–898. doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60456-6
- Mula, M., & Cock, H. R. (2015). More than seizures: Improving the lives of people with refractory epilepsy. *European Journal of Neurology*, 22(1), 24–30. doi.org/10.1111/ene.12603
- Mula, Marco. (2012). Topiramate and cognitive impairment: Evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 3(6), 279–289. doi.org/10.1177/2042098612455357
- Mula, Marco, & Trimble, M. R. (2009). Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: Potential mechanisms and contributing factors. In *CNS Drugs* (Vol. 23, Issue 2, pp. 121–137). doi.org/10.2165/00023210-200923020-00003
- Munger Clary, H. M., Snively, B. M., & Hamberger, M. J. (2018). Anxiety is common and independently associated with clinical features of epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 85, 64–71. doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.05.024
- Noulhiane, M., Samson, S., Clémenceau, S., Dormont, D., Baulac, M., & Hasboun, D. (2006). A volumetric MRI study of the hippocampus and the parahippocampal region after unilateral medial temporal lobe resection. *Journal of Neuroscience Methods*, 156(1–2), 293–304. doi.org/10.1016/j.jneumeth.2006.02.021
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Orozco-Giménez, C., Sánchez-Álvarez, J. C., Altuzarra-Corral, A., & Pérez-García, M. (2002). Neuropsicología clínica en la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. *Revista de Neurología*. https://www.neurologia.com/articulo/2001483
- Osterrieth, P. A. (1944). Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et la mémoire. *Archives de Psychologie*, 30, 286–356.
- Oyegbile, T. O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Seidenberg, M., & Hermann, B. P. (2004). The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 62(10), 1736–1742. doi.org/10.1212/01.WNL.0000125186.04867.34
- Palomo, R., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Aranciva, F., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Rey-Osterrieth Complex Figure (copia y memoria) y Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurología*, 28(4), 226–235. doi.org/10.1016/j.nrl.2012.03.008
- Peña-Casanova, J. (2005). *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica. Test Barcelona-Revisado*. Masson.
- Peña-Casanova, J. (2019). *Programa integrado de exploración neuropsicológica. Test Barcelona-2* (Pimera edi). JAZ.
- Peña-Casanova, J., Casals-Coll, M., Quintana, M., Sánchez-Benavides, G., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., & Manero, R. M. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): métodos y características de la muestra. *Neurología*, 27(5), 253–260. doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.019
- Peña-Casanova, Jordi. (1991). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. Programa intergrado de explotación neuropsicológica Test Barcelona*. Masson.
- Peña-Casanova, Jordi, Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., Molinuevo, J. L., Robles, A., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., & Sol, J. M. (2009a). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Methods and sample characteristics. *Archives of Clinical*

- Neuropsychology*, 24(4), 307–319.  
doi.org/10.1093/arclin/acp027
- Peña-Casanova, Jordi, Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., Molinuevo, J. L., Robles, A., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., & Sol, J. M. (2009b). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 307–319.  
doi.org/10.1093/arclin/acp027
- Peña-Casanova, Jordi, Gramunt-Fombuena, N., Quiñones-Ubeda, S., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., Robles, A., Barquero, M. S., Payno, M., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., & Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Rey-Osterrieth complex figure (copy and memory), and free and cued selective reminding test. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 371–393.  
doi.org/10.1093/arclin/acp041
- Peña-Casanova, Jordi, Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Aguilar, M., Casas, L., Molinuevo, J. L., Robles, A., Rodríguez, D., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Molano, A., Alfonso, V., Sol, J. M., & Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for Boston naming test and token test. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 343–354.  
doi.org/10.1093/arclin/acp039
- Peña-Casanova, Jordi, Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Cerulla, N., Molinuevo, J. L., Ruiz, E., Robles, A., Barquero, M. S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., & Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 395–411.  
doi.org/10.1093/arclin/acp042
- Peña-Casanova, Jordi, Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Robles, A., Barquero, M. S., Payno, M., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., & Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 413–429.  
doi.org/10.1093/arclin/acp043
- Peña-Casanova, Jordi, Quiñones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J. L., Torner, L., Robles, A., Barquero, M. S., Villanueva, C., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Sanz, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., & Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 321–341.  
doi.org/10.1093/arclin/acp038
- Peña-Casanova, Jordi, Quintana-Aparicio, M., Quiñones-Ubeda, S., Aguilar, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Robles, A., Barquero, M. S., Villanueva, C., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Aguilar, M. D., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J. M., & Blesa, R. (2009). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Archives of Clinical Neuropsychology : The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 24(4), 355–370.  
doi.org/10.1093/arclin/acp040

- Quigg, M., Broshek, D. K., Barbaro, N. M., Ward, M. M., Laxer, K. D., Yan, G., & Lamborn, K. (2011). Neuropsychological outcomes after Gamma Knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: A prospective multicenter study. *Epilepsia*, *52*(5), 909–916. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.02987.x
- Quiske, A., Helmstaedter, C., Lux, S., & Elger, C. E. (2000). Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Research*, *39*(2), 121–125. doi.org/10.1016/S0920-1211(99)00117-5
- Ramier, A. M., & Hécaen, H. (1970). [Respective rôles of frontal lesions and lesion lateralization in “verbal fluency” deficiencies]. *Revue Neurologique*, *123*(1), 17–22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5516326>
- Ramos-Brieva, J. A., & Cordero Villafáfila, A. (1986). Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso-Espanolas de Neurologia, Psiquiatria y Ciencias Afines*, *14*(4), 324–334. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3776732/>
- Ramos-Perdigués, S., Baillés, E., Mané, A., Carreño, M., Donaire, A., Rumia, J., Bargalló, N., Boget, T., Setoain, X., Valdes, M., & Pintor, L. (2016). A prospective study contrasting the psychiatric outcome in drug-resistant epilepsy between patients who underwent surgery and a control group. *Epilepsia*, *57*(10), 1680–1690. doi.org/10.1111/epi.13497
- Ramos-Perdigués, S., Baillés, E., Mané, A., Carreño, M., Donaire, A., Rumià, J., Bargalló, N., Boget, T., Setoain, X., Valdés, M., & Pintor, L. (2018). Psychiatric Symptoms in Refractory Epilepsy During the First Year After Surgery. *Neurotherapeutics*, *15*(4), 1082–1092. doi.org/10.1007/s13311-018-0652-1
- Régis, J., Rey, M., Bartolomei, F., Vladyka, V., Liscak, R., Schröttner, O., & Pendl, G. (2004). Gamma Knife Surgery in Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A Prospective Multicenter Study. *Epilepsia*, *45*(5), 504–515. doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.07903.x
- Reitan, R. M., & Wolfson, D. (1993). *The Halstead-Reitan neuropsychological test battery. Theory and clinical interpretation* (2ª). Neuropsychology Press.
- Rey, A. (1941). L’ examen osychologique dans les cas d’encephalopathie traumatique. *Archives de Psychologie*, *28*, 286–340.
- Rey, A. (1964). *L’ exam clinique en psychologie*. Pressess Universitaires de France.
- Rognoni, T., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., Tamayo, F., & Peña-Casanova, J. (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven (proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas Stroop Color-Word Interference Test y Tower of London-Drexel University. *Neurologia*, *28*(2), 73–80. doi.org/10.1016/j.nrl.2012.02.009
- Rudzinski, L. A., & Meador, K. J. (2013). Epilepsy and neuropsychological comorbidities. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, *19*(3), 682–696. doi.org/10.1212/01.CON.0000431382.06438.cd
- Ruff, I. M., Swanson, S. J., Hammeke, T. A., Sabsevitz, D., Mueller, W. M., & Morris, G. L. (2007). Predictors of naming decline after dominant temporal lobectomy: Age at onset of epilepsy and age of word acquisition. *Epilepsy and Behavior*, *10*(2), 272–277. doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.12.002
- Ryvlin, P., Cross, J. H., & Rheims, S. (2014). Epilepsy surgery in children and adults. *The Lancet Neurology*, *13*(11), 1114–1126. doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70156-5
- Salthouse, T., & Meinz, E. (1995). *Aging, Inhibition, Working Memory, and Speed | The Journals of Gerontology: Series B | Oxford Academic*. <https://academic.oup.com/psychsocgerontology/article-abstract/50B/6/P297/603877?redirectedFrom=fulltext>

- Sander, J. W. a S., & Shorvon, S. D. (1996). Epidemiology of the epilepsies Methodological issues. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 61(5), 433–443.
- Santamarina Pérez, P., & Corral, M. (2009). Influencia de la reserva cognitiva en el rendimiento neuropsicológico de los pacientes con epilepsia. *Medicina Clinica*, 132(12), 459–462. doi.org/10.1016/j.medcli.2008.04.012
- Satishchandra, P., Krishnamoorthy, E. S., Van Elst, L. T., Lemieux, L., Koepp, M., Brown, R. J., & Trimble, M. R. (2003). Mesial Temporal Structures and Comorbid Anxiety in Refractory Partial Epilepsy. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 15(4), 450–452. doi.org/10.1176/jnp.15.4.450
- Sawrie, S. M., Chelune, G. J., Naugle, R. I., & Lüders, H. O. (1996). Empirical methods for assessing meaningful neuropsychological change following epilepsy surgery. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2(6), 556–564. doi.org/10.1017/s1355617700001739
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 25(5), 625–633. doi.org/10.1076/jcen.25.5.625.14576
- Schmidt, D., & Schachter, S. C. (2014). Drug treatment of epilepsy in adults. *BMJ (Online)*, 348, 1–18. doi.org/10.1136/bmj.g254
- Schramm, J. (2008). Temporal lobe epilepsy surgery and the quest for optimal extent of resection: A review. *Epilepsia*, 49(8), 1296–1307. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01604.x
- Schramm, J., Lehmann, T. N., Zentner, J., Mueller, C. A., Scorzin, J., Fimmers, R., Meencke, H. J., Schulze-Bonhage, A., & Elger, C. E. (2011). Randomized controlled trial of 2.5-cm versus 3.5-cm mesial temporal resection in temporal lobe epilepsy - Part 1: Intent-to-treat analysis. *Acta Neurochirurgica*, 153(2), 209–219. doi.org/10.1007/s00701-010-0900-6
- Seiam, A. H. R., Dhaliwal, H., & Wiebe, S. (2011). Determinants of quality of life after epilepsy surgery: Systematic review and evidence summary. *Epilepsy and Behavior*, 21(4), 441–445. doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.05.005
- Sherman, E. M. S., Wiebe, S., Fay-Mcclymont, T. B., Tellez-Zenteno, J., Metcalfe, A., Hernandez-Ronquillo, L., Hader, W. J., & Jetté, N. (2011). Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*, 52(5), 857–869. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03022.x
- Shorvon, S. D., Perucca, E., & Engel, J. (2009). The Treatment of Epilepsy. In *Bmj* (Vol. 312, Issue 7035). doi.org/10.1136/bmj.312.7035.919
- Shrager, Y., Gold, J. J., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2006). Intact visual perception in memory-impaired patients with medial temporal lobe lesions. *Journal of Neuroscience*, 26(8), 2235–2240. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4792-05.2006
- Skidmore, C. T. (2016). Adult focal epilepsies. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, 22(February), 94–115. doi.org/10.1212/CON.0000000000000290
- Smith, A. (1982). *Symbol Digits Modalities Test*. Western Psychological Services.
- Sokołowski, A., Tyburski, E., Sołtys, A., & Karabanowicz, E. (2020). Sex Differences in Verbal Fluency Among Young Adults. *Advances in Cognitive Psychology*, 16(2), 92–102. doi.org/10.5709/acp-0288-1
- Sperli, F., Rentsch, D., Despland, P. A., Foletti, G., Jallon, P., Picard, F., Landis, T., & Seeck, M. (2009). Psychiatric comorbidity in patients evaluated for chronic epilepsy: A differential role of the right hemisphere? *European Neurology*, 61(6), 350–357. doi.org/10.1159/000210547
- Spielberger, C. (1983). *State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologist Press.
- Srikijvilaikul, T., Najm, I., Foldvary-Schaefer, N., Lineweaver, T., Suh, J. H., Bingaman, W. E., Pollock, B. E., Kondziolka, D., Régis, J., &

- Bartolomei, F. (2004). Failure of gamma knife radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy: Report of five cases. *Neurosurgery*, *54*(6), 1395–1404. doi.org/10.1227/01.NEU.0000124604.29767.EB
- Stern, Y. (2003). The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *25*(5), 589–593. doi.org/10.1076/jcen.25.5.589.14571
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. In *Oxford University Press*. doi.org/10.1212/wnl.41.11.1856-a
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reaction. *Journal of Experimental Psychology*, *18*, 643–662.
- Stroup, E., Langfitt, J., Berg, M. D., Mcdermott, M., Pilcher, W., & Como, P. (2003). Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy (ATL) [2] (multiple letters). *Neurology*, *62*(5), 837. doi.org/10.1212/WNL.62.5.837-a
- Stuss, D. T. (2006). Frontal lobes and attention: Processes and networks, fractionation and integration. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *12*(2), 261–271. doi.org/10.1017/S1355617706060358
- Sveikata, L., Kavan, N., Pegna, A. J., Seeck, M., Assal, F., Momjian, S., Schaller, K., & Vulliemoz, S. (2019). Postoperative memory prognosis in temporal lobe epilepsy surgery: The contribution of postictal memory. *Epilepsia*, *60*(8), 1639–1649. doi.org/10.1111/epi.16281
- Swenson, R., Bettcher, B., Barr, W. B., Campbell-Marsh, M., & Libon, D. J. (2013). *The Boston Process Approach to Neuropsychological Assessment: A Practitioner ... - Google Libros* (L. Ashendorf, R. Swenson, & D. J. Libon (eds.)). Oxford University Press. https://books.google.es/books?id=dFV-6zt9BS4C&printsec=frontcover&dq=a+boston+process+approach+to+neuropsychological+assessment:+a+pactitione's+guide&hl=es&sa=X&ved=2ahUKewjou7GyrujqAhWpxoUKHaFLCJQQ6AEwAHoECAAAQAg#v=onepage&q&f=false
- Tamayo, F., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R. M., Rognoni, T., Calvo, L., Palomo, R., Aranciva, F., & Peña-Casanova, J. (2012). Estudios normativos españoles en población adulta joven (Proyecto NEURONORMA jóvenes): Normas para las pruebas span verbal, span visuoespacial, Letter-Number Sequencing, Trail Making Test y Symbol Digit Modalities Test. *Neurologia*, *27*(6), 319–329. doi.org/10.1016/j.nrl.2011.12.020
- Tanriverdi, T., Dudley, R. W. R., Hasan, A., Al Jishi, A., Al Hinai, Q., Poulin, N., Colnat-Coulbois, S., & Olivier, A. (2010). Memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery: Corticoamygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy - Clinical article. *Journal of Neurosurgery*, *113*(6), 1164–1175. doi.org/10.3171/2009.10.JNS09677
- Taylor, L. B. (1969). Localisation of cerebral lesions by psychological testing. *Clinical Neurosurgery*, *16*, 269–287. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5811709
- Taylor, R. S., Sander, J. W., Taylor, R. J., & Baker, G. A. (2011). Predictors of health-related quality of life and costs in adults with epilepsy: A systematic review. *Epilepsia*, *52*(12), 2168–2180. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03213.x
- 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. doi.org/10.1093/brain/awh449
- Tellez-Zenteno, J. F., Patten, S. B., Jetté, N., Williams, J., & Wiebe, S. (2007). Psychiatric comorbidity in epilepsy: A population-based analysis. *Epilepsia*, *48*(12), 2336–2344. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x
- Téllez-Zenteno, J. F., Ronquillo, L. H., Moien-Afshari, F., & Wiebe, S. (2010). Surgical outcomes in lesional and non-lesional epilepsy: A systematic review and meta-

- analysis. *Epilepsy Research*, 89(2–3), 310–318.  
doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.02.007
- Thijs, R. D., Surges, R., O'Brien, T. J., & Sander, J. W. (2019). Epilepsy in adults. *The Lancet*, 393(10172), 689–701.  
doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32596-0
- Thompson, P. J., Baxendale, S. A., McEvoy, A. W., & Duncan, J. S. (2015). Cognitive outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in older patients. *Seizure*, 29, 41–45.  
doi.org/10.1016/j.seizure.2015.03.017
- Torres, X., Arroyo, S., Araya, S., & De Pablo, J. (1999). The Spanish version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31): Translation, validity, and reliability. *Epilepsia*, 40(9), 1299–1304.  
doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00861.x
- Trener, M. R., Jack, C. R., Ivnik, R. J., Sharbrough, F. W., Cascino, G. D., Hirschorn, K. A., Marsh, W. R., Kelly, P. J., & Meyer, F. B. (1993). MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy. *Neurology*, 43(9), 1800–1805.  
doi.org/10.1212/wnl.43.9.1800
- Tulving, E. (1983). *Elements of Episodic*. Oxford University Press.
- Tulving, E., & Donaldson, W. (1972). *Organization of Memory* (E. Tulving & W. Donaldson (eds.); 1st ed.). Academic Press Inc.
- Vakharia, V., Duncan, J. S., Witt, J. A., Elger, C. E., Staba, R., & Engel, J. (2018). Getting the best outcomes from epilepsy surgery. *Annals of Neurology*, 1, 2–38.
- Vickery, B., Perrine, K., Hays, R., Hermann, B. P., Cramer, J. A., Meador, K. J., & Devinsky, O. (1993). *Quality of life in Epilepsy: QOLIE-31 (Version 1.0)*. RAND.
- Vickrey, B. G., Hays, R. D., Engel, J., Spritzer, K., Rogers, W. H., Rausch, R., Graber, J., & Brook, R. H. (1995). Outcome assessment for epilepsy surgery: The impact of measuring health-related quality of life. *Annals of Neurology*, 37(2), 158–166.  
doi.org/10.1002/ana.410370205
- Viteri, C., Codina, M., Cobaleda, S., Lahuerta, J., Barriga, J., Barrera, S., Morales, M. D., & grupo de investigadores del estudio de validación del cuestionario QOLIE-10. (2008). [Validation of the Spanish version of the QOLIE-10 quality of life in epilepsy questionnaire]. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 23(3), 157–167.  
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18370335
- Vogt, V. L., Äikiä, M., del Barrio, A., Boon, P., Borbély, C., Bran, E., Braun, K., Carette, E., Clark, M., Cross, J. H., Dimova, P., Fabo, D., Foroglou, N., Francione, S., Gersamia, A., Gil-Nagel, A., Guekht, A., Harrison, S., Hecimovic, H., ... Helmstaedter, C. (2017). Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia*, 58(3), 343–355.  
doi.org/10.1111/epi.13646
- Vojtěch, Z., Malíková, H., Krámská, L., Liščák, R., & Vladyka, V. (2015). MRI-guided stereotactic amygdalohippocampectomy: A single center experience. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 359–374.  
doi.org/10.2147/NDT.S69350
- von Rhein, B., Nelles, M., Urbach, H., Von Lehe, M., Schramm, J., & Helmstaedter, C. (2012). Neuropsychological outcome after selective amygdalohippocampectomy: subtemporal versus transsylvian approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83(9), 887–893.  
doi.org/10.1136/jnnp-2011-302025
- Warrington, E., & James, M. (1991). *Object and Space Perception Battery*. Thames Valley Test Co.
- Wechsler, D. (1999). *Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos - III. Manual Técnico*. TEA Ediciones.
- Wendling, A. S., Hirsch, E., Wisniewski, I., Davanture, C., Ofer, I., Zentner, J., Bilic, S., Scholly, J., Staack, A. M., Valenti, M. P., Schulze-Bonhage, A., Kehrli, P., & Steinhoff, B. J. (2013). Selective amygdalohippocampectomy versus standard temporal lobectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy and unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Research*, 104(1–2), 94–104.

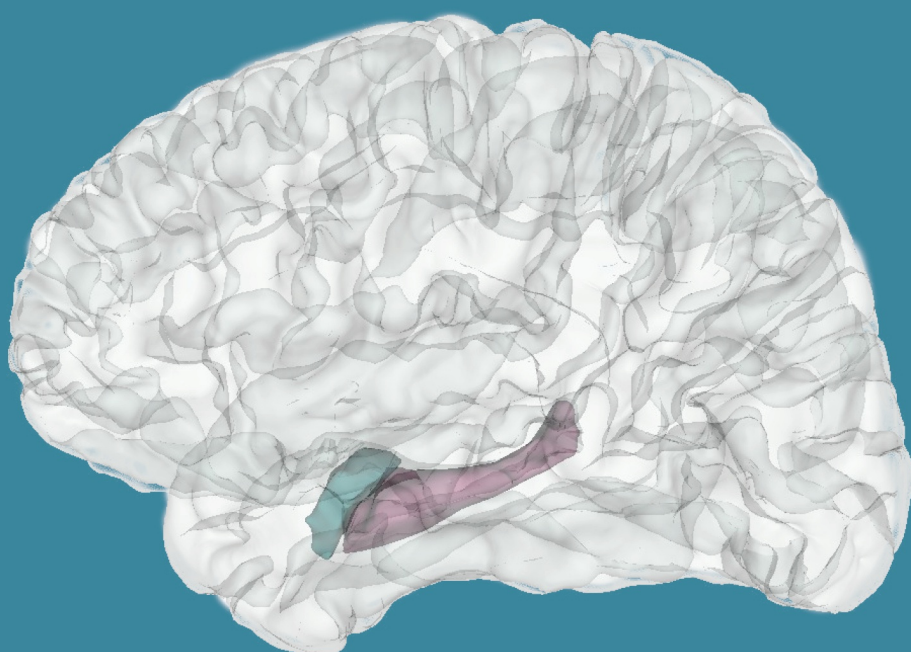
- West, S., Nevitt, S. J., Cotton, J., Gandhi, S., Weston, J., Sudan, A., Ramirez, R., & Newton, R. (2019). Surgery for epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(6). doi.org/10.1002/14651858.CD010541.pub 3.
- West, S., Nolan, S. J., & Newton, R. (2016). Surgery for epilepsy: A systematic review of current evidence. *Epileptic Disorders*, 18(2), 113–121. doi.org/10.1684/epd.2016.0825
- Wiebe, S., Blume, W. T., Girvin, J. P., & Eliasziw, M. (2001). A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *New England Journal of Medicine*, 345(5), 311–318. doi.org/10.1056/NEJM200108023450501
- Wieser, H.-J. (2004). ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 45(6), 695–714. papers2://publication/uuid/014ABF1A-213A-46EC-ACB4-DB5E93A6F780
- Wieser, H. G., Blume, W. T., Fish, D., Goldensohn, E., Hufnagel, A., King, D., Sperling, M. R., Lüders, H., & Pedley, T. A. (2001). Proposal for a new classification of outcome with respect to epileptic seizures following epilepsy surgery. *Epilepsia*, 42(2), 282–286. doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.35100.x
- Wieser, H. Gregor, Ortega, M., Friedman, A., & Yonekawa, Y. (2003). Long-term seizure outcomes following amygdalohippocampotomy. *Journal of Neurosurgery*, 98(4), 751–763. doi.org/10.3171/jns.2003.98.4.0751
- Willie, J. T., Laxpati, N. G., Drane, D. L., Gowda, A., Appin, C., Hao, C., Brat, D. J., Helmers, S. L., Saindane, A., Nour, S. G., & Gross, R. E. (2014). Real-time magnetic resonance-guided stereotactic laser amygdalohippocampotomy for mesial temporal lobe epilepsy. *Neurosurgery*, 74(6), 569–584. doi.org/10.1227/NEU.0000000000000343
- Wilson, S. J., Baxendale, S., Barr, W., Hamed, S., Langfitt, J., Samson, S., Watanabe, M., Baker, G. A., Helmstaedter, C., Hermann, B. P., & Smith, M. Lou. (2015). Indications and expectations for neuropsychological assessment in routine epilepsy care: Report of the ILAE Neuropsychology Task Force, Diagnostic Methods Commission, 2013–2017. *Epilepsia*, 56(5), 674–681. doi.org/10.1111/epi.12962
- Wilson, S. J., Bladin, P. F., & Saling, M. M. (2007). The burden of normality: A framework for rehabilitation after epilepsy surgery. *Epilepsia*, 48(SUPPL. 9), 13–16. doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01393.x
- Wilson, S. J., Bladin, P. F., Saling, M. M., McIntosh, A. M., & Lawrence, J. A. (2001). The longitudinal course of adjustment after seizure surgery. *Seizure*, 10(3), 165–172. doi.org/10.1053/seiz.2000.0491
- Wilson, S. J., & Engel, J. (2010). Diverse perspectives on developments in epilepsy surgery. *Seizure*, 19(10), 659–668. doi.org/10.1016/j.seizure.2010.10.028
- Witt, J. A., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2015). Adverse cognitive effects of antiepileptic pharmacotherapy: Each additional drug matters. *European Neuropsychopharmacology*, 25(11), 1954–1959. doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.027
- Witt, J. A., & Helmstaedter, C. (2015). Cognition in the early stages of adult epilepsy. *Seizure*, 26, 65–68. doi.org/10.1016/j.seizure.2015.01.018
- Witt, J. A., & Helmstaedter, C. (2017). Cognition in epilepsy: Current clinical issues of interest. *Current Opinion in Neurology*, 30(2), 174–179. doi.org/10.1097/WCO.0000000000000430
- Witt, J. A., Hoppe, C., & Helmstaedter, C. (2018). Neuropsychologist's (re-)view: Resective versus ablative amygdalohippocampotomies. *Epilepsy Research*, 142(August), 161–166. doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.08.017
- World Medical Association. (1997). Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *Journal of the American Medical Association*, 277, 925–926.



- Yogarajah, M., & Mula, M. (2019). Social cognition, psychiatric comorbidities, and quality of life in adults with epilepsy. *Epilepsy and Behavior, 100*, 106321. doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.05.017
- Youngerman, B. E., Khan, F. A., & Mckhann, G. M. (2019). Stereoelectroencephalography in epilepsy, cognitive neurophysiology, and psychiatric disease: Safety, efficacy, and place in therapy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment, 15*, 1701–1716. doi.org/10.2147/NDT.S177804
- Zhao, F., Kang, H., You, Li., Rastogi, P., Venkatesh, D., & Chandra, M. (2014). Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: A comprehensive review. *Annals of Indian Academy of Neurology, 17*(4), 374–382. doi.org/10.4103/0972-2327.144003
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 67*(6), 361–370. doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x



**ANEXOS**





**ANEXO 1.** Signos y síntomas característicos de las crisis epilépticas del lóbulo temporal mesial (ELTm) y neocortical (ELTn). Adaptado de Lee (2010).

<b>Signos y síntomas</b>	<b>ELT mesial</b>	<b>ELT neocortical</b>
Auras epigástricas, miedo y automatismos oroalimentarios tempranos	Predominantes	Raros
Auras inespecíficas, síntomas tempranos focales motores, somatosensoriales, visuales o auditivos	Raros	Predominantes
Distonía manual contralateral	Común	Rara
Actividad clónica temprana seguida de automatismos	Rara	Común
Crisis tónico-clónicas generalizadas	Infrecuentes	Frecuentes
Historia de crisis febriles	Predominante	Rara
EEG interictal	Puntas temporales anteriores ipsilaterales	Puntas temporales mediales y posteriores
Imágenes de RM comunes	Esclerosis hipocámpica	Lesiones neocorticales (p.e. malformaciones del desarrollo cortical)

**ANEXO 2.** Resumen de los efectos secundarios cognitivos más característicos de los principales fármacos antiepilépticos. Adaptado de Helmstaedter et al. (2011).

Principio activo	Dominios cognitivos afectados		
	Atención	Memoria	Lenguaje
Levetiracetam	0	0	
Lamotrigina	0	0	0
Tiagabina	0	0	0
Vigabatrina	0	0	0
Zonisamida	(↓)		(↓)
Oxcarbacepina	↓/↑	0	
Lacosamida	0	0	0
Gabapentina	↓	0	0
Clobazam	↓	0	↓
Ácido Valproico	↓	↓	0
Carbamacepina	↓	↓	
Fenitoina	↓	↓	
Fenobarbital	↓	↓	↓
Topiramato	↓	↓	↓

↓: efecto negativo; ↑: efecto positivo; ( ): posible efecto; 0: no déficits

**ANEXO 3.** Clasificaciones de frecuencia de crisis posteriores a la cirugía de epilepsia. Comparación entre la clasificación de Engel y la ILAE.

<b>Escala de Clasificación de crisis de Engel (Engel, 1996)</b>	<b>Escala de Clasificación de crisis de la ILAE (Wieser et al., 2001)</b>
<b>Clase I: libre de crisis incapacitantes</b>	<b>Clase 1: Completamente libre de crisis; sin auras</b>
IA: Completamente libre de crisis desde la cirugía IB: Solamente crisis parciales simples no incapacitantes desde la cirugía IC: Algunas crisis incapacitantes después de la cirugía pero libre de éstas durante más de 2 años ID: Crisis generalizadas al discontinuar los FAEs	<b>Clase 2: Solamente auras, sin otras crisis</b>
<b>Clase II: crisis rara vez incapacitantes ("casi libre de crisis")</b>	<b>Clase 3: 1-3 crisis al día/año; ±auras</b>
IIA: Inicialmente libre de crisis incapacitantes, pero persisten algunas crisis IIB: Crisis incapacitantes rara vez desde la cirugía IIC: Ocasionalmente crisis incapacitantes desde la cirugía pero muy raro en los últimos 2 años IID: Solamente crisis nocturnas	<b>Clase 4: 4 crisis día/año hasta 50% de reducción de la línea base de los días de crisis; ± auras</b>
<b>Clase III: Mejoría significativa</b>	<b>Clase 5: Reducción &lt;50% en el número de base de días con crisis hasta el 100% del número de días con crisis de base; ± auras</b>
IIIA: Mejoría significativa IIIB: Intervalos prolongados libre de crisis siendo más del 50% del periodo de seguimiento pero no mayor de 2 años	<b>Clase 6: Incremento en más del 100% en el número de días con crisis; ± auras</b>
<b>Clase IV: Sin mejoría significativa</b>	
IVA: Reducción mínima apreciable de crisis IVB: Sin cambio apreciable en las crisis IVC: Empeoramiento de las crisis	

**ANEXO 4.** Requisitos y recomendaciones para el diseño de estudios y evaluaciones neuropsicológicas repetidas. Adaptado de Witt et al. (2018)

---

**Diseño del estudio**

---

Diseño de estudio longitudinal:

- Como mínimo, una evaluación prequirúrgica y una postquirúrgica
- Intervalos de observaciones adecuados (un seguimiento mínimo al año tras la cirugía)

---

Condiciones control adecuadas:

- Estudios comparativos directos: cirugía A *versus* cirugía B
- Cirugía *versus* grupo control no operado (p.e. grupo en lista de espera)

---

Homogeneidad de la patología subyacente:

- Mismo grado de patología hipocámpica en estudios comparativos
- Aleatorización o asignación emparejada a grupos, si es posible

---

Mismo intervalo de observación entre los grupos comparativos

---

**Evaluaciones de resultados neuropsicológicos**

---

Medidas adecuadas para evaluaciones longitudinales:

- Medidas objetivas fiables, estandarizadas y válidas
- Sensibilidad probada en base a estructuras objetivo de cirugía y/o estructuras en riesgo de daño colateral
- Normas *test-retest* (p.e. índices de cambio fiable o normas basadas en regresiones)
- Disponibilidad de versiones paralelas para *test* de memoria en evaluaciones repetidas
- Evaluación integral (p.e. incluyendo también estado de ánimo y calidad de vida relacionada con la salud en epilepsia)

---

Informe de los resultados neuropsicológicos a nivel grupal e individual (p.e. ICF)

---

Considerar cambios cuantitativos y cualitativos en FAEs

---

Considerar los resultados de crisis

---

Considerar los efectos suelo, p.e. déficits graves prequirúrgicos en los que el declive no será cuantificable

---

Clínicos e investigadores ciegos en la evaluación de los resultados cognitivos/crisis, si es posible

---

FAEs: Fármacos Antiepilépticos; ICF: Índice de Cambio Fiable; p.e.: por ejemplo



**ANEXO 5.** Análisis descriptivos longitudinales, perfiles cognitivos promedio e ICF individuales del grupo Control.

**Tabla A-5a.** Datos descriptivos del grupo de ELT Control-izquierdo. Puntuaciones brutas medias (M) y desviaciones estándar (DE) de las valoraciones prequirúrgica (T0) y postquirúrgica al año (T2).

	Control-I	
	T0 M (DE)	T2 M (DE)
Dígitos directos	5,5 (1,37)	5,33 (1,36)
Dígitos inversos	3,67 (1,03)	4,17 (0,75)
Test de Corsi directos	4,8 (0,83)	5,17 (1,16)
Test de Corsi inversos	4,4 (0,54)	4,33 (0,51)
TMT-A	35,2 (9,04)	31,5 (7,12)
TMT-B	84,2 (27,9)	104,5 (33,1)
SDMT	42 (11,3)	40,3 (9,5)
BNT	48,5 (8,64)	48,5 (6,57)
TT	35,5 (0,54)	35,7 (0,51)
JLO	23 (4,29)	23,2 (3,43)
FCRO exactitud	30 (5,69)	29,1 (6,81)
FCRO tiempo	177 (49,9)	151 (26)
FCSRT libre inmediato	26,3 (5,82)	29,3 (8,43)
FCSRT total inmediato	42 (3,22)	42 (6,81)
FCSRT libre diferido	9,17 (2,93)	10,83 (3,06)
FCSRT total diferido	13,7 (1,97)	14,5 (2,74)
FCRO inmediato	13,8 (3,6)	14,7 (6,2)
FCRO diferido	13,2 (4,14)	14,3 (6,09)
FCRO reconocimiento	18,8 (2,04)	20 (1,79)
Fluencia verbal semántica	18,3 (4,18)	23,2 (6,49)
Fluencia verbal fonológica	10,2 (4,17)	13,8 (8,98)
STROOP palabra	85,3 (26,4)	82,7 (28)
STROOP color	65 (16,1)	61 (18,1)
STROOP interferencia	39,7 (8,36)	38,3 (6,53)
Torre DL-Dx correctos	3 (2,68)	2,17 (1,17)
Torre DL-Dx movimientos totales	33 (16)	38 (8,74)
Torre DL-Dx latencia	40,3 (20,8)	43,7 (24,3)
Torre DL-Dx ejecución	236 (89,5)	254 (84,8)
Torre DL-Dx resolución	277 (89,7)	267 (140,4)
VOSP Decisión de objeto	16,8 (1,17)	16,7 (2,25)
VOSP Siluetas progresivas	7,33 (1,97)	6 (1,41)
VOSP Discriminación de posición	19,8 (0,4)	19,2 (1,16)
VOSP localización del numero	10,17 (3,71)	9,33 (1,21)
Ansiedad	7,83 (4,67)	12,67 (6,56)
Depresión	5,67 (6,53)	9 (5,18)
CdV	34,8 (3,82)	34,3 (8,45)

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

**Tabla A-5b.** Datos descriptivos del grupo de ELT Control-derecho. Puntuaciones brutas medias (M) y desviaciones estándar (DE) de las valoraciones prequirúrgica (T0) y postquirúrgica al año (T2).

	Control-D	
	T0	T2
	M (DE)	M (DE)
Dígitos directos	5,33 (1,21)	5,83 (0,75)
Dígitos inversos	3,33 (0,51)	4,33 (0,81)
Test de Corsi directos	5 (1,22)	5,4 (1,51)
Test de Corsi inversos	4,8 (1,09)	4,4 (0,89)
TMT-A	42,7 (7,06)	32,2 (9,79)
TMT-B	94,8 (31,8)	73,5 (5,32)
SDMT	40,8 (7,73)	41,8 (8,64)
BNT	50,8 (5,64)	53,5 (4,72)
TT	35,8 (0,41)	36 (0)
JLO	22,2 (3,87)	23 (3,74)
FCRO exactitud	27,4 (4,96)	29,1 (4,29)
FCRO tiempo	234 (77,3)	207 (81,8)
FCSRT libre inmediato	28,8 (3,82)	35,5 (5,36)
FCSRT total inmediato	44,5 (2,07)	46,5 (1,22)
FCSRT libre diferido	12,17 (0,98)	13,3 (1,51)
FCSRT total diferido	15,8 (0,4)	15,8 (0,4)
FCRO inmediato	14,2 (2,95)	13,8 (5,48)
FCRO diferido	13,2 (6,11)	-0,83 (6,13)
FCRO reconocimiento	19,3 (0,81)	19,7 (1,21)
Fluencia verbal semántica	16,7 (2,25)	20,3 (3,61)
Fluencia verbal fonológica	11,7 (3,78)	13,3 (3,14)
STROOP palabra	87,3 (17,4)	101,3 (15)
STROOP color	55,8 (4,88)	63,5 (10,05)
STROOP interferencia	32,3 (6,92)	38 (8,74)
Torre DL-Dx correctos	3,8 (1,3)	4,6 (1,67)
Torre DL-Dx movimientos totales	35 (11,2)	28,6 (11,4)
Torre DL-Dx latencia	60 (32,9)	74,6 (73)
Torre DL-Dx ejecución	286 (83,2)	223 (26,5)
Torre DL-Dx resolución	348 (90)	297 (73,4)
VOSP Decisión de objeto	18 (1,67)	18,2 (1,78)
VOSP Siluetas progresivas	10,17 (2,48)	7,2 (1,64)
VOSP Discriminación de posición	19,7 (0,51)	20 (0)
VOSP localización del numero	8,83 (1,94)	9,67 (0,51)
Ansiedad	7,83 (8,08)	8,00 (5,14)
Depresión	10,67 (12,52)	6,17 (8,18)
CdV	22,8 (3,31)	24,2 (5,74)

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

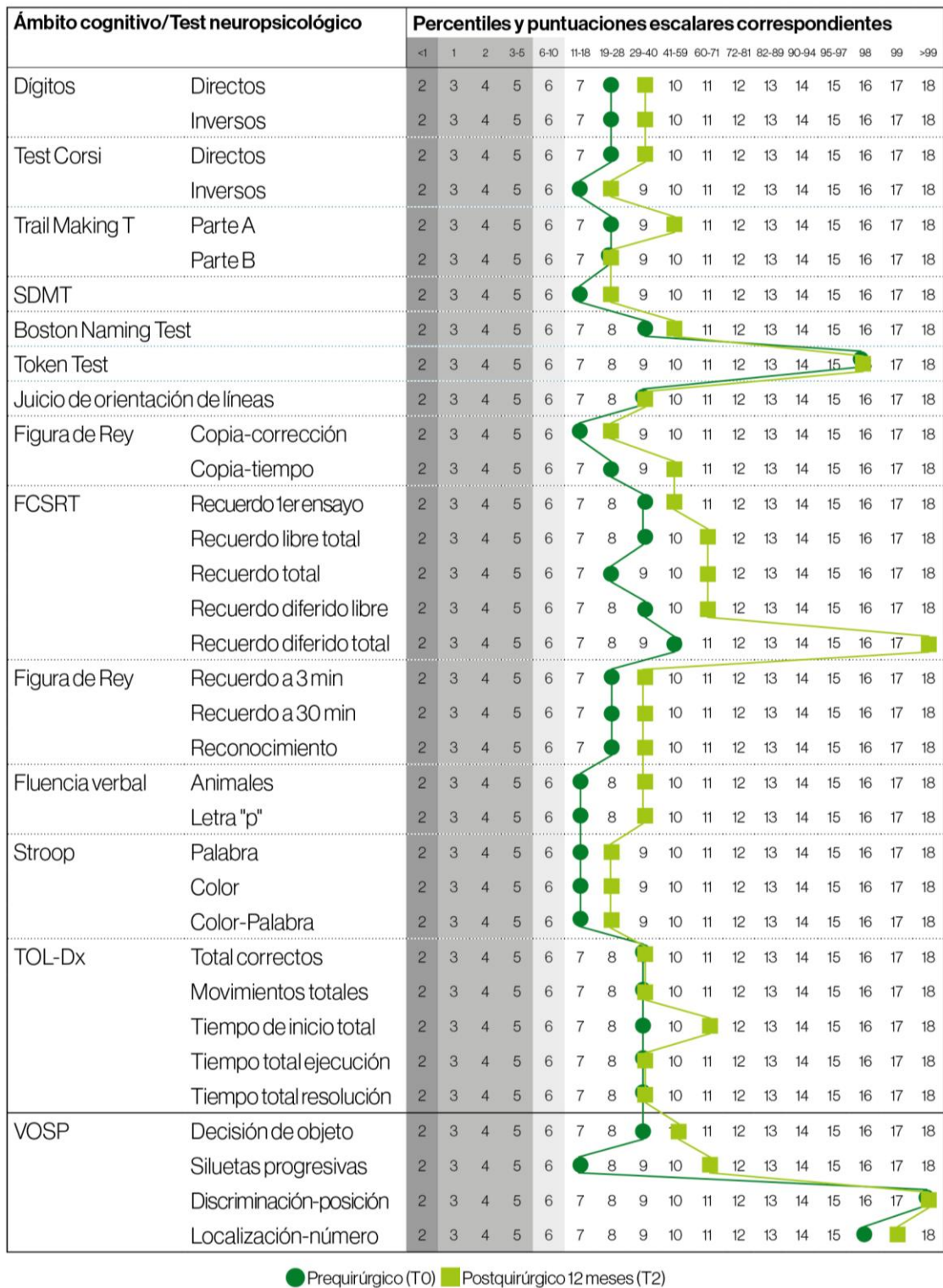


Figura A-1. Perfiles cognitivos promedio longitudinales del grupo Control (n=12).

**ANEXO 6.** Análisis descriptivo longitudinal, perfiles cognitivos promedio e ICF individuales del grupo RTAM.

**Tabla A-6a.** Datos descriptivos del grupo RTAM-izquierdo. Puntuaciones brutas medias (M) y desviaciones estándar (DE) de las valoraciones prequirúrgica (T0) y postquirúrgica a los 3 meses (T1) y postquirúrgica al año (T2).

	RTAM-I		
	T0	T1	T2
	MEDIA (DE)	MEDIA (DE)	MEDIA (DE)
Dígitos directos	5,22 (1,09)	5 (0,70)	5,22 (0,66)
Dígitos inversos	4,11 (0,92)	3,44 (0,72)	3,78 (1,09)
Test de Corsi directos	5,38 (1,06)	5,5 (0,75)	5,25 (0,88)
Test de Corsi inversos	5,12 (1,42)	5,12 (0,99)	5,12 (0,99)
TMT-A	40 (7,92)	42,7 (16,12)	36,4 (9,07)
TMT-B	109,4 (45)	107,6 (65)	103,6 (53,2)
SDMT	42,8 (12,7)	43,6 (9,77)	43,4 (9,36)
BNT	42,9 (7,11)	40 (9,25)	41,6 (8,38)
TT	34 (1,44)	34,9 (1,26)	34,7 (1,03)
JLO	22,8 (6,74)	24,9 (4,91)	24 (4,77)
FCRO exactitud	31,2 (3,46)	29,1 (6,29)	29,2 (5,96)
FCRO tiempo	166 (82,9)	145 (36,7)	154 (48,5)
FCSRT libre inmediato	27,2 (7,55)	17,8 (10,01)	20,2 (10,88)
FCSRT total inmediato	42,4 (6,15)	30,6 (11,49)	32,3 (11,11)
FCSRT libre diferido	9,22 (2,95)	5,78 (4,76)	5,67 (4,82)
FCSRT total diferido	14,2 (2,05)	10,33 (4,92)	9,67 (4,92)
FCRO inmediato	14 (4,73)	12,8 (4,7)	14,9 (7,65)
FCRO diferido	13,9 (6,62)	14 6,48 ( )	15,2 (7,55)
FCRO reconocimiento	18,1 (2,1)	15,8 (2,05)	17,4 (3,57)
Fluencia verbal semántica	15,4 (1,67)	13,9 (2,37)	14,2 (2,77)
Fluencia verbal fonológica	11,8 (5,29)	11,1 (4,51)	12,1 (3,66)
STROOP palabra	89,2 (10,2)	83,8 (16,9)	92,8 (13,5)
STROOP color	57,7 (10,4)	57,3 (11,6)	63,3 (11,3)
STROOP interferencia	33,4 (10,35)	35,9 13,83 ( )	34,4 (17,1)
Torre DL-Dx correctos	3,89 (2,32)	4,67 (2,35)	1,00 (2,18)
Torre DL-Dx movimientos totales	33,8 (14,8)	29,2 (13,4)	35,6 (17,84)
Torre DL-Dx latencia	48,1 (24,8)	34,3 (17,8)	46,3 (21,2)
Torre DL-Dx ejecución	278 (134,4)	203 (95,8)	244 (119,2)
Torre DL-Dx resolución	326 (148,4)	227 (111,13)	290 (120,1)
VOSP Decisión de objeto	18,4 (1,41)	18,8 (0,7)	18,8 (0,88)
VOSP Siluetas progresivas	5,8 (1,41)	7,5 (2,27)	6 (1,6)
VOSP Discriminación de posición	19,9 (0,33)	19,7 (0,7)	20 (0)
VOSP localización del numero	9,33 (1,11)	8,33 (1,94)	9,11 (1,16)
Ansiedad	8,56 (6,71)	7 (4,69)	5,78 (3,23)
Depresión	7,67 (4,92)	6,89 (6,7)	6,44 (4,36)
CdV	22,9 (8,43)	19,39 (7,03)	19,6 (6,82)

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

**Tabla A-6b.** Datos descriptivos del grupo RTAM-derecho. Puntuaciones brutas medias (M) y desviaciones estándar (DE) de las valoraciones prequirúrgica (T0) y postquirúrgica a los 3 meses (T1) y postquirúrgica al año (T2).

<b>RTAM-D</b>			
	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
	<b>MEDIA (DE)</b>	<b>MEDIA (DE)</b>	<b>MEDIA (DE)</b>
Dígitos directos	5,85 (0,68)	5,31 (0,85)	5,85 (0,98)
Dígitos inversos	3,92 (1,12)	3,62 (1,12)	4,08 (1,08)
Test de Corsi directos	4,85 (0,98)	5,45 (1,21)	5,25 (1,13)
Test de Corsi inversos	4,62 (1,12)	5 (1,09)	5 (1,04)
TMT-A	36,8 (9,8)	39,5 (18,45)	37,5 (13,35)
TMT-B	109,5 (42)	94,9 (33,7)	91,5 (37,53)
SDMT	36,8 (9,92)	40,5 (8,51)	40,4 (10,11)
BNT	46,6 (5,47)	46,6 (6,54)	47,2 (5,95)
TT	33,8 (2,18)	34,8 (0,92)	34,9 (1,44)
JLO	23 (5,02)	23,7 (4,58)	22,1 (3,82)
FCRO exactitud	31,8 (4,04)	30,5 (4,05)	31,8 (4,04)
FCRO tiempo	197 (92,3)	169 (71,5)	161 (62,9)
FCSRT libre inmediato	29,2 (5,51)	28,8 (5,88)	29,2 (5,51)
FCSRT total inmediato	42,4 (6,47)	41,8 (5,79)	43,5 (5,15)
FCSRT libre diferido	10,85 (2,41)	10,1 (3,4)	11,1 (3,45)
FCSRT total diferido	14,8 (2,2)	14,2 (2,26)	14,9 (1,97)
FCRO inmediato	15,9 (7,63)	15 (4,85)	16,3 (6,44)
FCRO diferido	15,2 (7,61)	14 (5,23)	15,7 (6,04)
FCRO reconocimiento	19 (2,22)	16,3 (2,59)	16,8 (3,08)
Fluencia verbal semántica	17,5 (4,2)	16,5 (4,72)	17 (4,08)
Fluencia verbal fonológica	12,8 (5,51)	12 (5,45)	13 (5)
STROOP palabra	90,8 (11,3)	89,2 (15,7)	88 (17,5)
STROOP color	64,2 (8,71)	61,8 (9,72)	62,9 (7,94)
STROOP interferencia	36 (8,76)	36,9 (11)	41,2 (7,44)
Torre DL-Dx correctos	4,62 (2,43)	4,75 (2,38)	4,85 (2,51)
Torre DL-Dx movimientos totales	35,4 (23,3)	35,9 (22,4)	34 (22,4)
Torre DL-Dx latencia	70,2 (60,2)	56,4 (49,6)	51,7 (49)
Torre DL-Dx ejecución	279 (183)	281 (147)	264 (149,1)
Torre DL-Dx resolución	343 (209)	338 (151)	320 (155,4)
VOSP Decisión de objeto	17 (2,57)	17,9 (1,75)	18 (1,73)
VOSP Siluetas progresivas	9,36 (1,5)	7,42 (2,84)	6,23 (2,8)
VOSP Discriminación de posición	19,7 (0,46)	19,9 (0,27)	19,8 (0,59)
VOSP localización del numero	9,55 (0,68)	9,46 (1,39)	9,62 (0,5)
Ansiedad	8,38 (6,08)	6,23 (8)	4,15 (5,96)
Depresión	7,23 (6,39)	5,23 (6,73)	3,54 (4,56)
CdV	25,2 (7,38)	19,5 (7,78)	18,8 (7,83)

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

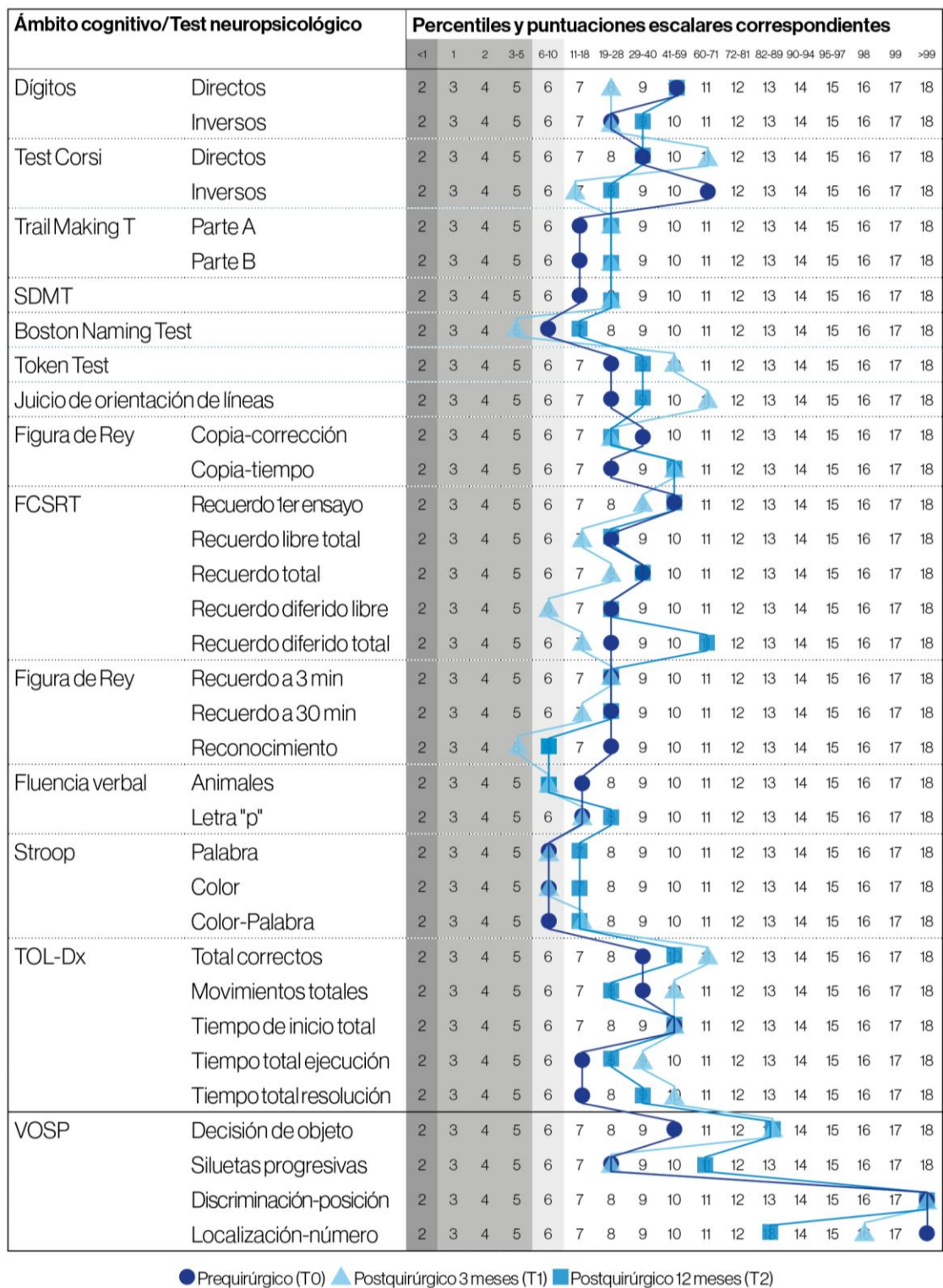


Figura A-2. Perfiles cognitivos promedio longitudinales del grupo RTAM (n=22).

**ANEXO 7.** Análisis descriptivo longitudinal, perfiles cognitivos promedio e ICF individuales del grupo AHS.

**Tabla A-7a.** Datos descriptivos del grupo AHS-izquierdo. Puntuaciones brutas medias (M) y desviaciones estándar (DE) de las valoraciones prequirúrgica (T0) y postquirúrgica a los 3 meses (T1) y postquirúrgica al año (T2).

	AHS-I		
	T0	T1	T2
	MEDIA (DE)	MEDIA (DE)	MEDIA (DE)
Dígitos directos	5 (0,95)	5,42 (1,24)	5,75 (0,96)
Dígitos inversos	4,08 (0,9)	4 (1,27)	4,25 (1,42)
Test de Corsi directos	5,08 (1,56)	6,09 (1,44)	5,7 (1,16)
Test de Corsi inversos	5,08 (0,9)	5,09 (1,3)	5,9 (1,1)
TMT-A	38,6 (21,51)	36,2 (18,51)	32,1 (14,46)
TMT-B	106,8 (58,3)	113,9 (78,1)	93,3 (68,3)
SDMT	36,3 (14,4)	40,8 (14,47)	41,4 (13,63)
BNT	38,7 (11,16)	36 (9,39)	36,8 (9,21)
TT	33 (3,96)	33,4 (3,06)	34,6 (1,92)
JLO	22,5 (4,25)	24,8 (3,52)	24,9 (3,42)
FCRO exactitud	30,5 (3,73)	31,3 (4,14)	30,3 (4,84)
FCRO tiempo	157 (57,3)	154 (86,4)	144 (52,3)
FCSRT libre inmediato	20,2 (6,67)	16,3 (7,48)	18 (8,73)
FCSRT total inmediato	32,7 (9,78)	27,3 (9,35)	28,5 (11,51)
FCSRT libre diferido	6,5 (3,12)	4,17 (2,92)	5 (3,28)
FCSRT total diferido	10,2 (4,22)	8,17 (3,59)	8,92 (4,08)
FCRO inmediato	15,8 (5,77)	16,2 (4,53)	14,7 (6,2)
FCRO diferido	15,1 (6,15)	15,9 (6,56)	17,6 (6,31)
FCRO reconocimiento	17 (2,87)	16,8 (2,56)	19,5 (1,93)
Fluencia verbal semántica	15,5 (4,76)	14,4 (4,38)	16,8 (3,54)
Fluencia verbal fonológica	10,2 (3,07)	13,2 (6,34)	10,8 (3,67)
STROOP palabra	88,8 (20,4)	88,7 (16,3)	93,9 (18,6)
STROOP color	58,6 (11)	58,1 (10,6)	59,8 (12,7)
STROOP interferencia	38,8 (9,17)	37 (11,01)	36,9 (12,59)
Torre DL-Dx correctos	3,92 (1,31)	4,27 (2,53)	4,5 (1,88)
Torre DL-Dx movimientos totales	38,6 (11,4)	33,7 (16,8)	33,8 (16,66)
Torre DL-Dx latencia	54,4 (34,9)	64,4 (62,4)	57,9 (33,6)
Torre DL-Dx ejecución	289 (74,4)	251 (119,7)	263 (121)
Torre DL-Dx resolución	343 (91,9)	316 (123,8)	321 (124,4)
VOSP Decisión de objeto	16,2 (1,92)	18,4 (0,91)	18,4 (0,99)
VOSP Siluetas progresivas	9,00 (4,64)	8,75 (3,11)	8,09 (2,55)
VOSP Discriminación de posición	20,00 (0,0)	17,7 (0,70)	19,8 (0,45)
VOSP localización del numero	9,60 (0,54)	9,11 (1,36)	9,33 (1,15)
Ansiedad	8,08 (9,55)	5,5 (7,49)	3,92 (7,25)
Depresión	5,67 (6,53)	4,58 (7,15)	3,67 (6,65)
CdV	21,6 (7,72)	19,1 (8,17)	20,5 (8,25)

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

**Tabla A-7b.** Datos descriptivos del grupo AHS-derecho. Puntuaciones brutas medias (M) y desviaciones estándar (DE) de las valoraciones prequirúrgica (T0) y postquirúrgica a los 3 meses (T1) y postquirúrgica al año (T2).

	AHS-D		
	T0	T1	T2
	MEDIA (DE)	MEDIA (DE)	MEDIA (DE)
Dígitos directos	5,5 (0,92)	5,71 (0,75)	5,75 (1,38)
Dígitos inversos	3,75 (1,04)	3,57 (0,53)	4,25 (1,03)
Test de Corsi directos	4,62 (1,68)	4,86 (0,9)	4,14 (1,21)
Test de Corsi inversos	4,5 (0,53)	4 (1,29)	4,14 (1,57)
TMT-A	42,6 (21,9)	31,7 (17,93)	40,8 (21,8)
TMT-B	105 (83,4)	122,1 (130,3)	141,2 (148,95)
SDMT	40,8 (14,07)	42,4 (14,81)	38,9 (17,68)
BNT	44,1 (6,2)	47,1 (8,11)	46,1 (9,89)
TT	32,7 (3,37)	33,4 (2,68)	33,6 (3,65)
JLO	21,2 (6,11)	24,6 (5,47)	20,7 (7,48)
FCRO exactitud	30,2 (3,27)	31,8 (4,04)	30,2 (3,27)
FCRO tiempo	188 (110,3)	202 (112,8)	194 (64,1)
FCSRT libre inmediato	26 (5,63)	31,7 (8,92)	26 (5,63)
FCSRT total inmediato	38,5 (6,44)	41,6 (7,72)	41,9 (4,58)
FCSRT libre diferido	8,88 (2,53)	11,1 (2,97)	11,4 (3,07)
FCSRT total diferido	13,2 (2,66)	14,1 (1,86)	14,1 (1,95)
FCRO inmediato	10,6 (4,63)	15,1 (5,02)	15,4 (4,41)
FCRO diferido	11 (4,23)	14,4 (3,45)	14,3 (4,81)
FCRO reconocimiento	17,6 (1,82)	17,4 (4,77)	17,1 (2,1)
Fluencia verbal semántica	14,5 (7,19)	16,7 (5,3)	17,5 (7,09)
Fluencia verbal fonológica	13 (8,78)	17,9 (7,71)	14,8 (6,32)
STROOP palabra	82,8 (29,3)	91,6 (27,8)	92,2 (26,9)
STROOP color	60,4 (19,83)	67,3 (19,77)	66,6 (20,23)
STROOP interferencia	33,8 (13,59)	43,7 (16,3)	40,1 (21,45)
Torre DL-Dx correctos	4,29 (2,98)	2,86 (2,27)	5,57 (2,76)
Torre DL-Dx movimientos totales	30 (24)	50 (29,7)	28,6 (11,4)
Torre DL-Dx latencia	83,1 (50)	37 (14,5)	55,4 (32,5)
Torre DL-Dx ejecución	262 (163)	303 (156)	250 (207,3)
Torre DL-Dx resolución	345 (143)	340 (160)	306 (225,5)
VOSP Decisión de objeto	17,8 (1,6)	17,2 (1,7)	18,2 (1,78)
VOSP Siluetas progresivas	8,5 (2,43)	5,5 (2,52)	5,6 (2,7)
VOSP Discriminación de posición	19,5 (0,83)	19 (1,15)	19,5 (0,54)
VOSP localización del numero	9,5 (0,54)	9 (1,41)	9,5 (0,83)
Ansiedad	8,5 (6,5)	3,12 (3,23)	4,29 (5,19)
Depresión	8,12 (5,69)	1,88 (2,1)	3,57 (4,12)
CdV	27,5 (8,26)	17,5 (7,17)	18,1 (4,45)

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.



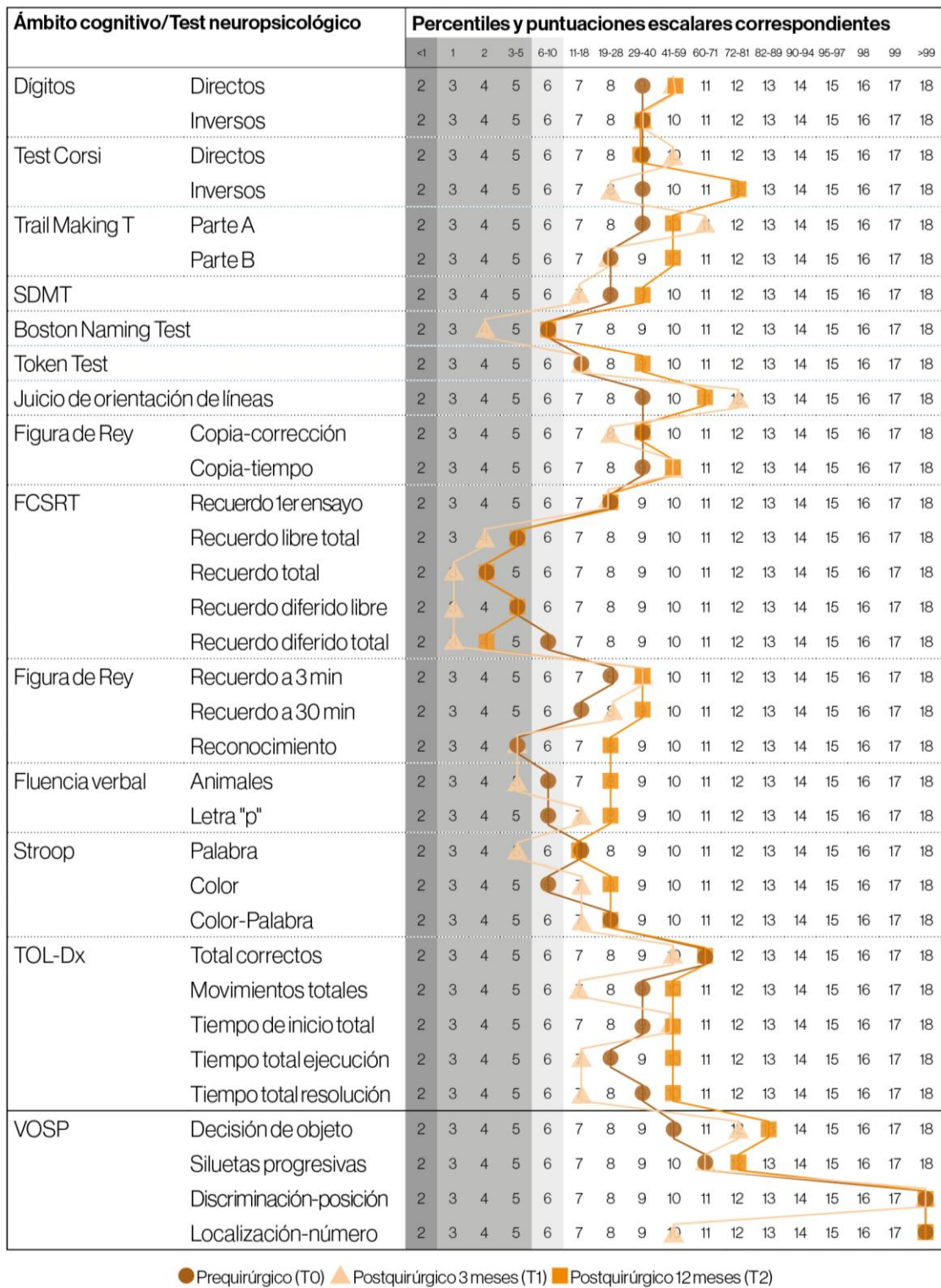


Figura A-3. Perfiles cognitivos promedio longitudinales del grupo AHS (n=20).

**ANEXO 8.** Análisis descriptivo longitudinal, perfiles cognitivos promedio e ICF individuales del grupo TC-RF.

**Tabla A-8a.** Datos descriptivos del grupo TC-RF-izquierdo. Puntuaciones brutas medias (M) y desviaciones estándar (DE) de las valoraciones prequirúrgica (T0) y postquirúrgica a los 3 meses (T1) y postquirúrgica al año (T2).

	TC-RF-I		
	T0	T1	T2
	MEDIA (DE)	MEDIA (DE)	MEDIA (DE)
Dígitos directos	5,25 (0,62)	5,67 (1,07)	5,4 (0,84)
Dígitos inversos	4,25 (1,05)	4,5 (1)	4,2 (1,03)
Test de Corsi directos	5,58 (0,99)	5,25 (0,86)	5,2 (0,78)
Test de Corsi inversos	5,17 (1,4)	5,25 (0,96)	5,2 (1,03)
TMT-A	32,8 (9,09)	30,3 (5,73)	28,3 (6,25)
TMT-B	74,6 (27,3)	74,5 (30,7)	72,3 (35,9)
SDMT	49,4 (13,1)	49,2 (12,89)	52,7 (12,88)
BNT	47,2 (5,91)	44,6 (6,02)	46,1 (6,89)
TT	34,7 (1,01)	35,6 (0,8)	35,5 (0,95)
JLO	22,4 (4,74)	22,9 (5,02)	24 (3,71)
FCRO exactitud	31,9 (3,42)	31,8 (3,93)	31,9 (2,79)
FCRO tiempo	174 (85,5)	141 (41,8)	150 (56)
FCSRT libre inmediato	29,7 (6,04)	30,8 (7,09)	31,3 (7,38)
FCSRT total inmediato	41,7 (6,04)	42,9 (6,02)	42,6 (6,5)
FCSRT libre diferido	10,08 (3,32)	11,25 (3,7)	11,6 (3,24)
FCSRT total diferido	13,9 (2,07)	14,42 (1,98)	14,7 (1,95)
FCRO inmediato	14,9 (6,38)	16,7 (5,62)	17,8 (5,38)
FCRO diferido	14,8 (6,87)	16,8 (4,71)	17,7 (5,32)
FCRO reconocimiento	20,1 (2,81)	16,9 (2,27)	18,2 (2,66)
Fluencia verbal semántica	20,6 (5,73)	21 (6,05)	21,7 (6,52)
Fluencia verbal fonológica	14 (4,84)	14 (3,77)	15,6 (4,22)
STROOP palabra	102 (15,4)	102,4 (15,7)	106,1 (15)
STROOP color	69,1 (10,2)	70,3 (11,6)	74,1 (13)
STROOP interferencia	42,8 (13,2)	39,8 (9,15)	43 (6,46)
Torre DL-Dx correctos	3,83 (2,52)	5,42 (2,35)	4,9 (1,91)
Torre DL-Dx movimientos totales	32,9 (16,1)	27,2 (21)	29,1 (16,22)
Torre DL-Dx latencia	47,9 (26,7)	55,8 (34,6)	46,7 (18,5)
Torre DL-Dx ejecución	270 (90,8)	208 (61,3)	211 (57,4)
Torre DL-Dx resolución	318 (97,3)	264 (61,5)	258 (54,3)
VOSP Decisión de objeto	18,5 (1,63)	18,9 (1,37)	18,4 (0,84)
VOSP Siluetas progresivas	8,82 (1,99)	7,92 (1,88)	6,9 (1,6)
VOSP Discriminación de posición	19,8 (0,4)	20 (0)	20 (0)
VOSP localización del numero	9,18 (1,25)	9,17 (1,03)	9,3 (0,82)
Ansiedad	9,08 (6,39)	7,58 (8,35)	5,9 (8,25)
Depresión	6,83 (5,24)	4,25 (4,88)	3,6 (4,48)
CdV	24,6 (9,39)	25,9 (7,61)	21,6 (5,72)

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

**Tabla A-8b.** Datos descriptivos del grupo TC-RF-derecho. Puntuaciones brutas medias (M) y desviaciones estándar (DE) de las valoraciones prequirúrgica (T0) y postquirúrgica a los 3 meses (T1) y postquirúrgica al año (T2).

<b>TC-RF-D</b>			
	<b>T0</b>	<b>T1</b>	<b>T2</b>
	<b>MEDIA (DE)</b>	<b>MEDIA (DE)</b>	<b>MEDIA (DE)</b>
Dígitos directos	5,83 (0,75)	6 (0,89)	6,25 (0,95)
Dígitos inversos	4,5 (1,05)	4,67 (1,36)	4,75 (0,5)
Test de Corsi directos	5,83 (1,32)	6 (1,67)	7 (0,81)
Test de Corsi inversos	5,83 (1,72)	6 (0,89)	6,5 (1,29)
TMT-A	32,2 (13,5)	26,3 (7,45)	24,8 (8,06)
TMT-B	66,7(25,9)	77,7 (22,9)	62 (12,68)
SDMT	46 (11,4)	46 (11,61)	56,2 (6,45)
BNT	52 (3,9)	52,7 (3,78)	52 (3,16)
TT	34,7 (1,21)	35,3 (0,81)	36 (0)
JLO	24,2 (5,04)	24 (6,29)	26,5 (4,43)
FCRO exactitud	32,7 (3,14)	33,7 (2,07)	32,7 (3,14)
FCRO tiempo	178 (83,7)	143 (38,9)	134 (34,2)
FCSRT libre inmediato	29,2 (8,5)	33,5 (5,17)	29,2 (8,5)
FCSRT total inmediato	44,7 (3,2)	45,7 (2,73)	47,2 (0,95)
FCSRT libre diferido	9,67 (2,88)	12,5 (1,64)	12,8 (1,26)
FCSRT total diferido	15,3 (1,21)	15,2 (0,98)	15,2 (0,95)
FCRO inmediato	19,6 (7,1)	18,8 (3,62)	22,6 (3,97)
FCRO diferido	19,6 (6,31)	18,7 (4,4)	22,5 (3,58)
FCRO reconocimiento	19,2 (1,94)	17,2 (2,71)	19,5 (4,43)
Fluencia verbal semántica	18 (2,97)	19,5 (3,94)	21 (2,94)
Fluencia verbal fonológica	12,7 (3,33)	15,3 (3,5)	15 (3,56)
STROOP palabra	91,8 (13,5)	96,7 (13,2)	105 (24,2)
STROOP color	70,3 (15,17)	66 (11,8)	74 (21,31)
STROOP interferencia	42 (15,44)	43,3 (11,3)	52 (12,36)
Torre DL-Dx correctos	3,83 (1,83)	3,33 (3,14)	6 (3,56)
Torre DL-Dx movimientos totales	35 (22,9)	42,2 (26,6)	29,8 (30,7)
Torre DL-Dx latencia	56,7 (45,6)	39,8 (23,6)	34,5 (14)
Torre DL-Dx ejecución	245 (196)	246 (177)	182 (90,9)
Torre DL-Dx resolución	302 (236)	286 (197)	217 (89,1)
VOSP Decisión de objeto	18,2 (1,1)	18,8 (0,4)	19,2 (0,95)
VOSP Siluetas progresivas	8,8 (2,49)	6,17 (1,94)	5,5 (2,38)
VOSP Discriminación de posición	19,8 (0,44)	19,7 (0,51)	19,8 (0,5)
VOSP localización del numero	9 (1,22)	9,17 (2,04)	10 (0)
Ansiedad	9,83 (13,47)	7,5 (8,96)	7,75 (11,53)
Depresión	5,33 (5,85)	4,5 (4,23)	4,25 (5,19)
CdV	26,2 (11,36)	26,7 (10,48)	25,8 (14,17)

TMT: Trail Making Test; SDMT: Symbol Digit Modalities Test; BNT: Boston Naming Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; Torre DL-Dx: Torre de Londres-Versión Drexel; VOSP: Visual Object and Space Perception Battery.

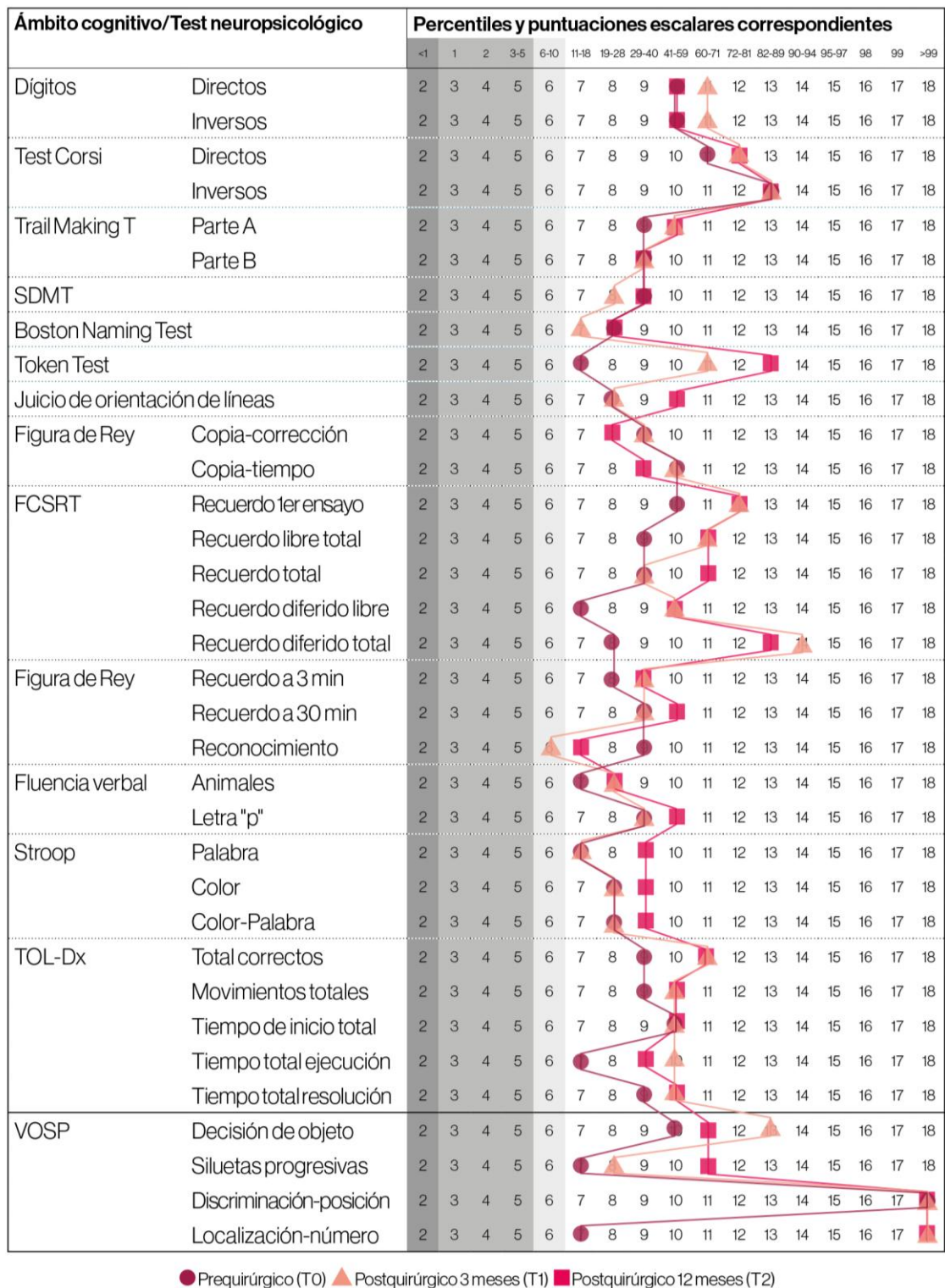


Figura A-4. Perfiles cognitivos promedio longitudinales del grupo TC-RF (n=18).

## Anexo 9. Porcentajes de pacientes que muestran ICF al IC90%

**Tabla A-9a.** Porcentaje de pacientes ELT-I con pérdida cognitiva o psicosocial postquirúrgicos para un ICF al IC90%

ELT-I			
Dominios/VARIABLES	RTAM	AHS	TC-RF
<b>Atención/Funciones ejecutivas</b>			
Dígitos directos	11,1	0	0
Dígitos inversos	33,3	33,3	20
Test de Corsi directos	25	20	20
Test de Corsi inversos	0	0	0
Trail Making Test-A	0	16,7	0
Trail Making Test -B	11,1	8,3	0
Symbol Digit Modalities Test	0	0	10
STROOP interferencia	11,1	0	10
Torre de Londres: total correctos	0	0	20
Torre de Londres: movimientos totales	11,1	8,3	30
Torre de Londres: latencia	0	16,7	10
Torre de Londres: ejecución	0	16,7	10
Torre de Londres: resolución	11,1	25	10
<b>Memoria verbal</b>			
FCSRT libre inmediato	50	50	30
FCSRT total inmediato	55,6	41,7	10
FCSRT libre diferido	55,6	50	20
FCSRT total diferido	55,6	50	0
<b>Memoria visual</b>			
FCRO inmediato	33,3	16,7	20
FCRO diferido	11,1	0	10
FCRO reconocimiento	25	0	50
<b>Lenguaje</b>			
Boston Naming Test	22,2	41,7	30
Token Test	0	8,3	0
Fluencia verbal semántica	44,4	25	20
Fluencia verbal fonológica	11,1	0	0
<b>Visuoespacial/visuoconstructivo</b>			
Juicio de orientación de líneas	11,1	0	0
FCRO exactitud	44,4	33,3	30
VOSP Decisión de objeto	0	0	0
VOSP Siluetas progresivas	0	0	0
VOSP Discriminación de posición	0	0	0
VOSP localización del número	0	0	0
<b>Neuropsiquiátrico/Calidad de vida</b>			
Ansiedad	0	0	10
Depresión	0	0	0
Calidad de Vida	11,1	0	10

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; VOSP: Visual Object Spatial and Perception Battery

**Tabla A-9b.** Porcentaje de pacientes ELT-I con ganancia cognitiva o psicosocial postquirúrgicos para un ICF al IC90%

<b>ELT-I</b>			
<b>Dominios/Variables</b>	<b>RTAM</b>	<b>AHS</b>	<b>TC-RF</b>
<b>Atención/Funciones ejecutivas</b>			
Dígitos directos	0	16,7	10
Dígitos inversos	0	0	0
Test de Corsi directos	12,5	20	10
Test de Corsi inversos	12,5	50	40
Trail Making Test-A	11,1	8,3	0
Trail Making Test -B	0	8,3	0
Symbol Digit Modalities Test	11,1	33,3	30
STROOP interferencia	0	0	0
Torre de Londres: total correctos	11,1	0	30
Torre de Londres: movimientos totales	0	25	20
Torre de Londres: latencia	33,3	16,7	30
Torre de Londres: ejecución	22,2	16,7	30
Torre de Londres: resolución	11,1	25	30
<b>Memoria verbal</b>			
FCSRT libre inmediato	0	8,3	0
FCSRT total inmediato	0	16,7	0
FCSRT libre diferido	0	0	10
FCSRT total diferido	0	16,7	10
<b>Memoria visual</b>			
FCRO inmediato	44,4	41,7	50
FCRO diferido	22,2	8,3	10
FCRO reconocimiento	0	20	10
<b>Lenguaje</b>			
Boston Naming Test	11,1	25	0
Token Test	44,4	33,3	60
Fluencia verbal semántica	0	0	0
Fluencia verbal fonológica	0	0	0
<b>Visuoespacial/visuoconstructivo</b>			
Juicio de orientación de líneas	11,1	33,3	20
FCRO exactitud	11,1	25	20
VOSP Decisión de objeto	0	40	11,1
VOSP Siluetas progresivas	0	0	0
VOSP Discriminación de posición	0	0	0
VOSP localización del numero	0	0	0
<b>Neuropsiquiátrico/Calidad de vida</b>			
Ansiedad	11	8,3	10
Depresión	0	0	0
Calidad de Vida	22,2	16,7	20

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; VOSP: Visual Object Spatial and Perception Battery

**Tabla A-9c.** Porcentaje de pacientes ELT-D con pérdida cognitiva o psicosocial postquirúrgicos para un ICF al IC90%

<b>ELT-D</b>			
<b>Dominios/Variables</b>	<b>RTAM</b>	<b>AHS</b>	<b>TC-RF</b>
<b>Atención/Funciones ejecutivas</b>			
Dígitos directos	0	0	0
Dígitos inversos	23,1	0	25
Test de Corsi directos	8,3	57,1	0
Test de Corsi inversos	0	14,3	25
Trail Making Test-A	23,1	12,5	25
Trail Making Test -B	0	25	0
Symbol Digit Modalities Test	8,3	28,6	0
STROOP interferencia	0	0	0
Torre de Londres: total correctos	7,7	0	0
Torre de Londres: movimientos totales	7,1	16,7	0
Torre de Londres: latencia	0	33,3	0
Torre de Londres: ejecución	15,4	16,7	0
Torre de Londres: resolución	15,4	16,7	25
<b>Memoria verbal</b>			
FCSRT libre inmediato	15,4	25	0
FCSRT total inmediato	0	12,5	0
FCSRT libre diferido	30,8	12,5	0
FCSRT total diferido	7,7	12,5	25
<b>Memoria visual</b>			
FCRO inmediato	7,7	0	0
FCRO diferido	0	0	0
FCRO reconocimiento	25	0	25
<b>Lenguaje</b>			
Boston Naming Test	0	12,5	0
Token Test	7,7	25	0
Fluencia verbal semántica	38,5	12,5	0
Fluencia verbal fonológica	23,1	0	0
<b>Visuoespacial/visuoconstructivo</b>			
Juicio de orientación de líneas	23,1	28,6	0
FCRO exactitud	38,5	25	0
VOSP Decisión de objeto	9,1	0	0
VOSP Siluetas progresivas	9,1	0	0
VOSP Discriminación de posición	9,1	0	0
VOSP localización del numero	0	0	0
<b>Neuropsiquiátrico/Calidad de vida</b>			
Ansiedad	0	0	0
Depresión	0	0	0
Calidad de Vida	0	0	0

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; VOSP: Visual Object Spatial and Perception Battery

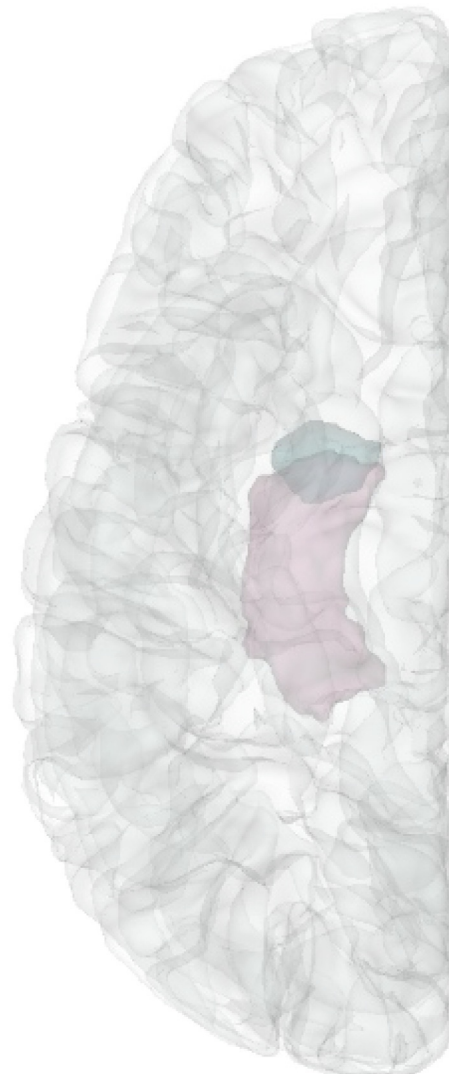
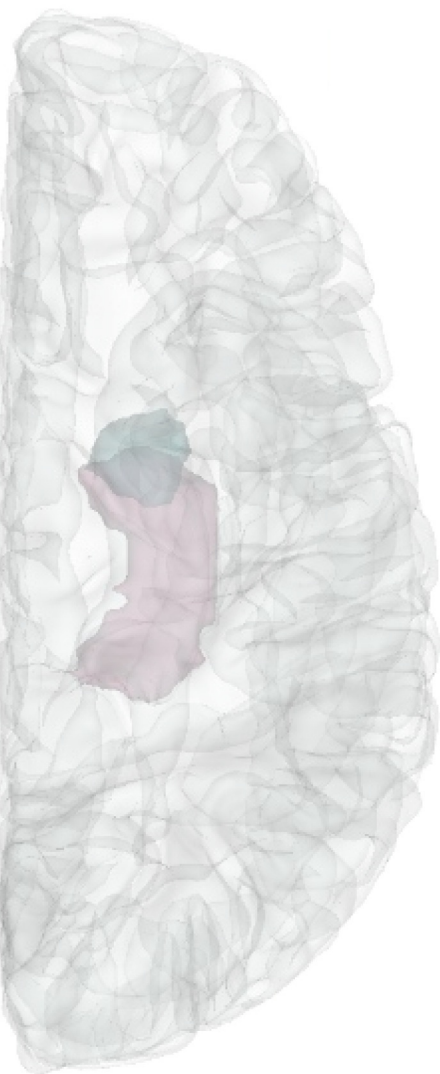
**Tabla A-9d.** Porcentaje de pacientes ELT-D con ganancia cognitiva o psicosocial postquirúrgicos para un ICF al IC90%

<b>ELT-D</b>			
<b>Dominios/VARIABLES</b>	<b>RTAM</b>	<b>AHS</b>	<b>TC-RF</b>
<b>Atención/Funciones ejecutivas</b>			
Dígitos directos	7,7	12,5	0
Dígitos inversos	0	0	0
Test de Corsi directos	16,7	14,3	25
Test de Corsi inversos	33,3	14,3	25
Trail Making Test-A	0	0	0
Trail Making Test -B	15,4	12,5	0
Symbol Digit Modalities Test	41,7	14,3	50
STROOP interferencia	0	12,5	25
Torre de Londres: total correctos	7,7	33,3	25
Torre de Londres: movimientos totales	15,4	16,7	0
Torre de Londres: latencia	30,8	50	0
Torre de Londres: ejecución	15,4	33,3	0
Torre de Londres: resolución	23,1	50	0
<b>Memoria verbal</b>			
FCSRT libre inmediato	0	8,3	0
FCSRT total inmediato	0	25	0
FCSRT libre diferido	7,7	25	25
FCSRT total diferido	7,7	12,5	0
<b>Memoria visual</b>			
FCRO inmediato	15,4	37,5	0
FCRO diferido	0	12,5	0
FCRO reconocimiento	0	0	25
<b>Lenguaje</b>			
Boston Naming Test	7,7	37,5	0
Token Test	61,5	50	50
Fluencia verbal semántica	0	0	0
Fluencia verbal fonológica	0	0	0
<b>Visuoespacial/visuoconstructivo</b>			
Juicio de orientación de líneas	7,7	14,3	0
FCRO exactitud	7,7	25	0
VOSP Decisión de objeto	18,2	0	0
VOSP Siluetas progresivas	9,1	20	0
VOSP Discriminación de posición	0	0	0
VOSP localización del número	0	0	0
<b>Neuropsiquiátrico/Calidad de vida</b>			
Ansiedad	15,2	28,6	25
Depresión	0	0	0
Calidad de Vida	46,2	71,4	0

FCSRT: Free and Cued Selective Reminding Test; FCRO: Figura Compleja de Rey-Osterrieth; VOSP: Visual Object Spatial and Perception Battery







2020

**Programa de Doctorado en Psiquiatría**  
**Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal**  
Facultad de Medicina

**UAB**  
Universitat Autònoma  
de Barcelona