



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
RESIDENCIA EN NEUROPSICOLOGÍA CLÍNICA**

**APROXIMACIÓN A LA DISFUNCIÓN
NEUROPSICOLÓGICA PREFRONTAL EN LA
EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A

AMANDA GUADALUPE JAIMES BAUTISTA

JURADO DE EXAMEN DE GRADO:

DIRECTORA: DRA. IRMA YOLANDA DEL RÍO PORTILLA

COMITÉ: DRA. JUDITH SALVADOR CRUZ

MTRA. GABRIELA OROZCO CALDERON

DRA. MARÍA DOLORES RODRÍGUEZ ORTIZ

DR. MARIO ARTURO RODRÍGUEZ CAMACHO

MEXICO, D.F.

NOVIEMBRE, 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIAS

Para tí, mi amada madre

Porque eres la mujer que más admiro y mi ejemplo a seguir. Porque cada éxito en mi vida tiene tu esencia y lo mejor de mí, tiene su origen en tí. Porque de ti aprendí que los compromisos que se van adquiriendo en la vida tienen que ser tratados con responsabilidad, tenacidad y disciplina. Porque con el ejemplo, cada día me sigues enseñando cómo ser una mejor persona. Gracias por ser la luz que ilumina mi vida, por estar siempre a mi lado; celebrando mis logros, gozando mi felicidad, apoyándome y dándome fuerza para afrontar mis fracasos y consolándome en mis tristezas. Gracias por ser mi amiga, por creer tanto en mí y por ser mi fan número uno. Pero sobre todo gracias por ese amor inmensurable que durante toda mi vida me has dado y por considerarme siempre tu prioridad.

A mi adorado padre

Papí, te dedico esta tesis con todo mi amor. Quiero que sepas que admiro mucho tu capacidad para no sucumbir ante la adversidad, mostrando una gran fortaleza interior. Gracias por quererme y mimarme tanto y por respetar y apoyar siempre mis decisiones.

A mi querido hermano Jesús

Gracias por brindarme tu apoyo incondicional, por cuidarme y por preocuparte por mí. Gracias por leerme, desde chiquita, los textos raros que te gustan. Pero sobre todo gracias por enriquecer mi vida con nuestras prolongadas charlas. Te admiro inmensamente y me considero muy afortunada de ser tu hermana. Eres el mejor hermano del mundo.

A tí, mi querido Igor

Gracias por quererme y tratarme siempre como a una hija, por asumir el compromiso de cuidarme y educarme, sin ser tu obligación. Por ser ese amigo adulto aliviado en el que puedo confiar y que sé que siempre me dará un buen consejo.

A todos mis pacientes

Esta tesis es por ustedes y para ustedes. Gracias por ser los mejores maestros y permitirme aprender muchas tantas cosas que dentro del aula o en los libros no podría haber conocido. Gracias por llevarme a plantear continuamente nuevas preguntas, forzándome a una constante búsqueda de información para obtener respuestas.

Para mí representan una gran lección de vida. De verdad ¡mil gracias!

AGRADECIMIENTOS

A la UNAM por adoptarme y cobijarme en ella desde hace más de diez años. Gracias por darme la oportunidad de tener una educación de excelencia.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía por brindarme la oportunidad de llevar a cabo mi estudio en sus instalaciones aprobando el Protocolo de Investigación con número de registro 102/09.

A la Dra. Irma Yolanda del Río Portilla, por ser una guía en mi tránsito por la maestría y por brindarme su apoyo, confianza y cariño.

A los profesores miembros del jurado de examen de grado, por los importantes comentarios, sugerencias y correcciones aportados a este trabajo: A la Dra. Judith Salvador Cruz, por creer en mí y brindarme siempre su apoyo, cariño y comprensión. A la Dra. María Dolores Rodríguez Ortiz, por su buena disposición e interés en la revisión de la tesis, por sus comentarios positivos y principalmente por su trato siempre amable y cálido. A la Mtra. Gabriela Orozco Calderón, por su amabilidad y pronta respuesta en la revisión de la tesis, por sus valiosos comentarios y por tomarse el tiempo en aportar información relevante para mejorar la misma. Al Dr. Mario Arturo Rodríguez, por revisar la tesis minuciosamente contribuyendo en gran medida al enriquecimiento de la misma, también por su trato cordial y amable.

A la Mtra. Alma Rosa Martínez, por brindarme su apoyo, cariño y amistad, así como por darme la oportunidad de llevar a cabo la investigación bajo su supervisión en el INNyN.

Al Dr. Julio Flores por permitirme utilizar su Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas, así como por aportar valiosos comentarios a mi investigación.

A mis profesores de la maestría, especialmente al Mtro. David Trejo, al Dr. Miguel Ángel Villa, al Dr. Juan Valadez, al Dr. César Casasola, al Dr. Juan José Sánchez Sosa, a la Dra. Lucy Reidl, al Dr. Felipe Cruz y a la Lic. Maura Ramírez.

A mis amigas de la maestría, Pamela Pérez y Jimena Vázquez. Gracias por su apoyo, por compartir tantos gratos momentos, por nuestras risas descontroladas y nuestras frustraciones compartidas. Sin su presencia en esta etapa de mi vida, nada hubiera sido igual, ya que gracias a ustedes los malos momentos pasaban rápido. ¡Las quiero!

A todas aquellas personas con las que tuve oportunidad de trabajar en el INNyN y que contribuyeron en alguna medida en la realización de la tesis, brindándome en todo momento su apoyo, principalmente a la Dra. Iris Martínez, la Dra. Ma. Esther Gómez, la Dra. Ana Luisa Sosa, el Dr. Mario Alonso, el Dr. Jesús Taboada, el Dr. Eduardo Briceño, las Neuropsicólogas Margarita González y Gabriela Miranda y la secretaria de la Unidad de Cognición y Conducta Socorro Rangel.

A mis queridos profesores de licenciatura, a quienes no tuve la oportunidad de agradecer previamente. Especialmente agradezco a los maestros Salvador Salinas J., José Ponce Patricio, Manuel López R., Octavio Ortiz O., Nicolás Avella M., Juan C. del Razo B., Vicente Cruz S., Blanca Barcelata E. y Mirna García M.

A Christian Palacios, por tu amor, apoyo y comprensión. Porque aunque el tiempo que compartimos es poco en cantidad, es mucho en calidad. Porque ejerces efectos relajantes en todo mi ser.

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
I. MARCO TEÓRICO	
1. EPILEPSIA	6
1.1. Epidemiología	6
1.2. Etiología	7
1.3. Clasificación de las crisis	9
2. EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL	11
2.1. Clasificación	12
2.2. Manifestaciones clínicas	15
2.3. Fisiopatología	16
3. NEUROPSICOLOGÍA DE LA CORTEZA PREFRONTAL	18
3.1. Lóbulos Frontales	18
3.2. Corteza Prefrontal	19
3.3. Funciones Neuropsicológicas Prefrontales. Funciones Ejecutivas	25
3.4. Asimetría de la función de los lóbulos frontales	27
4. ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS EN LA EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL	29
4.1. Definición de neuropsicología	29
4.2. Funciones de la neuropsicología en la epilepsia	29
4.3. Hallazgos neuropsicológicos en la epilepsia del lóbulo temporal	31
5. EFECTOS DE LA EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL SOBRE LA CORTEZA PREFRONTAL	34
6. FUNCIONAMIENTO NEUROPSICOLÓGICO PREFRONTAL EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL	39
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA, JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN Y OBJETIVOS	43
III. MÉTODO	47
1. Tipo y diseño de investigación	47
2. Definición de variables	47
3. Participantes	47
4. Contexto y escenarios	49
5. Instrumentos	49
6. Procedimiento	56
7. Análisis de datos	58
IV. RESULTADOS	59
V. DISCUSIÓN	81
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94

LISTA DE ABREVIATURAS

ACh	Acetilcolina
BDI	Inventario de Depresión de Beck
BFFyE	Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas
CBZ	Carbamazepina
CCA	Corteza del cíngulo anterior
CFM	Corteza frontomedial
COF	Corteza orbitofrontal
CPDL	Corteza prefrontal dorsolateral
CPF	Corteza prefrontal
CPC	Crisis parciales complejas
CPC2G	Crisis parciales complejas secundariamente generalizadas
CPS	Crisis parciales simples;
DA (da)	Dopamina
EEG	Electroencefalograma
EH	Esclerosis hipocampal
ELF	Epilepsia del lóbulo frontal
ELT	Epilepsia del lóbulo temporal
ELTL	Epilepsia del lóbulo temporal lateral
ELTM	Epilepsia del lóbulo temporal mesial
ENP	Evaluación neuropsicológica
EV	Estriado Ventral
FE	Funciones ejecutivas
FV	Fluidez verbal
GABA	Ácido gamma-aminobutírico
GC	Grupo control sano
GFD	Grupo de pacientes con foco derecho
GFI	Grupo de pacientes con foco izquierdo
Glu (glu)	Glutamato
GP (e / i)	Globo Pálido (externo / interno)
IBE	Oficina Internacional para la Epilepsia
ILAE	Liga Internacional contra la Epilepsia
INNyN	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
IRM	Imágenes por Resonancia Magnética
IRMf	Imágenes por Resonancia Magnética funcional
LCT	Lesión cerebral temprana
LF	Lóbulos frontales
LTM	Lóbulo temporal medial
MMSE	Mini-Mental State Examination
NC	Núcleo Caudado
NDM	Núcleo Dorsomedial del Tálamo
NPC	Neuropsicología clínica
NST	Núcleo Subtalámico
NVA	Núcleo Ventral Anterior
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Tomografía por emisión de positrones
SN (c / r)	Sustancia Negra (parte compacta / parte reticulada)
SPECT	Tomografía computarizada por emisión monofotónica
SSA	Secretaría de Salud
TAC	Tomografía axial computarizada
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TMT	Trail Making Test
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

RESUMEN

La investigación neuropsicológica del impacto de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) en el funcionamiento cognitivo se ha centrado en las alteraciones de memoria dada su relación con el estado patológico del hipocampo. Aunque se ha descrito que la propagación de las crisis temporales afecta regiones del lóbulo frontal, pocas investigaciones han estudiado un número amplio de funciones neuropsicológicas que dependen de las distintas áreas prefrontales y prácticamente ninguna ha explorado si hay diferencias en el patrón de disfunción considerando la lateralización del foco epileptógeno. La evaluación de un amplio número de procesos prefrontales y el análisis de las posibles diferencias asociadas con la lateralización del foco son importantes ya que permiten obtener un conocimiento más preciso y específico del impacto de la ELT en el funcionamiento cognitivo. **Objetivo.** Describir el funcionamiento neuropsicológico prefrontal y las alteraciones específicas de pacientes con ELT con base en la lateralización del foco epileptógeno. **Método.** Estudio no experimental de tipo transversal-descriptivo. Se comparó el desempeño neuropsicológico prefrontal de: 10 pacientes con ELT foco-izquierdo (grupo foco izquierdo [GFI]), 10 con foco-derecho (grupo foco derecho [GFD]) y 12 sujetos sanos pareados por edad y escolaridad (grupo control [GC]). Se aplicó el *Mini-Mental State Examination*, Inventario de Depresión de Beck y Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas. Análisis de datos mediante pruebas no paramétricas. Para detectar la disfunción prefrontal los puntajes de los pacientes fueron transformados a puntuaciones z considerando un valor de -2 desviaciones estándar en rangos de alteración. **Resultados.** Ambos grupos de pacientes difirieron significativamente del GC en las pruebas que evalúan: inhibición, memoria de trabajo verbal, productividad y abstracción, además tuvieron mayores tiempos de ejecución. El GFI difirió del GC en 13 de 54 medidas analizadas y tuvo promedios en rangos de alteración en el tiempo de ejecución del control inhibitorio (Stroop) y de la formación de conceptos (clasificación de cartas). El GFD difirió del GC en 21 de 54 medidas y tuvo promedios en rangos de alteración en el control inhibitorio (Stroop), memoria de trabajo verbal, formación de conceptos y flexibilidad mental (clasificación de cartas). El GFI difirió del GFD sólo en el número de perseveraciones de la fluidez verbal de animales, siendo mayor en el GFI. **Conclusión.** La disfunción prefrontal en la ELT se caracteriza por fallas en el control inhibitorio, formación de conceptos, flexibilidad mental, productividad y abstracción; acompañada de una disminución en la velocidad de procesamiento de la información. Aunque ambos grupos de pacientes tuvieron rendimientos similares, el GFD presentó disfunción en un mayor número de procesos prefrontales.

APROXIMACIÓN A LA DISFUNCIÓN NEUROPSICOLÓGICA PREFRONTAL EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más comunes, importantes y graves debido a que no conoce límites geográficos, raciales o socioeconómicos, ocurre tanto en hombres como en mujeres y se presenta a cualquier edad. Representa una gran carga económica en los sistemas sanitarios de los países, aunque hay también una carga asociada con el estigma y la discriminación contra los pacientes. En consecuencia una gran cantidad de pacientes con epilepsia sufren un severo estrés emocional, trastornos del comportamiento y un aislamiento social extremo (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2009).

La epilepsia constituye un problema de salud pública ya que se estima que en el mundo existen por lo menos 50 millones de personas que la padecen (OMS, 2009). En México entre 10 a 20 personas por cada mil habitantes presentan la enfermedad (Secretaría de Salud [SSA], 2004). Otros indicadores que expresan la magnitud de la epilepsia como problema de salud pública son las altas tasas de incidencia, de morbilidad y de mortalidad.

Además de representar un problema de salud, la epilepsia tiene importantes repercusiones a nivel económico y social. Si se considera que al menos 50% de los casos de epilepsia comienzan en la niñez o en la adolescencia (OMS, 2009), en un determinado momento por lo menos el mismo porcentaje de pacientes formará parte de la población económicamente activa. Sin embargo la falta de información acerca del padecimiento, los prejuicios o la discriminación que hay entorno a la enfermedad por parte de la sociedad, dificultan o impiden a los pacientes su acceso o mantenimiento en el mercado laboral, incrementando así la tasa de desempleo del país. De hecho, en diversos estudios se ha reportado que la proporción de pacientes con epilepsia desempleados oscila entre 13 hasta 50% en países desarrollados (Thorbecke & Fraser, 2008), mientras que en países en vías de desarrollo se estima una proporción más elevada. Como ejemplo, un estudio realizado para describir las características epidemiológicas de 135 pacientes con epilepsia hospitalizados entre 1997 y 2003 en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la ciudad de México, reveló que 75% de los pacientes desempeñaban actividades no remuneradas (Velásquez, Juárez & Trejo, 2005).

De manera particular e individual, la epilepsia interfiere significativamente con el desarrollo humano y social en quienes la padecen. Herranz (1999) señala que cuando se revisan los componentes de calidad de vida considerados por la OMS, muchos de ellos resultan alterados en las personas con epilepsia, desde los de carácter general (baja autoestima, independencia, discriminación, alteraciones conductuales, estigmatización,

afectación en las funciones cognitivas), como los aspectos educativos (problemas de aprendizaje, sobreprotección, rechazo), laborales (formación, contratación) y sociales (relaciones familiares, amistades, matrimonio, deportes, actividades lúdicas, conducción de vehículos, seguros).

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la más frecuente de las epilepsias de tipo focal y se considera un problema médico y social ya que alrededor del 50% de los pacientes son fármaco-resistentes. Los efectos combinados de la lesión subyacente, la presencia de crisis no controladas y en consecuencia el uso continuo del tratamiento farmacológico antiepiléptico, comprometen diversos aspectos de la calidad de vida de los pacientes, entre los cuales se encuentra el funcionamiento cognitivo.

Todo lo expuesto hasta este momento justifica el abordaje de la epilepsia como un problema de investigación multidisciplinario, en el cual la neuropsicología clínica ha tenido importantes contribuciones, brindando información relevante acerca de las consecuencias del padecimiento en el funcionamiento cognitivo de quienes la padecen.

La neuropsicología clínica desempeña un papel fundamental en la evaluación, diagnóstico y pronóstico de las funciones cognitivas de los pacientes con epilepsia, así como en la generación e implementación de programas de rehabilitación de las funciones alteradas. La documentación de las necesidades individuales de los pacientes mediante una identificación temprana de las alteraciones cognitivas y la puesta en marcha oportuna de programas de intervención son aspectos esenciales para su manejo con el propósito de incidir en el mejoramiento de su calidad de vida. Pero para poder brindar un diagnóstico certero y en consecuencia proponer programas de rehabilitación cada vez más eficientes, es necesario contar con información más detallada y profunda acerca de las alteraciones cognitivas presentes en éstos pacientes. En este sentido, la neuropsicología también ha desempeñado un papel fundamental, llevando a cabo un importante número de investigaciones enfocadas a determinar las características cognitivas de esta población.

La investigación neuropsicológica en la ELT se ha centrado principalmente en las alteraciones de la memoria dada su relación con el estado patológico del hipocampo y estructuras temporales mesiales asociadas; sin embargo ha prestado menor atención al análisis de los procesos cognitivos relacionados con áreas cerebrales extratemporales que también resultan afectadas. En este sentido se ha descrito que la actividad ictal temporal mesial¹ muestra un patrón de propagación hacia la región prefrontal (Lieb, Dasheiff & Engel, 1991) teniendo

¹ **Ictus temporal mesial.** Ocurrencia repentina de crisis epilépticas originadas en estructuras temporales mesiales tales como el hipocampo, la amígdala y el giro parahipocampal (Lieb, Dasheiff & Engel, 1991).

posibles repercusiones en el funcionamiento de ésta última, ya que mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET por sus siglas en inglés) se han encontrado anormalidades funcionales en ausencia de anormalidades estructurales locales (Arnold et al., 1996; Jokeit et al., 1997; Spencer, 2002; Takaya et al., 2006; Takaya et al., 2009). A pesar de que estos hallazgos muestran que una zona epileptogénica temporal puede afectar el funcionamiento en áreas de la corteza prefrontal, se han realizado pocos estudios neuropsicológicos enfocados, exclusiva y directamente, a analizar el funcionamiento ejecutivo o prefrontal de estos pacientes, utilizando un máximo de cinco pruebas neuropsicológicas diferentes (Corcoran & Upton, 1993; Exner et al., 2002; Jokeit, et al., 1997; Keiski, Fuerst, Shah, Shah, & Watson, 2006; Wang et al., 2007); mientras que el resto de las investigaciones han utilizando fundamentalmente la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin (Drake, Allegri & Thomson, 2000; Giovagnoli, 2001; Hermann & Seidenberg, 1995; Hermann, Wyler & Richey, 1988; Horner, Flashman, Freides, Epstein & Bakay, 1996; Kim, Lee, Yoo, Kang, & Lee, 2007; Martin et al., 2000; Takaya et al., 2006) y tareas de fluidez verbal (Drane et al., 2006; Martin, Loring, Meador & Lee, 1990; Tröster et al., 1995) para analizar el funcionamiento prefrontal encontrando, de manera consistente, presencia de dificultades en los pacientes con ELT. Sin embargo, aunque las funciones evaluadas mediante dichas pruebas dependen de la corteza prefrontal, representan un número limitado de las mismas y por lo tanto se ha realizado una exploración parcial del amplio número de funciones asociadas con dicha corteza. Adicionalmente, ninguna de estas investigaciones ha señalado qué regiones de la corteza prefrontal están funcionalmente afectadas y tampoco se han descrito los posibles déficits neuropsicológicos considerando la lateralización del foco epileptógeno. Por lo tanto el objetivo de este estudio consistió en describir el funcionamiento neuropsicológico prefrontal y las alteraciones específicas de pacientes con ELT con base en la lateralización del foco epileptógeno, mediante la evaluación de 12 funciones que dependen de distintas áreas de la corteza prefrontal. Cabe destacar que en este estudio, la evaluación neuropsicológica realizada partió del modelo de análisis de los procesos, el cual plantea que la solución de una prueba puede ser alcanzada mediante diferentes procesos, y que cada uno de estos puede estar relacionado con diferentes estructuras cerebrales. El análisis de los procesos proporciona los medios para separar y analizar los diferentes componentes que constituyen las categorías del funcionamiento cognitivo aportando así una fuente de información más rica que la obtenida en las evaluaciones psicométricas convencionales (Stuss & Levine, 2002).

La investigación del funcionamiento neuropsicológico prefrontal en la ELT cobra un interés especial debido a la escasa información detallada y específica acerca de las posibles

alteraciones cognitivas de origen extratemporal presentes en estos pacientes. Cabe enfatizar que en la medida en la que se tiene un conocimiento más detallado y completo de un determinado fenómeno, en este caso el funcionamiento cognitivo prefrontal en la epilepsia, se pueden ofrecer mayores y mejores opciones de tratamiento a los pacientes. En este sentido en la presente investigación, se intenta contribuir en la construcción del conocimiento acerca de las consecuencias de la epilepsia de origen temporal en las funciones prefrontales de los pacientes. Todo ello con la intención de aportar información más precisa en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia y de facilitar la propuesta y generación, a mediano o largo plazo, de programas de rehabilitación más adecuados a las necesidades de los pacientes.

La tesis está formada por cinco partes. La primera consta de seis capítulos que dan soporte teórico al problema abordado y a los objetivos planteados. Los primeros dos capítulos tratan de nociones básicas acerca de la epilepsia en general, y de la ELT en particular. En el tercer capítulo, se presenta un breve panorama del funcionamiento neuropsicológico prefrontal o ejecutivo iniciando con la organización anatómica y funcional de la corteza prefrontal, para después abordar algunos conceptos acerca de las funciones ejecutivas así como señalar las funciones dependientes de las distintas áreas de la corteza prefrontal, finalizando con las diferencias hemisféricas en el funcionamiento prefrontal. En el cuarto capítulo se exponen los aspectos neuropsicológicos relacionados con la ELT, iniciando con el papel de la neuropsicología clínica en la ELT y después se presentan las principales características neuropsicológicas encontradas en el padecimiento. En el quinto capítulo se indican los efectos de la ELT sobre la corteza prefrontal. En el capítulo seis se señalan los hallazgos de las investigaciones que han evaluado el funcionamiento neuropsicológico prefrontal en la enfermedad, así como las hipótesis elaboradas para explicar las fallas encontradas.

La segunda y tercera parte de la tesis contienen el problema, la justificación y los objetivos planteados, así como la metodología empleada en el estudio.

En la cuarta parte se presentan los resultados describiendo el desempeño de los grupos en las pruebas aplicadas, destacando las diferencias encontradas entre los mismos.

El quinto apartado consiste en la integración y discusión de los resultados, comparándolos con los reportados en investigaciones previas. Además se esbozan posibles explicaciones acerca de los hallazgos, se exponen las limitaciones del estudio y se plantean algunas propuestas para investigaciones futuras.

1. EPILEPSIA

La epilepsia es una alteración cerebral caracterizada predominantemente por interrupciones recurrentes e impredecibles (crisis epilépticas) de la función cerebral normal. Es un desorden crónico del cerebro caracterizado por crisis recurrentes, las cuales son reacciones físicas repentinas, usualmente breves, de descargas eléctricas excesivas en un grupo de células cerebrales (OMS, 2009).

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés) y el Oficina Internacional para la Epilepsia (IBE por sus siglas en inglés) en el 2005 propusieron definir la epilepsia como un desorden del cerebro caracterizado por una predisposición persistente para generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición. Una crisis epiléptica es la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal anormal, excesiva o sincrónica en el cerebro (Fisher et al., 2005); de esta forma, una crisis epiléptica es la alteración súbita involuntaria, limitada en tiempo que se manifiesta con cambios en la actividad motora, autonómica, sensitiva y/o de conciencia, con un carácter repentino y un patrón estereotipado que se acompaña de una descarga eléctrica cerebral anormal (SSA, 2004).

Desde una perspectiva fisiológica, las crisis epilépticas se definen como una alteración repentina de la función del Sistema Nervioso Central. Una descarga eléctrica de alto voltaje que es el resultado de una alta frecuencia paroxística o una baja frecuencia sincrónica. Esta descarga proviene de una colección de neuronas excitables en cualquier parte de la corteza cerebral y posiblemente involucrando de manera secundaria estructuras subcorticales. Las crisis requieren tres condiciones: 1) una población de neuronas patológicamente excitables; 2) un aumento en la actividad excitatoria glutamatérgica a través de conexiones recurrentes para extender la descarga y 3) una reducción en la actividad de las proyecciones normalmente inhibitorias gabaérgicas (Ropper & Brown, 2005).

1.1. Epidemiología

La OMS (2009) señala que la epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más importantes, que no conoce límites geográficos, raciales o socioeconómicos; ocurre tanto en hombres como en mujeres y puede comenzar a cualquier edad, aunque al menos 50% de los casos comienzan en la niñez o adolescencia. Cualquiera puede ser afectado por las crisis de hecho, más del 10% de la población mundial puede tener una crisis en algún momento de su vida, pero el diagnóstico de epilepsia está reservado para quienes tienen crisis recurrentes, por lo menos una, sin haber sido provocada.

Dicha organización reporta que se calcula que en el mundo existen por lo menos 50 millones de personas que sufren epilepsia, de las cuales 85% viven en países en desarrollo. La proporción estimada de la población general con epilepsia activa (continuación de las crisis o la necesidad de tratamiento) en un momento determinado es de entre 4 a 10 por cada 1000 personas; sin embargo, algunos estudios en ciudades en desarrollo sugieren que la proporción está entre 6 a 10 por cada 1000. Un estimado de 2.4 millones de casos nuevos ocurren globalmente cada año.

En México se calcula que existen cerca de 10 a 20 millones de personas con epilepsia y que de 11.4 a 20.3 por cada 1000 está en riesgo de padecer la enfermedad (SSA, 2004).

Respecto a la ELT actualmente no se han reportado datos epidemiológicos, posiblemente debido a que solamente se detectan las formas refractarias de la misma (las que son tratadas en centros especializados), de las cuales tampoco hay datos reportados. Panayiotopoulos, (2007) señala que la ELT constituye del 30 al 35% de todas las epilepsias.

1.2. Etiología

Es importante tomar en cuenta que frecuentemente no se encuentra explicación de la causa de la epilepsia, ya que entre el 65 al 75% de los casos, a pesar de haberse realizado los estudios clínicos y complementarios habituales en este padecimiento y que en muchos de los casos se tienen antecedentes de padecimientos que afectan al sistema nervioso central como serían complicaciones durante el embarazo o al momento de nacer o como traumatismos de cráneo o infecciones de sistema nervioso central, no puede precisarse si son la causa directa del padecimiento.

La SSA (2004) indica que para tratar de determinar la etiología de las crisis se les clasifica de acuerdo a las siguientes tres condiciones:

1.2.1. Idiopáticas o primarias

Son crisis sin etiología conocida, en las que se postula un factor genético. Debe reunir un conjunto de criterios clínicos y electroencefalográficos estrictos. Están ligadas a la edad, ocurren sin lesión anatómica demostrable y solo tienen el error funcional que origina la epilepsia, llegan a remitir en forma espontánea y como grupo representan la población de mejor pronóstico. Los pacientes no presentan déficit neurológico ni intelectual, ni antecedentes significativos de riesgo neurológico.

1.2.2. Criptogénicas

Se refiere a aquellos pacientes con crisis y con alteraciones en su historia o exploración física que permitan sospechar de una posible causa aunque ésta aun no se haya demostrado ya sea por falta de información, de evidencias en los exámenes auxiliares o paraclínicos, o por

encontrarse la enfermedad en una fase temprana de evolución no presentar todas sus manifestaciones.

1.2.3. Sintomáticas o secundarias

Son las crisis que se presentan en pacientes con historia de daño neurológico previo a la aparición de la epilepsia, que potencialmente aumenta el riesgo de la misma y que ha dejado una secuela orgánica que afecta a la corteza cerebral. Generalmente el sitio del daño coincide con la sintomatología clínica y electroencefalográfica del paciente, la cual se determina mediante los siguientes criterios clínicos y paraclínicos:

a) Antecedentes de un evento que haya implicado sufrimiento cerebral y que haya dejado o pueda dejar secuelas definitivas (pérdida o muerte neuronal, etc.).

b) Existencia de una semiología neurológica deficitaria, que constituya una prueba de la existencia de una lesión cerebral. Es necesario que el tipo de epilepsia corresponda a la lesión.

c) Considerar que la constelación de anomalías en los exámenes de neuroimagen, tales como la tomografía axial computada (TAC) o la imagen por resonancia magnética (IRM), no representan más que una prueba circunstancial con las mismas restricciones que los déficits neurológicos focales.

d) Considerar que las anomalías cerebrales constatadas mediante los estudios de evaluación funcional del sistema nervioso tales como la tomografía por emisión de positrones (PET) o la tomografía por emisión monofotónica (SPECT), no son necesariamente prueba formal de una lesión epileptogénica.

e) El electroencefalograma (EEG) puede poner en evidencia las anomalías asociadas a los paroxismos epilépticos, aún cuando los otros exámenes resulten negativos. Dichas anomalías son sintomáticas de una lesión cerebral (foco epiléptico).

Los factores de riesgo en la epilepsia secundaria o sintomática varían conforme a las diferentes etapas de la vida; sin embargo los principales factores, en general son el traumatismo craneoencefálico (TCE), las infecciones en el sistema nervioso central y la presencia de tumores. Para la población más joven, la epilepsia se considera de inicio temprano, cuando aparece antes de los 18 años y se asocia con más frecuencia a problemas en el embarazo, complicaciones perinatales, complicaciones en el desarrollo, enfermedades metabólicas congénitas y enfermedades genéticas. Cuando la epilepsia se presenta después de los 18 años se considera de inicio tardío y la causa de las crisis frecuentemente se relaciona con problemas estructurales como tumores, cisticercos o malformaciones arteriovenosas, aunque también son comunes el TCE y las infecciones cerebrales. En los adultos mayores la enfermedad cerebrovascular es el factor de riesgo más común (OMS, 2009; SSA, 2004).

1.3. Clasificación

Las crisis han sido clasificadas de diversas maneras con base en: su forma clínica y sitio de origen (parciales o generalizadas), su etiología (idiopática, criptogénica o sintomática), su frecuencia (aisladas, cíclicas, prolongadas o repetitivas) o por sus correlatos electrofisiológicos. Se debe hacer una distinción entre la clasificación de las crisis (las manifestaciones clínicas de la epilepsia) y la clasificación de las epilepsias o síndromes epilépticos, que son constelaciones de enfermedades, la mayoría de las cuales pueden manifestar varios tipos de crisis.

La clasificación que se presenta a continuación se basa principalmente en la forma clínica de las crisis y en sus características electroencefalográficas (Ropper & Brown, 2005).

1.3.1. Crisis Parciales o Focales

Son aquellas en las que puede discernirse un inicio focal o localizado. En éstas el primer evento clínico y electroencefalográfico señala la activación de un grupo neuronal en uno o ambos hemisferios. Las crisis parciales se clasifican teniendo en cuenta si se altera o no la conciencia. Cuando la conciencia no se altera, la crisis se clasifica como parcial simple, cuando se altera, se clasifica como parcial compleja. El trastorno de la conciencia puede ser el primer síntoma de una crisis parcial simple que puede transformarse en compleja. En pacientes con trastornos de la conciencia se pueden presentar alteraciones de conducta como automatismos. Hay evidencia de que las crisis parciales simples generalmente se inician en un hemisferio (unilateral), en cambio, las crisis parciales complejas suelen tener representación hemisférica bilateral.

a) Crisis Parciales Simples (sin pérdida de conciencia):

- Con síntomas motores
- Con síntomas somatosensitivos o sensoriales especiales
- Con síntomas autonómicos
- Con síntomas psíquicos (alteración de las funciones cerebrales superiores). Esto rara vez ocurre sin deterioro de la conciencia y se observan más como crisis complejas.

b) Crisis Parciales Complejas (con pérdida de la conciencia):

- Inicio parcial simple y progresando a deterioro de la conciencia
- Con deterioro de la conciencia al inicio

c) Crisis Parciales Secundariamente Generalizadas: son aquellas que se inician de forma local y evolucionan a crisis generalizadas de tipo tónico-clónicas.

1.3.2. Crisis Generalizadas (convulsivas y no convulsivas)

Las crisis generalizadas son aquellas cuya primera manifestación señala la inclusión de ambos hemisferios. La conciencia puede alterarse y constituir la manifestación inicial. Las manifestaciones motoras son bilaterales. El patrón electroencefalográfico ictal es bilateral al inicio y presumiblemente refleja descarga neuronal, que comienza en ambos hemisferios. Las crisis generalizadas se pueden agrupar en dos tipos:

- a) **Crisis generalizadas convulsivas:** crisis clónicas, crisis tónicas y crisis tónico-clónicas.
- b) **Crisis generalizadas no convulsivas:** crisis de ausencias típicas, crisis de ausencias atípicas, crisis mioclónicas y crisis atónicas.

Aún existe controversia acerca de si las crisis en las epilepsias generalizadas se originan principalmente en la corteza o en el tálamo. También existe considerable evidencia de que las estructuras del lóbulo frontal juegan un papel principal en la generación de crisis en las epilepsias generalizadas. Los electroencefalogramas (EEG) e imágenes cerebrales demuestran que las estructuras del lóbulo frontal están afectadas en pacientes con epilepsia generalizada. Sin embargo, tales déficits no son patognómicos¹ de la misma.

Es importante diferenciar las crisis realmente generalizadas de aquellas que surgen de un foco y secundariamente se generalizan (Figura 1). Las crisis primariamente generalizadas se caracterizan por espigas generalizadas de predominio bifrontal o descargas en poliespigas y de onda lenta que surgen sin anomalías estructurales subyacentes. Carecen de componente genético y suelen resultar de una enfermedad subyacente del cerebro, sea adquirida o debido a malformaciones congénitas o defectos metabólicos.

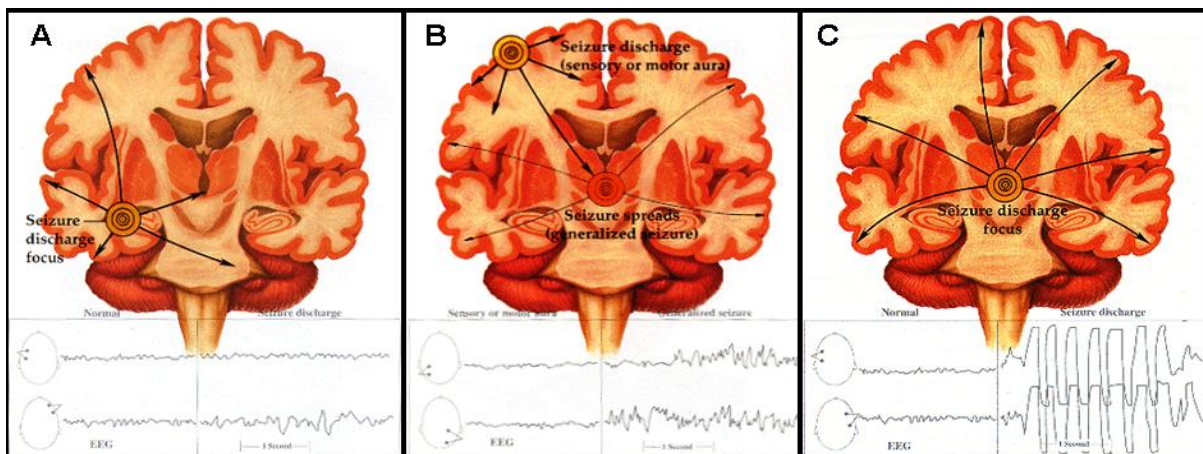


Figura 1. Tipos de crisis (Tomada de London Health Sciences Centre, 2010).

Se muestran los tipos de crisis con base en su forma clínica y en las características electroencefalográficas.

A: Crisis parcial compleja. **B:** Crisis parcialmente generalizada. **C:** Crisis primariamente generalizada.

¹ **Patognómico.** Característica o indicativo de una enfermedad. Que denota específicamente uno o varios síntomas típicos. Se utiliza para denominar aquellos signos o síntomas que, si están presentes, aseguran que el sujeto padece un determinado trastorno (Berubé, 1991).

2. EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) fue definida por la Comisión sobre la Clasificación y Terminología de la ILAE (1989) como un cuadro caracterizado por crisis recurrentes no provocadas originadas en la porción mesial o medial (dos tercios de los casos) o lateral (un tercio) del lóbulo temporal. Representa del 30 al 35% de todas las epilepsias, es la más frecuente entre las de tipo parcial constituyendo el 80% de las mismas (Feria, Martínez & Rubio, 1997; Jokeit & Schacher, 2004; Panayiotopoulos, 2007) y ha sido considerada un problema médico y social debido a que alrededor del 50% de los pacientes con este tipo de epilepsia presentan fármaco-resistencia² (Panayiotopoulos, 2007).

La ELT se caracteriza por la presencia de crisis parciales simples, parciales complejas y secundariamente generalizadas, o una combinación de éstas. Existe con frecuencia el antecedente de crisis febriles y es común el antecedente familiar de epilepsia. Usualmente la edad de inicio del padecimiento se da durante la niñez o en el adulto joven. En estudios de imagen metabólica (PET) se observa frecuentemente hipometabolismo y diversos patrones del EEG pueden acompañar la sintomatología ictal clínica inicial, incluyendo: a) una interrupción unilateral o bilateral de la actividad de fondo y b) una actividad rápida de baja amplitud temporal o multilobar, espigas rítmicas u ondas lentas rítmicas (ILAE, 1989) (Figura 2).

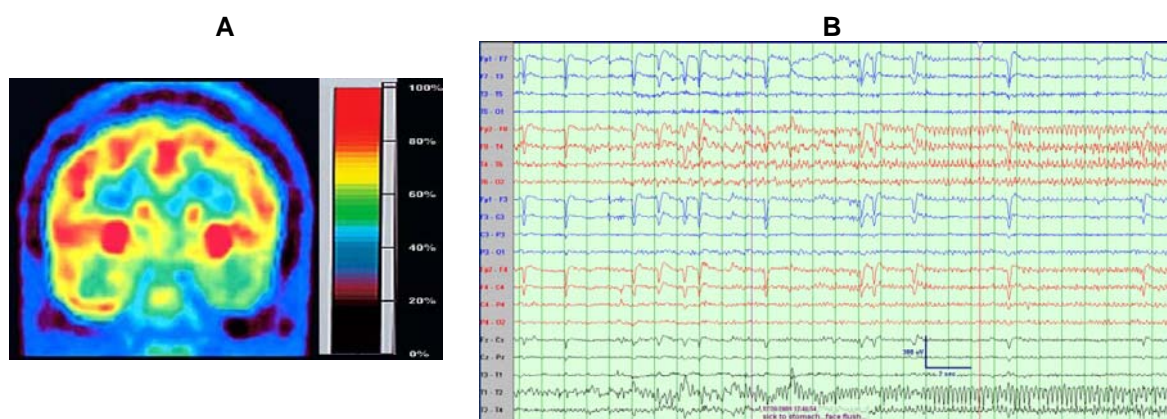


Figura 2. A: Imagen adquirida mediante PET (^{18}F -fluorodeoxiglucosa) mostrando hipometabolismo temporal izquierdo (Tomada de Joo, Lee, Tae & Hong, 2004). **B:** Registro electroencefalográfico ictal mostrando actividad temporal con foco derecho (Tomada de Vidal-Soto & Benbadis, 2010).

² **Fármaco-resistencia:** Disminución o fallo en la respuesta de un organismo, enfermedad o tejido a la eficacia intencionada de un químico o fármaco. Debe diferenciarse del concepto Tolerancia, la cual hace referencia a la disminución progresiva de la sensibilidad de un humano o un animal a los efectos de un fármaco, como consecuencia de la administración prolongada (OMS, 2010).

En epilepsia se define como la ausencia o falla para controlar las crisis, a pesar del uso de dos o más fármacos antiepilépticos adecuados para el tipo de epilepsia, administrados con las dosis máximas toleradas, en un período de 12 a 24 meses (Herrera et al., 2009; Pati & Alexopoulos, 2010).

Se considera un fenómeno multifactorial, que se ha intentado explicar por alteraciones en los transportadores multifármacos dependientes del adenín trifosfato, en concreto alteraciones en el transportador ABCB1, alteraciones en los transportadores de glutamato y alteraciones en canales iónicos (Herrera et al., 2009).

2.1. Clasificación

La ILAE ubica la ELT como un síndrome epiléptico, el cual es un complejo de signos y síntomas que definen una condición epiléptica única. Los síndromes epilépticos pueden ser sintomáticos cuando resultan de una o más alteraciones patológicas identificables en la estructura cerebral o el metabolismo o idiopáticos cuando no existe una alteración cerebral subyacente y se cree que la etiología primaria es genética (Engel, 2006).

La ELT se considera un síndrome adquirido multifactorial, que se asocia con lesiones como la esclerosis hipocampal, tumores, traumatismos, malformaciones vasculares, plasticidad neuronal o excitabilidad celular anómala. También se ha encontrado evidencia de componentes genéticos como origen de algunos tipos de ELT (Herrera et al., 2009).

Anatómicamente la ELT se clasifica en aquella en la que su origen se da en regiones laterales (neocortical) o en regiones mesiales (límbica) del lóbulo temporal. También se ha considerado el origen idiopático de la ELT dentro de la clasificación (Panayiotopoulos, 2007).

2.1.1. Epilepsia del lóbulo temporal lateral (ELTL)

La ELTL es neocortical, contrariamente a la ELT mesial que es una epilepsia límbica.

En este tipo de epilepsia la causa puede ser sintomática o idiopática. En la de origen sintomático, las causas estructurales incluyen malformaciones corticales del desarrollo, tumores, enfermedades vasculares, traumas, infecciones virales, trastornos parasitarios y enfermedades cerebrovasculares (Panayiotopoulos, 2007). El origen idiopático de la ELTL será explicado en al abordar la ELT familiar.

Dentro de las manifestaciones clínicas de las crisis de origen neocortical se encuentran las alucinaciones auditivas o ilusiones, fenómenos vestibulares y alucinaciones visuales. Se puede presentar alteración del lenguaje cuando el foco se presenta en el hemisferio dominante. Los síntomas ictales motores incluyen movimientos clónicos de los músculos faciales, muecas, automatismos de la mano y dedo, postura distónica de la extremidad superior, automatismos en la pierna, inquietud y vocalizaciones incomprensibles. La rotación de todo el cuerpo es frecuente y de valor diferencial para la ELTM. Estos síntomas pueden progresar a crisis parciales complejas mediante la propagación a estructuras mesiales o extratemporales. La alteración de la conciencia no es tan pronunciada como en la ELTM. La actividad electroencefalográfica ictal se caracteriza por una actividad rítmica lenta (alrededor de 4 a 7 Hz) que aparece alrededor del lóbulo temporal afectado, antes o simultáneamente con los eventos clínicos. Las puntas rápidas son más comunes en la ELTL que en la ELTM (Panayiotopoulos, 2007).

2.1.2. Epilepsia del lóbulo temporal límbica

a) Epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal (ELTM-EH)

En la ELTM-EH las crisis epilépticas se originan en el hipocampo, la amígdala y el giro parahipocampal. Probablemente consiste en más de un síndrome, y no es seguro si sus características se pueden distinguir claramente de las lesiones temporales mesiales.

La lesión anatomopatológica más frecuente es la esclerosis mesial, que representa hasta el 70% de las lesiones obtenidas a partir de series quirúrgicas y se caracteriza por una pérdida selectiva de neuronas en las capas superficiales de la corteza entorrinal, especialmente en la porción medial, en el giro dentado y en las regiones CA1 y CA3 del hipocampo (Pastor et al., 2006).

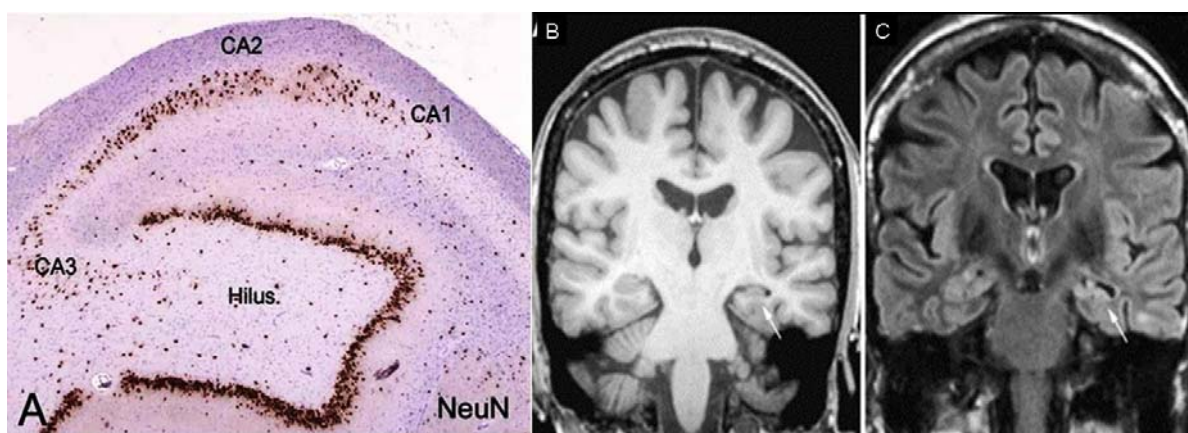


Figura 3. A: ELT en humano. Tinción nuclear con NeuN que muestra la pérdida de neuronas piramidales en las regiones CA (CA1 y CA3) y en el hilus (Tomada de Aronica & Gorter, 2007). B: IRM secuencia T1 (Recuperación de la inversión preparada [IRprep]) en la que se observa atrofia del hipocampo izquierdo. C: IRM secuencia T2 (Recuperación de inversión atenuada de fluido [FLAIR]) en la que se observa incremento en la señal T2 dentro del hipocampo esclerótico izquierdo (Tomadas de Salmenpera & Duncan, 2005).

b) Epilepsia del lóbulo temporal definida mediante etiologías específicas

En la ELT con etiología diferente a la esclerosis hipocampal, la sintomatología de las crisis es la misma independientemente de la causa y la localización dentro de las estructuras mesiales del lóbulo temporal. Así las crisis de origen hipocampal son indistinguibles de aquellas causadas por otras lesiones en el lóbulo temporal mesial (Panayiotopoulos, 2007).

Los casos estructurales incluyen tumores malignos y benignos, anomalías vasculares, malformaciones del desarrollo cortical, trauma y otras lesiones, virus y otros agentes infecciosos y enfermedades cerebrovasculares (Panayiotopoulos, 2007).

2.1.3. Epilepsias del lóbulo temporal familiares (ELTF)

Hasta hace algunas décadas la ELT era considerada una condición adquirida; sin embargo un cuerpo de evidencia creciente ha indicado que una predisposición genética parece ser un importante factor causal de la misma. En consecuencia las ELTF han sido incluidas

recientemente en la nueva propuesta para la clasificación de síndromes epilépticos por la ILAE (Engel, 2006).

Tomando en cuenta la semiología de las crisis, los antecedentes en genética y las características de las IRM, dos principales síndromes genéticamente distintos han sido identificados: la ELTF lateral y mesial.

a) Epilepsia del lóbulo temporal lateral autosómica-dominante.

Este tipo de epilepsia presenta en unos casos un patrón de herencia autosómico dominante mientras en otros no muestran un patrón de herencia tan claro. Está asociada a mutaciones en el gen *LGI1* (*Leucine-rich gene Glioma Inactivated-1*) en alrededor de la mitad de las familias. Este gen codifica una proteína llamada epitempina, proteína con dominios de repeticiones ricas en leucina y está expresado predominantemente en tejidos nerviosos y su expresión está reducida en tumores cerebrales de bajo grado y significativamente reducida o ausente en gliomas malignos (Herrera et al., 2009).

Los fenotipos de las familias con este tipo de epilepsia, aunque con cierta variabilidad, se caracterizan por las crisis escasas y de tipo parcial simple precedidas por un aura de componente principalmente auditivo y frecuente generalización secundaria, edad de inicio juvenil-adulto y buena respuesta a antiepilépticos comunes. Los casos en los que los estudios electrofisiológicos y de neuroimagen han revelado anomalías sitúan el foco epiléptico en la región lateral del lóbulo temporal, cerca de la unión temporo-occipital, lo cual concuerda con el componente auditivo con el que cursan la mayoría de las crisis. Las crisis pueden progresar a parciales complejas si ocurre una propagación a estructuras temporales mesiales o extratemporales. El EEG muestra espigas temporales posteriores o temporales medias unilaterales o bilaterales (Gorostidi, 2006).

La evidencia del carácter hereditario de este tipo de epilepsia inició con la observación de la agregación familiar, es decir, que con relativa frecuencia se observaba que los parientes de enfermos de epilepsia se encontraban también afectados de este mal. A partir de la década de los 90 se han llevado a cabo estudios genéticos sobre familias norteamericanas, españolas, italianas, alemanas y noruegas en los que se ha encontrado individuos que, desde tres hasta cinco generaciones sucesivas, presentaban epilepsia parcial con un patrón de herencia autosómico dominante con características comunes a las previamente descritas (Gorostidi, 2006). También se han llevado a cabo estudios en series de familias, incluyendo a gemelos, en los cuales se ha encontrado como características comunes: neuroimagen normal, escaso número de crisis y buena respuesta al tratamiento antiepiléptico (Berkovic et al., 1996).

b) Epilepsia del lóbulo temporal mesial familiar

Este tipo de epilepsia fue descrita primero como un síndrome benigno con destacadas crisis psíquicas y autonómicas y sin asociarse con esclerosis hipocampal (EH) o crisis febriles (CF). Posteriormente fueron identificados fenotipos más heterogéneos dentro y entre familias en términos de la severidad de la epilepsia y con una asociación variable con la EH o CF. La genética de esta condición aún es ampliamente desconocida (Gambardella, Labate, Giallonardo & Aguglia, 2009). La mayoría de los pacientes tienen un curso clínico benigno, incluyendo remisión espontánea, la media de edad de inicio es alrededor de los 10 años, son frecuentes las crisis parciales complejas con automatismos orales o manuales y con una destacada confusión postictal, mientras que la presencia crisis secundariamente generalizadas son raras.

2.2. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas que a continuación se describirán se refieren a la ELTM, por ser la más frecuente. Volcy (2004) señala que la semiología epileptogénica está influida aparentemente por mecanismos relacionados con la edad. En los adultos, la ELT se caracteriza por crisis estereotipadas que consisten en la sensación de malestar epigástrico³, detención de la actividad, mirada perdida, cambios en el estado de conciencia (agitación, desorientación, confusión), automatismos oroalimentarios y de las manos como el rascado nasal que focaliza hacia el lóbulo temporal ipsilateral, sensación de temor con activación autonómica manifestada por palidez de piel y mucosas, piloerección, rubefacción facial, midriasis, taquicardia y taquipnea⁴; estas crisis reflejan la activación de las estructuras temporolímbicas, así como del circuito límbico, relacionado con la amígdala, el giro del cíngulo y los ganglios basales. Los pacientes refieren episodios psíquicos, como de haber vivido algo previamente (déjà vu) o de no haberlo vivido antes (jamais vu). Además, se puede apreciar la presencia de posturas anormales de la extremidad contralateral en un 25% de los casos. Es posible encontrar alteraciones del lenguaje durante la crisis lo que sugiere un foco en el lóbulo temporal dominante o alteraciones del lenguaje en el estado posictal sugerentes de un foco temporal no dominante. Hasta 50% de los pacientes pueden presentar crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas que no son homogéneas debido a la propagación

³ **Epigástrico:** molestias abdominales que incluyen náusea, sensación de vacío, opresión, agitación, mariposas, malestar, dolor y hambre. La sensación puede aumentar al pecho o la garganta. Algunos fenómenos pueden reflejar disfunción autonómica ictal (Blume et al., 2001).

⁴ **Taquipnea:** Consiste en un aumento de la frecuencia respiratoria por encima de los valores normales (>30 inspiraciones por minuto).

eléctrica extensa a través de diferentes vías entre las que se encuentran probablemente estructuras cerebrales profundas como los ganglios basales.

2.3. Fisiopatología

En pacientes con ELT operados, la esclerosis del hipocampo se asocia a la presencia de una lesión cerebral temprana (LCT) en la que en un 53% de los casos está involucrada una convulsión. En pacientes con ELT idiopática, sin antecedente de LCT, se observa una menor pérdida neuronal y un peor pronóstico posquirúrgico. Esto sugiere que la fisiopatología de la esclerosis del hipocampo se relaciona con la presencia de una LCT debida a una enfermedad cerebral en las etapas iniciales del desarrollo. Tras el daño hipocámpico inicial se produce una pérdida neuronal subsecuente. Sin embargo, aún no ha sido posible determinar qué parte de la lesión hipocámpica encontrada en los pacientes tras la cirugía se debe a la LCT y qué parte corresponde a los cambios isquémicos secundarios. Se considera que los factores que pueden llevar al aumento de la lesión hipocámpica son la edad de presentación de las convulsiones, las convulsiones prolongadas, el estado epiléptico y las convulsiones febriles. Pero la discrepancia entre diferentes autores sugiere que la fisiopatología debe ser multifactorial (Volcy, 2004). Esto se correlaciona con diferentes estudios anatomopatológicos en los que se ha encontrado que las convulsiones en la niñez pueden lesionar las células granulares del hipocampo, con la consecuente pérdida neuronal temprana y la formación de circuitos axonales aberrantes. Éstos facilitan la presencia de mecanismos de exitotoxicidad y de sinaptogénesis reactiva que contribuyen a la cronicidad de las convulsiones.

La ELTM se ha asociado a la presencia de displasia cortical hasta en un 43% de los casos. La displasia cortical⁵, junto a los tumores de bajo grado, representan dos de las afectaciones más importantes que causan epilepsia refractaria en los niños. Diferentes estudios han mostrado que las malformaciones hipocampales, que pueden ser bilaterales, predisponen a algunos pacientes al desarrollo de convulsiones febriles y a la epilepsia, probablemente al aumentar la vulnerabilidad de las neuronas hipocampales a la pérdida neuronal posconvulsión. Se han propuesto dos mecanismos fisiopatológicos para explicar la presencia de ambas patologías simultáneamente. La primera de ellas es la de un trastorno en el

⁵ **Displasia cortical:** La displasia cortical forma parte de las malformaciones causadas por anomalías en el desarrollo cortical. Las malformaciones del desarrollo cortical son un grupo heterogéneo de alteraciones difusas y focales que se producen como consecuencia de lesiones producidas durante distintas fases del desarrollo cortical (proliferación, migración y diferenciación neuronal) y están provocadas por diferentes factores: genéticos, tóxicos, y vasculares, entre otros, que pueden actuar intraútero o bien en periodo perinatal e incluso postnatal. El término displasia cortical focal fue inicialmente utilizado por Taylor y Falconer en 1971 para describir anomalías focales de la estructura cortical con alteraciones de la laminación, neuronas dismórficas y células "Ballon", en enfermos con epilepsia fármaco resistente (Tassi et al., 2002).

desarrollo cerebral durante la neurogénesis y gliogénesis en la matriz de las células germinales debido a que las estructuras involucradas provienen de diferentes matrices germinales (corteza temporal de la neocorteza, formación hipocampal de la arquicorteza y amígdala del arquiestriado) El segundo mecanismo propuesto es el del fenómeno de *kindling*⁶, en el que convulsiones repetidas secundarias a malformaciones del desarrollo pueden actuar como sitios de cristalización que causarán un daño posterior en el hipocampo. Estas anomalías en el desarrollo predisponen aparentemente a la presencia de convulsiones febriles, principalmente de tipo complejas o prolongadas (Ho, Kuzniecky, Gilliam, Faught & Morawetz, 1998).

⁶ **Fenómeno *kindling*:** El *kindling* es un modelo utilizado para estudiar la ELT en animales de laboratorio. Consiste en la estimulación eléctrica repetida y periódica de estructuras del sistema límbico (típicamente de la amígdala, la corteza o el hipocampo), la cual da lugar a la aparición de crisis epilépticas secundariamente generalizadas (Pastor et al., 2006).

3. NEUROPSICOLOGÍA DE LA CORTEZA PREFRONTAL

3.1. Lóbulos Frontales

Los lóbulos frontales (LF) constituyen el 30% de la neocorteza, comprenden todo el tejido cerebral que se ubica anterior al surco central y superior al surco lateral (Miller, 2007).

Los LF distan mucho de ser una unidad estructural o funcional, ya que dentro de los mismos existen diversas regiones que difieren en los aspectos embriológicos, filogenéticos, de composición celular, especificidad funcional, interconexiones e interacciones con otras áreas (Junqué & Barroso, 1995). En consecuencia existe una gran variedad de maneras de dividir y analizar los LF, todas ellas basadas en constructos de diferentes características.

Un sistema para subdividir los LF se basa en sus distintas regiones anatomofuncionales. La mayoría de los investigadores aceptan que los LF tienen tres principales divisiones: región motora, premotora y prefrontal (Miller, 2007).

Las cortezas motora y premotora son parte de un sistema funcional que controla directamente los movimientos. Diversos grupos de conexiones se unen a este sistema. La corteza motora (área 4) proyecta a las neuronas motoras de la médula para controlar las extremidades, manos, pies, y los movimientos de los dedos y a las correspondientes neuronas motoras de los nervios craneales para controlar los movimientos faciales. Asimismo, proyecta a otras estructuras motoras, tales como los ganglios basales y el núcleo rojo. La corteza premotora incluye las áreas 6 y 8 que a su vez pueden ser divididas en cuatro regiones: área 6 lateral, que en los humanos se expande hasta el área de Broca (área 44); área 6 medial (corteza motora suplementaria), área 8 campo ocular frontal y área 8A campo ocular suplementario. El área premotora puede influir directamente en el movimiento a través de proyecciones corticoespinales o indirectamente a través de proyecciones a la corteza motora. Además recibe proyecciones de las zonas parietales posteriores. Así, las regiones premotoras están conectadas a las áreas relacionadas con la ejecución de los movimientos de las extremidades. El campo visual frontal (áreas 8 y 8A) recibe y envía proyecciones a las regiones que controlan los movimientos de los ojos. Así, estas regiones reciben estímulos visuales de la región parietal posterior y del colículo superior (Kolb & Wishaw, 2003).

La corteza prefrontal está dividida en las regiones orbitofrontal, prefrontal dorsolateral y frontomedial / cíngulo anterior. Más adelante se expondrá de manera detallada los aspectos anatómicos, fisiológicos y funcionales de la corteza prefrontal.

Otra forma de subdividir los LF es mediante el análisis de histología regional. Los LF están conformados por dos tipos de columnas: granulares y agranulares. La parte agranular

corresponde al área motora (áreas 4 y 6), en las cuales la capa piramidal externa (III) e interna (V) son más amplias y en cambio desaparece la capa granular (IV), que es la típica de la corteza sensorial. Por el contrario, en la corteza prefrontal aparece una gran capa IV, por lo que se le denomina también corteza granular (Junqué & Barroso, 1995; Miller, 2007).

3.2. Corteza Prefrontal

La corteza prefrontal (CPF) constituye la porción rostral de los lóbulos frontales, representa la corteza de asociación de los mismos y se define como el área que tiene conexiones recíprocas con el núcleo dorsomedial del tálamo. Además también posee conexiones recíprocas con la corteza de asociación posterior, la corteza premotora, los ganglios basales y el cerebelo, con el sistema límbico, el tálamo, el hipotálamo y con núcleos del tallo cerebral. Estas conexiones le permiten monitorizar la información a todos los niveles de complejidad, así como la capacidad de activar o inhibir una determinada región para influenciar un determinado tipo de conexión neural. La diversidad de enlaces anatómicos y las conexiones con el resto de áreas cerebrales permiten conocer las implicaciones funcionales de la CPF (Fuster, 2001; Goldberg, 2001; Kolb & Wishaw, 2003).

La CPF está dividida en las regiones orbitofrontal, prefrontal dorsolateral y frontomedial / cingulado anterior (Figura 4), las cuales desde un punto de vista anatómico y funcional forman parte de tres diferentes circuitos fronto-subcorticales: 1) circuito dorsolateral, 2) circuito orbitofrontal lateral y 3) circuito límbico.

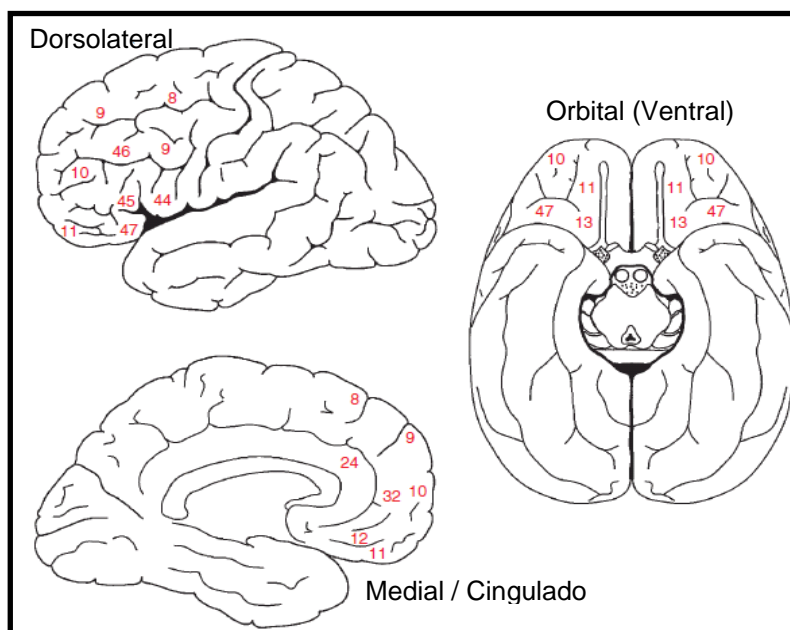


Figura 4. Corteza Prefrontal del Humano (Tomada de Fuster, 2001). Se muestran las áreas prefrontales de la corteza humana numeradas de acuerdo al mapa citoarquitectónico de Brodmann.

Estos circuitos son paralelos y similares en cuanto a su estructura y organización, en forma de circuito cerrado que se origina en una zona particular de la CPF, transmiten la información a través de los ganglios basales (del estriado al pálido) y vía núcleos talámicos regresa al lugar de partida en la CPF. Cada circuito posee una vía directa y una indirecta en su conexión con la porción subcortical del circuito (Figura 5). En conjunto ambas vías modulan la actividad de los circuitos y la actividad de respuesta a los diferentes estímulos que reciben (Chow & Cummings, 2007). La vía directa desinhibe al tálamo, mientras que la indirecta lo inhibe.

Ambas vías comienzan con proyecciones glutamatérgicas excitatorias desde la CPF hacia áreas específicas dentro del estriado (caudado, putamen y estriado ventral).

En la vía directa el estriado envía proyecciones inhibitorias gabaérgicas al globo pálido interno (GPi) y a la sustancia negra reticulada (SNr). La inhibición de estas estructuras, que habitualmente inhiben al tálamo, produce una desinhibición talámica a través de una doble inhibición, realzando así la estimulación tálamo-cortical (Figura 5).

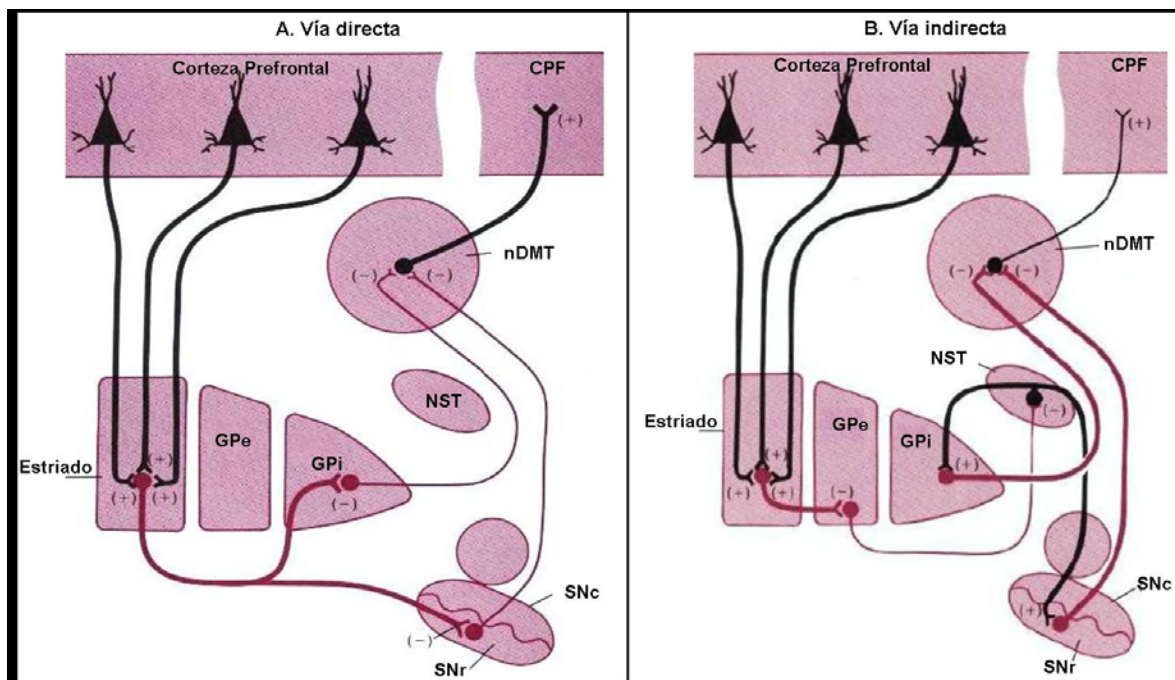


Figura 5. Organización básica de los circuitos fronto-subcorticales (Tomada de Touretzky, 2009).

Se muestran las proyecciones excitatorias glutamatérgicas en negro y las inhibitorias gabaérgicas en rojo. **CPF:** corteza prefrontal; **GPe:** globo pálido externo, **GPi:** globo pálido interno; **nDMT:** núcleo talámico dorsomedial; **NST:** núcleo subtalámico; **SNc:** sustancia negra parte compacta; **SNr:** sustancia negra parte reticulada.

En la vía indirecta el estriado envía proyecciones gabaérgicas inhibitorias al globo pálido externo (GPe), el cual a su vez ejerce una influencia gabaérgica inhibitoria tónica sobre el núcleo subtalámico (NST). Las fibras eferentes glutamatérgicas del NST al GPi y SNr incrementan la inhibición del tálamo, reduciendo la excitación tálamo-cortical (Figura 5).

Con cada circuito, sistemas neuroquímicos específicos transmiten su actividad funcional. El glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA) son las sustancias químicas que actúan como neurotransmisores, los cuales se caracterizan por tener efectos rápidos sobre los canales iónicos que modulan la transmisión sináptica. Por otro lado los neuromoduladores como la dopamina (DA), acetilcolina (ACh), serotonina (5-HT) y los neuropéptidos, entre otros, se caracterizan por tener acciones relativamente lentas afectando la eficacia que tendrá el neurotransmisor para abrir canales, por lo tanto modulan el efecto del neurotransmisor (Fuster, 2008).

a) Glutamato. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio en el sistema nervioso. En los circuitos fronto-subcorticales, las proyecciones corticoestriatales y tálamo-corticales son glutamatérgicas. Este neurotransmisor actúa principalmente a través de los efectos en los receptores NMDA. Además participa también como neuromodulador estimulando la liberación de DA en el estriado y disminuyendo la liberación colinérgica basal cuando se bloquea el receptor NMDA. Las interacciones entre el glutamato, la DA y la ACh constituyen un circuito corticoestriatal-tálamo-cortical de retroalimentación negativo que limita la sobreestimulación cortical (Tekin & Cummings, 2002).

b) Ácido gamma-aminobutírico (GABA). GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el sistema nervioso y es predominante en los ganglios basales. La vía directa de los circuitos fronto-subcorticales consiste en fibras gabaérgicas inhibitorias proyectadas del estriado hacia la porción interna del globo pálido y la sustancia negra. La estimulación cortical del cuerpo estriado inhibe el globo pálido y reduce el efecto de las proyecciones inhibitorias gabaérgicas al tálamo. Esto reduce la inhibición talámica y realza la excitación tálamo-cortical (Tekin & Cummings, 2002).

c) Dopamina (DA). Las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra proyectan al estriado y ejercen efectos sobre todas las funciones fronto-subcorticales. Los efectos inhibidores y excitadores de la DA dependen del tipo de receptores con los que interactúa a nivel postsináptico. La sustancia negra tiene conexiones inhibitorias con la vía indirecta de los circuitos a través de los receptores D1 y conexiones excitatorias con la vía directa a través de los receptores D2. Además la sustancia negra tiene conexiones con el circuito límbico, el cual es rico en receptores D3 y D4. Esto permite la interacción entre el *input* emocional y la actividad motora, la cognición y la motivación. Esta estructura anatómica forma la base de múltiples acciones de agentes dopaminérgicos, incluidos los efectos sobre la actividad motora, la motivación, el pensamiento y la conducta (Tekin & Cummings, 2002).

d) Acetilcolina (ACh). Las interneuronas colinérgicas se encuentran en el cuerpo estriado modulando la activación talámica de la corteza. El área tegmental lateral y el pedunculopontino son las principales áreas que envían proyecciones colinérgica al tálamo, mientras que las proyecciones a regiones corticales parten del núcleo basal de Meyner.

Existen interacciones entre los sistemas colinérgicos y dopaminérgicos. La ACh aumenta la liberación de DA en el estriado a través de los receptores nicotínicos y muscarínicos ubicados en las terminales presinápticas dopaminérgicas. Por otro lado los receptores dopaminérgicos D2 que se encuentran en las interneuronas colinérgicas inhiben la liberación de ACh, mientras que los agonistas del receptor D1 realzan su liberación (Tekin & Cummings, 2002).

e) Serotonina (5-HT). Los receptores de 5-HT se distribuyen en diferentes niveles de los circuitos fronto-subcorticales. El receptor 5-HT1 es el más abundante en los ganglios basales y el 5-HT3 está ubicado principalmente en el estriado ventral, el hipocampo, área septal y la amígdala, contribuyendo en la modulación de las vías dopaminérgicas mesocortical y mesolímbica (Tekin & Cummings, 2002).

3.2.1. Circuito orbitofrontal lateral

La corteza orbitofrontal (COF) es parte del manto arquicortical que proviene de la corteza olfatoria caudal-orbital (Stuss & Levine, 2002) y constituye un área que comprende las regiones ventrales anteriores y laterales inferiores (AB 11-14 y 47).

Recibe sus principales aferencias del lóbulo temporal, incluyendo las regiones auditivas del giro temporal superior, las regiones visuales de la corteza inferotemporal (AB 20, 21 y 38) y del surco temporal superior y de la amígdala. Además recibe conexiones desde la corteza somatosensorial, corteza gustatoria (en la ínsula), y regiones olfatorias de la corteza piriforme.

La COF proyecta subcorticalmente a la amígdala e hipotálamo, proporcionando una vía para influir en el sistema autonómico, el cual controla los cambios en la presión sanguínea, respiración, etc. Estos cambios fisiológicos son importantes en las respuestas emocionales (Kolb & Wishaw, 2003).

El circuito orbitofrontal lateral envía proyecciones al sector ventromedial del núcleo caudado. Esta parte del núcleo caudado también recibe *inputs* del giro temporal superior (área auditiva) y del giro temporal inferior (área visual). Las proyecciones continúan hacia el sector dorsomedial del globo pálido interno y a la porción rostromedial de la sustancia negra reticulada, la cual a su vez proyecta al núcleo dorsomedial del tálamo, parte magnocelular y a la porción medial del núcleo ventral anterior. Estos a su vez proyectan de vuelta a la región orbitofrontal lateral, cerrando el circuito (Junqué & Barroso, 1995).

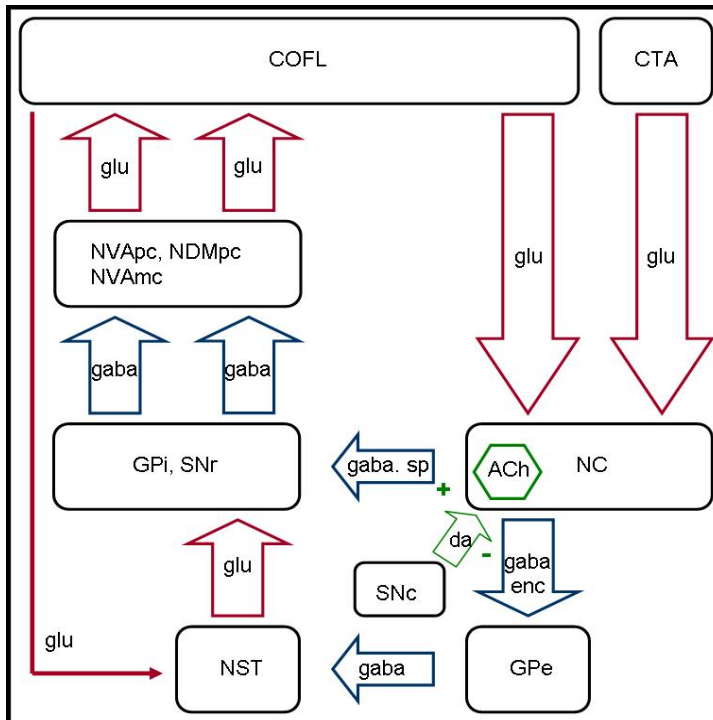


Figura 6. Circuito Orbitofrontal Lateral (Modificada de Faglioni, 1999).

rojo = vías excitatorias, azul = vías inhibitorias, verde = neuromoduladores.
 COFL = Corteza Orbitofrontal Lateral,
 CTA = Corteza Temporal de Asociación,
 GPe = Globo Pálido externo,
 GPi = Globo Pálido interno,
 NDMpc = Núcleo Dorsomedial parte parvocelular,
 NC = Núcleo Caudado,
 NST = Núcleo Subtalámico,
 NVAmc = Núcleo Ventral Anterior parte magnocelular,
 NVApc = Núcleo Ventral Anterior parte parvocelular,
 SNc = Sustancia Negra parte compacta,
 SNr = Sustancia Negra parte reticulada,
 ACh = acetilcolina - interneuronas,
 da = dopamina,
 enc = encefalina,
 glu = glutamato,
 gba = gaba,
 sp = sustancia P

3.2.2. Circuito Dorsolateral

La corteza prefrontal dorsolateral (CPDL) es un área de asociación plurimodal. Está constituida por la corteza frontal homotípica (granular) e incluye las áreas de Brodmann (AB) 9, 10, 11, 12, 44, 45, 46 y 47. Recibe sus principales *inputs* de áreas posteriores parietales y del surco temporal superior. Estas conexiones son recíprocas. Además, tiene conexiones extensas a regiones a las cuales la corteza parietal posterior también proyecta, incluyendo la corteza del cíngulo, los ganglios basales y los colículos superiores.

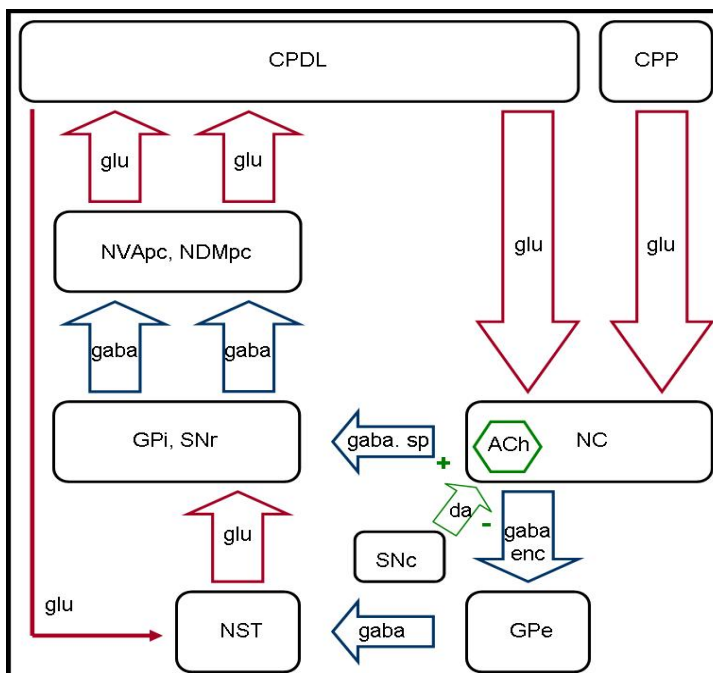


Figura 7. Circuito Dorsolateral (Modificada de Faglioni, 1999).

rojo = vías excitatorias, azul = vías inhibitorias, verde = neuromoduladores.
 CPDL = Corteza Prefrontal Dorsolateral,
 CPP = Corteza Parietal Posterior,
 GPe = Globo Pálido externo,
 GPi = Globo Pálido interno,
 NDMpc = Núcleo Dorsomedial parte parvocelular,
 NC = Núcleo Caudado,
 NST = Núcleo Subtalámico,
 NVApc = Núcleo Ventral Anterior parte parvocelular,
 SNc = Sustancia Negra parte compacta,
 SNr = Sustancia Negra parte reticulada,
 ACh = acetilcolina - interneuronas,
 da = dopamina,
 enc = encefalina,
 glu = glutamato,
 gba = gaba,
 sp = sustancia P

El circuito dorsolateral inicia con las proyecciones de la CPDL hacia el núcleo caudado dorsolateral, que recibe también *inputs* de la corteza parietal posterior. Las porciones rostrales del núcleo caudado proyectan al tercio dorsomedial del globo pálido y a la porción rostral de la sustancia negra. El tercio dorsomedial del globo pálido interno envía proyecciones a la porción medial del tálamo. Las porciones rostralaterales de la sustancia negra reticulada proyectan al núcleo dorsomedial, parte parvocelular. Cada uno de estos núcleos talámicos envía proyecciones de retorno a la CPDL, cerrando así el circuito (Junqué & Barroso, 1995).

3.2.3. Circuito límbico

La corteza del cíngulo anterior se encuentra en la superficie medial de la circunvolución cingular, envolviendo la porción anterior del cuerpo caloso. Representa la principal estructura de la corteza prefrontal medial y comprende las áreas de Broadman 24, 32 y 33.

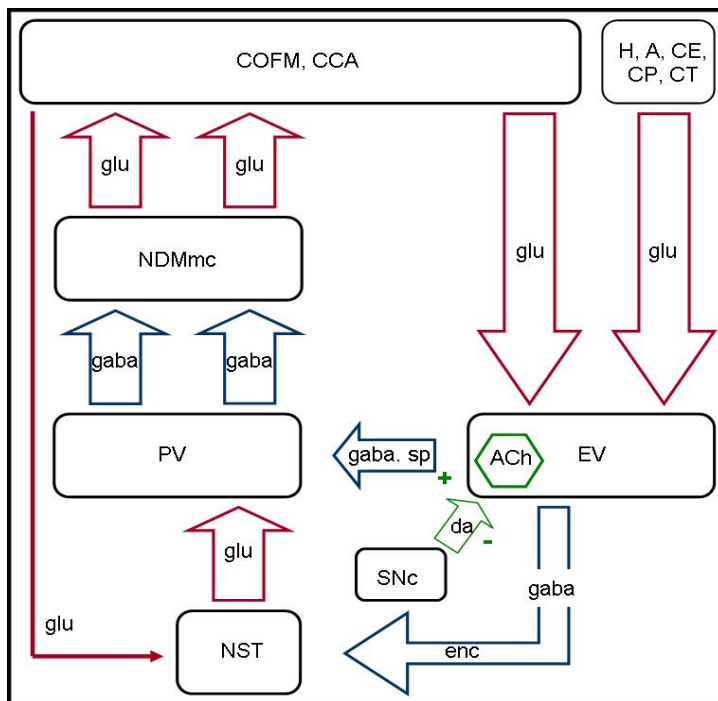


Figura 8. Circuito Límbico (Modificada de Faglioni, 1999).

rojo = vías excitatorias, azul = vías inhibitorias, verde = neuromoduladores.

A = Amígdala

CCA = Corteza Cingulada Anterior,

CE = Corteza Entorrinal

COFM = Corteza Orbitofrontal Medial,

CP = Corteza Perirrinal,

CT = Corteza Temporal

EV = Estriado Ventral

H = Hipocampo,

NDMmc = Núcleo Dorsomedial parte magnocelular,

NST = Núcleo Subtalámico,

PV = Pálido Ventral,

SNc = Sustancia negra parte compacta,

ACh = acetilcolina - interneuronas,

da = dopamina,

enc = encefalina,

glu = glutamato,

sp = sustancia P

El circuito límbico (orbitofrontal medial y del cíngulo anterior) se conecta con el estriado ventral que incluye el núcleo accumbens y la porción medial del tubérculo olfatorio. Ambas estructuras reciben proyecciones de estructuras límbicas incluyendo el hipocampo, la amígdala, la corteza entorrinal y perirrinal. El estriado ventral proyecta al pálido ventral, que a su vez proyecta al núcleo talámico dorsomedial, parte magnocelular. El circuito límbico se cierra con las proyecciones talamocorticales que van desde el núcleo dorsomedial, parte magnocelular, al cíngulo anterior y a la corteza orbitofrontal medial (Junqué & Barroso, 1995).

3.3. Funciones Neuropsicológicas Prefrontales. Funciones Ejecutivas

Los lóbulos frontales (LF) humanos median las conductas que más distinguen al hombre de los animales. Incluso los primates superiores carecen de arrepentimiento, sarcasmo, conciencia social, juicio y metacognición, características propias del comportamiento humano. Estos comportamientos definen el nivel más alto de logro y cultura humana (Cummings & Miller, 2007). Los LF representan la confluencia y síntesis de los aspectos perceptivos, volicionales, cognitivos y emocionales. Modulan y dan forma al carácter y a la personalidad (Junqué & Barroso, 1995).

Desde un punto de vista neuropsicológico los LF representan un sistema de programación, regulación y control de los procesos psicológicos. Este sistema permite al ser humano formar planes y programas de sus acciones, inspeccionar su ejecución y regular su conducta para que esté de acuerdo con estos planes y programas; además le permite verificar su actividad conciente comparando los efectos de sus acciones con las intenciones originales, corrigiendo los errores cometidos (Luria, 1986). Permiten la coordinación y selección de múltiples procesos y de las diversas opciones de conducta y estrategias con que cuenta el humano; organizan las conductas basadas en motivaciones e intereses, hacia la obtención de metas que sólo se pueden conseguir por medio de procedimientos o reglas (Miller & Cohen, 2001).

Las funciones ejecutivas (FE) son un concepto general añadido a la terminología neuropsicológica como una descripción abreviada de un *constructo multidimensional* que hace referencia a una amplia variedad de *funciones neuropsicológicas de alto orden de organización e integración de información, neuroanatómicamente asociadas con diferentes regiones de la corteza prefrontal*. Cabe destacar que aunque la corteza prefrontal representa el principal sustrato neuroanatómico de las FE, la integridad de todo el cerebro es necesaria para un funcionamiento eficiente (Anderson, 2001).

Lezak (1995) señala que las FE son intrínsecas a la capacidad de responder de una manera adaptativa a situaciones nuevas y son también la base de muchas habilidades cognoscitivas, emocionales y sociales. Pueden ser conceptualizadas mediante cuatro componentes: 1) volición, 2) planeación, 3) conducta propositiva y 4) desempeño eficaz. Cada uno implica un conjunto particular de comportamientos relacionados con la actividad. Todos son necesarios para una conducta efectiva, beneficiosa para el individuo y contextualmente apropiada.

Stuss (1992) provee un modelo integrado de FE, incluyendo un conjunto de habilidades asociadas que permiten al individuo desarrollar metas, mantenerlas en la memoria activa, monitorear su desempeño y controlar la interferencia con el propósito de alcanzar dichas metas.

Anderson, Northam, Hendy y Wrennall (2002) indican que tales definiciones pueden ser operacionalizadas mediante la inclusión de tres componentes: 1) control atencional: atención selectiva y sostenida; 2) flexibilidad cognitiva: memoria de trabajo, cambio atencional, automonitoreo y transferencia conceptual y 3) establecimiento de metas: iniciación, planeación, resolución de problemas y conducta estratégica.

Todos estos procesos han sido considerados como el aspecto “frío” de las FE debido a que tienden a no involucrar mucho lo emocional y se basan en la lógica. Por otro lado, las funciones que involucran más el aspecto emocional, las creencias o los deseos, como la experiencia de la recompensa y el castigo, la autorregulación de la conducta social y la toma de decisiones involucrando la interpretación emocional y personal, son consideradas como el aspecto “caliente” de las FE. Las alteraciones tanto en el aspecto “frío” como en el “caliente” de las FE pueden tener efectos devastadores en las actividades de la vida diaria de las personas incluyendo la capacidad para trabajar y asistir a la escuela, el funcionamiento independiente en el hogar o en el desarrollo y mantenimiento de relaciones sociales apropiadas (Chan, Shum, Touloupoulou & Chend, 2008).

Cabe destacar que en esta tesis el término “*funciones neuropsicológicas prefrontales*” se utiliza como sinónimo de FE.

A continuación se señalarán las funciones neuropsicológicas dependientes de las diferentes regiones prefrontales, con base en un criterio anatómico-funcional.

3.3.1. Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPDL)

Funcionalmente la CPDL se divide en dos porciones: dorsolateral y anterior, y presenta tres regiones: superior, inferior y polo frontal. La porción dorsal se encuentra estrechamente relacionada con los procesos de planeación, memoria de trabajo, fluidez (verbal y diseño), solución de problemas complejos, flexibilidad mental, generación de hipótesis, estrategias de trabajo, seriación y secuenciación (Stuss & Alexander, 2000); procesos que en su mayoría se consideran FE. Las porciones más anteriores de la CPDL (área 10) se encuentran relacionadas con los procesos de mayor jerarquía cognitiva como la metacognición, permitiendo la autoevaluación (monitoreo) y el ajuste (control) de la actividad con base en el desempeño continuo y en los aspectos psicológicos evolutivos más recientes del humano, como la cognición social y la conciencia autooética o autoconocimiento (integración entre la conciencia de sí mismo y el conocimiento autobiográfico), logrando una completa integración de las experiencias emocionales y cognitivas de los individuos (Flores & Ostrosky, 2008).

3.3.2. Corteza orbitofrontal (COF)

La COF se encuentra estrechamente relacionada con el sistema límbico y su principal función es el procesamiento y regulación de emociones y estados afectivos, así como la regulación y el control de la conducta. Está involucrada en la iniciación de conductas sociales y en la inhibición de las conductas inapropiadas. Es relevante en la evaluación de conductas riesgosas ya que participa en la detección de cambios en las condiciones ambientales tanto negativas como positivas (de riesgo o de beneficio para el sujeto), lo que permite realizar ajustes a los patrones de comportamiento en relación a cambios que ocurren de forma rápida y/o repentina en el ambiente o la situación en que los sujetos se desenvuelven. Se involucra aun más en la toma de decisiones ante situaciones inciertas, poco especificadas o impredecibles, se plantea que su papel es la marcación de la relevancia (emocional) de un esquema particular de acción entre muchas opciones más que se encuentran disponibles para la situación dada. En particular su región ventro-medial (área 13) se ha relacionado con la detección de situaciones y condiciones de riesgo, en tanto que la región lateral (área 47 y 12) se ha relacionado con el procesamiento de los matices negativo-positivo de las emociones (Flores & Ostrosky, 2008).

3.3.3 Corteza frontomedial (CFM) / Corteza del cíngulo anterior (CCA)

La corteza prefrontal medial y la del cíngulo anterior funcionan de forma integrada participando activamente en el monitoreo de las conductas y en la corrección de errores, en los procesos de inhibición, en la detección y solución de conflictos, así como en la regulación y esfuerzo atencional. Además, participan en la regulación de la agresión y de los estados motivacionales. Su porción inferior (infero-medial) está estrechamente relacionada con el control autonómico, las respuestas viscerales, las reacciones motoras y los cambios de conductancia de la piel, ante estímulos afectivos; mientras que la porción superior (supero-medial) se relaciona más con los procesos cognitivos. Las porciones más anteriores, se encuentran involucradas en los procesos de mentalización (teoría de la mente) (Flores & Ostrosky, 2008).

3.4. Asimetría de la función de los lóbulos frontales

La asimetría de la función de los lóbulos frontales es relativa más que absoluta. Los resultados de estudios de pacientes con lesiones frontales indican que ambos lóbulos juegan un determinado papel en casi todos los comportamientos (Kolb & Wishaw, 2003), de tal forma que las diferencias hemisféricas entre el LF izquierdo y el derecho, no sólo se dan en los aspectos verbales-visoespaciales, sino más bien en los subcomponentes de los procesos (Flores, 2006). Por ejemplo, en la prueba Stroop se ha postulado que el déficit encontrado en

pacientes con lesiones en la CPDL izquierda puede ser explicado por fallas en la denominación de los colores (más que por el efecto de la interferencia). Mientras que en los pacientes con lesiones mediales superiores, principalmente derechas, la mayoría de los errores cometidos corresponden al papel que tiene esta región en el mantenimiento de la fuerza de una intención (seleccionada) activada (Stuss & Levine, 2002).

Goldberg (2001) afirma que la CPF izquierda es fundamental para guiar la conducta por representaciones internas, mientras que la derecha es crucial para guiar la conducta teniendo en cuenta representaciones externas (del ambiente); por tanto la CPF izquierda es dominante para funcionar en la rutina, mientras que la derecha es crítica para afrontar nuevas situaciones.

La CPF dorsolateral izquierda está más relacionada con los procesos de planeación secuencial, flexibilidad mental, fluidez verbal, memoria de trabajo (información verbal), estrategias de memoria (material verbal) codificación de memoria semántica y secuencias inversas. La CPF derecha está más involucrada con la construcción y diseño de objetos y figuras, memoria de trabajo para material visual, apreciación del humor, así como también en la integración afectiva, en la memoria episódica, en la autoconciencia y la conducta social (Flores, 2006).

4. ASPECTOS NEUROPSICOLÓGICOS EN LA EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL

4.1. Definición de Neuropsicología

La Neuropsicología es una disciplina que se encarga del estudio de las relaciones cerebro-conducta, de la organización cerebral de los procesos cognoscitivos-comportamentales y de sus alteraciones en caso de daño o disfunción cerebral, así como de la aplicación clínica de ese conocimiento a los problemas humanos (Ardila & Roselli, 2007; Asociación Psicológica Americana, 2010). La neuropsicología clínica (NPC) es un campo profesional que tiene como objetivos la descripción, el diagnóstico, la intervención y la investigación de las alteraciones cognoscitivas y conductuales que se producen como resultado de una afectación funcional o estructural del sistema nervioso central. Estudia la organización y el desarrollo cerebral de los procesos cognoscitivos y/o sus alteraciones como consecuencia de las lesiones cerebrales; constituye un campo de conocimiento que se ubica entre las neurociencias y las ciencias del comportamiento. Es también un campo clínico de trabajo, y un campo de investigación aplicado, que se orienta al diseño de estrategias para la rehabilitación de las funciones cognoscitivas. Es así concebida con un enfoque interdisciplinario en tanto no se limita al abordaje teórico de disciplinas particulares de las neurociencias ni a las del comportamiento sino que se construye un campo de conocimientos y de metodología que se ubica en la intersección de éstas (Villa et al., 2000).

4.2. Funciones de la neuropsicología en la epilepsia

La neuropsicología es un método interdisciplinario en el que toman parte diversas áreas del conocimiento neurológico, ya que estudia tanto la organización cerebral como la estructura psicológica de las funciones mentales humanas. Como consecuencia de ello, y de forma muy reciente en el estudio de la cirugía de epilepsia, la aplicación de cualquier batería de tests neuropsicológicos es el complemento indispensable del estudio del cerebro junto con otros métodos morfológicos y funcionales (Rufo, 2006).

El abordaje neuropsicológico en la epilepsia se aboca en el cumplimiento de diferentes funciones que van desde el diagnóstico, pronóstico, tratamiento e inclusive investigación.

a) Diagnóstico. La evaluación neuropsicológica (ENP) formal se aceptó durante los años cincuenta en muchos centros médicos como un complemento en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neurológicas, incluida la epilepsia (Rausch, 1987). Mediante la ENP se definen las funciones de los pacientes en términos social y funcionalmente relevantes, ya que provee información específica sobre el funcionamiento cognitivo del paciente. La meta de la

evaluación es establecer un perfil de las habilidades y debilidades cognitivas a través de múltiples dominios, con el objetivo de llegar a un diagnóstico neuropsicológico y brindar una probable explicación de las principales quejas o motivos de consulta, así como para coadyuvar en el desarrollo de un plan de tratamiento integral e individualizado.

En el contexto de la cirugía de epilepsia el neuropsicólogo contribuye a determinar la lateralización y la posible localización del foco epileptógeno, a través de la asociación de los déficits cognitivos específicos con una región cerebral particular.

b) Pronóstico. La NPC ha demostrado tener capacidad para asociar funciones a determinadas áreas (Spreeen & Benton, 1995); lo cual resulta especialmente útil en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia, y conforma la base de las funciones que el neuropsicólogo clínico cubre en una unidad de cirugía de epilepsia. En este ámbito, uno de los objetivos del neuropsicólogo clínico, como se mencionó previamente, es determinar la lateralización del daño y la localización de las áreas cerebrales disfuncionales, así como aportar un pronóstico de los efectos de la cirugía sobre las funciones neuropsicológicas y predecir el riesgo de afectación cognitiva luego de la cirugía.

c) Tratamiento. La NPC se orienta al diseño de estrategias para la rehabilitación de las funciones cognoscitivas de los pacientes con epilepsia en general y de los quirúrgicamente intervenidos en particular. La rehabilitación neuropsicológica está enfocada a la mejora de los déficits cognitivos, sociales y emocionales causados por la afección del cerebro. Los propósitos principales de la rehabilitación son permitir a los pacientes alcanzar su nivel óptimo de bienestar, reducir el impacto de sus problemas en la vida diaria y ayudarles a ingresar o regresar a sus ambientes más apropiados (Wilson, 2003).

d) Determinar la evolución de las funciones. Este objetivo aplica tanto a pacientes quirúrgicamente intactos, pero que presentan un cuadro con largos años de evolución, así como a pacientes intervenidos quirúrgicamente, mediante seguimientos postoperatorios amplios. Para lograr este objetivo, el neuropsicólogo determina el rendimiento neuropsicológico basal o previo a la intervención y lo compara con el manifiesto seis meses después de realizada la operación, por considerarse este período suficiente y necesario para que los cambios se comporten de forma más estable, pues se considera que el tejido ya se ha recuperado de los daños estructurales y funcionales transitorios producidos por la intervención quirúrgica. Posteriormente se realizarán evaluaciones de seguimientos paulatinamente más espaciadas.

e) Investigación. Mediante la investigación se construye el campo de conocimientos de los procesos cognoscitivos y sus alteraciones como consecuencia de la epilepsia. Por otro lado, la

investigación se orienta al diseño de estrategias para la rehabilitación de las funciones cognitivas.

4.3. Hallazgos neuropsicológicos en la epilepsia del lóbulo temporal

Se ha encontrado que los pacientes con epilepsia tienen un riesgo significativo de presentar deterioro cognitivo y anomalías conductuales (Elger, Helmstaedter & Kurthen, 2004). En general el daño cognitivo en la epilepsia es el resultado de la interacción de varios factores tales como la etiología, la edad de inicio, la duración del padecimiento, el tipo de epilepsia, el tipo, frecuencia, duración y severidad de las crisis y los fármacos antiepilépticos (monoterapia o politerapia). La ELT se caracteriza por una gran heterogeneidad en los antecedentes clínicos, en los síntomas ictales, en los hallazgos en neuroimagen, en las características electroencefalográficas y en las condiciones neuropatológicas subyacentes (Hermann, Seidenberg, Schoenfeld & Davies, 1997). Esta heterogeneidad se extiende a las características neuropsicológicas de los pacientes.

Un hallazgo neuropsicológico consistente en la ELT es la existencia de alteraciones en la función de memoria. Aproximadamente 70% de los pacientes tienen problemas en la memoria declarativa, representando el deterioro cognitivo más común en este grupo de pacientes (Helmstaedter & Kockelmann, 2006). Dichas alteraciones se han relacionado con las lesiones estructurales en el hipocampo. Allegri, Drake y Thomson (1999) señalan que la memoria episódica global, que incluye material verbal y visual, de los pacientes con ELT es inferior a la de los controles sanos, obteniendo resultados significativamente más bajos en tareas de aprendizaje serial y recuerdo libre serial. Fleck et al. (1999) encuentran alteraciones en una medida de reconocimiento de memoria episódica para material verbal en un grupo de ELT. En cuanto a la memoria semántica, se ha encontrado que la denominación es una medida sensible, resultando afectada en los pacientes con ELT izquierda y en menor frecuencia en aquellos con ELT derecha (Allegri et al. 1999). Algunos estudios han encontrado déficit específicos al material verbal en pacientes con focos izquierdos, con relación a los pacientes con focos derechos. Por lo tanto, en determinadas tareas verbales, como memoria lógica, aprendizaje de una lista de palabras o de pares asociados, los pacientes con ELT izquierda presentan una ejecución inferior a la de los pacientes con foco derecho. Los déficits de memoria aparecen además en cuestionarios de memoria subjetiva y en registros diarios. Los pacientes con epilepsia presentan, de forma notable, más quejas de memoria, y estos fallos se consideran más disruptivos que en los controles normales. Thompson y Corcoran (1992) reporta que los fallos de memoria más comunes reportados por los pacientes son: problemas

en recuperar palabras (fenómeno ‘punta de la lengua’), tener que volver a comprobar algo, olvidar dónde han puesto las cosas, olvidar nombres y olvidar que alguien les ha dicho algo.

Los pacientes con ELT también son particularmente vulnerables a la disfunción del lenguaje. Las dificultades para encontrar palabras o incluso la anomia clínica ocurren frecuentemente en pacientes con crisis temporales izquierdas (Mayeux, Brandt, Rosen & Benson, 1980). Se ha encontrado que las dificultades para encontrar palabras correlacionan con regiones difusas (frontales y temporales) del hemisferio dominante (típicamente izquierdo). En un estudio reciente mediante PET se encontró que la principal depresión metabólica en pacientes con ELT izquierda estuvo en la región frontal inferior y temporal superior izquierdas (correspondientes a las áreas de Broca y Wernicke, respectivamente) (Arnold et al., 1996).

Otro hallazgo consistente en la ELT son los déficit atencionales que aparecen en pruebas de amplitud de dígitos, en el subtest de claves de la escala de inteligencia Wechsler y en el Trail Making Test B, siendo las medidas de amplitud de dígitos las que se afectan más en pacientes con esclerosis temporal mesial (Allegri et al., 1999). Los pacientes con epilepsia también presentan un desempeño inferior en la atención sostenida evaluada con el Test de Atención Sostenida de Toulouse-Piéron con respecto a las respuestas correctas, respuestas incorrectas y no respuestas (Stella & Antunes, 2003).

Aunque los principales hallazgos neuropsicológicos en pacientes con ELT se refieren al deterioro en la memoria y a problemas atencionales, también se han reportado dificultades en el lenguaje, en el aprendizaje, en las funciones visoespaciales y en la resolución de problemas e inclusive una inteligencia por debajo de lo normal y una pobre ejecución académica y laboral.

En este sentido, Hermann et al. (2003) al examinar mediante IRM los volúmenes cuantitativos lobares y de todo el cerebro, junto con el desempeño neuropsicológico en pacientes con ELT comparados con controles sanos, encontraron un desempeño más pobre en los pacientes en todos los dominios cognitivos y en las medidas de los test tanto de regiones temporales (memoria verbal y visual) como de regiones extratemporales (inteligencia, lenguaje, visopercepción y funcionamiento ejecutivo). Además emergieron cuatro hallazgos principales de su investigación: 1) la ELT está caracterizada por una reducción difusa en el volumen total del tejido cerebral; 2) la reducción en el volumen de tejido de sustancia blanca (29.8%) fue significativamente mayor que la pérdida del volumen de sustancia gris (23%); 3) hay un patrón de dificultades cognitivas generalizadas en el desempeño neuropsicológico en la ELT, consistente con la naturaleza generalizada de las anomalías volumétricas y 4) las

anormalidades en las IRM estuvieron asociadas significativamente con el desempeño en los test neuropsicológicos. De esta forma señalan que la reducción en el volumen cerebral de materia blanca en pacientes con ELT, aumenta la posibilidad de una conectividad cortical reducida de tal forma que considerando la naturaleza de los sistemas neuronales de los que dependen muchas tareas neuropsicológicas podría esperarse que, una conectividad reducida secundaria a la reducción del volumen en la sustancia blanca, tuviera un impacto considerable en la eficiencia del funcionamiento cognitivo superior.

Los datos aquí reportados, representan apenas un esbozo de la heterogeneidad de las características y alteraciones neuropsicológicas presentes en los pacientes con ELT. Estos pacientes exhiben anormalidades funcionales e inclusive estructurales clínicamente significativas que se extienden más allá del lóbulo temporal epileptogénico.

5. EFECTOS DE LA EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL SOBRE LA CORTEZA PREFRONTAL

Spencer (2002) señala que la red neuronal de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la red temporal medial/límbica. Una red neuronal es un conjunto de estructuras cerebrales corticales y subcorticales conectadas funcional y anatómicamente, representadas bilateralmente en las cuales la actividad en alguna de las partes afecta la actividad en todas las demás. De esta forma la hiperexcitabilidad eléctrica asociada con la actividad de la crisis, resuena dentro de las estructuras neuronales de la red, las cuales operan conjuntamente para culminar en la eventual expresión de las crisis. La red neuronal temporal medial/límbica es bilateral, cortical y subcortical e incluye al hipocampo, la amígdala, la corteza entorrinal, la neocorteza temporal lateral, y componentes extratemporales como el tálamo medial y los lóbulos frontales inferiores. Sin embargo es importante tener en cuenta que, de manera independiente las crisis se pueden propagar a muchas más regiones de aquellas en las que está involucrada la red. Así, las crisis se pueden propagar de manera variable a cualquiera o a todas las áreas (de manera unilateral, bilateral, cortical o subcortical) con las cuales existan conexiones anatómicas, aunque no sean necesariamente parte de la red que participa en el origen y mantenimiento del desorden epiléptico per se.

Existen amplias conexiones córtico-corticales directas recíprocas entre la CPF y el lóbulo temporal, que pasan a través del fascículo uncinado, el tallo temporal anterior y el cuerpo calloso anterior. No obstante, a pesar de las importantes conexiones córtico-corticales, las alteraciones en la ELT están principalmente relacionadas con conexiones córtico-subcorticales particularmente con las frontolímbicas debido a que las crisis se originan con mayor frecuencia en estructuras del lóbulo temporal medial particularmente en el hipocampo, la amígdala y el giro parahipocampal (Volcy, 2004).

Kaufer (2007) expone que las regiones prefrontales tienen fuertes conexiones con estructuras límbicas tales como el hipocampo y la amígdala, las cuales median procesos como el aprendizaje y la memoria, el tono emocional y afectivo, la regulación autónoma y la motivación. La asociación de la corteza prefrontal y la paralímbica juega un importante papel integrando información acerca del mundo externo y de los estados internos que guían la conducta ejecutiva.

La CPF está ampliamente conectada a áreas paralímbicas y allocorticales. Se ha descrito un gradiente rostrocaudal general de la inervación límbica, donde las áreas frontomediales y ventral orbitales tienen la proporción más alta de *inputs* límbicos, seguidas por las regiones

dorsolaterales. De hecho parece que el hipocampo proyecta principalmente, sino es que de manera exclusiva, a la corteza orbitomedial, aunque se piensa que la corteza dorsolateral recibe de forma indirecta los *inputs* del hipocampo a través del tálamo y la COF (Fuster, 2008).

Respecto a la COF y las conexiones límbicas son especialmente destacadas aquellas que hay con el hipocampo y la corteza parahipocampal. El sector medial de la COF está selectivamente conectado mediante proyecciones ipsilaterales directas desde el hipocampo, la corteza parahipocampal posterior, el cíngulo posterior y áreas retrospleniales. Hay varios canales paralelos que unen la COF con la formación parahipocampal: 1) las conexiones con la corteza entorrinal (rostral, intermedia y lateral a las subdivisiones entorrinales); 2) las conexiones con la corteza perirrinal y áreas parahipocampales posteriores, todas recíprocas y 3) conexiones directas desde el hipocampo; esta proyección hipocampal-COF es ipsilateral y surge principalmente de los campos CA1 y CA1'. La COF manda *outputs* de regreso a la amígdala, el lóbulo temporal inferior, la corteza entorrinal, el hipocampo y la corteza del cíngulo (Cavada, Compañy, Tejedor, Cruz-Rizzolo & Reinos, 2000).

Los *inputs* límbicos de la corteza del cíngulo anterior (CCA) surgen principalmente de la amígdala y de la corteza entorrinal, además de una pequeña proyección del subíulum.

Las regiones de la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL) están indirectamente ligadas a regiones límbicas del giro parahipocampal a través de conexiones con la CCA, con el cíngulo posterior (área 23) y con la corteza retrosplenial (área 30). También se han descrito múltiples canales de comunicación que unen la CPDL y el hipocampo vía el giro parahipocampal, regiones entorrinales, subiculares, presubiculares y cortezas de transición adyacentes. La CPDL proyecta directamente a la corteza entorrinal a través del fascículo fronto-occipital sin relevos. Similares proyecciones directas a la corteza entorrinal también han sido descritas desde la COF y el giro temporal superior.

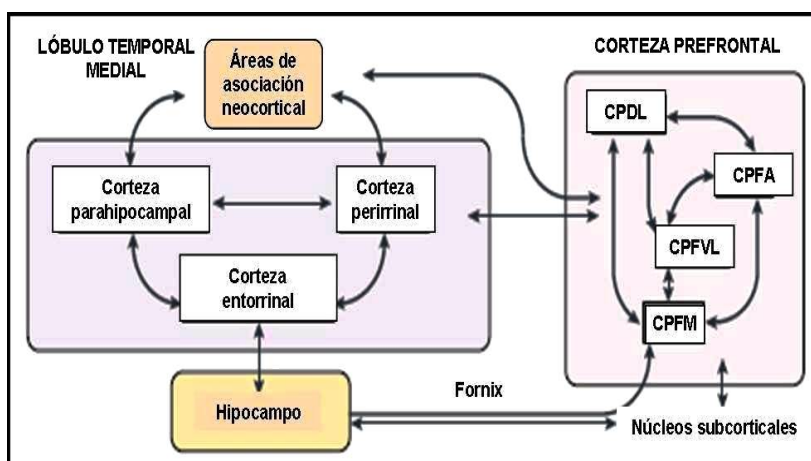


Figura 9. Esquema de las conexiones entre la corteza prefrontal y estructuras del lóbulo temporal medial. (Tomada de Simons & Spiers, 2003). Las regiones de la corteza prefrontal se muestran del lado derecho: CPFA, anterior; CPDL, dorsolateral; CPFMI, medial; CPFVL, ventrolateral.

Las numerosas conexiones anatómicas entre las regiones temporales mesiales y las frontales, y la frecuente propagación de las crisis temporales sugieren que una zona epileptogénica temporal puede afectar también regiones del lóbulo frontal. Como prueba de la propagación de la actividad epiléptica del lóbulo temporal hacia la corteza frontal, se ha encontrado en registros electrocorticográficos transoperatorios que 25% de los pacientes a los que se va a hacer una lobectomía temporal presentan espigas epilépticas en el tercer giro frontal (Abou-Kahil, 1986 en Sanz, 2004) y que una descarga epiléptica generada en el lóbulo temporal tiende a propagarse al lóbulo frontal ipsilateral y, posteriormente, a los lóbulos frontal y temporal contralaterales (Jeffrey, 1989 en Sanz, 2004). Por ejemplo, Lieb, Dasheiff y Engel (1991) al examinar la secuencia de propagación ictal a través del EEG mediante la colocación de electrodos profundos, en pacientes con crisis parciales complejas de origen temporal mesial encontraron que, aunque los patrones de propagación variaron entre los pacientes, ciertas características fueron destacables:

- a) Frecuentemente la crisis se propagó inicialmente al lóbulo frontal ipsilateral (22 de 24 pacientes);
- b) La forma más común de propagación (15 de 24 pacientes) fue iniciando en el lóbulo temporal, continuando hacia el lóbulo frontal ipsilateral, luego al lóbulo frontal contralateral para terminar en el lóbulo temporal contralateral;
- c) Ocasionalmente, las descargas de las crisis alcanzaron los lóbulos frontales pero fallaron al invadir el lóbulo temporal contralateral (2 de 24 pacientes) y
- d) La actividad de las crisis ocasionalmente invadió el lóbulo temporal contralateral antes de invadir los lóbulos frontales (2 de 24 pacientes).

Otras características notables en la investigación incluyeron la clara tendencia de las descargas de las crisis temporales mesiales para invadir la corteza orbitofrontal (COF) y la aparición de un período de clara asimetría en los lóbulos frontales durante la cual una gran amplitud y descargas rápidas estuvieron presentes en el lado ipsilateral a la iniciación del lóbulo temporal. Así, los autores concluyen que la región prefrontal, específicamente la COF, está fuertemente influida por la actividad ictal temporal mesial. Esta región parece estar frecuentemente involucrada en la propagación de las crisis iniciadas en el lóbulo temporal mesial y podría desempeñar un rol en la propagación interhemisférica de las crisis.

Diversas investigaciones mediante técnicas de neuroimagen, principalmente con Tomografía por Emisión de Positrones (PET), han reportado anormalidades funcionales principalmente en áreas prefrontales, en ausencia de anormalidades estructurales locales (Arnold et al., 1996; Jokeit, et al., 1999; Spencer, 2002; Takaya et al., 2006; Takaya et al.,

2009). Spencer (2002) señala que en la ELT se ha confirmado un hipometabolismo en la neocorteza temporal ipsilateral, el hipocampo contralateral, lóbulo frontal inferior, tálamo dorsomedial ipsilateral y la amígdala. Takaya et al. (2006) han encontrado que la ELT mesial (ELTM) está asociada a un hipometabolismo en la CPF que resulta de la propagación de la actividad epiléptica a través de las proyecciones del giro parahipocampal hacia la CPDL y hacia la COF y que por lo tanto, las crisis podrían resultar en una supresión reversible de funciones prefrontales.

Takaya et al. (2009) al evaluar los efectos de una amigdalohipocampectomía selectiva subtemporal en el metabolismo de glucosa cerebral y en la función de memoria en pacientes con ELTM fármaco-resistente, encontraron que el metabolismo postoperatorio se incrementó en áreas extratemporales ipsilaterales al lado afectado, tales como la CPDL y la corteza dorsomedial y ventromedial frontal y que los puntajes de memoria verbal, de recuerdo diferido y de atención/concentración fueron significativamente mejores que los puntajes preoperatorios independientemente del lado resecado. Este estudio sugiere que la eliminación selectiva de la región epileptogénica en la ELTM utilizando una aproximación subtemporal mejora el metabolismo de la glucosa cerebral en las áreas que reciben proyecciones del lóbulo temporal afectado. Arnold et al. (1996) mapearon el metabolismo de la glucosa cerebral regional en pacientes con ELTM. Al compararlos con controles sanos se encontró una depresión significativa en el metabolismo de glucosa ipsilateral al del foco epiléptico en la región mesiotemporal, incluyendo el hipocampo, el giro parahipocampal y el giro temporal medial. De manera adicional ocurrió una depresión de glucosa de manera bilateral en la COF e ipsilateralmente en la ínsula posterior y el tálamo. Los pacientes con ELTM izquierda tuvieron una depresión de la glucosa en el giro frontal inferior izquierdo (región de Broca) y el giro temporal superior en la unión parietotemporal mientras que tal depresión no estuvo presente en los pacientes con foco derecho. Además, se identificó una correlación entre la depresión media de la glucosa y los déficits neuropsicológicos, lo cual sugiere que las funciones del lenguaje alteradas en los pacientes con ELTM podrían resultar de cambios funcionales más allá del lóbulo temporal.

Además de la hipótesis de propagación del ruido neural, se ha generado otra posible explicación acerca de las probables causas de las alteraciones funcionales encontradas en la CPF de los pacientes con ELT. Sanz (2004) indica que las fallas en los LF pueden deberse a la generación de mecanismos homeostáticos anómalos tendientes a reducir la hiperexcitabilidad del sistema nervioso. Si bien estos mecanismos inhibitorios coadyuvarían al cese de las crisis, la prevención de las mismas podría impedir un funcionamiento interictal

adecuado. Por ejemplo, la amnesia que sigue a las crisis temporales se relaciona con la inactivación funcional bilateral del hipocampo (Gloor, 1997; en Sanz, 2004). La autora señala que aunque no se cuenta con evidencia suficiente, es factible que estos mecanismos inhibitorios puedan propagarse también desde las áreas temporales hacia la CPF, y por tanto, provocar la depresión metabólica que se observa en dicha área. En este sentido Nelissen et al. (2006) mediante SPECT y PET, encontraron hipometabolismo interictal en la CPF de adultos con ELT. Los autores sugieren que esto podría indicar un proceso dinámico de inhibición de los lóbulos frontales, el cual podría representar una forma de protección en contra de la propagación de las descargas epileptiformes, pero que al mismo tiempo podría ser responsable de los déficits funcionales presentes en los pacientes.

6. FUNCIONAMIENTO NEUROPSICOLÓGICO PREFRONTAL EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

En la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) se han evaluado algunos componentes del funcionamiento neuropsicológico prefrontal, encontrándose generalmente alterados. La mayoría de las investigaciones orientadas exclusivamente a determinar la disfunción ejecutiva han utilizado el Wisconsin Card Sorting Test (WCST) o prueba de clasificación de cartas, el Trail Making Test (TMT) y tareas de fluidez verbal (FV) hallando de manera consistente dificultades en el desempeño de los pacientes en dichas pruebas (Corcoran & Upton, 1993; Drake, Allegri & Thomson, 2000; Drane et al., 2006; Giovagnoli, 2001; Hermann & Seidenberg, 1995; Hermann, Wyler & Richey, 1988; Horner, Flashman, Freides, Epstein & Bakay, 1996; Jokeit, et al., 1997; Keiski, Fuerst, Shah, Shah, & Watson, 2006; Kim, Lee, Yoo, Kang & Lee, 2007; Martin et al., 2000; Martin, Loring, Meador, Gregory & Lee, 1990; Takaya et al., 2006; Tröster, et al., 1995).

Basándose en los resultados obtenidos en el WCST, han sido elaboradas dos hipótesis que intentan explicar las alteraciones ejecutivas en el padecimiento. La *hipótesis del ruido neural* plantea la posibilidad de que la disfunción ejecutiva frontal en la ELT se deba a la propagación del ruido neural del foco epiléptico a través de vías que conectan la región temporal con áreas prefrontales, en particular con la CPDL (Hermann, Wyler & Richey, 1988). La hipótesis de la *disfunción hipocampal* sugiere que tal alteración se debe al hecho de que el hipocampo está directamente involucrado en la mediación de algunas funciones del sistema ejecutivo y, por lo tanto, los déficits son atribuibles directamente a la patología hipocampal (Gray, 1982 en Corcoran & Upton, 1993). Así, Corcoran y Upton (1993) discuten los resultados de su estudio apoyando esta hipótesis. Los autores examinaron el desempeño de tres grupos de pacientes con epilepsia en tres medidas utilizadas para evaluar la integridad de los lóbulos frontales: WCST modificado, FV y Test Stroop. Los grupos estuvieron constituidos por pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial causada por la esclerosis hipocampal (ELTM+EH), pacientes con epilepsia del lóbulo temporal lateral (ELTL) y pacientes con epilepsia del lóbulo frontal (ELF), todos con inicio unilateral de las crisis. Los resultados mostraron que el desempeño en el WCST estuvo más comprometido en el grupo ELTM+EH, ya que tardaron más tiempo en completar la tarea, completaron menos categorías y tuvieron más errores perseverativos que los pacientes de los otros grupos; de manera particular se encontró que los pacientes con EH derecha cometieron más errores de categoría y tardaron más tiempo en completar la tarea. La fluencia verbal y el desempeño en el Stroop

estuvieron menos afectados. Los autores concluyen que los pacientes con daño hipocampal tienen un desempeño pobre en el WCST debido a los altos requerimientos de memoria de trabajo del test. Drake, Allegri y Thomson (2000) apoyan también la hipótesis de la disfunción hipocampal, argumentando que el hipocampo al estar dañado no puede jugar su rol como comparador de acciones donde la información previa (guardada en la memoria) es utilizada para guiar las conductas futuras. La información sensorial actual sería comparada con la almacenada previamente respecto de las características del estímulo esperado y de las respuestas apropiadas. Así en sujetos con ELT con esclerosis mesial, el hipocampo no puede desempeñar su función normal y aparecen fallas en la regulación del lóbulo frontal determinando una irregularidad de este último, quien sin su comparador de acciones falla en su actividad normal. Dichos autores, examinaron la ejecución en el WCST de pacientes con ELT, comparándolos con un grupo de pacientes con epilepsia generalizada (EG) tomado como grupo control, encontrando peor desempeño en el grupo de ELT, mostrando un comportamiento sugestivo de disfunción ejecutiva en un 75% de estos pacientes, contrastando con el 17% del grupo control. El déficit en el desempeño se manifestó en el número de categorías resueltas, los errores perseverativos y las respuestas perseverativas. Kim, Lee, Yoo, Kang y Lee (2007) conjuntan ambas hipótesis en las conclusiones de su estudio en el cual compararon la función ejecutiva de pacientes con ELTM con aquellos con ELT neocortical y además, las habilidades ejecutivas preoperatorias y postoperatorias de los primeros. Encontraron que 56% de los pacientes con ELTM tenían alterada la capacidad para clasificar en el WCST, de los cuales 30% mostraban un deterioro severo; sin embargo no hubo diferencias en la habilidad de clasificación entre los grupos mesial y neocortical. Los autores señalan que sus resultados indican que la alteración en el desempeño en la clasificación de cartas en los pacientes con ELTM puede ser causada por los efectos combinados de la disfunción hipocampal y las descargas propagadas a áreas extratemporales. Explican que tanto la corteza prefrontal como el hipocampo son necesarios, de manera individual e interactiva, para realizar el WCST exitosamente. Señalan que al existir múltiples canales de comunicación entre la corteza prefrontal dorsolateral y la formación hipocampal las proyecciones frontales llevan información específica al hipocampo, mientras que las proyecciones recíprocas pueden permitir la recuperación por la corteza prefrontal de memorias almacenadas en el hipocampo. Tomando en cuenta estudios mediante PET, se ha sugerido que la ejecución en el WCST involucra el controlador de trabajo de memoria central, el cual depende de áreas prefrontales, mientras que el procesamiento y almacenamiento a corto plazo de los estímulos del test ocurren en las cortezas temporal, parietal y occipital.

Además, la actividad hipocampal decrementada durante la activación prefrontal, sugiere una relación entre las áreas prefrontales e hipocampales durante la ejecución en el WCST. Los autores concluyen que la disfunción en diversas partes de las redes frontales y temporales mesiales puede causar diferentes déficits cognitivos, los cuales serían responsables de la alteración en la categorización.

Otro aspecto relacionado con el funcionamiento prefrontal, principalmente con áreas anteriores, es la capacidad de abstracción que puede ser evaluada mediante el uso de refranes o proverbios. La interpretación exitosa de proverbios requiere tanto de habilidades de lenguaje, en las que se debe entender el significado de las palabras y ser capaz de expresar una respuesta, así como funciones ejecutivas de alto nivel, en las cuales se deben integrar los significados de las palabras en un principio coherente y abstracto (Delis, Kaplan, & Kramer, 2001). Se ha demostrado que la interpretación de proverbios correlaciona con otras funciones ejecutivas, incluyendo planeación, solución de problemas, fluencia y cambio de set atencional en pacientes con disfunción frontal (Brune & Bodenstein, 2005; Sponheim, Surerus-Johnson, Leskela & Dieperink, 2003) sugiriendo que la alteración en la interpretación de proverbios puede reflejar un déficit más generalizado en el funcionamiento ejecutivo. McDonald, Delis, Kramer, Tecoma e Iragui (2008) señalan que las alteraciones en el funcionamiento abstracto son comúnmente reportadas en pacientes con epilepsia del lóbulo frontal (ELF) y ocasionalmente en pacientes con ELT, los cuales muestran signos más sutiles de disfunción frontal. Dichos autores exploraron el lenguaje metafórico mediante la interpretación de proverbios en pacientes con ELF, ELT y controles sanos encontrando que los pacientes con ELF, pero no los de ELT, mostraron alteración comparados con los controles en la interpretación global de los proverbios. Sin embargo, un análisis por subgrupo reveló que solo los pacientes con ELF izquierda mostraron alteraciones en la exactitud de la interpretación en relación con los otros grupos, mientras que tanto los pacientes con ELF como de ELT izquierdos mostraron alteración en la abstracción. En los pacientes con ELT, la presencia de foco izquierdo y una edad de inicio temprano condujeron a una alteración en la capacidad de abstracción. Los autores mencionan que aunque la razón de esta relación aún no es clara, se ha propuesto que los pacientes con un inicio temprano del padecimiento muestran alteraciones cognitivas generalizadas y amplias reducciones en el volumen de sustancia blanca temporal y extratemporal comparados con aquellos con un inicio tardío (Hermann & Seidenberg, 2002).

La cognición social, relacionada con áreas anteriores de la corteza prefrontal, ha sido otro componente estudiado en los pacientes con ELT. La ELT podría interferir con ciertos aspectos de la cognición social que son dependientes de la integridad funcional de las redes

temporolímbicas y frontales. Un aspecto importante de la cognición social es la habilidad para atribuir estados mentales a los otros para entender su comportamiento, deseos e interacciones. Así, Schacher et al. (2006) investigaron la habilidad para detectar “*social faux pas*” o errores sociales en pacientes con ELTM comparados con pacientes con epilepsia extramesiotemporal y con controles sanos. Un *faux pas* ocurre cuando una persona expresa algo que no debía haber dicho, sin conocer o darse cuenta que no debería haberlo hecho. Los autores encontraron que el desempeño en el test “*social faux pas*” de los pacientes con ELTM, tanto antes como después de la intervención quirúrgica, fue significativamente peor que el de los pacientes con otro tipo de epilepsia y que los controles. Concluyen que los pacientes con ELTM están alterados de manera específica en el reconocimiento de errores sociales. La explicación más destacada es que las estructuras temporomesiales, particularmente la amígdala, son componentes claves en la cognición social y emocional. Alternativamente, los déficits en la detección de errores sociales, podrían ser secundarios a los efectos del proceso epileptogénico primario dentro del ELTM, el cuál también puede afectar estructuras temporales laterales, límbicas y prefrontales y así comprometer la compleja red neuronal de la cognición social (Schacher et al., 2006).

En resumen, las investigaciones antes citadas han encontrado de manera consistente alteraciones en ciertos procesos neuropsicológicos relacionados con el funcionamiento de la corteza prefrontal, mediante la evaluación de algunas funciones ejecutivas (principalmente con el WCST) como abstracción, generación de hipótesis, flexibilidad mental y fluidez verbal, la mayoría de ellas dependientes de áreas dorsolaterales de la corteza prefrontal; además de otros procesos de mayor orden jerárquico como la cognición social que depende en mayor medida de áreas polares.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las investigaciones neuropsicológicas en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) han examinado diversas funciones cognitivas centrándose principalmente en la naturaleza y extensión de la alteración de la memoria, dada su relación con el estado patológico del hipocampo y estructuras mesiales temporales asociadas. Sin embargo, a pesar de que se ha reportado que la propagación de las crisis temporales puede afectar regiones del lóbulo frontal, han sido pocos los estudios que se han enfocado exclusiva y directamente a analizar el funcionamiento ejecutivo o prefrontal de estos pacientes y han utilizando como máximo seis pruebas neuropsicológicas diferentes (Corcoran & Upton, 1993; Exner et al., 2002; Jokeit, et al., 1997; Keiski, Fuerst, Shah, Shah, & Watson, 2006; Wang, et al., 2007); mientras que un número más amplio de investigaciones han utilizando fundamentalmente el WCST (Drake, Allegri & Thomson, 2000; Giovagnoli, 2001; Hermann & Seidenberg, 1995; Hermann, Wyler & Richey, 1988; Horner, Flashman, Freides, Epstein & Bakay, 1996; Kim, Lee, Yoo, Kang, & Lee, 2007, Martin et al., 2000; Takaya et al., 2006) y tareas de fluidez verbal (Drane et al., 2006; Martin, Loring, Meador & Lee, 1990; Tröster et al., 1995). Así, los autores han concluido que los pacientes padecen un problema ejecutivo debido a los bajos rendimientos obtenidos en dichas pruebas. Sin embargo el problema radica en asumir que procesos tan complejos como las funciones ejecutivas pueden ser evaluados y generalizar sus resultados aplicando pocas pruebas. Si bien es cierto que las funciones evaluadas a través de estas pruebas, aunque forman parte de las funciones dependientes de la corteza prefrontal, representan un número limitado de las mismas y por lo tanto se ha realizado una exploración parcial del amplio número de funciones que dependen de dicha corteza. Además dichas investigaciones no indican cuál es el proceso específico que se encuentra alterado. Por ejemplo, múltiples procesos contribuyen para la adecuada realización del WCST, incluyendo la generación e identificación de conceptos, prueba de hipótesis, mantenimiento de la atención y flexibilidad mental (Stuss & Levine, 2002). Por lo tanto, resulta necesario indicar cuál de los procesos ocasiona que los pacientes no puedan realizar dicha prueba.

Por otro lado, la evaluación neuropsicológica (ENP) desempeña un importante papel en el tratamiento quirúrgico de la ELT al proporcionar información útil con respecto a la localización y lateralización del deterioro cognitivo asociado a la enfermedad. La localización del foco a partir de la ENP parte del hecho de que el déficit específico al material verbal o visual se asocia al área dañada por el foco epileptógeno. Esta evidencia procede de estudios en los que se ha comparado la memoria de pacientes con foco izquierdo vs foco derecho

(Orozco, Verdejo, Sánchez, Altuzarra & Pérez, 2002). En este tipo de estudios se han encontrado déficits específicos al material verbal ya que en determinadas tareas los pacientes con foco izquierdo presentan una ejecución significativamente inferior a la de los del foco derecho (Alessio et al., 2006; Giovagnoli, 1999; Giovagnoli & Avanzini, 1999; Hermann, Seidenberg, Schoenfeld & Davies, 1997). Sin embargo, los hallazgos respecto a las diferencias en la ejecución en tareas de memoria visual entre pacientes con foco derecho y con foco izquierdo han sido menos consistentes ya que algunos estudios han reportado un desempeño más bajo en pacientes con foco derecho en tareas de memoria visual (Hermann & Seidenberg, 2002; Wagner, Sziklas, Garvera & Jones, 2009) mientras que otros no han encontrado tales diferencias (Barr et al., 1997; Bell & Davies, 1998; Giovagnoli & Avanzini, 1999; Helmstaedter, Pohl & Elger, 1995). Esto podría deberse a diversos factores, como a que las pruebas denominadas de memoria visual no sean lo suficientemente sensibles como para detectar la disfunción hipocampal o bien que las características de los *ítems* sean susceptibles al uso de estrategias verbales que permitan compensar los déficits o que el procesamiento de la información visual en el hipocampo derecho no sea análogo al procesamiento de la información verbal (Orozco et al., 2002).

De esta forma determinar la lateralización del deterioro cognitivo en pacientes con foco derecho a partir de las dificultades mnésicas ha resultado más complicado y menos preciso. Por este motivo resulta necesario ampliar el conocimiento acerca del patrón de deterioro en los pacientes con base en la lateralización del foco epileptógeno, analizando funciones diferentes a las mnésicas y dependientes de áreas extratemporales con la intención de poder discriminar mejor a los pacientes en función de la lateralización del déficit. En este sentido ninguna investigación ha tenido como objetivo principal la descripción de los procesos neuropsicológicos prefrontales considerando el foco epileptógeno de los pacientes y tampoco se ha establecido qué regiones de la corteza prefrontal se encuentran funcionalmente afectadas en la enfermedad. Por todo lo anterior las preguntas de investigación formuladas son:

- 1) ¿Qué procesos neuropsicológicos prefrontales se encuentran alterados en una muestra de pacientes con ELT? y ¿Qué regiones de la corteza prefrontal se encuentran funcionalmente comprometidas?
- 2) ¿Existen diferencias en el patrón de alteración entre los pacientes con ELT foco izquierdo y los pacientes con foco derecho?

JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La epilepsia constituye un problema de salud pública con importantes repercusiones económicas y sociales, ya que se calcula que en México existen cerca de 10 a 20 millones de personas con epilepsia y que de 11.4 a 20.3 por cada 1000 está en riesgo de padecerla (SSA, 2004). Además de la prevalencia, las altas tasas de incidencia, morbilidad y mortalidad son indicadores importantes que expresan la magnitud de la enfermedad como problema de salud pública.

La epilepsia del lóbulo temporal es la epilepsia de tipo focal más frecuente y se considera un problema médico y social ya que alrededor del 50% de los pacientes presentan fármaco-resistencia. Los efectos combinados de la lesión subyacente, las presencia de crisis no controladas y en consecuencia el uso continuo del tratamiento farmacológico antiepiléptico, comprometen diversos aspectos de la calidad de vida de los pacientes, entre ellos el funcionamiento cognitivo.

La Neuropsicología Clínica ha jugado un importante papel en la evaluación, diagnóstico y pronóstico de las funciones cognitivas de los pacientes con epilepsia, así como en la generación e implementación de programas de rehabilitación de las funciones alteradas.

Para poder brindar un diagnóstico certero y en consecuencia proponer programas de rehabilitación cada vez más eficientes, es necesario contar con información más detallada y profunda acerca de las alteraciones cognitivas presentes en los pacientes. La investigación del funcionamiento neuropsicológico prefrontal en la ELT cobra un interés especial debido a la escasa información detallada y específica acerca de las posibles alteraciones cognitivas extratemporales presentes en estos pacientes. En la presente investigación, se intenta contribuir a la construcción del conocimiento acerca de las consecuencias de la epilepsia de origen temporal en las funciones prefrontales de los pacientes, con la intención de aportar información más precisa en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia, y de facilitar la propuesta y generación, a mediano o largo plazo, de programas de rehabilitación más adecuados a las necesidades de los pacientes.

OBJETIVOS

General

Describir el funcionamiento neuropsicológico prefrontal y las alteraciones específicas de pacientes con ELT con base en la lateralización del foco epileptógeno.

Específicos

- Comparar y determinar si existen diferencias en el desempeño neuropsicológico prefrontal entre pacientes con ELT y sujetos control sanos.
- Determinar si hay presencia de disfunción neuropsicológica prefrontal identificando los procesos específicos alterados en pacientes con ELT.
- Comparar y determinar si existen diferencias en el patrón de disfunción neuropsicológica prefrontal con base en la lateralización del foco epileptógeno (izquierdo vs derecho).
- Determinar qué regiones de la corteza prefrontal están funcionalmente comprometidas en los pacientes con ELT, a partir del análisis de los procesos específicos alterados.

Se evaluaron 12 procesos que dependen de las distintas áreas funcionales de la corteza prefrontal:

- 1) Control inhibitorio y control de impulsos
- 2) Toma de decisiones - procesamiento riesgo/beneficio
- 3) Atención sostenida o control atencional
- 4) Memoria de trabajo verbal
- 5) Memoria de trabajo visoespacial aut DIRIGIDA
- 6) Memoria de trabajo visoespacial secuencial
- 7) Planeación visoespacial y secuencial
- 8) Secuenciación inversa
- 9) Flexibilidad mental
- 10) Productividad
- 11) Formación de conceptos y abstracción
- 12) Metamemoria

MÉTODO

1. Tipo y diseño de investigación: Estudio no experimental de tipo transversal - descriptivo (Hernández, Fernández & Baptista, 2006).

2. Definición de variables

- Variable independiente: Epilepsia del lóbulo temporal
- Variable dependiente: Funcionamiento neuropsicológico prefrontal.

El funcionamiento neuropsicológico prefrontal se determinó a través del desempeño de los sujetos en 12 procesos que dependen de la corteza prefrontal, obtenido mediante las puntuaciones en las pruebas de la batería utilizada. Los procesos evaluados fueron: 1) control inhibitorio y control de impulso, 2) toma de decisiones - procesamiento riesgo/beneficio, 3) atención sostenida o control atencional, 4) memoria de trabajo verbal, 5) memoria de trabajo visoespacial autodirigida, 6) memoria de trabajo visoespacial secuencial, 7) planeación visoespacial y secuencial, 8) secuenciación inversa, 9) flexibilidad mental, 10) productividad, 11) formación de conceptos y abstracción y 12) metamemoria.

- Variables de control: aspectos sociodemográficos y clínicos como edad, sexo, escolaridad, edad de inicio y duración del padecimiento, tratamiento farmacológico, tipo y frecuencia de las crisis y grado de depresión.

3. Participantes

La muestra total quedó formada por 32 participantes distribuidos en tres grupos: 10 pacientes con ELT foco izquierdo (GFI), 10 pacientes con ELT foco derecho (GFD) y 12 sujetos control sanos (GC). La selección de los participantes se realizó mediante un muestreo no probabilístico por conveniencia.

Grupo experimental: Se evaluaron 24 pacientes con epilepsia del lóbulo temporal unilateral atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNyN), de los cuales 4 fueron excluidos por presentar grados severos de depresión. Por lo tanto el grupo experimental quedó formado por 20 pacientes (10 foco izquierdo y 10 foco derecho).

Los pacientes fueron considerados aptos para el estudio si cumplían con los siguientes:

a) Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de ELT unilateral tratados en la clínica de epilepsia del INNyN.
- Pacientes en rango de edad de 18 a 50 años.
- Pacientes con más de 6 años de escolaridad.
- Contar con registro hospitalario y expediente clínico del INNyN.

- Contar con estudios de Imagen por Resonancia Magnética, Electroencefalograma y video Electroencefalograma menores a 10 años.

- Proporcionen firma de consentimiento informado por escrito.

b) Criterios de exclusión

- Pacientes con epilepsia de origen extratemporal y/o foco bilateral.
- Pacientes que hayan tenido tratamiento quirúrgico.
- Pacientes con puntaje por debajo del rango normal en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (puntuación menor a 25).
- Pacientes con puntaje en rangos severos de depresión en el Inventario de Depresión de Beck (BDI) (puntuación mayor a 29). Dado que la depresión es el trastorno psiquiátrico comórbido más frecuente asociado a la epilepsia, con una prevalencia calculada entre 20 a 55% en pacientes con crisis recurrentes (Kanner, 2003), se decidió excluir del estudio sólo a los pacientes con síntomas de depresión en rangos de severidad.
- Comorbilidad con otra enfermedad neurológica o psiquiátrica.
- Que no deseen participar en el estudio.

Grupo control: Se seleccionaron 12 sujetos sanos para fungir como grupo control con similares características en cuanto a edad y escolaridad a las de los pacientes. Los criterios de selección fueron: sujetos en rango de edad de 18 a 50 años, con más de 6 años de escolaridad, sin antecedentes de enfermedades psiquiátricas o neurológicas, ni de alcoholismo o fármacodependencia, con puntuación en rango de normalidad en el MMSE y en el BDI.

En la Tabla 1 se presentan las principales características clínicas y demográficas de los participantes.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con epilepsia y controles sanos

	Pacientes con ELT		
	GFI (n = 10)	GFD (n = 10)	GC (n = 12)
Edad (\bar{x}/DE)	34.7 (9.8)	29 (8.4)	33.1 (8.6)
Escolaridad – años (\bar{x}/DE)	10.9 (3.9)	10.4 (3.2)	13.1 (3.0)
Sexo (Mujeres / Hombres)	9 / 1	6 / 4	7 / 5
Estado cognitivo general - MMSE (\bar{x}/DE)	28.1 (2.5)	27.7 (1.6)	28.8 (1.1)
Depresión - BDI (\bar{x}/DE)	15.2 (8.8)*	17.6 (9.7)*	4.9 (5.2)*
Edad inicio del padecimiento (\bar{x}/DE)	9.4 (8.2)	13.2 (12.3)	
Duración - años (\bar{x}/DE)	25 (13.2)	15.8 (12.2)	
Frecuencia mensual de las crisis (\bar{x}/DE)	8.1 (12)	5.9 (5)	
Etiología (Sintomática / Criptogénica)	4 / 6	7 / 3	
Esclerosis hipocampal (Presencia / Ausencia)	6 / 4	7 / 3	

Nota: Se muestran las principales características expresadas mediante la media (\bar{x}) y la desviación estándar (DE). GFI = grupo de pacientes con foco izquierdo; GFD = grupo de pacientes con foco derecho; GC = grupo control; BDI = *Beck Depression Inventory*; MMSE = *Mini Mental State Examination*.

* U de Mann Whitney, $p \leq 0.05$, dos colas.

4. Contexto y escenarios

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” en la Ciudad de México; en donde se trabajó en diferentes departamentos conforme a cada fase del estudio:

- Consulta Externa de la Clínica de Epilepsia: identificación y primer contacto con el paciente. Se realizó la selección y reclutamiento de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión.
- Unidad de Cognición y Conducta: realización de la evaluación neuropsicológica.
- Archivo clínico: consulta de expedientes clínicos para la obtención de datos demográficos y de los diversos estudios de los pacientes.

5. Instrumentos

5.1. *Mini-Mental State Examination* (Folstein, Folstein & McHugh, 1975).

Se utilizó con el objetivo de evaluar el estado mental general y detectar la presencia de alteraciones cognitivas. Es una prueba de tamizaje, de rápida aplicación y con un alto índice de especificidad (86.36%) y sensibilidad (86.36%) en sujetos con más de 5 años de escolaridad (Ostrosky, López & Ardila, 1999). Está constituida por reactivos sencillos y cortos que permiten una valoración rápida de varias funciones como: orientación, memoria (registro y evocación), atención y cálculo, lenguaje (denominación, comprensión, lectura y escritura) y praxia constructiva gráfica. La escala incluye 11 reactivos, que suman un total de 30 puntos. Se utilizó el punto de corte de 23/24 puntos propuesto por Folstein, Folstein y McHugh (1975) para determinar la presencia de alteraciones cognitivas.

5.2. *Inventario de Depresión de Beck* (Beck, Ward, Hiendelson, Mock & Erbauch, 1961).

Se utilizó con el propósito de controlar la depresión como variable que afecta el desempeño cognitivo y para excluir a los pacientes que presentaban grados de depresión severa.

Es un instrumento de autoinforme que permite cuantificar los síntomas depresivos en poblaciones tanto normales como clínicas. Está constituido por 21 preguntas acerca de cómo se ha sentido el sujeto en la última semana. Cada pregunta tiene un rango de por lo menos 4 posibles opciones de respuesta, que varían en intensidad y a las cuales se asigna un valor de 0 a 3 puntos. El puntaje total permite determinar el grado de severidad de la depresión. Los puntos de corte estándar se presentan en el siguiente cuadro:

Puntaje	Clasificación
0-9	Normal (Ausencia de depresión)
10-18	Depresión leve
19-29	Depresión moderada
30-63	Depresión severa

5.3. Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas (Flores, Ostrosky & Lozano, 2008).

Permite realizar una evaluación extensa y precisa del compromiso en el funcionamiento de los LF. Es un instrumento que agrupa un número importante de pruebas neuropsicológicas de alta confiabilidad y validez para la evaluación de procesos cognitivos que dependen principalmente de la CPF. Flores, Ostrosky y Lozano (2008) señalan que las pruebas que conforman la batería se seleccionaron con base en su validez neuropsicológica debido a que son pruebas ampliamente utilizadas por la comunidad internacional, con suficiente soporte en la literatura científica, con especificidad de área, determinada tanto por estudios con sujetos con daño cerebral, así como por estudios de neuroimagen funcional que apoyan esta especificidad de área.

La batería está integrada por quince pruebas seleccionadas y divididas principalmente con base en un criterio anatómico-funcional (Tabla 2).

a) Pruebas que evalúan funciones que dependen principalmente de la corteza orbitofrontal (COF) y prefrontal medial (CPFM): Laberintos, Stroop y Juego de riesgo.

Laberintos: evalúa la capacidad del sujeto para respetar límites (control de impulsividad e inhibición). Se conforma por cinco laberintos que incrementan progresivamente su nivel de dificultad. Las medidas que se analizan son el número de veces que el sujeto toca y/o atraviesa las paredes de cada laberinto.

Stroop: evalúa la capacidad del sujeto para inhibir una respuesta automática y para seleccionar una respuesta con base en un criterio arbitrario. La versión utilizada consiste en dos partes, A y B, que se aplican en diferentes momentos (Figura 10). El Stroop A consiste en una lámina integrada por catorce columnas, cada una, con seis palabras de nombres de colores. Se plantean dos condiciones: una neutral y una conflictiva. En la condición neutral el sujeto sólo tiene que leer la palabra impresa, en esta condición la palabra corresponde al color en que está impresa (provocando un efecto de relación palabra-color, por ejemplo, rojo). En la condición conflictiva tiene que denominar el color en que está impresa una palabra subrayada, en esta condición la palabra expresa un color distinto al que está impresa, creando una situación conflictiva (por ejemplo, negro).

STROOP A				STROOP B			
ROJO	Rojo	CAFÉ	Café	ROJO	Rojo	CAFÉ	Rosa
CAFÉ	Café	VERDE	Verde (ES)	CAFÉ	Café	VERDE	Azul
VERDE	Rojo	ROSA	Café (ENS)	VERDE	Verde	ROSA	Café
AZÚL	Azul	NEGRO	Verde	AZÚL	Azul	NEGRO	Verde
NEGRO	Negro	ROJO	Rosa (ENS)	NEGRO	Negro	ROJO	Negro
ROSA	Rosa	AZUL	Rosa	ROSA	Rojo (ENS)	AZUL	Azul (ES)

Figura 10. Ejemplos de las láminas de la prueba Stroop A y Stroop B y del registro de los errores.

Las palabras de las columnas en negro representan la ejecución de un sujeto hipotético.

Las letras entre paréntesis indican el tipo de error cometido. **ES:** error Stroop; **ENS:** error no Stroop.

El Stroop B consiste en una lámina similar a la descrita previamente. Aquí el procedimiento consiste en indicar al sujeto que lea cada palabra columna por columna y cuando se le señale una columna con el dedo y se diga “color”, debe mencionar en toda esa columna el color en que están escritas las palabras y así se irá alternando cada columna hasta terminar la prueba (Figura 10). En ambas partes, A y B, se analizan el número de aciertos, el número de errores Stroop (denominación incorrecta del color de la palabra en situación conflictiva), el número de errores no Stroop (lectura incorrecta de palabra sin conflicto) y el tiempo de ejecución.

Juego de Riesgo: evalúa la capacidad para operar en una condición incierta y aprender relaciones riesgo-beneficio, de forma que se realicen selecciones (con base en riesgos calculados) que sean lo más ventajosas posibles para el sujeto. Consiste en presentar cinco grupos de cartas con valor desde uno hasta cinco puntos; a cada grupo de cartas le corresponde otro grupo que puede o no, contener castigos (restar puntos). El objetivo de la tarea es que el sujeto logre acumular la mayor cantidad de puntos posibles mediante la selección de 50 cartas (el sujeto no sabe el número de cartas que va a elegir) otorgándole pocas instrucciones para crear un escenario incierto. Los grupos de cartas con los que se obtienen mayores ganancias inmediatas (las del 4 y 5) son a su vez los que más pérdidas representan a largo plazo. Los sujetos tienen que establecer las relaciones riesgo-beneficio no explícitas de la prueba, de forma que progresivamente dejen de seleccionar cartas con ganancias altas pero con mayores riesgos de pérdidas y seleccionen cartas con ganancias moderadas o bajas en el corto plazo, pero que a largo plazo representan ganancias.



Figura 11. Juego de Riesgo. Las cartas de 4 y 5 puntos representan ganancias inmediatas, pero con mayores pérdidas a largo plazo debido a que tienen castigos más altos y más frecuentes.

b) Pruebas que evalúan funciones que dependen principalmente de la corteza prefrontal dorsolateral (CPDL). Estas pruebas se dividen a su vez en dos grupos: pruebas que evalúan memoria de trabajo (ordenamiento alfabético, señalamiento autodirigido y memoria de trabajo visoespacial) y pruebas que evalúan funciones ejecutivas (laberintos, resta consecutiva, clasificación de cartas, clasificación semántica, fluidez de verbos y torre de Hanoi).

Tabla 2. Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas (Modificada de Flores, Ostrosky & Lozano, 2008).

ÁREA	PROCESO / FUNCIÓN	PRUEBA	MEDIDAS ANALIZADAS
FUNCIONES BÁSICAS COF Y CPFM	Control de impulsos Seguimiento de reglas	Laberintos	1. Atravesar y Tocar
	Control Inhibitorio	Stroop A Stroop B	2. Aciertos-A 3. Errores Stroop-A 4. Errores no Stroop-A 5. Tiempo-A 6. Aciertos-B 7. Errores Stroop-B 8. Tiempo-B
	Toma de decisiones Procesamiento riesgo-beneficio	Juego de Riesgo	9. Total puntos acumulados 10. Porcentaje de riesgo
	Estabilidad de criterio Atención sostenida	Clasificación de Cartas	11. Error de mantenimiento
MEMORIA DE TRABAJO CPFDL	Memoria de trabajo verbal	Dígitos Inversos Ordenamiento alfabético	12. Dígitos 13. Total ensayos 14. Errores de orden 15. Perseveraciones 16. Sustituciones o intrusiones
	Memoria de trabajo visoespacial autodirigida Uso de estrategias Automonitoreo	Señalamiento autodirigido	17. Aciertos 18. Errores 19. Perseveraciones 20. Omisiones 21. Tiempo
	Memoria de trabajo visoespacial secuencial	Memoria Visoespacial	22. Nivel máximo 23. Errores de orden 24. Perseveraciones
FUNCIONES EJECUTIVAS CPDL	Planeación Visoespacial	Laberintos	25. Error de Planeación 26. Tiempo
	Secuenciación inversa	Resta Consecutiva	27. Aciertos 28. Errores / Tipo Error 29. Tiempo
	Formación de conceptos Abstracción-razonamiento Flexibilidad mental	Clasificación de Cartas	30. Aciertos 31. Errores 32. Categorías completadas 33. Perseveraciones 34. Perseveraciones de criterio 35. Tiempo
	Formación de conceptos Productividad	Clasificación Semántica	36. Total categorías 37. Promedio animales
	Flexibilidad mental Productividad	Fluidez verbal	38. Fluidez verbos (FV) 39. FV-perseveraciones 40. Fluidez animales (FA) 41. FA-perseveraciones
	Planeación secuencial	Torre de Hanoi 1 (TH1) Torre de Hanoi 2 (TH2)	42. Total movimientos - TH1 43. Total errores / Tipo - TH1 44. Tiempo - TH1 45. Total movimientos - TH2 46. Total errores / Tipo - TH2 47. Tiempo - TH2
METAFUNCIONES CPFA	Actitud abstracta	Clasificación semántica	48. Categorías abstractas
	Formación de Conceptos Comprensión de sentido figurado	Refranes	49. Aciertos 50. Tiempo
	Juicio Metacognitivo Metamemoria	Curva de Metamemoria	51. Curva de aprendizaje 52. Total Errores 53. Errores Negativos 54. Errores Positivos

Nota: En la tabla se muestran los procesos cognitivos evaluados con sus respectivas pruebas y las medidas analizadas en cada prueba, agrupados por áreas anatómicas-funcionales. **Áreas:** COF, corteza orbitofrontal; CPFM, corteza prefrontal medial; CPDL, corteza prefrontal dorsolateral; CPFA, corteza prefrontal anterior.

Ordenamiento alfabético: evalúa la capacidad para mantener información en la memoria de trabajo y manipularla de forma mental. Consiste en presentar tres listas de palabras desordenadas alfabéticamente; la primera contiene 5 palabras que inician con vocales, la segunda tiene 6 palabras que inician con consonantes y la última, 7 palabras que inician con vocales y consonantes. El objetivo de la prueba es ordenar mentalmente las palabras y reproducirlas en orden alfabético. Se registran el número de ensayos por cada lista (permitiendo un máximo de 5), errores de orden, omisiones, sustituciones y perseveraciones.

Señalamiento Autodirigido: evalúa la capacidad para realizar una tarea de memoria de trabajo visoespacial, a la vez que se desarrolla una estrategia eficaz. Consiste en presentar al sujeto una lámina con 25 figuras de objetos y animales. Se le pide que señale todas las figuras sin omitir ni repetir ninguna de ellas; en un inicio no puede señalarlas de forma contigua, pero cuando haya avanzado podrá hacerlo cuando se le indique (después haber señalado 12 figuras). Se registran los aciertos, errores (señalar figuras contiguas), perseveraciones, omisiones y tiempo de ejecución. Adicionalmente, en esta investigación, se analizaron las estrategias utilizadas agrupándolas en:

- a) Ausencia de estrategia: cuando los sujetos desarrollaron la tarea sin establecer un patrón u orden de señalamiento determinado,
- b) Estrategia inestable: cuando los sujetos comenzaron a resolver la tarea de manera ordenada, aunque después cambiaron dicho orden por otro o lo perdieron realizando los señalamientos de manera desorganizada y
- c) Estrategia estable: cuando desarrollaron la tarea estableciendo un orden o patrón de señalamiento de manera organizada y constante.

Memoria de trabajo visoespacial: evalúa la capacidad para mantener la identidad de objetos situados en un orden y en un espacio específico. Consiste en presentar una lámina con 25 figuras, de las cuales se señalan un determinado número para que posteriormente el sujeto señale las mismas figuras en el mismo orden en que fueron presentadas. Si no puede realizar la tarea en el primer ensayo se pasa al segundo ensayo y con dos errores consecutivos se suspende la tarea. El número de figuras va incrementando por niveles: el nivel 1 consta de 4 figuras, el nivel 2 de 5, el nivel 3 de 6 y el nivel 4 de 7 figuras. Se registran el nivel máximo alcanzado, los errores de orden, las omisiones, las sustituciones y las perseveraciones.

Laberintos: evalúa la capacidad del sujeto para planear la ejecución motriz para llegar a una meta específica. Se conforma de cinco laberintos que incrementan progresivamente su nivel de dificultad, para que el sujeto tenga que realizar planeaciones con mayor anticipación

espacial para llegar a la meta final. Se registran los errores de planeación (camino sin salida) y el tiempo de ejecución.

Resta consecutiva (100-7): evalúa la capacidad para realizar operaciones de cálculo simple, pero en secuencia inversa tanto intra como entre decenas, lo cual requiere de mantener en la memoria de trabajo resultados parciales, a la vez que se realizan sustracciones continuas y de inhibir la tendencia de sumar. Consiste en solicitar al sujeto que a partir del número 100 vaya restando de 7 en 7 hasta llegar a cero. Los aciertos se otorgan por cada sustracción correcta, siendo 14 el máximo posible de aciertos. Se registran el tiempo de ejecución, el número de aciertos y el número de errores. Adicionalmente, en esta investigación, se analizaron los tipos de errores, agrupándolos de la siguiente forma:

- a) Error de cálculo: cuando el resultado de la sustracción fue inexacto de una a cinco unidades, por ejemplo, $93 - 7 = 84$;
- b) Error de perseveración en la denominación de las decenas: cuando el cálculo fue correcto pero al dar el resultado se denominó la decena de la que se había realizado la sustracción, por ejemplo, $93 - 7 = 96$;
- c) Error de salto en la denominación de las decenas: cuando el cálculo fue correcto pero al dar el resultado se denominó una decena debajo de la que correspondía al resultado correcto, por ejemplo, $93 - 7 = 76$.

Los dos tipos de errores anteriores se distinguen de los de cálculo debido a que se observó de manera consistente que cuando se presentaban, las sustracciones subsecuentes eran correctas o los errores subsecuentes tenían la misma particularidad, de nuevo el cálculo era correcto pero había fallas en la denominación de las decenas.

- d) Error asociado a fallas en el control atencional: en casos en los que se restó una unidad ($93 - 7 = 92$), se restó más de una decena ($86 - 7 = 65$) o en lugar de restar se realizó una suma ($55 - 7 = 62$).

Clasificación de cartas: evalúa la capacidad para generar criterios de clasificación (formación de conceptos, generación de hipótesis y abstracción) y la capacidad para cambiar de criterio de clasificación (flexibilidad mental) con base en cambios repentinos en las condiciones de la prueba. La prueba está basada en el WCST y consiste en un conjunto de 4 cartas-estímulo que tienen tres propiedades: formas geométricas, número de figuras y color. Se proporciona al sujeto un grupo de 64 cartas-respuesta con las mismas propiedades y se le solicita que las coloque debajo de una de las cuatro cartas-estímulo con las que considere que haga pareja, mediante un criterio que él mismo tiene que generar (color, forma o número). Después de 10 aciertos consecutivos el criterio de clasificación cambia.

Se registran el número de aciertos, errores, perseveraciones (cuando en el movimiento inmediato posterior a un error se repite el mismo criterio equivocado), perseveraciones de criterio (cuando se vuelve a usar el criterio equivocado que se había escogido en alguno de los cuatro intentos anteriores, sin considerar el que antecede inmediatamente), tiempo de ejecución y error de mantenimiento (este tipo de error representa, más bien, una medida orbitofrontal).

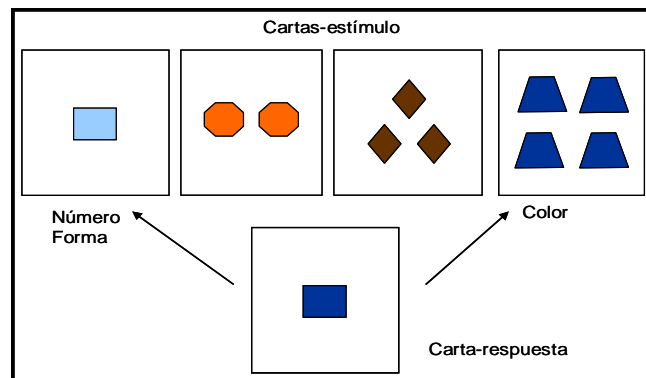


Figura 12. Se muestran las cartas-estímulo y un ejemplo de carta-respuesta, la cual coincide con dos cartas-estímulo dependiendo del criterio establecido.

Clasificación semántica: evalúa la capacidad para analizar y agrupar en el mayor número posible de categorías semánticas una serie de figuras de animales. El desarrollo de la prueba requiere de las capacidades de abstracción, iniciativa y flexibilidad mental. Se presenta una lámina con 30 figuras de animales y se pide al sujeto generar todas las clasificaciones que pueda, en un tiempo límite de 5 minutos. Por cada categoría generada, se registran el número de animales incluidos y el tipo de categoría dada (concreta, funcional o abstracta).

Fluidez verbal: evalúa la capacidad para seleccionar y producir de forma eficiente en un tiempo límite (1 minuto), la mayor cantidad de verbos (acciones) y animales posibles. Se registran el número de elementos generados y las perseveraciones.

Torre de Hanoi (TH): evalúa la capacidad para planear una serie de acciones que sólo juntas y en secuencia, conllevan a una meta específica. Se conforma de una base de madera con tres estacas y tres (Torre de Hanoi 1-TH1) o cuatro (Torre de Hanoi 2-TH2) fichas de distinto tamaño. La tarea consiste en trasladar una configuración en forma de pirámide de un extremo de la base al otro moviendo las fichas por las estacas sin romper las siguientes reglas: sólo se puede mover una ficha a la vez (error tipo 1), una ficha más pequeña no puede estar debajo de una ficha más grande (error tipo 2) y siempre que se tome una ficha ésta tiene que ser depositada de nuevo. En caso de que el sujeto ignore alguna regla, no se le permite continuar con la

ejecución hasta regresar la ficha al movimiento previo. Se registran por cada torre (TH1 y TH2) el número de movimientos, el número y tipo de errores y el tiempo de ejecución.

c) Pruebas que evalúan funciones que dependen principalmente de la corteza prefrontal anterior (CPFA): clasificación semántica-actitud abstracta, comprensión y selección de refranes y curva de metamemoria.

Clasificación semántica-actitud abstracta: evalúa la capacidad para analizar y generar clasificaciones con base en criterios semánticos-abstractos de forma espontánea. Esta función se evalúa con la prueba clasificación semántica descrita previamente, mediante el análisis del tipo y proporción de categorías generadas (concretas, funcionales o abstractas). Las categorías concretas describen características perceptuales o físicas de los animales, las funcionales describen propiedades activas de los animales y las abstractas definen propiedades semánticas-abstractas de los animales.

Comprensión y selección de refranes: evalúa la capacidad para analizar y comparar de forma abstracta tres posibles soluciones para determinar el sentido de una frase. Se presentan de forma impresa cinco refranes, los cuales tienen tres respuestas posibles, de las cuales, cada una representa: a) una respuesta incorrecta, b) una respuesta cercana y c) una respuesta correcta. Se registra el tiempo de ejecución, el tipo de respuesta elegida y el puntaje obtenido.

Curva de metamemoria: evalúa la capacidad para realizar predicciones basadas tanto en la predicción como en el monitoreo del desempeño. El objetivo de la prueba es aprenderse nueve palabras que son presentadas en el mismo orden durante cinco ensayos, antes de cada ensayo se pregunta al sujeto: ¿cuántas palabras cree poder aprenderse? y por cada ensayo se le menciona el total de palabras que logró memorizar. Se registran el número y orden de palabras recordadas en cada ensayo, así como el número de errores positivos (cuando el número de palabras predichas es mayor que el de las aprendidas) y negativos (cuando el número de palabras predichas es menor que el de las aprendidas).

6. Procedimiento

El estudio fue realizado durante un período de 7 meses, de agosto de 2009 a marzo de 2010, en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” de la Ciudad de México, en cuatro fases:

Fase 1. Identificación de pacientes con ELT: Los candidatos para participar en el estudio eran pacientes que asistían al servicio de consulta externa de la Clínica de Epilepsia, de donde eran canalizados con diagnóstico definitivo a la Unidad de Cognición y Conducta (UCC) para evaluación neuropsicológica. De todos los pacientes canalizados se realizó una revisión de sus expedientes clínicos para identificar si cumplían con los criterios de inclusión.

Fase 2. Reclutamiento de pacientes: Una vez identificados los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, en su primera cita se les invitó a participar en el estudio explicándoles los objetivos y la metodología de exploración, indicándoles los días y número de sesiones necesarios para su evaluación y solicitándoles la firma de consentimiento informado. A los pacientes que accedieron a participar en el estudio se les hizo hincapié que los días de su evaluación **no** debían presentarse: en ayunas, desvelados y/o en fase post-ictal (después de una crisis), ya que son variables que podrían afectar su desempeño.

Fase 3. Evaluación neuropsicológica: La evaluación se realizó en el consultorio de neuropsicología de la UCC, de forma individual en dos o tres sesiones con una duración aproximada de 45 a 60 minutos cada una (dependiendo de cada paciente), siempre en horario matutino (entre 10 am a 1 pm).

La evaluación inició con la entrevista neuropsicológica en la cual se elaboró una historia clínica semiestructurada con una duración aproximada de 40 min. Posteriormente se aplicaron los dos instrumentos de tamizaje (MMSE y BDI) con una duración de 20 a 30 min. en total. En la segunda sesión se inició con la evaluación del funcionamiento prefrontal mediante la aplicación de la BFFyE, la cual tuvo una duración de 60 hasta 90 min., dependiendo de cada paciente.

Fase 4. Reclutamiento y evaluación de sujetos sanos (grupo control): Conforme se fueron evaluando los pacientes, se realizó el reclutamiento de sujetos sanos mediante un proceso de apareamiento. El apareamiento es el proceso mediante el cual se selecciona a los controles considerando que éstos tengan características similares a los casos (pacientes) con respecto a una o más posibles variables de confusión tales como sexo, edad y escolaridad. Una vez identificados los sujetos sanos con características similares a los pacientes y que cumplían con los criterios de inclusión, se les invitó a participar en el estudio, explicándoles los objetivos y la metodología de exploración; así mismo, se les ofreció la entrega de sus resultados por escrito con una breve explicación de los mismos. La evaluación neuropsicológica se realizó siguiendo el mismo procedimiento que el de los pacientes, exceptuando el espacio de evaluación, siendo éste un consultorio particular (fuera del INNyN) con condiciones similares a las del utilizado con los pacientes.

Fase 5. Análisis de datos, integración y discusión de los resultados. Conforme iban siendo evaluados los participantes, sus pruebas iban siendo calificadas y los resultados eran capturados en una base de datos. Una vez terminada la evaluación de todos los participantes, se realizó el análisis de datos, a través del Programa Estadístico SPSS-17 mediante el uso de estadísticos descriptivos y pruebas de contraste para diferencias de medias. Posteriormente se

analizaron los resultados obtenidos con base en los hallazgos reportados en estudios previos y en las aportaciones, ventajas y deficiencias identificadas en el estudio.

7. Análisis de datos

Se llevó a cabo un análisis descriptivo de las variables sociodemográficas, clínicas y neuropsicológicas mediante la obtención de medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables de tipo cuantitativo, fueron exploradas con la prueba Kolmogorov-Smirnov para determinar si los datos tenían una distribución normal, ya que es condición necesaria para el uso de pruebas estadísticas paramétricas. Dado que los puntajes obtenidos no cumplieron con los criterios suficientes para el uso de pruebas paramétricas, se utilizaron los estadísticos de contraste de medias para grupos independientes de Kruskal-Wallis y U-Mann Whitney, eligiendo como criterio de significancia un nivel alfa de 0.05. Todos los niveles de significancia son de dos colas. También se utilizó la prueba Chi cuadrado para contrastar las frecuencias de las variables de tipo nominal.

Cabe destacar que las diferencias estadísticamente significativas en los promedios de los grupos no necesariamente indican la presencia de disfunción. Por lo tanto para detectar la disfunción ejecutiva en los grupos de pacientes con ELT, se consideró necesario transformar los puntajes obtenidos en las diferentes medidas analizadas, en puntuaciones z (con base en la media y desviación estándar del grupo control). Algunas variables, como los tiempos de ejecución, fueron multiplicadas por -1 para que las puntuaciones z negativas siempre reflejaran un peor desempeño. Para determinar la presencia de alteración en alguno de los dominios evaluados, se utilizó como criterio la obtención de puntuaciones z iguales o menores que -2. Así, se obtuvo una gráfica del perfil de ejecución en la cual se muestra la media de las puntuaciones z de cada subtest, lo cual permite observar las habilidades, inhabilidades y alteraciones de cada grupo en cada área cognitiva evaluada; así como determinar qué áreas dentro de las diversas regiones de la CPF se encuentran comprometidas por la disfunción prefrontal en la ELT.

RESULTADOS

1. Características demográficas

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en ninguna de las variables demográficas (Tabla 3). La media de edad (con la desviación estándar entre paréntesis) en el grupo control (GC) fue 33.1 (8.6) años, en el grupo de pacientes con foco izquierdo (GFI) 34.7 (9.8) y en el grupo con foco derecho (GFD) 29 (8.4) años.

Tabla 3. Características demográficas de los pacientes con epilepsia y controles sanos

	Pacientes con ELT		GC (n = 12)
	GFI (n = 10)	GFD (n = 10)	
Edad (\bar{x}/DE)	34.7 (9.8)	29 (8.4)	33.1 (8.6)
Escolaridad – años (\bar{x}/DE)	10.9 (3.9)	10.4 (3.2)	13.1 (3.0)
Sexo (Mujeres / Hombres)	9 / 1	6 / 4	7 / 5
Estado cognitivo general - MMSE (\bar{x}/DE)	28.1 (2.5)	27.7 (1.6)	28.8 (1.1)
Depresión - BDI (\bar{x}/DE)	15.2 (8.8)*	17.6 (9.7)*	4.9 (5.2)*

GFI: grupo de pacientes con foco izquierdo; **GFD:** grupo de pacientes con foco derecho; **GC:** grupo control; **BDI:** *Beck Depression Inventory*; **MMSE:** *Mini Mental State Examination*; \bar{x} : media; **DE:** desviación estándar. * $p \leq 0.05$, U de Mann Whitney, dos colas.

Los tres grupos estuvieron formados en mayor proporción por mujeres (Figura 13).

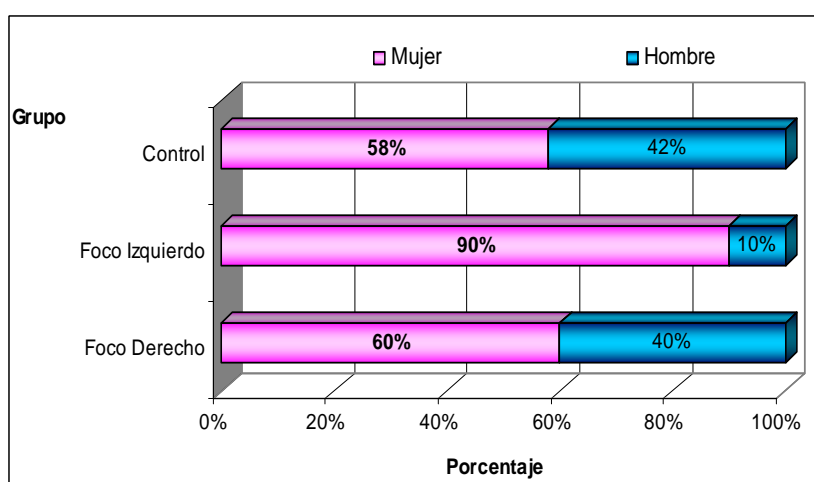


Figura 13. Distribución del sexo en términos de porcentaje por grupo.

Respecto a la escolaridad no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ni en los años de estudio ni en la distribución del grado académico. El promedio de años de estudio del GC fue 13.1 (3) años, del GFI 10.9 (3.9) y del GFD 10.4 (3.2). En el GC el grado académico presente en mayor proporción fue licenciatura, mientras que en los grupos de pacientes fue preparatoria (Figura 14).

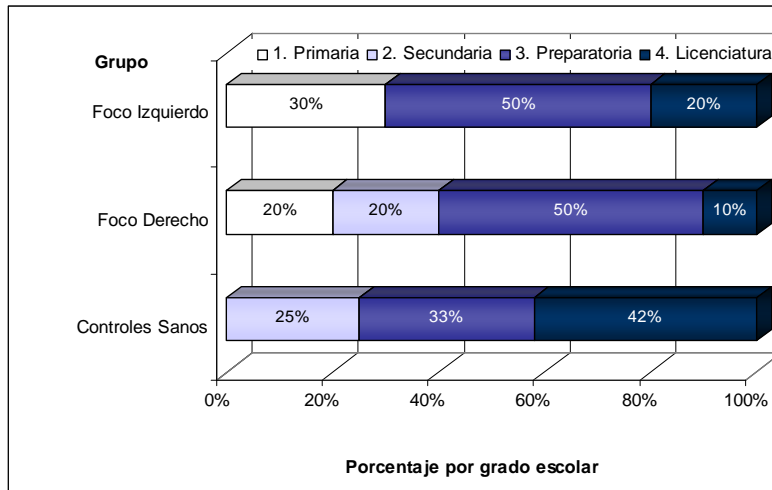


Figura 14. Distribución del grado escolar en términos de porcentaje por grupo.

Respecto a la ocupación de los pacientes: en el GFI 70% trabajan ya sea como comerciantes o ejerciendo su profesión, 10% se dedica al hogar, 10% estudia y 10% no realiza alguna actividad. En el GFD 50% trabajan, ya sea como empleados o como comerciantes, 10% se dedica al hogar, 10% estudia y 30% no realizan alguna actividad (Figura 15A y 15B). En el GC 58% trabajan, 25% se dedican al hogar y 17% estudian.

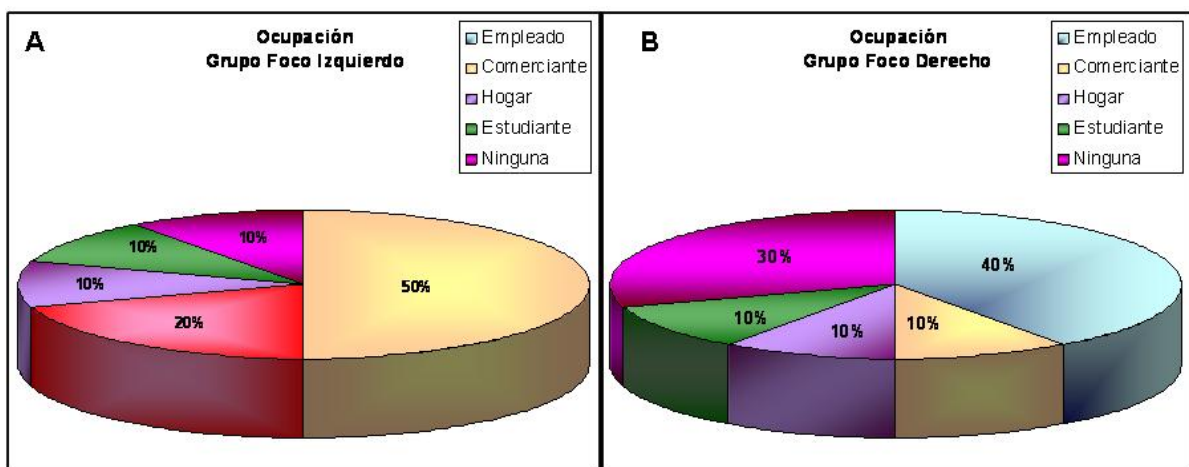


Figura 15. Distribución de la ocupación en término de porcentajes.

A: Pacientes con foco epileptógeno izquierdo y **B:** Pacientes con foco epileptógeno derecho.

El estado cognitivo general de los tres grupos se ubicó dentro del rango normal. La media del puntaje obtenido en el MMSE por el GC fue 28.9, el GFI, 28.1 y el GFD, 27.7.

Los grupos de pacientes mostraron síntomas depresivos de leves a moderados (GFD: $\bar{x} = 17.6, \pm 9.7$; GFI: $\bar{x} = 15.2, \pm 8.8$) obteniendo en el Inventario de depresión de Beck, puntajes significativamente más altos que el GC ($\bar{x} = 4.9, \pm 5.2$) $H = 10.609, p = 0.05$.

2. Características clínicas

En la tabla 4 se presentan las principales características clínicas de cada paciente.

Tabla 4. Características clínicas por paciente

	Px	Edad inicio	Evolución (años)	Frecuencia (mes)	Etiología	Tipo de Crisis	FAE (mg diarios)	EH
EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL IZQUIERDO	1	12	35	8	Sintomática	CPC+2G	VGB (500)	+
	2	4	40	4	Sintomática (Hipoxia)	CPC	CBZ (800) VPA (800)	-
	3	2	37	5	Criptogénica	CPC	CZP (2) LTG (250) VPA (1800)	+
	4	4	37	4	Criptogénica	CPS+CPC	CBZ (200) LTG (100)	++
	5	30	5	7	Sintomática (TCE)	CPC	TPM (25) VPA (600) Fluoxetina (25)	-
	6	3	23	5	Criptogénica	CPC2G	CBZ (600) CLB (10) LTG (200) VPA (1200)	-
	7	8	21	1	Criptogénica	CPC	CBZ (400) LTG (200)	++
	8	14	6	42	Criptogénica	CPS+PC+2G	CBZ (1200) LEV (2500)	+
	9	8	32	2	Criptogénica	CPS+PC+2G	CBZ (600) VPA (1500)	+
	10	9	14	3	Sintomática	CPS+CPC	LEV (2000) TPM (25)	-
EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL DERECHO	11	17	10 meses	1	Criptogénica	CPC	VPA (250)	-
	12	12	12	10	Sintomática (Hipoxia)	CPC2G	CBZ (500) VPA (3000) Fluoxetina (20)	+
	13	12	16	17	Sintomática	CPC2G	OXC (300)	++
	14	7	24	4	Sintomática (TCE)	CPC	CBZ (400) TPM (200)	+
	15	45	1.6 años	2	Sintomática (EVC)	CPC	CBZ (200)	-
	16	13	14	7	Criptogénica	CPC	LEV (1000) LTG (200) VPA (2000)	+
	17	6	21	5	Sintomática (TCE)	CPC	CBZ (200) CLB (10) CZP (2)	+
	18	3	35	9	Sintomática (EF)	CPS+PC+2G	LEV (1000) OXC (1200)	-
	19	15	5	1	Criptogénica	CPC	LTG (200) VPA (1200) OXC (600) Fluoxetina (20) Sulpiride (100)	+
	20	2	29	3	Sintomática (TCE)	CPS+CPC	LEV (500) LTG (100) VPA (200)	+

Nota. Etiología: TCE, traumatismo craneoencefálico; EVC, evento vascular cerebral; EF, evento febril. **Tipo de crisis:** CPS, crisis parciales simples; CPC, crisis parciales complejas; CPC2G, crisis parciales complejas secundariamente generalizadas. **FAE, Fármacos antiepilépticos:** CBZ, carbamazepina; CLB, clobazam; CZP, clonazepam; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; TPM, topiramato; VGB, vigabatrina; VPA, ácido valproico; OXC, oxcarbamazepina. **EH, Esclerosis hipocámpal:** + presencia de EH, ++ EH bilateral, - ausencia de EH.

En ninguna de las variables se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes. La edad de inicio del padecimiento en el GFI fue de 9.4 (8.2) años y en el GFD de 13.2 (12.3) años, por lo tanto ambos grupos tuvieron un inicio temprano (antes de los 18 años) de la enfermedad. La media de años de evolución (duración) fue mayor en el GFI ($\bar{x} = 25$, $de = 13.2$) que en el GFD ($\bar{x} = 15.8$, $de = 12.2$). La frecuencia de las crisis fue similar en ambos grupos con una media de 8.1 (12) en el GFI y de 5.9 (5) en el GFD. La causa (etiología) de la epilepsia más frecuente en el GFI fue la criptogénica (60%) mientras que en el GFD fue la sintomática (70%). Se reportó presencia de esclerosis hipocampal en 60% de los pacientes del GFI y en 70% del GFD. Las crisis parciales complejas fueron las más frecuentes tanto en el GFI (40%) como en el GFD (60%) (Figura 16). La mayoría de los pacientes (GFI = 90% y GFD = 80%) se encontraban en un régimen politerapéutico con un consumo de entre 2 a 4 fármacos antiepilépticos (FAE). La Carbamazepina, Ácido valproico, Lamotrigina y Levetiracetam fueron los FAE consumidos en mayor proporción (Figura 17). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos respecto al tipo y dosis de FAE ingeridos.

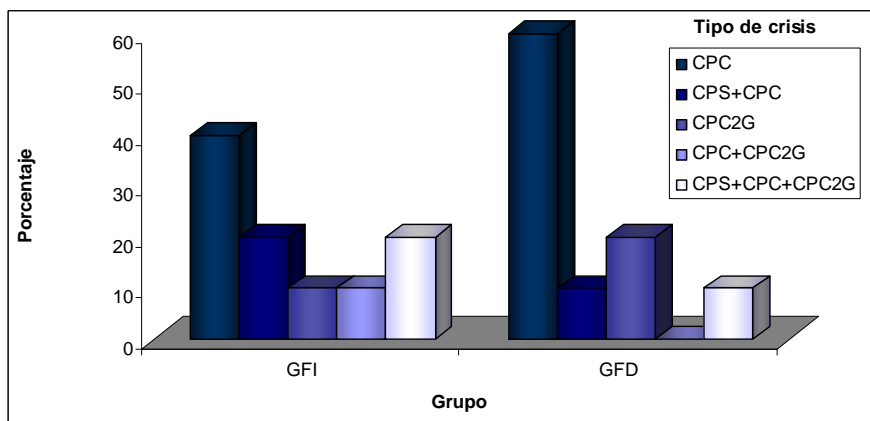


Figura 16. Distribución del tipo de crisis en términos de porcentaje.

Tipo de crisis: CPS, parciales simples; CPC, parciales complejas; CPC2G, parciales complejas secundariamente generalizadas. El signo más (+) indica una combinación de los tipos de crisis.

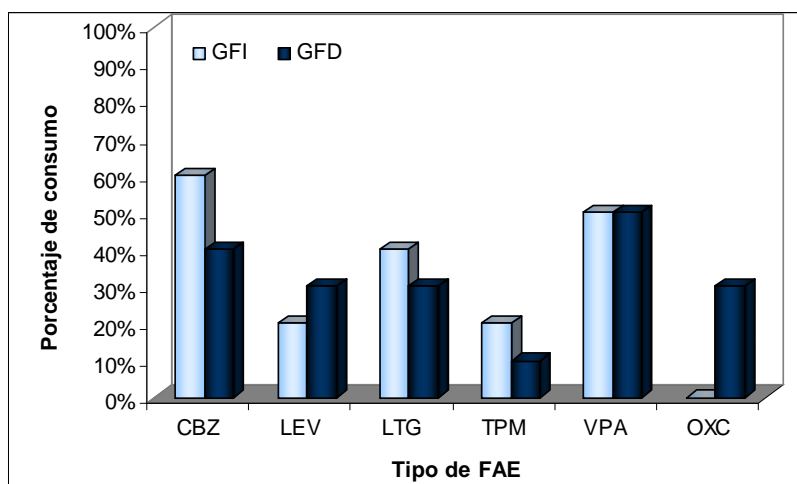


Figura 17. Distribución del consumo de FAE en porcentajes.

FAE, Fármacos antiepilépticos; CBZ, Carbamazepina; LEV, Levetiracetam; LTG, Lamotrigina; TPM, Topiramato; VPA, Ácido valproico; OXC, Oxcarbamazepina.

3. Comparación del funcionamiento neuropsicológico prefrontal entre los grupos

Los resultados de las diferentes funciones evaluadas, se presentan agrupados en cuatro partes con el objetivo de describir el funcionamiento neuropsicológico prefrontal con base en un criterio anatómico-funcional, mostrando las funciones dependientes de las áreas de la:

- a) Corteza orbitofrontal y frontomedial
- b) Corteza dorsolateral - Memoria de trabajo
- c) Corteza dorsolateral - Funciones ejecutivas
- d) Corteza prefrontal anterior.

En cada apartado se presentan a través de tablas, las medias, desviaciones estándar y los valores asociados de probabilidad obtenidos al comparar los grupos: grupo de pacientes foco izquierdo (GFI) vs grupo de pacientes foco derecho (GFD), GFI vs grupo control (GC) y GFD vs GC. También se muestran gráficas de las puntuaciones z con el objetivo de describir y comparar el desempeño del GFI vs GFD.

La descripción de los resultados se realiza por cada prueba aplicada, señalando en cada caso los procesos evaluados por dicha prueba. En la descripción, se señalarán tanto las diferencias significativas en los promedios de los grupos de pacientes y el grupo control, como las alteraciones halladas en los grupos de pacientes. Cabe recordar que una diferencia aunque sea significativa, no necesariamente indica presencia de alteración. Para determinar ésta última, se consideraron las medias de las puntuaciones z iguales o menores que -2.

a) Funciones dependientes de áreas orbitofrontales y frontomediales.

En la Tabla 5 se muestran los promedios y las desviaciones estándar obtenidos en las pruebas que evalúan funciones dependientes de la corteza orbitofrontal y frontomedial por grupo. También se presentan los valores asociados de probabilidad obtenidos mediante la prueba U de Mann Whitney, al comparar los grupos.

En la Figura 18 se presenta una gráfica comparativa del desempeño del GFI y del GFD.

Tabla 5. Puntajes medios, desviaciones estándar y valores asociados de probabilidad de las pruebas que evalúan funciones dependientes de la COF y CFM.

ÁREA ORBITOFONTAL Y FRONTOMEDIAL									
PRUEBA	Grupos						Comparaciones		
	GFI		GFD		GC		FI vs FD	FI vs C	FD vs C
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	p	p	p
Laberintos:									
Atravesar	0.40	(1.3)	0.0	(0.0)	0.0	(0.0)	0.317	0.273	1.000
Tocar	2.50	(4.4)	1.5	(2.8)	1.0	(2.1)	0.715	0.335	0.458
Stroop A:									
Aciertos	80.8	(1.9)	80.7	(3.3)	82.9	(1.1)	0.702	0.013*	0.055
Errores Stroop	1.80	(1.8)	3.00	(3.0)	0.80	(0.8)	0.398	0.158	0.034*
Errores no Stroop	1.40	(1.7)	0.80	(0.9)	0.60	(1.2)	0.687	0.206	0.216
Tiempo	101	(29.6)	132	(37.6)	74.4	(9.8)	0.064	0.041*	0.001*
Stroop B:									
Aciertos	81.8	(2.4)	81.9	(1.9)	83.0	(0.9)	0.938	0.304	0.079
Errores Stroop	2.20	(2.4)	2.50	(1.8)	1.00	(0.9)	0.591	0.412	0.021*
Tiempo	84.2	(28.1)	112.4	(36.3)	68.3	(8.9)	0.059	0.198	0.001*
Juego de Riesgo:									
Total puntos	23.4	(11.5)	25.9	(7.6)	25.4	(12.4)	0.596	0.853	0.971
% Cartas de Riesgo	39.2	(4.3)	36.4	(4.7)	41.0	(11.4)	0.178	0.819	0.381
Clasificación Cartas:									
Error de Mantenimiento	0.7	(0.8)	1.1	(1.0)	0.6	(0.7)	0.356	0.800	0.201

* $p \leq 0.05$, U-Mann Whitney, nivel asociado de probabilidad, \bar{x} : media, DE: desviación estándar.

GFI: grupo de pacientes con foco izquierdo, GFD: grupo de pacientes con foco derecho, GC: grupo control.

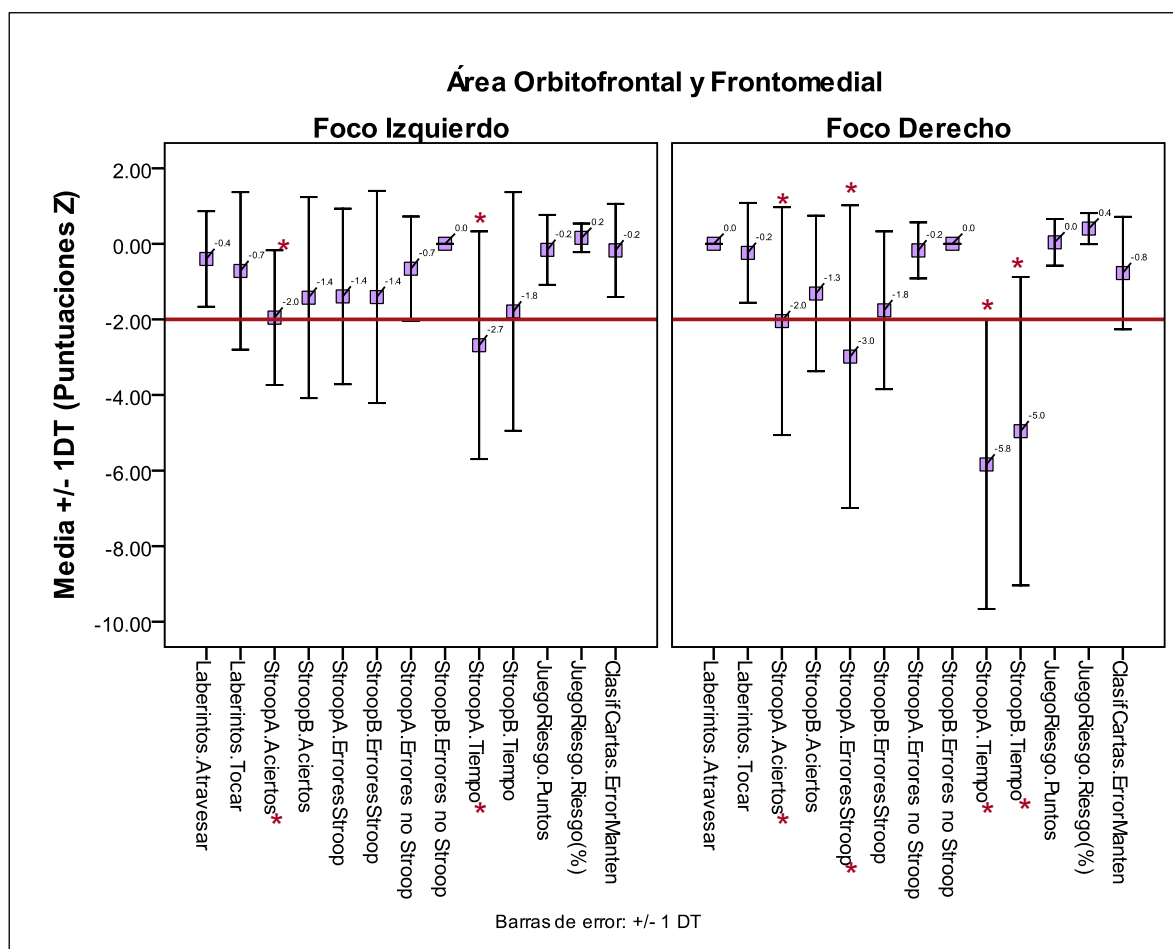


Figura 18. Gráficas de las puntuaciones z obtenidas por cada grupo de pacientes.

Se presenta la media (cuadros) y la desviación estándar (barras) de cada prueba.

* Las pruebas con medias iguales o menores que -2 indican presencia de alteración en las funciones que evalúan.

Seguimiento de reglas - control de impulsos (Laberintos): El seguimiento de reglas fue evaluado mediante el número de veces que los sujetos atravesaron y/o tocaron los diferentes laberintos, siendo éstas unas de las medidas que reflejan el control de impulsos e inhibición.

Durante la realización de esta prueba se observó que dichos procesos se mantienen en un adecuado nivel de funcionamiento en ambos grupos de pacientes; ya que antes de iniciar la ejecución y resolución de los laberintos, los pacientes realizaron una inspección preliminar de los mismos para identificar el camino que los llevaría a alcanzar la meta. Esta capacidad de planeación y de control de impulsos se vio reflejada en el número reducido de veces que atravesaron y tocaron los laberintos.

Control inhibitorio (Stroop A y Stroop B): El GFD mostró dificultades en el control inhibitorio, ya que al enfrentarse a situaciones en las que diferentes estímulos están en competencia, tiene problemas para ignorar o excluir respuestas dominantes y dirigir la atención hacia respuestas menos comunes. Esto se vio reflejado en la prueba Stroop tanto en su parte A como en la B mediante un número significativamente mayor de errores stroop y un mayor tiempo de ejecución comparado con el GC, obteniendo incluso puntuaciones z en rangos de alteración.

El GFI también tuvo dificultades aunque en menor grado ya que difirió del GC sólo en la parte A, respecto al tiempo de ejecución y al número de aciertos, cometiendo prácticamente el mismo promedio de errores stroop ($\bar{x} = 1.8$) y no stroop ($\bar{x} = 1.4$) (Figura 19).

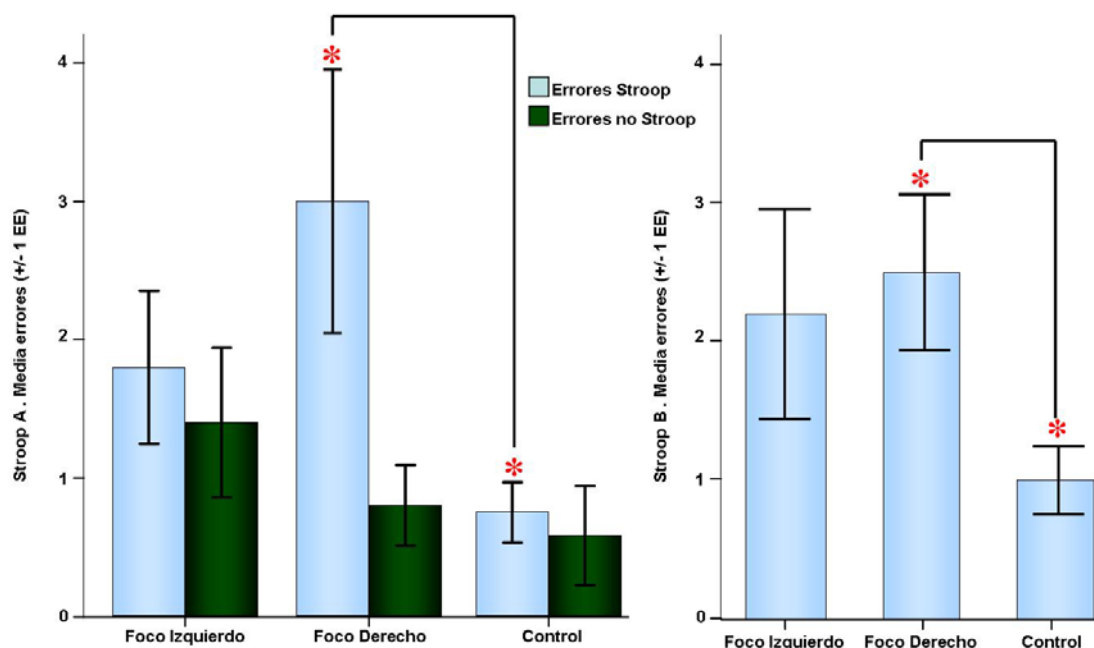


Figura 19. Media de errores cometidos por grupo en el Stroop A (izquierda) y Stroop B (derecha).

Las diferencias estadísticamente significativas se indican mediante el asterisco (* $p \leq 0.05$)

En la prueba Stroop B ningún grupo cometió errores no Stroop, por eso sólo se muestran los errores Stroop.

En la Figura 20 se muestra el porcentaje de pacientes con alteración en los diferentes aspectos analizados en las pruebas Stroop. En la gráfica se puede observar que el GFD presentó puntuaciones en rangos de alteración en mayor proporción que el GFI, aunque sin ser estadísticamente significativo.

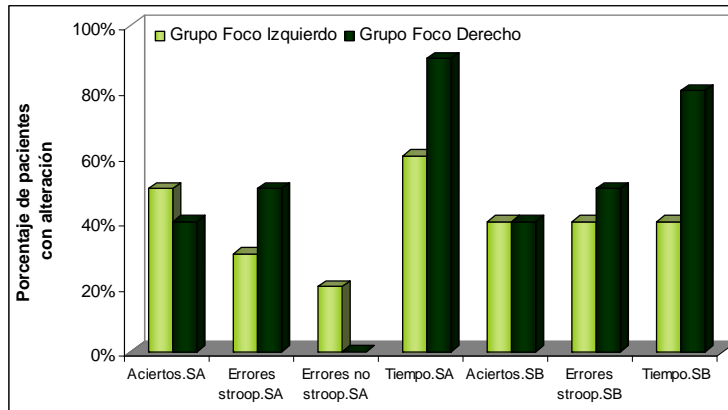


Figura 20. Porcentaje de pacientes con alteración por grupo en los aspectos analizados en las pruebas Stroop A (SA) y Stroop B (SB).

Toma de decisiones - Procesamiento riesgo-beneficio (Juego de riesgo): Ambos grupos de pacientes mostraron una adecuada capacidad para tomar decisiones bajo condiciones ambiguas respecto a la información disponible acerca de los posibles riesgos y beneficios.

Cuantitativamente no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos respecto al número de puntos acumulados y al porcentaje de riesgo. No obstante el GFD tuvo un mejor desempeño al realizar elecciones menos arriesgadas (porcentaje de riesgo $\bar{x} = 36.4$) que el GFI ($\bar{x} = 39.2$) y que el GC ($\bar{x} = 41$) y al acumular un mayor número de puntos.

Cualitativamente se notaron algunas particularidades en el desempeño de cada grupo de pacientes (Figura 21).

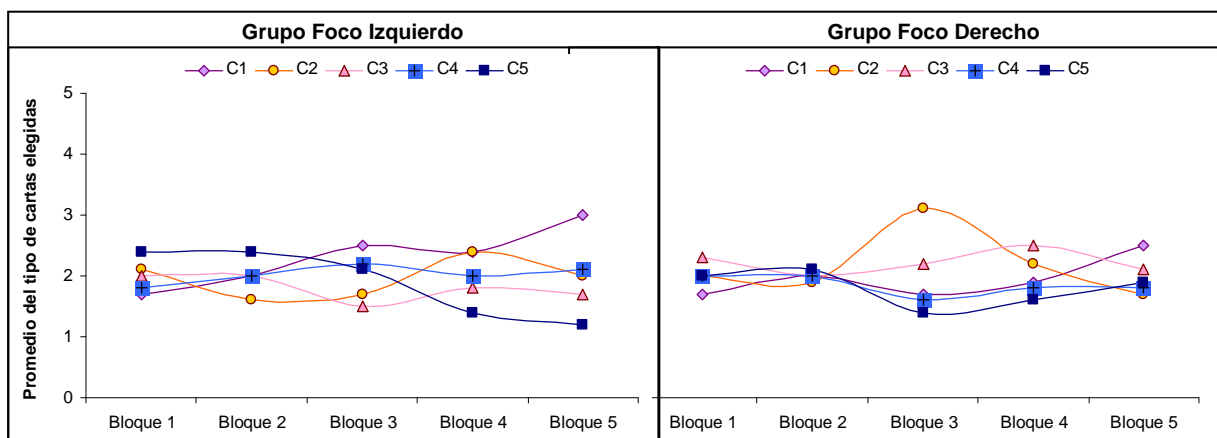


Figura 21. Promedio del tipo de cartas elegidas por grupo en la prueba Juego de riesgo.

Nota. En total cada paciente eligió 50 cartas. Para observar particularidades en el desempeño de cada grupo las elecciones realizadas fueron analizadas agrupando las cartas por bloques de 10 elecciones cada uno.

Los datos presentados en las gráficas corresponden a la media de las selecciones realizadas por grupo en cada bloque. C1 = cartas con valor de 1 punto; C2 = 2 puntos; C3 = 3 puntos; C4 = 4 puntos; C5 = 5 puntos.

El GFI inició la prueba eligiendo con mayor frecuencia cartas que otorgaban 5 puntos (cartas desventajosas) y finalizó eligiendo en mayor proporción cartas que otorgaban 1 y 2 puntos (cartas ventajosas). De esta forma se observó que este grupo fue capaz de beneficiarse de la retroalimentación logrando establecer las relaciones riesgo-beneficio ya que conforme fue avanzando la prueba prefirió evitar las cartas desventajosas.

El GFD durante las primeras 20 selecciones, eligió prácticamente en igual proporción los 5 diferentes tipos de cartas (cartas con 1, 2, 3, 4 y 5 puntos), posteriormente eligió en mayor proporción cartas de 2 y 3 puntos y para finalizar la prueba seleccionó con mayor frecuencia cartas de 1 y 3 puntos. De esta forma fue notable que en un inicio (primeras 20 elecciones) el GFD cambió entre selecciones ventajosas y desventajosas aparentemente de forma aleatoria, mostrando inconsistencia para establecer un patrón de respuesta estable. Pero conforme avanzó la prueba mostró la capacidad para beneficiarse de la retroalimentación, eligiendo en menor proporción cartas desventajosas.

Atención sostenida - (Clasificación de cartas y resta consecutiva): Aunque no se utilizó alguna prueba específica para evaluar dicha función, se pudo constatar mediante las pruebas resta consecutiva y clasificación de cartas, que ambos grupos de pacientes logran dirigir y mantener durante un tiempo prolongado la atención ya que en la primera prueba mostraron escasos errores de tipo atencional y en la segunda lograron mantener estable el criterio de clasificación correcto, siendo esto un reflejo de un adecuado funcionamiento en el sostenimiento atencional.

b) Funciones dependientes de áreas prefrontales dorsolaterales. Memoria de Trabajo

En la Tabla 6 se muestran los promedios y las desviaciones estándar obtenidos por cada grupo en las pruebas que evalúan memoria de trabajo. También se presentan los valores asociados de probabilidad obtenidos mediante la prueba U de Mann Whitney, al comparar los grupos.

En la Figura 22 se presenta una gráfica comparativa del desempeño del GFI y del GFD.

Tabla 6. Puntajes medios, desviaciones estándar y valores asociados de probabilidad de las pruebas que evalúan funciones de memoria de trabajo, dependientes de la CPDL.

ÁREA DORSOLATERAL. MEMORIA DE TRABAJO										
PRUEBA	Grupos						Comparaciones			
	GFI		GFD		GC		FI vs FD	FI vs C	FD vs C	
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	p	p	p	
Dígitos Inversos	3.5	(1)	3.0	(0.7)	4.3	(0.7)	0.261	0.055	0.001*	
Ordenamiento Alfabético:										
Total Ensayos	10.1	(2.9)	10.6	(2.8)	7.4	(1.6)	0.703	0.026*	0.008*	
Errores de orden	3.5	(4.0)	4.6	(4.9)	1.3	(3.1)	0.700	0.095	0.056	
Perseveraciones	0.8	(1.6)	0.3	(0.5)	0.0	(0.0)	0.779	0.047*	0.046*	
Sustituciones	4.5	(2.7)	3.0	(2.4)	3.1	(2.5)	0.192	0.194	0.973	
Señalamiento Autodirigido:										
Aciertos	22.5	(2.5)	21.2	(3)	22.6	(1.7)	0.252	0.737	0.214	
Errores	0.3	(0.5)	0.3	(0.7)	0.7	(1.0)	0.726	0.603	0.424	
Omisiones	2.2	(2.6)	3.4	(2.5)	2.0	(1.6)	0.190	0.811	0.131	
Perseveraciones	5.9	(4.4)	4.6	(3.6)	2.8	(2.4)	0.469	0.076	0.214	
Tiempo	116	(42.5)	96	(27.9)	91	(21.5)	0.199	0.121	0.716	
Memoria Visoespacial:										
Nivel máximo	2.5	(1.0)	2.3	(0.8)	2.8	(0.6)	0.595	0.434	0.124	
Errores de orden	0.9	(1.0)	0.6	(0.7)	0.6	(1.2)	0.538	0.240	0.497	
Perseveraciones	0.1	(0.3)	0.1	(0.3)	0.0	(0.0)	1.000	0.273	0.273	

* $p \leq 0.05$, U-Mann Whitney, nivel asociado de probabilidad, \bar{x} : media, DE: desviación estándar.

GFI: grupo de pacientes con foco izquierdo, GFD: grupo de pacientes con foco derecho, GC: grupo control.

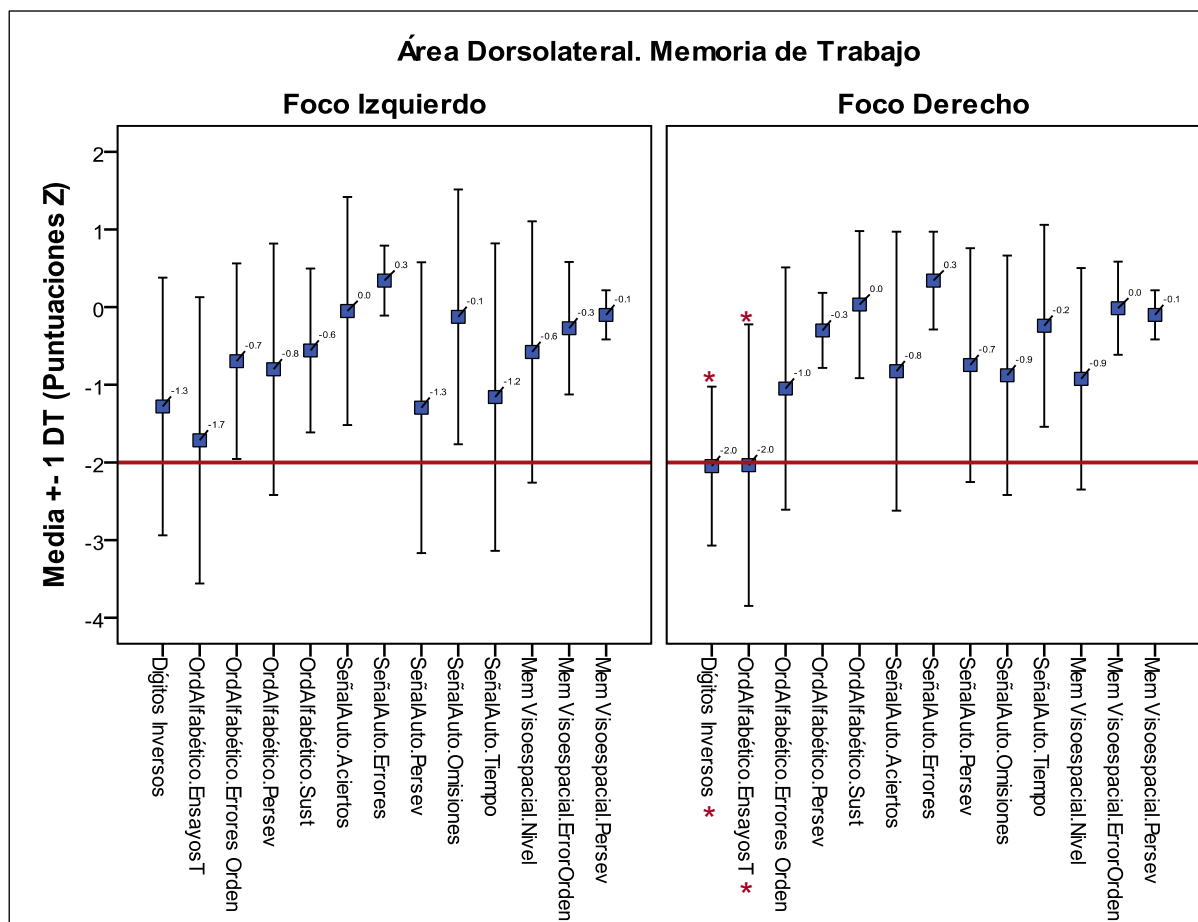


Figura 22. Gráficas de las puntuaciones z obtenidas por cada grupo de pacientes

Se presenta la media (cuadros) y la desviación estándar (barras) de cada prueba.

* Las pruebas con medias iguales o menores que -2 indican presencia de alteración en las funciones que evalúan.

Memoria de trabajo verbal (dígitos inversos y ordenamiento alfabético): Ambos grupos de pacientes presentaron dificultades para reproducir series de números en orden inverso, aunque sólo el GFD ($\bar{x} = 3$) difirió significativamente del GC ($\bar{x} = 4.3$), $p = 0.001$.

El GFI repitió en mayor proporción de 3 a 4 dígitos (30% respectivamente) y el GFD, 3 dígitos (60%).

El puntaje z medio del GFD se ubicó en rangos de alteración, estando presente en 80% de los pacientes, al reproducir menos de 4 dígitos, mientras que en el GFI, hubo alteración en 50% de los pacientes (Figura 23).

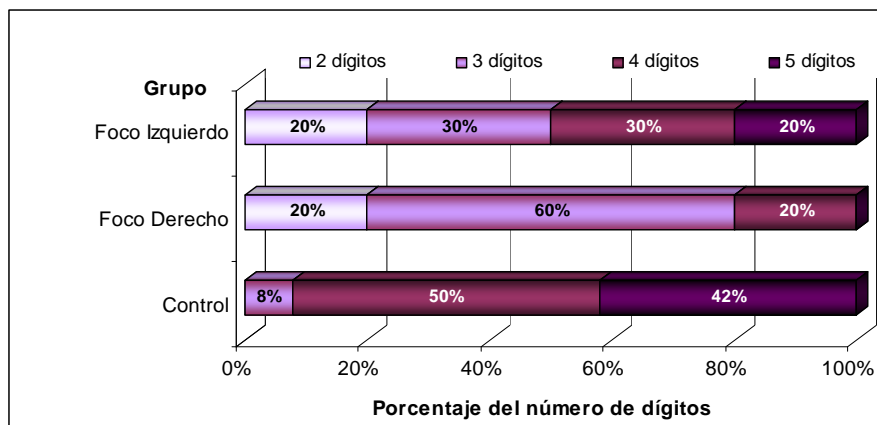


Figura 23. Distribución porcentual de los dígitos reproducidos en cada grupo.

Cabe destacar que, en esta investigación, el criterio para determinar presencia de alteración fue la obtención de puntuaciones z iguales o menores que -2. De esta forma, la repetición de 3 dígitos inversos obtuvo una puntuación z de -2.05, ubicándose en ámbitos de alteración; sin embargo, los parámetros de algunas investigaciones y baterías neuropsicológicas mencionan que un span de 3 dígitos en regresión, puede considerarse dentro de los límites de normalidad (Ostrosky et al., 2003; Peña, 2005). Por lo tanto, si se toma en cuenta este criterio, la proporción de alteración se reduce de manera considerable tanto en el GFD (de 80% a 20%) como en el GFI (de 50% a 20%).

Respecto a la prueba ordenamiento alfabético, ambos grupos de pacientes mostraron importantes dificultades para recordar y ordenar las listas de palabras presentadas, ya que a medida que incrementaba la cantidad de información (número de palabras contenidas en cada lista) y su complejidad (lista con vocales, con consonantes y con vocales con consonantes) aumentaba el número de ensayos (Figura 24). Así, ambos grupos de pacientes difirieron significativamente del GC respecto al número total de ensayos empleados para ordenar las tres listas, GC: $\bar{x} = 7.4$; GFI: $\bar{x} = 10.1$, y GFD: $\bar{x} = 10.6$, $H(2, N = 32) = 7.307$, $p = .026$.

No obstante sólo el promedio de las puntuaciones z del GFD se ubicó en rangos de alteración.

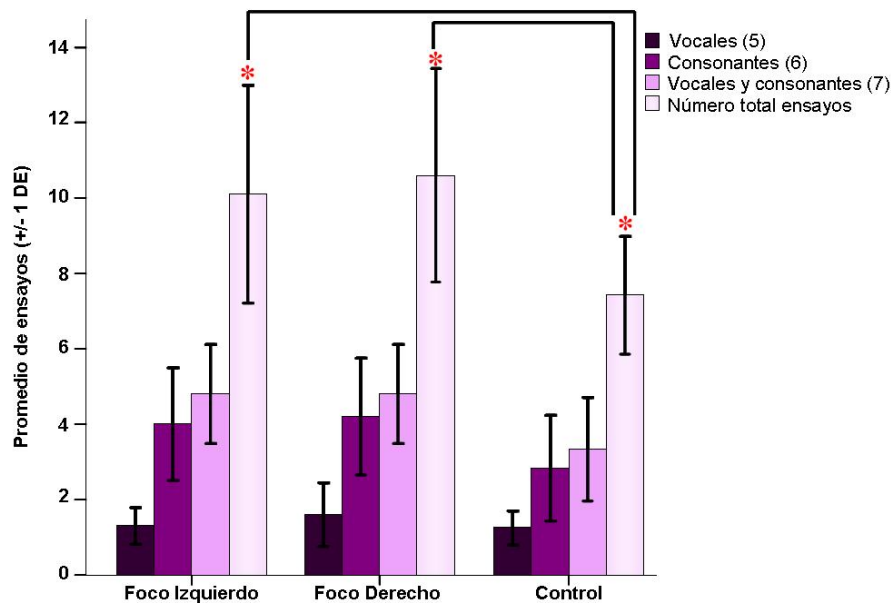


Figura 24. Promedio del número de ensayos por grupo en el ordenamiento verbal. Las diferencias estadísticamente significativas se indican mediante el asterisco (* $p \leq 0.05$).

Aunque ambos grupos de pacientes difirieron significativamente del GC respecto al número de perseveraciones, la presencia de éstas en realidad fue reducida con una media 0.8 en el GFI y de 0.3 en el GFD. El promedio de errores de orden y de sustituciones fueron mayores en los grupos de pacientes, aunque sin ser significativamente distintos del GC.

El desempeño de los grupos de pacientes estuvo caracterizado por un número elevado de ensayos y un número reducido de perseveraciones, errores de orden y sustituciones. Estos datos sugieren que la afectación en la memoria de trabajo se ubica en el bucle fonológico, componente encargado del almacenamiento temporal de información verbal y auditiva.

Memoria de trabajo visoespacial autodirigida (Señalamiento autodirigido): Ambos grupos de pacientes mostraron una adecuada capacidad para mantener y manipular la identidad y localización de información visoespacial.

Los tres grupos tuvieron rendimientos similares, sin diferir significativamente en los diferentes aspectos evaluados. El GC tuvo en promedio 22.6 aciertos, el GFI 22.5 y el GFD 21.3. Prácticamente ninguno de los tres grupos cometieron errores y hubo poca presencia de omisiones. Las perseveraciones y el tiempo de ejecución, sin ser estadísticamente significativos, fueron mayores en el GFI ($\bar{x} = 5.9$, $\bar{x} = 116''$), que en el GFD ($\bar{x} = 4.6$, $\bar{x} = 96''$) y que en el GC ($\bar{x} = 2.8$, $\bar{x} = 91''$).

Por otro lado se observó que una gran proporción de pacientes (50% del GFI y 60% del GFD) no implementaron algún tipo de estrategia que les permitiera realizar de forma más eficiente

la tarea. La ausencia de estrategias y la presencia de perseveraciones podrían estar reflejando fallas en la regulación de la actividad particularmente un automonitoreo deficiente.

Memoria de trabajo visoespacial secuencial: La capacidad para mantener la identidad de objetos presentados con un orden y en un espacio específico está conservada en los pacientes. El GC en promedio logró el nivel más alto ($\bar{x} = 2.8$) seguido del GFI ($\bar{x} = 2.5$) y del GFD ($\bar{x} = 2.3$). El nivel 3, que indica el recuerdo de 6 figuras en el orden adecuado, estuvo presente en mayor proporción en los tres grupos: GC 67%, GFI y GFD 50%.

Prácticamente no hubo errores de orden ni perseveraciones en ninguno de los grupos.

c) Funciones dependientes de áreas prefrontales dorsolaterales. Funciones Ejecutivas

En la Tabla 8 se muestran los promedios y las desviaciones estándar obtenidos en las pruebas que evalúan el funcionamiento ejecutivo, dependiente de áreas de la CPDL por grupo. También se presenta el valor asociado de probabilidad obtenido mediante la prueba U de Mann Whitney al comparar los grupos.

Tabla 8. Puntajes medios, desviaciones estándar y valores asociados de probabilidad de las pruebas que evalúan funciones ejecutivas, dependientes de la corteza dorsolateral.

ÁREA DORSOLATERAL. FUNCIONES EJECUTIVAS										
PRUEBA	Grupos						Comparaciones			
	GFI		GFD		GC		FI vs FD	FI vs C	FD vs C	
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	p	p	p	
Laberintos:										
Error Planeación	2.0	(1.4)	1.7	(1.3)	0.9	(1.0)	0.609	0.052	0.119	
Tiempo	59	(26.2)	60	(15.2)	50	(42.1)	0.880	0.235	0.013*	
Resta Consecutiva:										
Aciertos	10.2	(3.3)	11.1	(2.0)	12.3	(1.9)	0.565	0.135	0.200	
Errores	2.2	(2.3)	1.9	(1.4)	1.2	(1.2)	1.000	0.391	0.228	
Tiempo	149	(110)	115	(49.1)	110	(49.9)	0.910	0.644	0.843	
Clasificación Cartas:										
Aciertos	43.3	(14.5)	38.8	(13.2)	50.3	(6.2)	0.472	0.290	0.027*	
Errores	20.8	(14.7)	25.2	(13.2)	13.7	(6.2)	0.472	0.290	0.027*	
Categorías	3.0	(1.80)	2.2	(1.5)	3.8	(1.1)	0.283	0.414	0.011*	
Perseveraciones	7.7	(11.5)	11	(10.9)	2.8	(3.5)	0.322	0.320	0.026*	
Perseveración de criterio	1.1	(1.50)	1.6	(1.8)	0.6	(0.9)	0.466	0.488	0.158	
Tiempo	349	(101.3)	425	(127.4)	248	(40)	0.140	0.001*	0.000*	
Clasificación Semántica:										
Total categorías	7.1	(2.8)	6.8	(2.3)	9.8	(3.1)	0.818	0.039*	0.023*	
Promedio animales	5.3	(1.7)	5.4	(0.8)	5.8	(0.6)	0.811	0.403	0.410	
Fluidez verbal:										
Verbos	13.5	(7.2)	13.3	(6.4)	17.8	(5.6)	0.970	0.079	0.026*	
Perseveración verbos	0.7	(1.1)	1.0	(1.1)	1.0	(1.5)	0.438	0.663	0.699	
Animales	16.3	(5.1)	15.1	(4.9)	22.9	(5.1)	0.790	0.029*	0.004*	
Perseveración animales	0.5	(0.7)	0.0	(0.0)	0.0	(0.0)	0.030*	0.018*	1.000	
Torre Hanoi 1:										
Total Movimientos	11.1	(3.1)	11.4	(2.7)	8.6	(2.2)	0.703	0.028*	0.013*	
Tiempo	62.1	(45.8)	66.8	(22.2)	41.5	(46.8)	0.344	0.055	0.019*	
Total Errores	0.50	(0.7)	0.80	(0.8)	0.08	(0.3)	0.362	0.078	0.010*	
Torre Hanoi 2:										
Total Movimientos	31.4	(14.8)	29.1	(11.4)	32.8	(8.9)	0.910	0.597	0.198	
Tiempo	125	(81.4)	128	(62.4)	109	(57.7)	0.427	0.792	0.448	
Total Errores	1.2	(1.5)	1.5	(1.7)	0.42	(0.9)	0.690	0.168	0.074	

* $p \leq 0.05$, U-Mann Whitney, nivel asociado de probabilidad, \bar{x} : media, DE: desviación estándar.

GFI: grupo de pacientes con foco izquierdo, GFD: grupo de pacientes con foco derecho, GC: grupo control.

En la Figura 25 se presenta una gráfica comparativa del desempeño del GFI y del GFD.

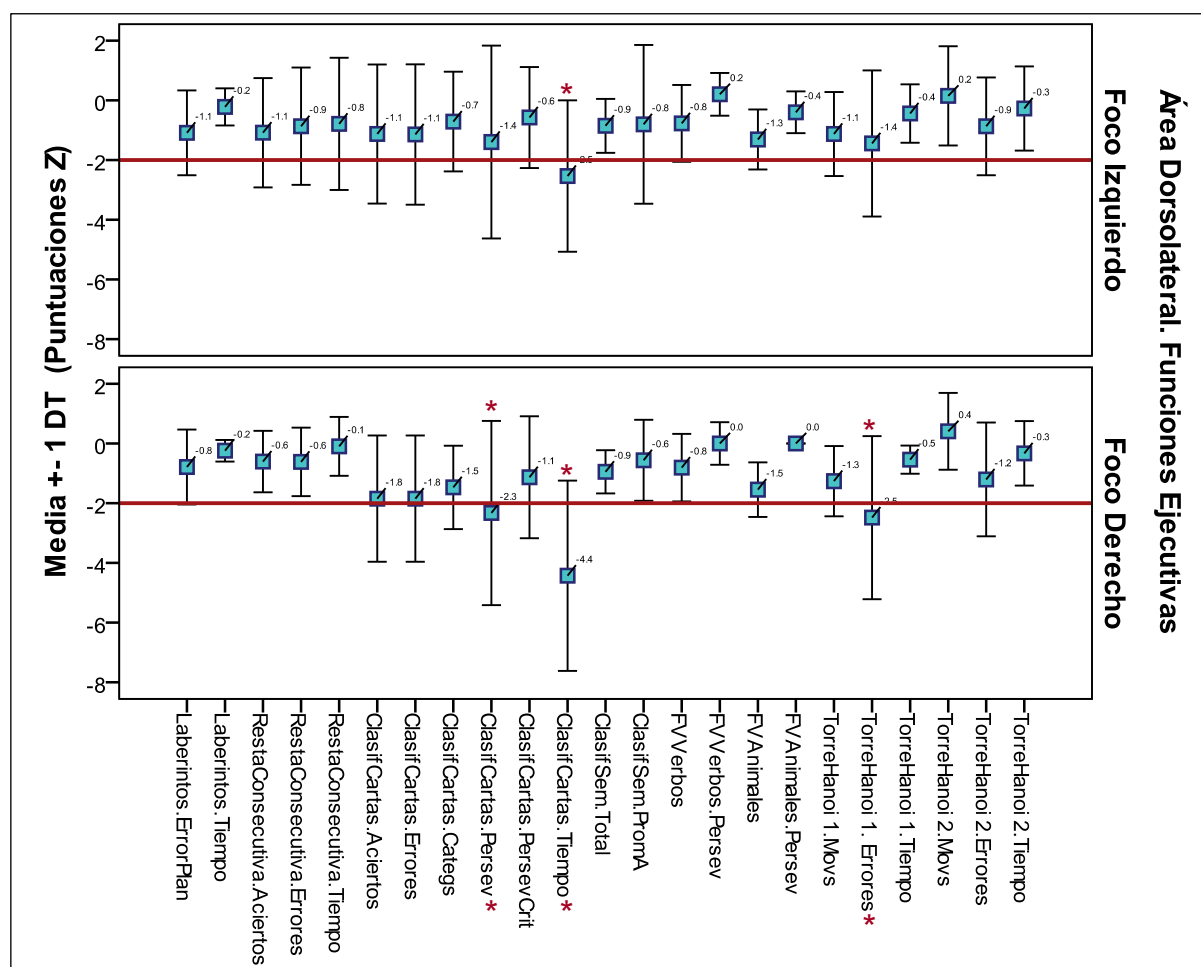


Figura 25. Gráficas de las puntuaciones z obtenidas por cada grupo de pacientes. Los cuadros representan la media y las barras la desviación estándar de cada prueba. * Las pruebas con medias iguales o menores que -2 indican presencia de alteración en las funciones que evalúan.

Planeación visoespacial (Laberintos): Ambos grupos de pacientes mostraron una adecuada capacidad para planear la ejecución motriz con el propósito de llegar a una meta específica. Esta capacidad se observó mediante la ejecución de los pacientes en los laberintos ya que antes de iniciar la resolución de cada uno, realizaron una inspección preliminar de los mismos con el objetivo de determinar el camino correcto que les permitía alcanzar la meta; así lograron resolver los laberintos con un número reducido de errores de planeación (entrar en caminos sin salida).

El tiempo de ejecución fue mayor en ambos grupos de pacientes comparados con el GC (GFD: $\bar{x} = 60''$, GFI: $\bar{x} = 59''$ y GC $\bar{x} = 50''$), aunque sólo fue significativo en el GFD ($U = 22.5$, $p = 0.013$).

Secuenciación inversa (resta consecutiva 100-7): La capacidad para realizar operaciones de cálculo en secuencia inversa se encuentra conservada en ambos grupos de pacientes mostrando un desempeño similar al del GC.

El GC tuvo en promedio 12.3 aciertos, el GFD 11.1 y el GFI 10.2 aciertos. El GFI tuvo en total 22 errores ($\bar{x} = 2.2$) con alteración en 40% de los pacientes, el GFD tuvo 19 ($\bar{x} = 1.9$) con 20% de pacientes con alteración y el GC 15 ($\bar{x} = 1.2$).

En los tres grupos los errores de cálculo estuvieron presentes en mayor proporción, seguidos por los errores asociados a fallas atencionales en el GC y en el GFD y por los errores de perseveración en la denominación de las decenas en el GFI (Figura 26).

Respecto al tiempo de ejecución en promedio el GC realizó la tarea en 110" (49.9), el GFD en 115" (49.1) y el GFI en 149" (110) sin haber diferencias significativas entre los grupos.

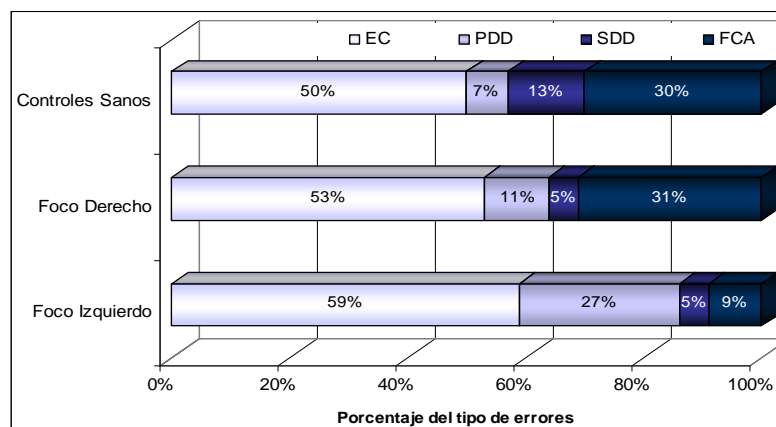


Figura 26. Porcentaje del tipo de errores realizados en cada grupo.

Tipo de error: EC, error de cálculo; PDD, error de perseveración en la denominación de decenas; SDD, error de salto en la denominación de las decenas; FCA, error por fallas en el control atencional.

Abstracción-razonamiento, generación de hipótesis y flexibilidad mental (clasificación de cartas): La prueba clasificación de cartas permite evaluar diferentes procesos como la generación e identificación de conceptos, prueba de hipótesis, mantenimiento de la atención y flexibilidad mental (Stuss & Levine, 2002).

El GFD tuvo importantes dificultades en la realización de esta prueba, mostrando evidentes fallas para establecer el principio de clasificación y en la capacidad para conceptuar categorías abstractas. Esto se evidenció mediante un menor número de aciertos y de categorías completadas, con un mayor número de errores y un tiempo de ejecución prolongado, difiriendo significativamente del GC en todas estas medidas. Además presentó déficit en la flexibilidad mental al cometer un número elevado de perseveraciones, ubicándose incluso en rangos de alteración.

El GFI también tuvo, aunque de manera más sutil, un importante número de errores y de perseveraciones, un menor número de aciertos y de categorías completadas; sin embargo sólo difirió del GC en el tiempo de ejecución ubicándose en rangos de alteración.

En la figura 27 se presenta el desempeño de los grupos mediante gráficas de los promedios obtenidos en los diferentes aspectos analizados.

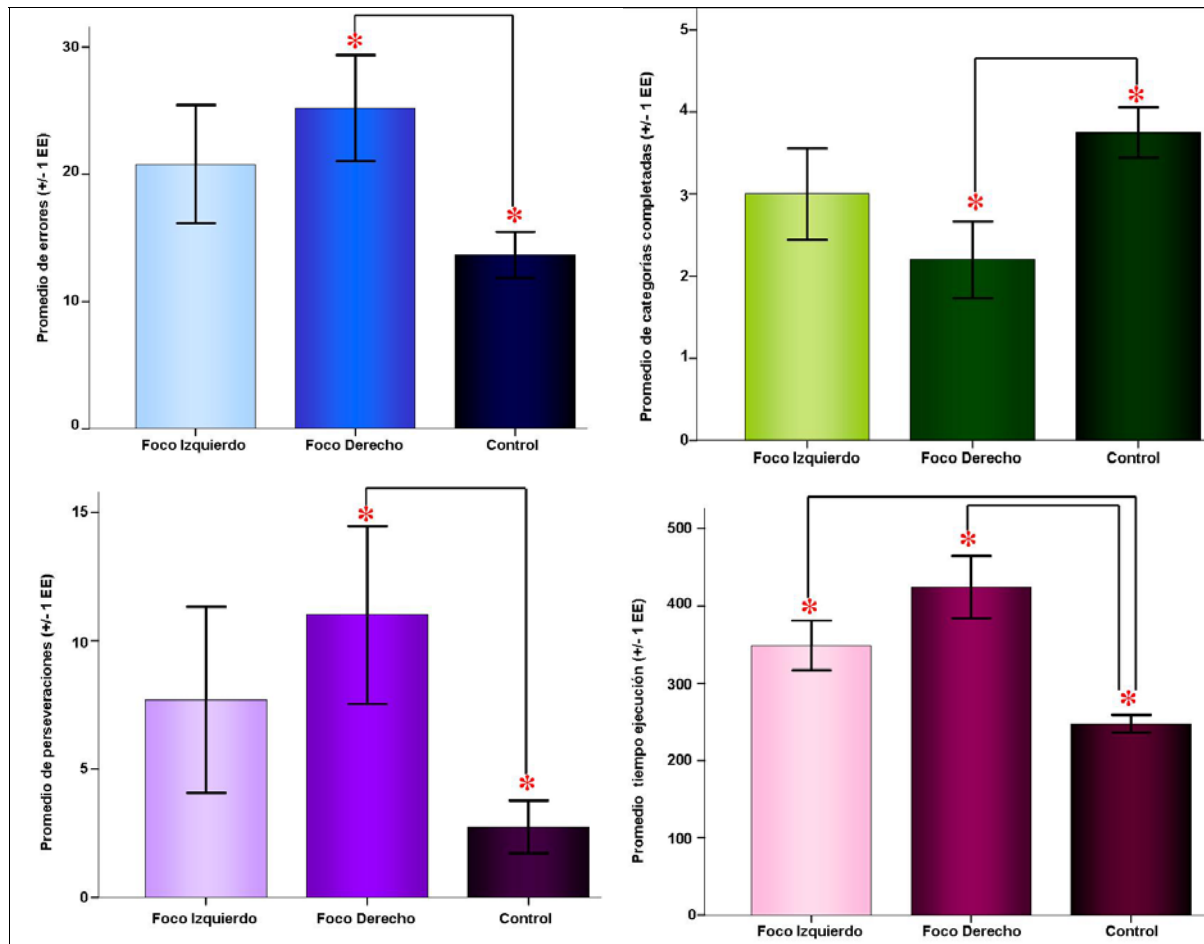


Figura 27. Gráficas de la media del número de errores, categorías completadas, perseveraciones y tiempo de ejecución en la prueba clasificación de cartas.

Las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos se indican mediante el asterisco (* $p \leq 0.05$).

Formación de conceptos y productividad (Clasificación semántica): La capacidad para generar categorías semánticas se encuentra reducida en ambos grupos de pacientes, indicando presencia de dificultades en la formación de conceptos, productividad y flexibilidad mental, correlacionando clínicamente con los resultados de la prueba clasificación de cartas.

Cuantitativamente se observó que el GC tuvo un desempeño significativamente más alto, dando un total de 118 categorías ($\bar{x} = 9.8 \pm 3.1$), mientras que el GFI dio 69 ($\bar{x} = 7.1 \pm 2.8$) y el GFD 68 ($\bar{x} = 6.8 \pm 2.3$).

El promedio de elementos dados para cada categoría no difirió en los grupos obteniendo puntajes similares (GC: $\bar{x} = 5.8 \pm 0.6$; GFD: $\bar{x} = 5.4 \pm 0.8$, GFI: $\bar{x} = 5.3 \pm 1.7$).

Un rasgo observado durante la ejecución de los pacientes en esta prueba fue la falta de estrategias de organización que les permitieran llevar a cabo la tarea de manera más eficiente. Además exhibieron la tendencia a enfocarse en las características funcionales de los animales mostrando así fallas en la flexibilidad mental afectando su capacidad de productividad.

Flexibilidad mental y productividad (Fluidez verbal de verbos y animales): La capacidad para seleccionar y producir de forma eficiente y en un tiempo límite, la mayor cantidad de verbos y animales posibles se encontró reducida en ambos grupos de pacientes ya que el número de elementos dados en cada categoría fue significativamente menor en comparación con el GC.

El GFD tuvo el desempeño más bajo aportando en promedio 13.3 verbos y 15.1 animales, difiriendo significativamente del GC en ambas tareas. Se encontró alteración en 30% de los pacientes de este grupo, al dar menos de 13 elementos en la fluidez de animales.

El GFI mencionó en promedio 13.5 verbos y 16.2 animales, difiriendo del GC sólo en la fluidez de animales. Un paciente de este grupo presentó alteración en la fluidez de verbos al aportar sólo 5 elementos y 2 pacientes mostraron alteración en la fluidez de animales al dar menos de 13 ejemplares.

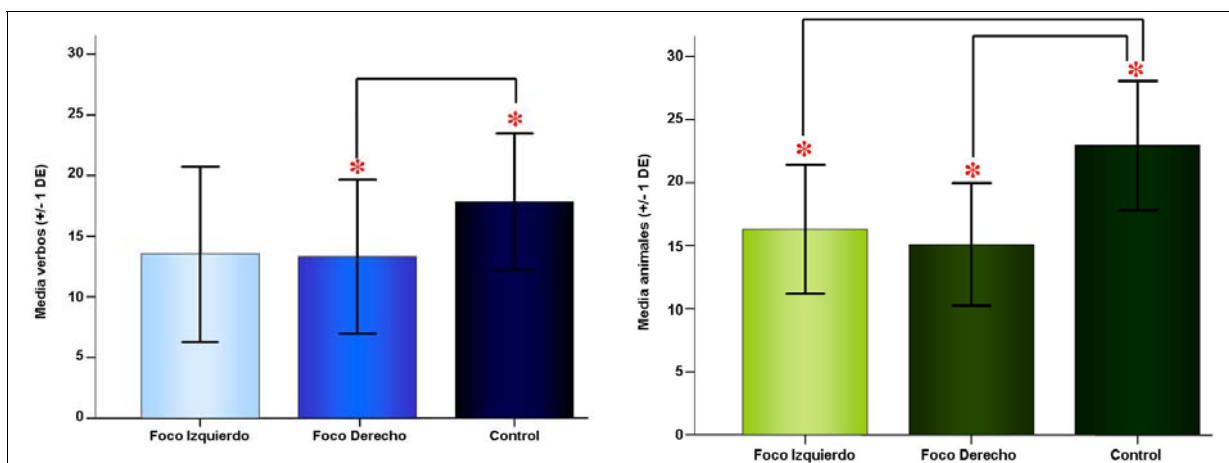


Figura 28. Desempeño de los grupos en la fluidez de verbos (izquierda) y de animales (derecha). Las diferencias significativas se indican mediante el asterisco (* $p \leq 0.05$).

Prácticamente no hubo presencia de intrusiones ni de perseveraciones (sólo 5 pacientes del GFI perseveraron una vez). Esto indica que los pacientes logran un adecuado acceso y mantenimiento del almacén semántico.

No obstante se observó que uno de los principales aspectos asociados con el bajo desempeño de los pacientes es que no recuperan de forma estratégica la información, es decir, hacen una búsqueda desorganizada de la misma. Este rasgo se observó durante su ejecución, ya que

aunque accedían al almacén semántico y elegían los elementos por subcategorías (por ejemplo aves, insectos, animales domésticos, de la granja, etc.); constantemente brincaban de una a otra sin agotar los elementos de alguna. Un rendimiento óptimo en esta prueba precisa de la producción organizada de palabras dentro de una subcategoría, cambiando a una nueva una vez agotada la anterior y justo en esto fue donde se notaron fallas en la muestra estudiada.

Planeación secuencial (Torre de Hanoi 1 y 2): La capacidad para planear una secuencia adecuada de pasos para llegar a una meta específica estuvo conservada en ambos grupos de pacientes. En la TH1 el promedio de movimientos en ambos grupos de pacientes fue significativamente mayor que en el GC; sin embargo en la TH2, la cual implica mayor dificultad, tales diferencias no estuvieron presentes.

En la TH1 el GFD tuvo el desempeño más bajo con un promedio de 11.4 movimientos, realizando la tarea en 67” y con mayor presencia de errores ($\bar{x} = 0.80$), difiriendo significativamente del GC en todas las medidas. El GFI sólo difirió de manera significativa del GC en el número de movimientos ($\bar{x} = 11.1$).

De manera inesperada, en la TH2 ambos grupos de pacientes mejoraron su desempeño al resolver la tarea con menos movimientos (GFD: $\bar{x} = 29.1$ y FI: $\bar{x} = 31.4$) que el GC ($\bar{x} = 32.8$), aunque el tiempo de ejecución y el número de errores fueron menores en este grupo.

d) Funciones dependientes de áreas prefrontales anteriores.

En la Tabla 9 se muestran los promedios y las desviaciones estándar obtenidos en las pruebas que evalúan funciones dependientes de la corteza prefrontal anterior por grupo. También se presentan los valores asociados de probabilidad obtenidos mediante la prueba U de Mann Whitney al comparar los grupos.

Tabla 9. Puntajes medios, desviaciones estándar y valores asociados de probabilidad de las pruebas que evalúan funciones neuropsicológicas dependientes de la corteza prefrontal anterior.

PRUEBA	ÁREA PREFRONTAL ANTERIOR								
	Grupos			Comparaciones					
	GFI	GFD	GC	FI vs FD	FI vs C	FD vs C			
	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	\bar{x}	DE	p	p	p
Clasificación semántica:									
Categorías abstractas	1.1	(1.7)	1.6	(1.9)	5.4	(3.7)	0.441	0.003*	0.009*
Refranes:									
Aciertos	3.5	(0.7)	3.7	(0.7)	4.0	(0.7)	0.616	0.055	0.176
Tiempo	162	(61.9)	164	(69)	97	(36.7)	0.940	0.008*	0.007*
Curva de Metamemoria:									
Curva de Aprendizaje	71.0	(13.7)	74.3	(10.7)	82.1	(8.4)	0.579	0.040*	0.080
Errores Negativos	2.2	(2.4)	3.4	(3.4)	1.1	(1.1)	0.538	0.277	0.104
Errores Positivos	3.7	(3.9)	2.0	(1.5)	2.1	(1.9)	0.415	0.404	0.973
Total Errores	5.9	(3.2)	5.4	(3.4)	3.2	(2.1)	0.648	0.043*	0.126

* $p \leq 0.05$, U-Mann Whitney, nivel asociado de probabilidad, \bar{x} : media, DE: desviación estándar.

GFI: grupo de pacientes con foco izquierdo, GFD: grupo de pacientes con foco derecho, GC: grupo control.

En la Figura 29 se presenta una gráfica comparativa del desempeño del GFI y del GFD.

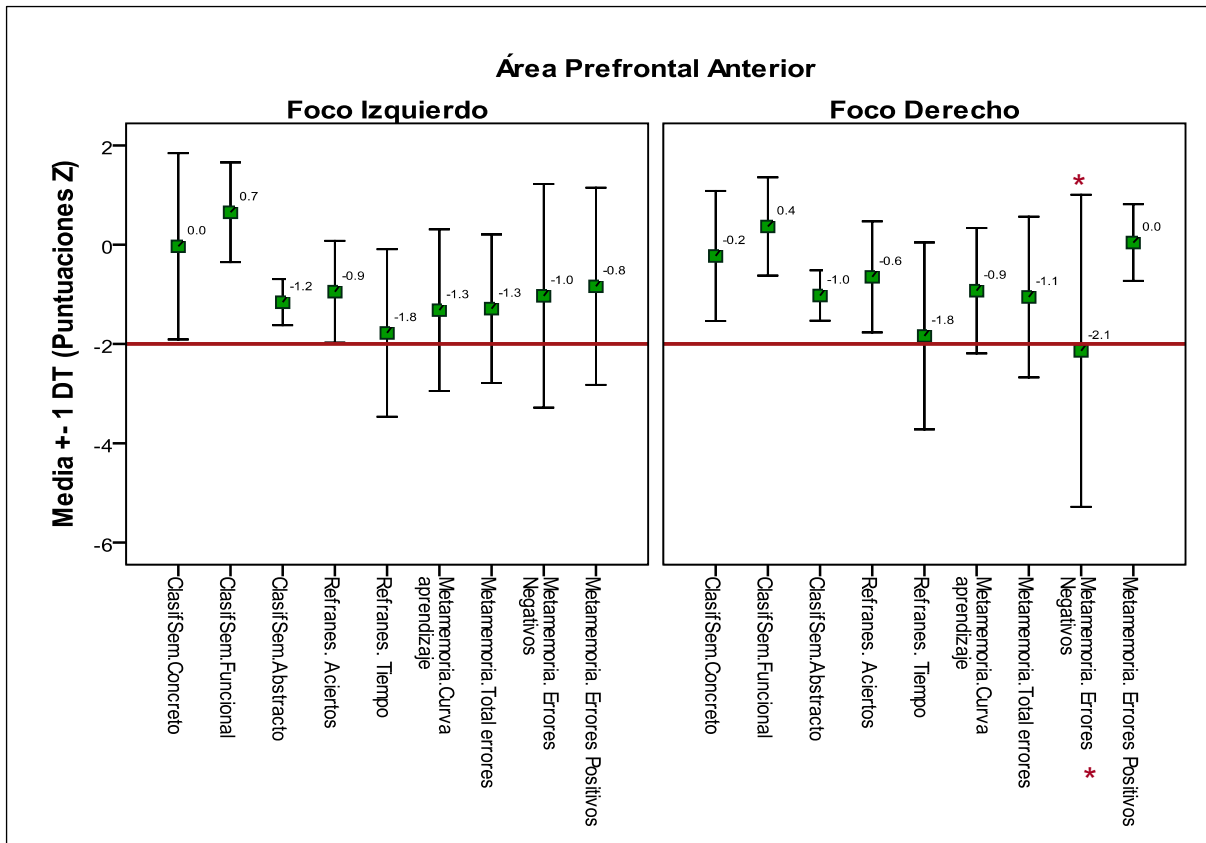


Figura 29. Gráficas de las puntuaciones z obtenidas por cada grupo de pacientes. Se presenta la media (cuadros) y la desviación estándar (barras) de cada prueba. * Las pruebas con medias iguales o menores que -2 indican presencia de alteración en las funciones que evalúan.

Actitud abstracta (Clasificación semántica): La capacidad para generar categorías abstractas está significativamente reducida en ambos grupos de pacientes comparados con el GC.

Del total de categorías semánticas generadas, las de tipo funcional fueron las más frecuentes en ambos grupos de pacientes (GFI: 81% y GFD: 72%), mientras que en el GC fueron las abstractas (55%) (Figura 30). El total de categorías abstractas dadas por el GC fueron 65 ($\bar{x} = 5.4$), en contraste, el GFD dio 16 ($\bar{x} = 1.6$) y el GFI, 11 ($\bar{x} = 1.1$).

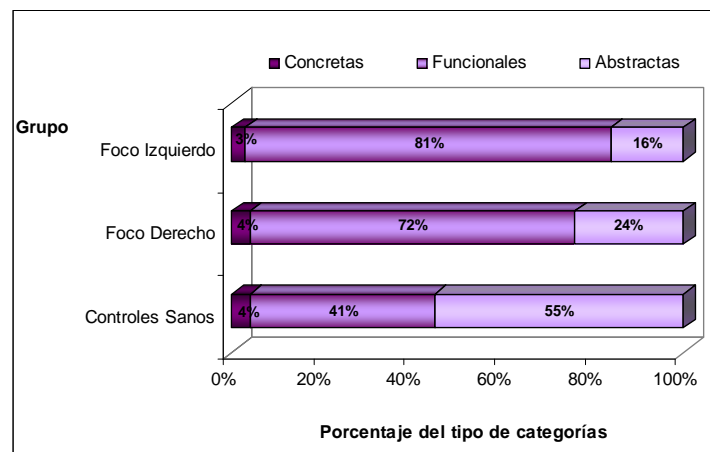


Figura 30. Porcentaje del tipo de categorías dadas por cada grupo.

Comprensión del sentido figurado (Refranes): El desempeño de los grupos fue similar respecto al número de aciertos promedio y en la frecuencia del tipo de solución elegida en mayor proporción, siendo ésta la correcta (Figura 31). No obstante, la media del tiempo de ejecución fue significativamente mayor en ambos grupos de pacientes ($\bar{x} = 162''$ y $164''$, respectivamente) comparados con en el GC ($\bar{x} = 97''$). Esto podría estar reflejando una dificultad en la habilidad para procesar múltiples significados al mismo tiempo, así como para inhibir los significados literales inapropiados y elegir el adecuado.

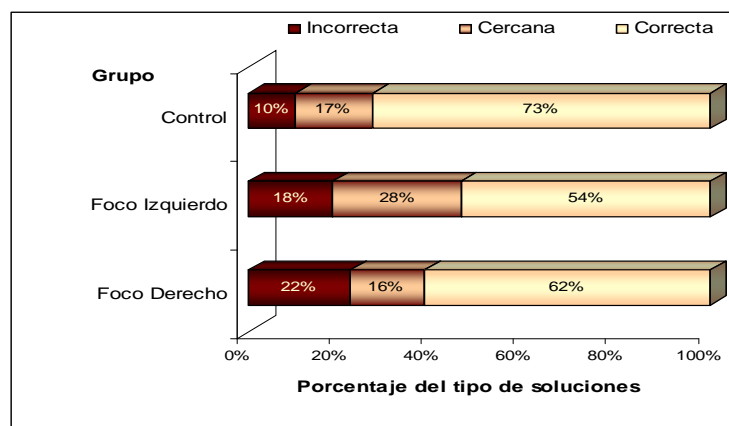


Figura 31. Porcentaje del tipo de soluciones elegidas por cada grupo.

Metamemoria (Curva de metamemoria): Ambos grupos de pacientes tienen una adecuada capacidad de aprendizaje ya que obtuvieron una curva de aprendizaje ascendente, es decir, a medida que aumentaba el número de ensayos, aumentaba el número de palabras evocadas por los sujetos (Figura 32). El GC tuvo una mejor capacidad de aprendizaje (82.1%), seguido del GFD (74.3%) y del GFI (71%), habiendo diferencias significativas entre éste y el GC.

Ningún grupo presentó diferencias entre el promedio obtenido en la curva de predicción y el de la curva de aprendizaje (desempeño real), lo cual indica que realizan una adecuada estimación de sus capacidades (Figura 33).

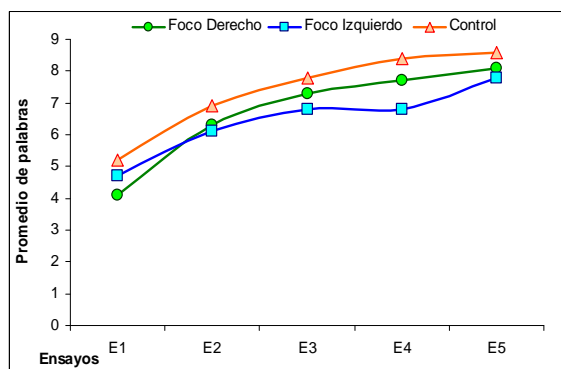


Figura 32. Curva de aprendizaje por grupo. Se muestra el desempeño en cada ensayo.

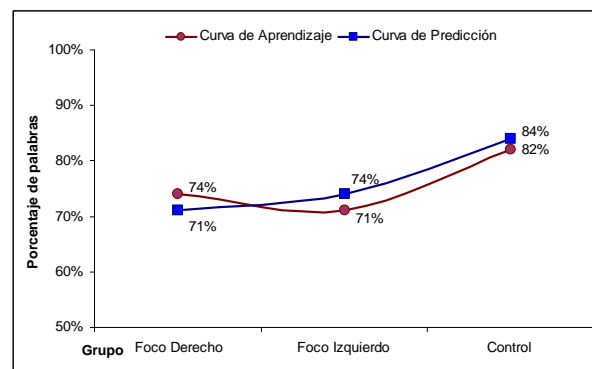


Figura 33. Porcentaje de palabras en la curva de aprendizaje y en la curva de predicción por grupo.

No obstante el patrón de ejecución de los grupos fue diferente.

El total de errores de predicción fue mayor en el GFI presentando 59 errores ($\bar{x} = 5.9 \pm 3.2$), seguido del GFD con 54 errores ($\bar{x} = 5.4 \pm 3.4$); aunque sólo hubieron diferencias significativas entre el primero y el GC ya que éste tuvo 38 errores ($\bar{x} = 3.2 \pm 2.1$).

El tipo de error más frecuente en el GFD fue negativo (63%), mientras que en el GFI y el GC fue positivo (63% y 66%, respectivamente). Esto significa que los pacientes del GFD tienden, en mayor proporción, a subestimar sus capacidades mientras que los pacientes del GFI se inclinan, en mayor proporción, a sobreestimarlas.

4. Hallazgos significativos

A continuación se presenta un resumen de los principales hallazgos (tabla 10).

Tabla 10. Resumen de los hallazgos principales.

PRUEBA: PROCESO	HALLAZGOS PRINCIPALES	
	Grupo Foco Izquierdo	Grupo Foco Derecho
Laberintos: Control de impulsos y seguimiento de reglas	Procesos conservados	
Stroop A y B: Control inhibitorio	Dificultades reflejadas en un tiempo prolongado de ejecución y un menor número de aciertos con presencia de errores stroop y no stroop parte A.	Alteraciones reflejadas en tiempos de ejecución prolongados y errores tipo stroop tanto en la parte A como en la B.
Juego de riesgo: Procesamiento riesgo-beneficio	Proceso conservado	
Clasificación de cartas: Estabilidad de criterio	Proceso conservado	
Dígitos inversos y Ordenamiento alfabético: Memoria de trabajo verbal	Dificultad para mantener en la memoria información verbal, reflejada en un mayor número de ensayos. Escasos errores de orden, perseveraciones y sustituciones.	Dificultad para mantener en la memoria información verbal, reflejada en un span reducido y un mayor número de ensayos. Escasos errores de orden, perseveraciones y sustituciones.
Memoria de trabajo visoespacial autodirigida	Ambos grupos logran un buen número de aciertos, aunque hay presencia de perseveraciones (principalmente en el GFI) y ausencia de estrategias, siendo ambos indicadores de un pobre automonitoreo.	
Memoria de trabajo visoespacial secuencial	Proceso conservado	Ligeras fallas para mantener en la memoria información visual.
Laberintos y Torre de Hanoi: Planeación	Procesos conservados. Tiempos de ejecución prolongados en ambas pruebas (principalmente en el GFD).	
Resta consecutiva: Secuenciación inversa	Proceso conservado. Tiempo de ejecución prolongado (principalmente GFI). Los errores más frecuentes fueron los de cálculo.	
Clasificación de cartas: Formación de conceptos Flexibilidad mental	Alteración en todos los procesos. Escasos aciertos y pocas categorías completadas, número elevado de errores, de perseveraciones y tiempo prolongado de ejecución. Estos rasgos son más evidentes en el GFD.	
Clasificación semántica: Productividad, formación de conceptos y abstracción	Dificultades para formar conceptos reflejadas en las escasas clasificaciones semánticas generadas. Ausencia de estrategias y fallas en la flexibilidad mental afectando la productividad. Pocas clasificaciones abstractas.	
Fluidez verbal de verbos y animales: Flexibilidad mental y productividad	Capacidad limitada para generar en un tiempo límite la mayor cantidad de información relacionada con la categoría semántica propuesta. Falta de organización en la búsqueda y recuperación de información.	
Refranes: Formación de conceptos, comprensión del sentido figurado y abstracción	Tiempo de ejecución prolongado que podría reflejar dificultad en la habilidad para procesar múltiples significados al mismo tiempo así como para inhibir los significados literales inapropiados y elegir el adecuado.	
Metamemoria	Proceso conservado	

En la tabla 11 se presentan las pruebas en las que los grupos de pacientes tuvieron puntuaciones significativamente más bajas que el grupo control.

El GFI difirió significativamente del GC en 13 medidas y obtuvo puntajes en rangos de alteración sólo en el tiempo de ejecución tanto de la prueba Stroop A como de la clasificación de cartas.

El GFD difirió significativamente del GC en 21 medidas y obtuvo puntajes en rangos de alteración en todas las medidas del Stroop A y en el tiempo del Stroop B, en los dígitos inversos, en el número total de ensayos en el ordenamiento alfabético, en las perseveraciones y tiempo de ejecución en la clasificación de cartas y en el tiempo de la torre de Hanoi 1.

Tabla 11. Pruebas en las que los grupos de pacientes tuvieron puntuaciones significativamente más bajas.

	Grupos				Comparaciones			
	GFI		GFD		GC	FI vs FD	FI vs C	FD vs C
	\bar{x}	z	\bar{x}	z	\bar{x}	p	p	p
Stroop A:								
Aciertos	80.8	-1.95	80.7	-2.04	82.9	0.702	0.013	0.055
Errores Stroop	1.8	-1.39	3.0	-2.99	0.8	0.398	0.158	0.034
Tiempo	101	-2.68	132	-5.83	74.4	0.064	0.041	0.001
Stroop B:								
Errores Stroop	2.20	-1.40	2.50	-1.76	1.0	0.591	0.412	0.021
Tiempo	84.2	-1.79	112.4	-4.96	68.3	0.059	0.198	0.001
Dígitos Inversos	3.50	-1.28	3.0	-2.05	4.3	0.261	0.055	0.001
Ordenamiento Alfabético:								
Total Ensayos	10.1	-1.72	10.6	-2.04	7.4	0.703	0.026	0.008
Perseveraciones	0.8	-0.80	0.3	-0.30	0.0	0.779	0.047	0.046
Laberintos:								
Tiempo	59	-0.22	60	-0.24	50	0.880	0.235	0.013
Clasificación Cartas:								
Aciertos	43.3	-1.13	38.8	-1.85	50.3	0.472	0.290	0.027
Errores	20.8	-1.14	25.2	-1.85	13.7	0.472	0.290	0.027
Categorías	3.0	-0.71	2.2	-1.47	3.8	0.283	0.414	0.011
Perseveraciones	7.7	-1.40	11.0	-2.33	2.8	0.322	0.320	0.026
Tiempo	349	-2.54	425	-4.43	248	0.140	0.001	0.000
Clasificación Semántica:								
Total categorías	7.1	-0.85	6.8	-0.95	9.8	0.818	0.039	0.023
Fluidez verbal:								
Verbos	13.5	-0.77	13.3	-0.81	17.8	0.970	0.079	0.026
Animales	16.3	-1.31	15.1	-1.54	22.9	0.790	0.029	0.004
Perseveración animales	0.5	-0.40	0.0	0.00	0.0	0.030	0.018	1.000
Torre Hanoi 1:								
Total Movimientos	11.1	-1.13	11.4	-1.26	8.6	0.703	0.028	0.013
Tiempo	62.1	-0.54	66.8	-2.48	41.5	0.344	0.055	0.019
Total Errores	0.5	-1.44	0.8	-0.54	0.08	0.362	0.078	0.010
Clasificación semántica:								
Categorías abstractas	1.1	-1.16	1.6	-1.02	5.4	0.441	0.003	0.009
Refranes:								
Tiempo	162	-1.78	164	-1.84	97	0.940	0.008	0.007
Curva de Metamemoria:								
Curva de Aprendizaje	71.0	-1.32	74.3	-0.93	82.1	0.579	0.040	0.080
Total Errores	5.9	-1.29	5.4	-1.05	3.2	0.648	0.043	0.126

* $p \leq 0.05$, U-Mann Whitney. \bar{x} : media de las puntuaciones naturales; z: media de las puntuaciones z.

DISCUSIÓN

El funcionamiento de la corteza prefrontal (CPF) está relacionado con una amplia variedad de procesos cognitivos, que aunque diferentes en cuanto a su complejidad, función y localización, son todos necesarios para una conducta efectiva y contextualmente apropiada (Miller, 2007; Spreen & Strauss, 1998). Debido a la amplia distribución de las funciones ejecutivas en la corteza prefrontal, las alteraciones funcionales o estructurales en distintas regiones de la misma darán lugar a diversas características clínicas.

El objetivo principal de este estudio consistió en describir el funcionamiento neuropsicológico prefrontal y las alteraciones específicas de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) con base en la lateralización del foco epileptógeno, mediante la evaluación de un amplio número de funciones que dependen de distintas áreas funcionales de la CPF.

1. Funcionamiento neuropsicológico prefrontal de pacientes con ELT

Cumpliendo con la primera parte del objetivo de investigación, a continuación se describe el funcionamiento neuropsicológico prefrontal de los pacientes con ELT estudiados.

Los resultados obtenidos muestran que los pacientes tuvieron un desempeño menos eficiente que los sujetos control en prácticamente todas las funciones evaluadas, no obstante las diferencias significativas estuvieron presentes sólo en algunos dominios.

En las funciones relacionadas con áreas orbitofrontales y frontomediales se encontró que, en la toma de decisiones bajo condiciones ambiguas acerca de las posibles consecuencias, ambos grupos de pacientes fueron capaces de establecer relaciones de riesgo-beneficio y aprender de las mismas realizando elecciones ventajosas, reduciendo el riesgo de castigos y aumentando las posibilidades de ganancias. De manera particular, se observó que el GFD fue más cauteloso al seleccionar al inicio de la prueba utilizada, cartas ventajosas y desventajosas en igual proporción sin dejarse llevar por las recompensas (ganancias) inmediatas.

Por otro lado, ambos grupos también mostraron un adecuado control de impulsos siendo capaces de seguir órdenes y respetar reglas, lo cual se vio reflejado en las escasas ocasiones que tocaron y/o atravesaron los laberintos. Sin embargo exhibieron importantes dificultades en el control inhibitorio ya que en las pruebas Stroop, ambos grupos tardaron más tiempo en resolver las tareas, logrando menos aciertos y cometiendo un mayor número de errores Stroop; sin embargo sólo el GFD obtuvo puntuaciones en rangos de alteración.

En las funciones relacionadas con áreas de la corteza prefrontal dorsolateral se encontró que la memoria de trabajo visoespacial en ambos grupos de pacientes está conservada ya que lograron mantener y manipular la identidad, orden y localización de información visoespacial.

Sin embargo en la memoria de trabajo verbal ambos grupos tuvieron un desempeño más bajo que el GC, con diferencias significativas respecto al número de ensayos utilizados para ordenar alfabéticamente las listas de palabras presentadas. De manera particular, el GFD presentó mayores dificultades al obtener puntuaciones en rangos de alteración tanto en los dígitos inversos como en el número total de ensayos en el ordenamiento alfabético.

Cabe señalar que el desempeño de los pacientes se caracterizó por un número reducido de perseveraciones, errores de orden y sustituciones con un número elevado de ensayos, los cuales aumentaban a medida que la complejidad y cantidad de información también incrementaban. Estas características sugieren que las fallas encontradas se ubican a nivel del bucle fonológico, componente de la memoria de trabajo encargado del mantenimiento temporal de información auditiva y verbal, asociado con regiones temporoparietales izquierdas (Baddeley, 2003) y con estructuras del lóbulo temporal mesial, principalmente con el hipocampo (Axmacher et al., 2007; Rissman, Gazzaley & D'Esposito, 2007). Cabe destacar que el bucle fonológico y la agenda visoespacial por ser sistemas esclavos que suministran información al ejecutivo central para que éste trabaje con la misma, no se consideran procesos ejecutivos; sin embargo son una condición necesaria, aunque no suficiente, para un buen funcionamiento prefrontal (Tirapu, Muñoz, Pelegrín, & Albéniz, 2005).

Por otro lado, la flexibilidad, productividad y formación de conceptos son funciones en las que ambos grupos de pacientes también mostraron importantes dificultades, principalmente el GFD, ubicándose incluso en rangos de alteración en algunas pruebas utilizadas para medir estos aspectos. El GFI tuvo diferencias significativas con el GC en el número de categorías semánticas generadas, en la fluidez verbal de animales y en el tiempo de ejecución de la clasificación de cartas. El GFD difirió significativamente del GC en el número de clasificaciones semánticas generadas, en la fluidez de verbos y animales y además obtuvo puntajes en rangos de alteración en la prueba clasificación de cartas respecto al número de perseveraciones y al tiempo de ejecución, difiriendo significativamente del GC en todas las medidas de la prueba, evidenciando importantes fallas en la capacidad para conceptuar categorías, establecer el principio de clasificación y realizar el cambio de criterio.

Los procesos de planeación se encuentran conservados en ambos grupos de pacientes, aunque tuvieron tiempos de ejecución significativamente más prolongados que los del GC.

En lo que respecta a las funciones relacionadas con regiones prefrontales anteriores, ambos grupos de pacientes difirieron significativamente del GC respecto al número de categorías abstractas generadas y al tiempo empleado para contestar los refranes. Estos aspectos indican dificultades en la capacidad para conceptuar categorías abstractas.

Respecto a las funciones metacognitivas, en particular la metamemoria, ambos grupos de pacientes hacen una adecuada estimación de sus capacidades de aprendizaje ya que sus curvas de predicción fueron similares a sus curvas de aprendizaje (desempeño real). Sin embargo el GFD tuvo un número importante de errores negativos, indicando una tendencia a subestimar sus capacidades mnésicas y de aprendizaje al realizar juicios respecto a su desempeño.

Como rasgos generales se encontró que ambos grupos carecen de estrategias que les permitan organizar, ya sea para codificar o para recuperar, de manera más eficiente la información, lo cual se observó en diversas pruebas como en el señalamiento autodirigido, la clasificación semántica y la fluidez verbal.

2. Funciones neuropsicológicas prefrontales alteradas en los pacientes con ELT

Cumpliendo con la segunda parte del objetivo de investigación, a continuación se describen los procesos neuropsicológicos prefrontales alterados en los pacientes con ELT.

a) Velocidad de Procesamiento. Tiempos de ejecución prolongados

La velocidad de procesamiento de la información es un proceso cerebral básico que influye en una multiplicidad de dominios cognitivos de orden superior, entre ellos las funciones ejecutivas. En este sentido resulta necesario recordar que aunque la corteza prefrontal juega un papel primordial en la mediación de las funciones ejecutivas, se requiere la integridad de todo el cerebro para un funcionamiento eficiente (Anderson, 2001).

Una medida que permite determinar la velocidad de procesamiento es el tiempo invertido en la realización de diferentes pruebas neuropsicológicas, de tal forma que un tiempo de ejecución prolongado en ciertas ocasiones puede representar un problema de base que puede repercutir en el óptimo funcionamiento de otros procesos. Sin embargo en otras ocasiones puede constituir una forma de compensación ante un déficit primario en alguna función determinada. De esta manera resulta importante considerar la velocidad de procesamiento como una variable de interés debido a que contribuye al análisis diferencial de las posibles causas de los resultados obtenidos.

En la presente investigación se encontró que en todas las pruebas en las que se registró el *tiempo de ejecución*, ambos grupos de pacientes presentaron tiempos significativamente más prolongados que el GC, independientemente de la función evaluada. Por lo tanto parece haber una disminución en la velocidad de procesamiento de información en los pacientes con ELT.

Estos resultados concuerdan con los reportados en estudios previos. La mayoría de éstos han utilizando la prueba TMT, encontrando tanto en su parte A como en la B, tiempos de ejecución significativamente más prolongados en los pacientes con ELT comparados con los

grupos control (Allegri, Drake & Thomson, 1999; Exner et al., 2002; Hermann et al., 2002; Hermann et al., 2003; Kurlat, et al., 2005; Piazzini et al., 2006).

La disminución en la velocidad de procesamiento de la información en la ELT ha sido relacionada con una disminución en el volumen de sustancia blanca en estos pacientes (Dow, Seidenberg & Hermann, 2004; Hermann et al., 2003). En la muestra estudiada en la presente investigación, aunque cada paciente contaba con estudios de IRM, éstos no fueron realizados para cuantificar estrictamente el volumen de sustancia blanca y gris en cada paciente; sin embargo los resultados de un paciente del GFI y tres del GFD revelaron una disminución generalizada del volumen cortical.

Los fármacos antiepilépticos (FAE) también han sido relacionados con efectos adversos en el procesamiento cognitivo. En virtud de su mecanismo de acción los FAE decrementan la excitabilidad neuronal o mejoran la neurotransmisión inhibitoria y, por consiguiente, suprimen las descargas epileptiformes. Sin embargo, como ejercen sus efectos indiscriminadamente, otras redes neuronales que mantienen funciones cognitivas normales pueden resultar afectadas. Los principales efectos secundarios descritos en la farmacoterapia de primera generación (fenobarbital, fenitoína, ácido valproico y carbamazepina) son la sedación, somnolencia, lentitud en el pensamiento, distractibilidad, mareo, fatiga, insomnio y depresión entre otros (Suárez, 2007), siendo la reducción en la vigilancia y en la velocidad de procesamiento, los efectos cognitivos reportados más común y consistentemente (Boling & Oliver, 1998). Además se ha encontrado que el uso de politerapia resulta en mayores déficits comparados con la monoterapia (Shorwan & Reynolds, 1979). En esta investigación, ambos grupos de pacientes se encontraban en un régimen de politerapia y con una ingesta en mayor proporción de FAE de primera generación (carbamazepina y ácido valproico), lo cual podría explicar en parte la disminución en la velocidad de procesamiento de la información.

b) Control inhibitorio

Ambos grupos de pacientes presentaron disfunción en el control inhibitorio, mostrando importantes dificultades para bloquear una respuesta automatizada (leer) con el fin de adaptarse a las demandas de la tarea utilizada, las cuales requerían separar de un mismo estímulo, dos categorías en conflicto (leer vs denominar color) y elegir la menos común (denominar color). Cabe subrayar que estas dificultades fueron más acentuadas en el GFD.

Los escasos estudios que han explorado el control inhibitorio mediante pruebas Stroop en la ELT han mostrado resultados inconsistentes, ya que algunos autores han reportado ausencia de disfunción en este proceso (Corcoran & Upton, 1993; McDonald et al., 2005; Moore & Baker, 2002), mientras que otros han encontrado que los pacientes, de manera significativa,

cometen más errores y tardan más tiempo en realizar la prueba que los grupos control, mostrando así fallas en el control inhibitorio (Labudda et al., 2009; Wang et al., 2007).

c) Formación de conceptos y flexibilidad mental

La formación de conceptos y flexibilidad mental fueron evaluadas mediante la prueba clasificación de cartas. Aunque los grupos de pacientes no difirieron en los diferentes aspectos analizados, sólo en el GFD se encontró presencia de disfunción.

Respecto a la formación de conceptos este grupo tuvo importantes dificultades para establecer relaciones entre las cartas con base en sus características esenciales, ya que presentó problemas para identificar el principio de clasificación, obteniendo de forma significativa un menor número de aciertos y de categorías completadas con un mayor número de errores comparado con el GC. Por otro lado, el elevado número de perseveraciones durante la prueba indican dificultades en la flexibilidad reactiva, que es la capacidad para modificar el comportamiento con el fin de adaptarse a las demandas del contexto (Faglioni, 1999).

Estos resultados coinciden con los reportados en investigaciones previas en las que se ha encontrado un bajo desempeño de los pacientes con ELT en la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin (Hermann & Seidenberg, 1995; Kim, Lee, Yoo, Kang & Lee, 2007), principalmente en aquellos con foco epileptógeno derecho (Corcoran & Upton, 1993; Drake, Allegri & Thomson, 2000; Hermann, Wyler & Richey, 1988; Keiski, Fuerst, Shah A., Shah J., & Watson, 2006).

d) Productividad

La productividad es una función prefrontal que se relaciona con la velocidad y precisión en la búsqueda y actualización de la información, permitiendo la generación de elementos específicos en un tiempo eficiente (Lezak, 1995). Ambos grupos de pacientes mostraron fallas en la productividad al obtener rendimientos significativamente más bajos que el GC en las pruebas de fluidez verbal y clasificación semántica.

El desempeño de los pacientes estuvo caracterizado por una producción desorganizada y escasa de elementos de la categoría solicitada, con poca presencia de perseveraciones y de intrusiones. Estas características sugieren que la baja productividad encontrada en la muestra estudiada está relacionada con la disminución en la velocidad de procesamiento, así como con la ausencia de estrategias en la búsqueda y recuperación de la información.

Otros estudios también han evidenciado una baja productividad en los pacientes con ELT, reportando que independientemente de la lateralidad del foco epiléptico, estos pacientes presentan rendimientos más pobres en la fluidez semántica comparados con los grupos control (Kurlat et al., 2005; Tröster et al., 1995; Piazzini et al., 2006).

e) Abstracción

La capacidad para pensar de manera abstracta fue evaluada mediante el número de categorías abstractas generadas en la prueba clasificación semántica y el desempeño en los refranes. En la primera prueba ambos grupos de pacientes presentaron un pensamiento de tipo funcional, estableciendo relaciones entre elementos a partir de sus propiedades activas y mostrando dificultades para discriminar las características superficiales de las fundamentales, produciendo un escaso número de clasificaciones abstractas. En la segunda prueba, aunque los grupos de pacientes y los controles tuvieron un desempeño similar respecto al número de aciertos obtenidos, difirieron significativamente en el tiempo de ejecución empleado para resolver los refranes. El tiempo de ejecución prolongado, además de mostrar una disminución en la velocidad de procesamiento, también podría estar reflejando una dificultad en la habilidad para procesar múltiples significados al mismo tiempo, así como para inhibir los significados literales inapropiados y elegir el adecuado.

Prácticamente no existen estudios que exclusivamente hayan explorado la abstracción en la ELT. Los que lo han hecho, también han encontrado dificultades de abstracción en los pacientes, aunque éstas sólo fueron evidentes en aquellos con foco izquierdo y con una edad de inicio temprano (McDonald, Delis, Kramer, Tecoma & Iragui, 2008).

3. Posibles causas de la disfunción prefrontal encontrada en este estudio

La literatura señala dos hipótesis principales formuladas para explicar la disfunción prefrontal en la ELT: 1) *disfunción hipocampal* (Gray, 1982 en Corcoran & Upton, 1993) y 2) *propagación del ruido neural* (Hermann, Wyler & Richey, 1988).

La muestra estudiada estuvo formada en mayor proporción por pacientes con esclerosis hipocampal (GFI = 60%, GFD = 70%). Al prestar atención a los puntajes de estos pacientes se observó que fueron más bajos que los obtenidos por los pacientes sin esclerosis y el GC, mientras que los puntajes de los pacientes sin esclerosis fueron menores que los del GC. No obstante estos resultados no pudieron ser contrastados estadísticamente debido a diferencias entre los grupos en algunas variables demográficas y clínicas. Por lo tanto los resultados obtenidos son insuficientes para apoyar o refutar la hipótesis de la *disfunción hipocampal*. Respecto a la hipótesis de *propagación del ruido neural*, la metodología empleada en este estudio tampoco permite contrastar y por lo tanto confirmar o refutar dicha hipótesis, ya que para ello sería necesario utilizar una metodología que permitiera, entre otros aspectos, correlacionar el patrón de propagación de las crisis de los pacientes evaluados con las pruebas neuropsicológicas aplicadas. No obstante la noción de que la propagación del ruido neural hacia áreas de la CPF, principalmente hacia la CPDL, es la causa de las alteraciones

encontradas en los pacientes con ELT, resulta insuficiente para explicar los resultados obtenidos en este estudio ya que si bien la disfunción encontrada en los pacientes implica regiones de la corteza dorsolateral, no todas las funciones que dependen de esta área resultaron afectadas.

De manera particular en esta investigación surgen dos cuestionamientos respecto a los resultados obtenidos: 1) ¿por qué se observan fallas no en todas sino sólo en algunas funciones dependientes de áreas dorsolaterales en la muestra estudiada? y 2) ¿por qué el patrón de dificultades es relativamente mayor en los pacientes con foco derecho si sus características demográficas y clínicas son similares a las de los pacientes con foco izquierdo?

Desde el punto de vista de la neuropsicología del desarrollo se pueden elaborar algunos planteamientos que den respuesta a estas preguntas y expliquen las alteraciones encontradas.

Dado que la ELT es una enfermedad que inicia con mayor frecuencia durante la niñez o la adolescencia (ILAE, 1989), como es el caso de la muestra aquí estudiada, una posible explicación puede ser elaborada considerando las características del desarrollo de las funciones neuropsicológicas prefrontales.

Anderson (2001) señala que las funciones ejecutivas presentan un desarrollo progresivo en estrecha dependencia con el desarrollo secuencial de las distintas zonas de la corteza prefrontal, extendiéndose su periodo de maduración al menos hasta el final de la adolescencia. En este sentido resulta indispensable subrayar que para que un individuo pueda adquirir las funciones mentales implicadas con alguna etapa del desarrollo neurológico, es necesario haber adquirido las funciones del estado anterior. Por lo tanto, un problema que incida en una etapa, obstaculizara la consolidación de los estadios subsecuentes (Sanz, 2004).

Flores (2007) llevó a cabo una investigación con el objetivo de conocer el efecto de la edad sobre el desarrollo de diferentes funciones en sujetos normales con un rango de edad de 6 a 30 años. Encontró que en el rango de 6 a 11 años se consigue el máximo desempeño en las capacidades de detección de selecciones de riesgo, de control motriz y de control inhibitorio; en el rango de 12 a 15 años se logra el máximo desempeño en funciones como flexibilidad mental, secuenciación inversa, ordenamiento secuencial de información contenida en la memoria de trabajo y planeación visoespacial y secuencial y además se presenta un apreciable cambio de procesos como pensamiento lógico, construcción de hipótesis y solución de problemas (Anderson V., Anderson P., Northam, Jacobs & Catropa, 2001); y en el rango de los 16 a los 30 años se logran los máximos desempeños en la capacidad para generar categorías abstractas, la metacognición y la capacidad para comprender el sentido figurado.

Tomando en cuenta la secuencia del desarrollo de las funciones ejecutivas, se observa que la enfermedad en la muestra estudiada, se presentó antes de que algunas funciones dependientes de áreas dorsolaterales y prefrontales anteriores alcanzaran su máximo desarrollo, ya que el promedio de edad de inicio del padecimiento, en general, fue de 11.3 años (de = 10.35), y en particular de 9.4 años (de = 8.2) en el GFI y 13.2 (de = 12.3) en el GFD. Considerando que la edad de inicio de la enfermedad define el compromiso del neurodesarrollo, del estado de maduración de las funciones cerebrales y del impacto de la enfermedad en la adquisición y mantenimiento de las habilidades cognitivas (Anderson, 2001), es posible que las dificultades que presentaron los pacientes estudiados en los procesos de flexibilidad mental, formación de conceptos y abstracción, relacionados con áreas prefrontales dorsolaterales y anteriores, se deba a que dichas funciones no habían sido consolidadas al momento en que inició la enfermedad; mientras que el resto de las funciones es posible que ya hubieran alcanzado su máximo desempeño. Este argumento encuentra soporte, en parte, en los hallazgos de estudios realizados para explorar el funcionamiento ejecutivo en niños con ELT, en los cuales se ha reportado presencia de disfunción en la corteza prefrontal reflejada en fallas en la flexibilidad mental y en el cambio de set, dificultades en el control inhibitorio, la fluidez verbal y el mantenimiento atencional con un peor desempeño en los niños con ELTM, con un inicio temprano, una mayor duración de la enfermedad y uso de politerapia (Rzezak et al., 2009; Rzezak, et al., 2007). **Estos hallazgos son prácticamente los mismos que los encontrados en la presente investigación.**

Queda por resolver el planteamiento de por qué el GFD muestra una tendencia a presentar mayor disfunción que el GFI, si no hay diferencias significativas respecto a sus características demográficas y clínicas. La respuesta a este cuestionamiento también puede ser elaborada con base en la comprensión del desarrollo secuencial y jerárquico de las funciones ejecutivas, aunque incorporando el conocimiento acerca del estrecho vínculo que existe entre éstas, la novedad y el hemisferio derecho.

Según Shallice (1990) y Walls (1978) las funciones ejecutivas están especialmente activas en circunstancias novedosas o desconocidas, donde no existen rutinas previamente establecidas para responder. En este sentido, Goldberg (2001) postula que la novedad cognitiva está estrechamente relacionada con el hemisferio derecho, mientras que la rutina cognitiva con el hemisferio izquierdo y que al mismo tiempo existe una relación dinámica entre ambos hemisferios, caracterizada por un desplazamiento gradual del lugar de control cognitivo sobre una tarea desde el hemisferio derecho al hemisferio izquierdo. En consecuencia parece que algún tipo de transferencia general de funciones tiene lugar entre los

dos hemisferios, del derecho al izquierdo, a lo largo del desarrollo (Goldberg, 2001), ya que durante el mismo la información procesada es, fundamentalmente, novedosa. De esta forma resulta verosímil esperar mayores dificultades en el funcionamiento prefrontal en los pacientes con foco epileptógeno derecho y con un inicio del padecimiento durante el desarrollo de dichas funciones.

Un aspecto importante a considerar respecto a los resultados obtenidos es la relación de la *depresión* con el desempeño de los pacientes. Si bien los pacientes de este estudio no contaban con un diagnóstico formal de depresión, sus puntajes en el Inventario de Depresión de Beck, mostraron presencia de síntomas depresivos de leves (30%) a moderados (50%) aunque sólo 3 de ellos estaban médicamente tratados. Se ha descrito que el desempeño de pacientes con depresión en pruebas neuropsicológicas estandarizadas se encuentra alterado en múltiples dominios sugerentes de disfunción en los sistemas fronto-subcorticales (Lesser & Chung, 2007). En este sentido estudios de neuroimagen (SPECT y PET) han mostrado hipometabolismo en áreas frontales, así como en componentes del sistema límbico en individuos con depresión; siendo particularmente evidente en la COF inferior, lo cual ha sido corroborado en una variedad de estudios de depresión tanto primaria como secundaria de cualquier origen (Drevets, 2000; Lesser, et al., 1994; Mayberg, 1994; Milak, et al., 2005; Oda et al., 2003). Mediante una revisión de los estudios que han evaluado el funcionamiento ejecutivo en la depresión unipolar primaria, Fossati, Ergis y Allilaire (2002) encontraron que de manera consistente se han reportado déficits en la inhibición, en la resolución de problemas (prueba de hipótesis y flexibilidad cognitiva) y en la planeación en estos pacientes. Por ejemplo, en un estudio realizado por Merriam, Thase, Haas, Keshavan, y Sweeney (1999) se encontró que los pacientes con depresión no medicados tuvieron un déficit significativo en el desempeño del WCST comparados con controles sanos y que los déficits correlacionaron con la severidad de la depresión. En este estudio al realizar los análisis de correlación entre las variables clínicas y las funciones evaluadas, se encontró que el grado de depresión correlacionó significativamente con pruebas en las que los pacientes tuvieron los más bajos rendimientos: clasificación de cartas (errores, perseveraciones y categorías completadas) y clasificación semántica (categorías abstractas). Estos resultados sugieren que la presencia de síntomas de depresión puede ser uno de los principales factores relacionados a las fallas ejecutivas en los pacientes estudiados. A pesar de que se ha descrito que la depresión es la comorbilidad psiquiátrica más frecuente en la epilepsia y que existe una relación bidireccional entre ambos desórdenes (Kanner & Balabanov, 2002), aún permanece subestimada y en consecuencia sin tratarse en una amplia proporción de pacientes. Es posible que un manejo

adecuado y oportuno de la depresión en los pacientes con epilepsia permita reducir las fallas en el funcionamiento cognitivo y en consecuencia mejorar su calidad de vida.

Un último aspecto que se considera importante discutir es respecto a la *validez ecológica* de esta investigación. La validez ecológica se puede definir como la relación funcional y predictiva entre el rendimiento del paciente en un conjunto de pruebas neuropsicológicas y su conducta en una variedad de contextos del medio (Sbordone, 1996 en Spooner & Pachana, 2006). García, Tirapu y Roig (2007) señalan que dos son las estrategias fundamentales utilizadas para el estudio de la validez ecológica de las pruebas neuropsicológicas: el enfoque basado en la verosimilitud y el enfoque basado en la veridicabilidad.

El enfoque basado en la verosimilitud parte de la idea de que las demandas cognitivas del test se asemejan a las demandas cognitivas de escenarios cotidianos. Según esta aproximación, el grado de demanda de un test debe reproducir la demanda cognitiva que el sujeto necesita en las actividades que desarrolla cotidianamente (Chaytor & Schmitter-Edgecombe, 2003 en García et al., 2007). Esta aproximación apuesta por la creación de nuevas pruebas neuropsicológicas que permitan identificar aquellos pacientes que presentan dificultades en sus actividades diarias. El enfoque basado en la veridicabilidad plantea que los test ejecutivos tradicionales (que no se diseñaron desde una perspectiva ecológica) son medidas válidas para predecir la capacidad funcional del sujeto en su vida cotidiana (Franzen & Wilhem, 1998 en García et al., 2007). Para ello estudian la correspondencia que se establece entre estos test y herramientas que valoran aspectos funcionales de la vida diaria.

Para contrastar la validez ecológica, tanto desde un enfoque como de otro, resulta necesario examinar la capacidad predictiva de la ejecución del sujeto a partir de la valoración de diversos aspectos del funcionamiento diario del mismo. Esta información puede ser recogida mediante cuestionarios o escalas, como la *Frontal Lobe Personality Scale* (Grace, Stout & Malloy, 1999) o el *Dysexecutive Questionnaire* (Wilson et al., 1996), los cuales son respondidos tanto por la familia o por el cuidador primario, como por el propio paciente. Además de las escalas y cuestionarios, la conversación preliminar o anamnesis representa una rica fuente de información que permite complementar el conocimiento del funcionamiento del paciente en la vida diaria haciendo énfasis en la búsqueda de información que permita definir tanto el estado premórbido como algunas formas de compensación usadas por los pacientes.

Tomando en cuenta lo expuesto con anterioridad, resulta complicado determinar la validez ecológica de esta investigación debido a que no se utilizó algún instrumento que permitiera evaluarla objetivamente; sin embargo hay un punto que se puede discutir alrededor de este tema. En la entrevista con los pacientes y sus familiares, de forma consistente se reportó que

las principales dificultades en el funcionamiento diario de los pacientes están relacionadas con fallas en la velocidad de procesamiento (tardan más tiempo en hacer las cosas comparados con los demás) y en la memoria (olvidan dar recados, el nombre de los demás, tomarse su medicamento, acudir a sus citas, etc.). Estas fallas aunque fueron corroboradas durante de la evaluación no representan las fallas de tipo ejecutivo encontradas en este estudio. No obstante si se toma en cuenta la relación existente entre las demandas del entorno de cada paciente con sus habilidades cognitivo-funcionales, es posible que las fallas aquí encontradas no interfieran con las exigencias en sus contextos cotidianos. Esto se menciona debido a que, o bien por la sobreprotección de los familiares o por la discriminación de la sociedad, la mayoría de los pacientes han sido enfrentados a un aislamiento social. Así su entorno se ha reducido al hogar en donde las exigencias son pocas. En otras ocasiones el contexto de los pacientes se extiende al espacio laboral pero también se observa que en la mayoría de los casos son empleos con pocas exigencias ejecutivas. En ambos casos las actividades que los pacientes desempeñan en general son rutinarias y por ello es posible que la disfunción aquí encontrada no interfiera con sus actividades diarias. Sin embargo en términos de rehabilitación esto no significa que porque en apariencia no afecte su cotidianidad esto no se deba tratar y mejorar, al contrario cualquier esfuerzo realizado para mejorar el funcionamiento cognitivo de los pacientes seguramente repercutirá en una mejoría en su calidad de vida.

No obstante en esta investigación se considera que la validez ecológica se debe determinar de forma particular para cada paciente en concreto, ya que son diversas las variables que intervienen en su funcionalidad diaria; por ejemplo las demandas ambientales, la reserva cognitiva, las estrategias compensatorias, el nivel académico y cultural, entre otras seguramente van a ser distintas para un sujeto que inició la enfermedad en la niñez, que en alguien que la inició durante su vida adulta. De hecho en el primer caso además de considerar el nivel cognitivo premórbido se tendrían que considerar los mecanismos compensatorios y de reorganización funcional.

4. Conclusión

A manera de conclusión y respondiendo a las preguntas de investigación planteadas se puede señalar que la disfunción neuropsicológica prefrontal en la ELT se encuentra en los procesos de control inhibitorio, flexibilidad mental, formación de conceptos, productividad y abstracción, indicando compromiso de áreas dorsolaterales y prefrontales anteriores. Además, existe una disminución en la velocidad de procesamiento de la información.

Aunque los resultados son insuficientes para determinar un patrón específico de disfunción con base en la lateralización del foco epileptógeno, se encontró que los pacientes con foco

derecho presentan un mayor grado de disfunción, ya que obtuvieron puntuaciones en rangos de alteración en el control inhibitorio, en la flexibilidad mental y en la capacidad para conceptuar categorías abstractas, difiriendo del GC en 21 medidas; mientras que los pacientes con foco izquierdo tuvieron puntuaciones en rangos de alteración sólo en el control inhibitorio (tiempo de ejecución) y difirieron del GC en 13 medidas.

A pesar de que en este estudio la edad de inicio y duración del padecimiento no correlacionaron con el desempeño ejecutivo, desde una perspectiva de la neuropsicología del desarrollo, se postula la posibilidad de que los déficits encontrados estén asociados con el impacto de la enfermedad durante el desarrollo. También se subraya la importancia de no subestimar la presencia de síntomas depresivos en los pacientes, ya que estos pueden estar incidiendo en alguna medida en las fallas en el funcionamiento cognitivo prefrontal.

A través de una revisión amplia de la literatura, se encontró que aparentemente este estudio es el primero en evaluar un gran número de funciones neuropsicológicas prefrontales en la ELT considerando la lateralización del foco epileptógeno. A pesar de que es un estudio de carácter descriptivo, y por lo tanto una generalización de los resultados sería inadecuada, se intenta contribuir a través de los hallazgos obtenidos en la construcción del conocimiento acerca de las consecuencias de la epilepsia de origen temporal en las funciones prefrontales. Todo ello con el objetivo de aportar información más precisa en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia con el fin de que la neuropsicología sea capaz de proveer datos cada vez más confiables respecto a la localización y lateralización del foco epiléptico con base en la evaluación y análisis detallado del funcionamiento cognitivo, además de predecir las consecuencias y resultados de la cirugía, así como, determinar y evitar las posibles secuelas neuropsicológicas en pacientes pre y posquirúrgicos.

El adecuado manejo de esta enfermedad en particular y de cualquier enfermedad neurológica de inicio temprano (durante el desarrollo) y de evolución crónica, debe tener como propósito no solo el diagnóstico y tratamiento farmacológico temprano; además debe dirigirse a la estimulación o rehabilitación de los procesos cognitivos. En este punto cabe destacar que, a pesar de que existe un gran cúmulo de evidencia que da cuenta acerca de las alteraciones en el funcionamiento cognitivo en la ELT, pocos han sido los esfuerzos realizados en el ámbito de la rehabilitación. La información disponible al respecto muestra que las intervenciones se han encaminado de manera exclusiva a la rehabilitación de la memoria y sólo en pacientes posquirúrgicos (Helmstaedter et al., 2008), sin embargo se ha hecho caso omiso a la rehabilitación de otras funciones relacionadas con áreas extratemporales y en pacientes que no necesariamente han sido expuestos a tratamiento

quirúrgico, pero en quienes por sus características clínicas es indispensable actuar oportunamente para prevenir un posible futuro deterioro. De esta es evidente que, a pesar de que la rehabilitación neuropsicológica es un factor relevante que incide en el mejoramiento de la calidad de vida de los pacientes, ha quedado en un plano prácticamente ignorado.

Algunas limitaciones de la investigación fueron el tamaño de la muestra y la falta de tiempo para analizar detalladamente la interacción del desempeño de los pacientes con algunas variables demográficas y clínicas, tales como el sexo, el tipo de tratamiento farmacológico, la presencia y grado de alteraciones estructurales en el hipocampo y/o amígdala y la existencia o no de algún patrón electroencefalográfico de propagación que pudiera correlacionar con el desempeño neuropsicológico y el análisis de la interacción de los sistemas de neurotransmisión relacionados tanto con el padecimiento como con áreas prefrontales, así como, su impacto en el funcionamiento cognitivo.

Se sugiere que en futuras investigaciones se analicen las variables antes mencionadas y se incluya la exploración de aquellas funciones ejecutivas involucradas más en aspectos emocionales como en las experiencias de recompensa-castigo y en la regulación de la conducta social, entre otras.

De forma particular se propone realizar investigaciones con el fin de contrastar la hipótesis planteada en la discusión acerca de que el tipo de disfunción encontrada puede ser consecuencia del impacto de la enfermedad durante el desarrollo. Esto se podría contrastar ampliando el tamaño de la muestra con el fin de comparar diferentes grupos de pacientes con inicio del padecimiento durante diferentes etapas del neurodesarrollo y en pacientes con un inicio tardío de la enfermedad. Otro aspecto fundamental que se considera necesario abordar en futuras investigaciones es complementar la exploración de las funciones ejecutivas con el uso de escalas o cuestionarios, que permitan determinar su validez ecológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alessio, A., Bonilha, L., Rorden, C., Kobayashi, E., Min, L., Damasceno, B., et al. (2006). Memory and language impairments and their relationship to hippocampal and perirhinal cortex damage in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 8, 593–600.
- Allegrí, R., Drake, M. & Thomson, A. (1999). Heterogeneidad neuropsicológica en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial. *Revista de Neurología*, 29, 1160-1163.
- Anderson, V. (2001). Assessing executive functions in children: biological, psychological, and developmental considerations. *Pediatric Rehabilitation*, 4 (3), 119-136.
- Anderson, V., Anderson, P., Northam, P., Jacobs, R. & Catropa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian Sample. *Developmental Neuropsychology*, 20 (1), 385-406.
- Anderson, V., Northam, E., Hendy, J. & Wrennall, J. (2002). Developmental neuropsychology. A clinical approach. Hove, East Sussex: Psychology Press.
- Ardila, A. & Roselli, M. (2007). Neuropsicología clínica. México: El Manual Moderno.
- Arnold, S., Schlaug, G., Niemann, H., Ebner, A., Lüders, H., Witte, O., et al. (1996). Topography of interictal glucose hypometabolism in unilateral mesiotemporal epilepsy. *Neurology*, 46, 1422-1430.
- Aronica, E. & Gorter, J. (2007). Gene expression profile in temporal lobe epilepsy. *Neuroscientist*, 13 (2), 100-108.
- Asociación Psicológica Americana (2002). Manual de estilo de publicaciones de la American Psychological Association (2ª. ed.). México: El Manual Moderno.
- Asociación Psicológica Americana. (2010). Division 40: Clinical Neuropsychology. Recuperado el 17 de febrero de 2010, de <http://www.div40.org>.
- Axmacher, N., Mormann, F., Fernandez, G., Cohen, M., Elger, C. & Fell, J. (2007). Sustained neural activity patterns during working memory in the human medial temporal lobe. *Journal of Neuroscience*, 27 (29), 7807-7816.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, 4, 829-839.
- Barr, B., Chelune, G., Herman, B., Loring, D., Perrine, K., Strauss, E., et al. (1997). The use of figural reproduction tests as measures of nonverbal memory in epilepsy surgery candidates. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 3, 435-443.
- Beck, A., Ward, C., Hiendelson, H., Mock, J. & Erbauch, J. (1961). An Inventory for Measuring Depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561-571.
- Bell, B. & Davies, K. (1998). Anterior temporal lobectomy, hippocampal sclerosis and memory: recent neuropsychological findings. *Neuropsychology Review*, 8, 2541.
- Berkovic, S., McIntosh, A., Howell, A., Mitchell, A., Sheffield, L. & Hopper, J. (1996). Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Annals of Neurology*, 40, 227-235.
- Blume, W., Lüders, H., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde Boas, W. & Engel, J., Jr. (2001). Glossary of descriptive terminology of ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42 (9), 1212-1218.
- Boling, W. & Oliver, A. (1998). The current state of epilepsy surgery. *Current Opinion in Neurology*, 11, 15561.
- Brune, M. & Bodenstein, L. (2005). Proverb comprehension reconsidered 'theory of mind' and the pragmatic use of language in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 75 (2-3), 233- 239.
- Cavada, C., Compañy, T., Tejedor, J., Cruz-Rizzolo, R. & Reinos, S. (2000). The anatomical connections of the macaque monkey orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 220-242.

- Chan, R., Shumb, D., Toulopoulou, T. & Chend, E. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23, 201–216.
- Chow, T. & Cummings, J. (2007). Frontal-subcortical circuits. En B. Miller & J. Cummings (Eds.). *The human frontal lobes. Functions and disorders* (pp. 25-44). (2ª ed.). New York, EE. UU.: The Guilford Press.
- International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*, 30, 389-399.
- Corcoran, R. & Upton, D. (1993). A role for the hippocampus in card sorting? *Cortex*, 29, 293–304.
- Cummings, J. & Miller, B. (2007). Conceptual and clinical aspects of the frontal lobes. En B. Miller & J. Cummings (Eds.). *The human frontal lobes. Functions and disorders* (pp. 12-21). (2ª ed.). New York, EE. UU.: The Guilford Press.
- Delis, D., Kaplan, E., & Kramer, J. (2001). *Delis-Kaplan executive function system: Examiner's manual*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Dow, C., Seidenberg, M. & Hermann, B. (2004). Relationship between information processing speed in temporal lobe epilepsy and white matter volume. *Epilepsy & Behavior*, 5, 919-925.
- Drake, M., Allegri, R. & Thomson A. (2000). Alteración cognitiva ejecutiva de tipo prefrontal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial. *Medicina (Buenos Aires)*, 60, 453-456.
- Drane, D., Lee, G., Cech, H., Huthwaite, J., Ojemann, G., Ojemann, J., et al. (2006). Structured cueing on a semantic fluency task differentiates patients with temporal versus frontal lobe seizure onset. *Epilepsy & Behavior*, 9 (2), 339-344.
- Drevets, W. (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48, 813-829.
- Elger, C., Helmstaedter, C. & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *Lancet (Neurol)*, 3, 663-672.
- Engel, J., Jr. (2006). Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*, 47 (9), 1558-1568.
- Exner, C., Boucsein, K., Lange, C., Winter, H., Weniger, G., Bernhard J., et al. (2002). Neuropsychological performance in frontal lobe epilepsy. *Seizure*, 11, 20-32.
- Faglioni, P. (1999). The frontal lobe. En G. Denes & L. Pizzamiglio. (Eds.). *Handbook of clinical and experimental neuropsychology* (pp. 530-533). United Kingdom: Psychology Press.
- Feria A., Martínez D. & Rubio F. (1997). *Epilepsia. Aspectos neurobiológicos, médicos y sociales*. México: Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
- Fisher, R., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., et al. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy and the International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia*, 46 (4), 470-472.
- Fleck, D., Berch, D., Shear, P., Schefft, B., Privitera, M. & Strakowski, S. (1999). Directed forgetting deficits in patients with temporal lobe epilepsy: an information processing perspective. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 5, 549-555.
- Flores, J. (2006). *Neuropsicología de los lóbulos frontales*. México: Universidad Juárez Autónoma de Tabasco. División Académica de Ciencias de la Salud.
- Flores, J. (2007). *Desarrollo neuropsicológico de funciones frontales y ejecutivas de 6 a 30 años*. Disertación doctoral no publicada, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México.

- Flores, J. & Ostrosky, F. (2008). Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8 (1), 47-58.
- Flores, J., Ostrosky, F. & Lozano, A. (2008). Batería de Funciones Frontales y Ejecutivas: Presentación. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8 (1), 141-158.
- Folstein, M., Folstein, S. & McHugh, P. (1975). Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189-198.
- Fossati, P., Ergis, A. & Allilaire, J. (2002). Executive functioning in unipolar depression: a review. *Encephale*, 28 (2), 97-107.
- Fuster, F. (2001). The prefrontal cortex-An update: time is of the essence. *Neuron*, 30, 319-333.
- Fuster, F. (2008). The prefrontal cortex. (4^a ed.). Inglaterra: Academic Press. Elsevier.
- Gambardella, A., Labate, A., Giallonardo, A. & Aguglia, U. (2009). Familial mesial temporal lobe epilepsies: Clinical and genetic features. *Epilepsia*, 50, Suplemento 5, 55-57.
- García, A., Tirapu, J. & Roig, T. (2007). Validez ecológica en la exploración de las funciones ejecutivas. *Anales de Psicología*, 23 (2), 289-299.
- Giovagnoli, A. (1999). Verbal semantic memory in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurológica Scandinavica*, 99, 33-49.
- Giovagnoli, A. (2001). Relation of sorting impairment to hippocampal damage in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 39, 140-150.
- Giovagnoli, A. & Avanzini G. (1999). Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type, and location of brain lesion. *Epilepsia*, 40: 904-911.
- Goldberg, E. (2001). The executive brain. New York: Oxford University Press.
- Gorostidi, A. (2006). Caracterización funcional del gen responsable de la Epilepsia Autosómica Dominante Lateral Temporal, LGI1, en modelos animales vertebrados. Disertación doctoral no publicada, Universidad de Navarra, Valencia, España.
- Gray, J. (1982). The Neuropsychology of Anxiety. Oxford: Oxford University Press.
- Grace, J., Stout, J. & Malloy, P. (1999). Assessing frontal lobe behavioral syndromes with the Frontal Lobe Personality Scale. *Assessment*, 6, 269-284.
- Helmstaedter, C. & Kockelmann, E. (2006). Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47 (Suppl. 2), 96-98.
- Helmstaedter, C., Loer, B., Wohlfahrt, R., Hammen, A., Saar, J., Steinhoff, B. et al. (2008). The effects of cognitive rehabilitation on memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, 12 (3), 402-409.
- Helmstaedter, C., Pohl, C., & Elger, C. (1995). Relations between verbal and nonverbal memory performance: Evidence of confounding effects particularly in patients with right temporal lobe epilepsy. *Cortex*, 31, 345-355.
- Hermann, B. & Seidenberg, M. (1995). Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: effects of nociferous cortex versus hippocampal pathology. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 17(6), 809-819.
- Hermann, B. & Seidenberg, M. (2002). Neuropsychology and temporal lobe epilepsy. *CNS Spectrums*, 7, 343-348.
- Hermann, B., Seidenberg, M., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Wendt, G., et al. (2003). Extratemporal quantitative MR volumetrics and neuropsychological status in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 9, 353-362.
- Hermann, B., Seidenberg, M., Schoenfeld, J. & Davies, K. (1997). Neuropsychological characteristics of syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 54, 369-376.

- Hermann, B., Wyler, A. & Richey, E. (1988). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10, 467-476.
- Hernández R., Fernández C. & Baptista P. (2006). Metodología de la Investigación. (4ª ed.). México: McGraw Hill.
- Herranz, J. (1999). Problemática social y calidad de vida del niño epiléptico. Procedimientos para objetivarlas y para mejorarlas. *Boletín de Pediatría*, 39, 28-33.
- Herrera, P., Fernández, M., Pastor, J., Hernando, R., Sola, R. & Alonso, C. (2009). Factores genéticos asociados a la epilepsia del lóbulo temporal. *Revista de Neurología*, 49 (10), 541-546.
- Ho, S., Kuzniecky, R., Gilliam, F., Faught, E. & Morawetz, R. (1998). Temporal lobe developmental malformations and epilepsy: dual pathology and bilateral hippocampal abnormalities. *Neurology*, 50, 748-754.
- Horner, M., Flashman, L., Freides, D., Epstein, C. & Bakay, R. (1996). Temporal lobe epilepsy and performance on the Wisconsin Sorting Test. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 18 (2), 310-313.
- Jokeit, H. & Schacher, M. (2004). Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy & Behavior*, 5, S14-S20
- Jokeit, H., Seitz, R., Markowitsch, H., Neumann, N., Witte, O. & Ebner, A. (1997). Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain*, 120, 2283-2294.
- Joo, E., Lee, E., Tae, W. & Hong, S. (2004). Unitemporal vs bitemporal hypometabolism in mesial temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 61, 1074-1078.
- Junque, C. & Barroso, J. (1995). Neuropsicología. España: Síntesis.
- Kanner, A. (2003). Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biological Psychiatry*, 54, 388-398.
- Kanner, A. & Balabanov, A. (2002). Depression and epilepsy. How closely related are they? *Neurology*, 58 (8) (Suppl 5), S27-S39.
- Kaufer, D. (2007). The Dorsolateral and Cingulate Cortex. En B. Miller & J. Cummings (Eds.). *The human frontal lobes. Functions and disorders* (pp.44-58). (2ª ed.). New York, EE. UU.: The Guilford Press.
- Keiski, M., Fuerst, D., Shah, A., Shah, J. & Watson, C. (2006). Executive functions in temporal lobe epilepsy (TLE): relationship to disease variables. *Epilepsia*, 47, S4, 99-100.
- Kim, C., Lee, S., Yoo, H., Kang, J. & Lee, J. (2007). Executive performance on the Wisconsin Card Sorting Test in mesial temporal lobe epilepsy. *European Neurology*, 57, 39-46.
- Kolb, B. & Wishaw, I. (2003). *Fundamentals of human neuropsychology* (5ª ed.). New York: Worth Publishers.
- Kurlat, V., Drake, M., Halfon, M., Allegri, R., Carrá, A. & Thomson, A. (2005). Perfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 6, 12-24.
- Labudda, K., Frigge, K., Horstmann, S., Aengenendt, J., Woermann, F., Ebner, A., et al. (2009). Decision making in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 47, 50-58.
- Lesser, I., Mena, I., Boone, K., Miller, B., Mehringer, C. & Wohl, M. (1994). Reduction in cerebral blood flow in older depressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 51, 677-686.
- Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment*. (3ª ed.). New York: Oxford University.
- Lieb, J., Dasheiff, R. & Engel, J. Jr. (1991). Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia*, 32, 822-837.

- London Health Sciences Centre (2010). Epilepsy. Recuperado el 8 de agosto de 2010, de <http://www.lhsc.on.ca/eeg/epilepsy.htm>
- Luria, A. (1986). Las funciones corticales superiores del hombre. México: Fontamara.
- Luria, A. R. (1989). El cerebro en acción. Barcelona: Fontanella.
- Martin, R., Sawrie, S., Gilliam, F., Palmer, C., Faught, E., Moraweyz, R., et al. (2000). Wisconsin Card Sorting performance in patients with temporal lobe epilepsy: clinical and neuroanatomical correlates. *Epilepsia*, 41 (12), 1626-1632.
- Martin, R., Loring, D., Meador, K., & Lee, G. (1990). The effects of lateralized temporal lobe dysfunction on formal and semantic word fluency. *Neuropsychologia*, 28 (8), 823-829.
- Mayberg, H. (1994). Frontal lobe dysfunction in secondary depression. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6, 428-442.
- Mayeux, R., Brandt, J., Rosen, J. & Benson, D. (1980). Interictal memory and language impairment in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 30, 120-125.
- McDonald, C., Delis, D., Kramer, J., Tecoma, E. & Iragui, V. (2008). A componential analysis of proverb interpretation in patients with frontal lobe epilepsy and temporal lobe epilepsy: relationships with disease-related factors. *The Clinical Neuropsychologist*, 22, 480-496.
- McDonald, C., Delis, D., Norman, M., Wetter, S., Tecoma, E. & Iragui, V. (2005). Response inhibition and set shifting in patients with frontal lobe epilepsy or temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behavior*, 7 (3), 438-446.
- Merriam, E., Thase, M., Haas, G., Keshavan, M. & Sweeney, J. (1999). Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin Card Sorting Test performance. *American Journal of Psychiatry*, 156, 780-782.
- Milak, M., Parsey, R., Keilp, J., Oquendo, M., Malone, K. & Mann, J. (2005). Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 62, 397-408.
- Miller, E. & Cohen, J. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 67-202.
- Miller, B. (2007). The human frontal lobes: An introduction. En B. Miller & J. Cummings (Eds.). *The human frontal lobes. Functions and disorders* (pp. 3-11). (2ª ed.). New York, EE.UU.: The Guilford Press.
- Moore, P. & Baker G. (2002). The neuropsychological and emotional consequences of living with intractable temporal lobe epilepsy: implications for clinical management. *Seizure*, 11, 224-230.
- Nelissen, N., Van Paesschen, W., Baete, K., Van Laere, K., Palmi, A., Van Billoen, H., et al. (2006). Correlations of interictal FDG-PET metabolism and ictal SPECT perfusion changes in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimage*, 32, 684-695.
- Oda, K., Okubo, Y., Ishida, R., Murate, Y., Ohta, K., Matsuda, T., et al. (2003). Regional cerebral blood flow in depressed patients with white matter magnetic resonance hyperintensity. *Biological Psychiatry*, 53, 150-156.
- Organización Mundial de la Salud. (2009). Epilepsy. Recuperado el 27 de abril de 2009, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>.
- Organización Mundial de la Salud. (2010). Drug resistance. Recuperado el 24 de agosto de 2010, de http://www.who.int/topics/drug_resistance/en/
- Orozco, C., Verdejo, A., Sánchez, J., Altuzarra, A. & Pérez, M. (2002). Neuropsicología clínica en la cirugía de la epilepsia del lóbulo temporal. *Revista de Neurología*, 35 (12), 1116-1135.

- Ostrosky, F., López, G. & Ardila A. (1999). Influencias de la edad y de la escolaridad en el Examen Breve del Estado Mental (Mini Mental State Examination) en una población hispano-hablante. *Salud Mental*, 22 (3), 20-26.
- Ostrosky, F., Gómez, E., Matute, E., Rosselli, M., Ardila, A. & Pineda, D. (2003). Neuropsi Atención y Memoria. México: American Book Store, S.A. de C.V.
- Panayiotopoulos, C. (2007). A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment (2^a ed.). Londres: Springer.
- Pastor, J., Uzcátegui, Y., Gal-Iglesias, B., Ortega, G., Sola, R. & Menéndez de la Prida, L. (2006). Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal: estudios en humanos y animales. *Revista de Neurología*, 42 (11), 663-673.
- Pati, S. & Alexopoulos, A. (2010). Pharmacoresistant epilepsy: From pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 77 (7), 457-467.
- Peña, J. (2005). Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas. (2^a ed.). México: Masson.
- Piazzini, A., Turner, K., Chifari, R., Morabito, A., Canger, R. & Canevini, M. (2006). Attention and psychomotor speed decline in patients with temporal lobe epilepsy: A longitudinal study. *Epilepsy Research*, 72, 89-96.
- Rausch R. (1987). Psychological evaluation. En Engel, J. Surgical treatment of the epilepsies. New York: Raven Press.
- Rissman, J., Gazzaley, A. & D'Esposito, M. (2007). Dynamic adjustments in prefrontal, hippocampal, and inferior temporal interactions with increasing visualworking memory load. *Cerebral Cortex*, 18 (7), 1618-1629.
- Ropper, A. & Brown, R. (2005). Adams and Victor's Principles of Neurology (8^a ed.). USA: Mac Graw-Hill.
- Rufo, M. (2006). La neuropsicología: historia, conceptos básicos y aplicaciones. *Revista de Neurología*, 43 (Suppl 1), S57-S58.
- Rzezak, P., Fuentes, D., Guimarães, C., Thome-Souza, S., Kuczynski, E., Guerreiro, M., et al. (2009). Executive dysfunction in children and adolescents with temporal lobe epilepsy: Is the Wisconsin Card Sorting Test enough? *Epilepsy & Behavior*, 15 (3), 376-381.
- Rzezak, P., Fuentes, D., Guimarães, C., Thome-Souza, S., Kuczynski, E., Li, M., et al. (2007). Frontal lobe dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. *Pediatric Neurology*, 37 (3), 176-185.
- Salmenpera, T. & Duncan, J. (2005). Imaging in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76 (Suppl III): iii2-iii10.
- Sanz, A. (2004). Relación entre los síntomas afectivos y psiquiátricos de la epilepsia del lóbulo temporal con la corteza prefrontal. En M. A. Guevara, M. Hernández & P. Durán (Eds.). Aproximaciones al estudio de la corteza prefrontal (pp. 237-257). Guadalajara, México: Universidad de Guadalajara.
- Schacher, M., Winkler, R., Grunwald, T., Kraemer, G., Kurthen, M., Reed V., et al. (2006). Mesial temporal lobe epilepsy impairs advanced social cognition. *Epilepsia*, 47 (12), 2141-2146.
- Secretaría de Salud (2004). Actualidades en Epilepsia. Programa Prioritario de Epilepsia en Internet. Recuperado el 27 de abril de 2009, de <http://www.epilepsiamexico.gob.mx>
- Shallice, T. (1990). From neuropsychology to mental structure. New York: Cambridge University Press.
- Simons, J. & Spiers, H. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature reviews / Neuroscience*, 4, 637-648.
- Spencer, S. (2002). Neural networks in human epilepsy. *Epilepsia*, 43 (3), 219-227.

- Sponheim, S., Surerus-Johnson, C., Leskela, J. & Dieperink, M. (2003). Proverb interpretation in schizophrenia: The significance of symptomatology and cognitive processes. *Schizophrenia Research*, 65(2-3), 117-123.
- Spooner, A. & Pachana, N. (2006). Ecological validity in neuropsychological assessment. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 21, 327-337.
- Spreen, O. & Benton, A. (1995). Comparative studies of some psychological test for cerebral damage. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 140, 323-333.
- Spreen, O. & Strauss, E. (1998). A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary (2^a. ed.). New York : Oxford University.
- Stella, F. & Antunes, J. (2003). Attentional disorders in patients with complex partial epilepsy. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 61 (2-B), 335-338.
- Stuss, D. (1992). Biological and psychological development of executive functions. *Brain and Cognition*, 70, 8-23.
- Stuss, D. & Alexander, M. (2000). Executives functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychology Research*, 63 (3), 289-298.
- Stuss, D. & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, 53, 401-433.
- Suárez J. (2007). Medicamentos anticonvulsivantes y cambios cognitivos en epilepsia. *Acta Neurológica Colombiana*, 23, 31-38.
- Takaya, S., Hanakawa, T., Hashikawa, K., Ikeda, A., Sawamoto, N., Nagamine, T., et al. (2006). Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 67, 1674-1676.
- Takaya, S., Mikuni, N., Mitsueda, T., Satow, T., Taki, J., Kinoshita, M., et al. (2009). Improved cerebral function in mesial temporal lobe epilepsy after subtemporal amygdalohippocampectomy. *Brain*, 132 (Pt 1), 185-194.
- Tassi, L., Colombo, N., Garbelli, R., Francione S., Lo Russo, G., Mai, R., et al. (2002). Focal cortical dysplasia: neuropathological subtypes, EEG, neuroimaging and surgical outcome. *Brain*, 125 (8), 1719-1732.
- Tekin, S. & Cummings, J. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *Journal of Psychosomatic Research*, 53, 647-654.
- Thompson, P. & Corcoran, R. (1992). Everyday memory failures in people with epilepsy. *Epilepsia*, 33 (Supl 6), S1820.
- Thorbecke, R. & Fraser, R. (2008). The range of needs and services in vocational rehabilitation. En J. Engel, T. Pedley, J. Aicardi, M. Dichter & S. Moshé (Eds.). *Epilepsy: A comprehensive textbook, Volumen 1*. (2^a ed). Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer Business.
- Tirapu, J., Muñoz, J., Pelegrín, C. & Albéniz, A. (2005). Propuesta de un protocolo para la evaluación de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 41 (3), 177-186.
- Touretzky, D. (2009). Anatomy of the basal ganglia. Computational models of neural systems. Recuperado 15 de agosto de 2010, de <http://www.cs.cmu.edu/afs/cs/academic/class/15883-f09/slides/bg-anatomy.pdf>
- Tröster, A., Warmflash, A., Osorio I., Paolo, A., Alexander, L. & Barrl, W. (1995). The roles of semantic networks and search efficiency in verbal fluency performance in intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 21, 19-26.
- Velásquez, P; Juárez, O & Trejo, C. (2005). Aspectos Epidemiológicos de Pacientes Hospitalizados con Epilepsia en la Ciudad de México durante un período de 7 años. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 14 (1-3). Recuperado el 24 de marzo de 2010, de http://www.Medicosecuador.com/revecuatneurol/vol14_n1-3_2005/aspectos_epidemiologica.htm

- Vidal-Soto, Y. & Benbadis S. (2010). EEG Video Monitoring. Recuperado el 15 de agosto de 2010, de <http://emedicine.medscape.com/article/1137908-overview>
- Villa, M., Heres, J., Rosell, H., Salvador, J., Ramírez, L., Gómez, A., et al. (2000). Programa de Residencia en Neuropsicología Clínica. Universidad Nacional Autónoma de México. Coordinación del Programa de Maestría y Doctorado en Psicología: México.
- Volcy, M. (2004). Epilepsia del lóbulo temporal mesial: fisiopatología, características clínicas, tratamiento y pronóstico. *Revista de Neurología*, 38 (7), 663-667.
- Wagner, D., Sziklas, V., Garvera, K. & Jones-Gotman M. (2009). Material-specific lateralization of working memory in the medial temporal lobe. *Neuropsychologia*, 47, 112–122.
- Walsh, K. (1978). *Neuropsychology: A clinical approach*. New York: Churchill Livingstone.
- Wang, X., Iang, S., Lu, H., Ma, L., Mao, Y. & Yang, F. (2007). Executive function impairment in patients with temporal lobe epilepsy: neuropsychological and diffusion-tensor imaging study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 87 (45), 3183-3187.
- Wilson, B. (2003). The theory and practice of neuropsychological rehabilitation. En B. Wilson. (Ed.). *Neuropsychological rehabilitation: theory and practice*. Pennsylvania: Swets & Zeitlinger.