



Universidad de Oviedo

TESIS DOCTORAL

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL EN NIÑOS

Autor: María Victoria Alonso Martín
Directores: Dr Marcelino Cuesta Izquierdo y Dra. María Concepción
Fournier del Castillo



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: Alteraciones neuropsicológicas en epilepsia del Lóbulo temporal en niños	Inglés: Neuropsychological impairment in temporal lobe epilepsy in children
2.- Autor	
Nombre: María Victoria Alonso Martín	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Departamento de Psicología	

RESUMEN (en español)

La ELT pediátrica (con una incidencia de 33-83/100.000 niños al año) tiene características distintivas importantes y el reconocimiento temprano de la epilepsia medicamente refractaria en niños es fundamental para valorar las posibilidades quirúrgicas. Sus características fisiopatológicas, etiología subyacente y el impacto neuropsicológico en población pediátrica son diferentes a las que se dan en adultos, por lo que se hace necesario un estudio específico en esta población. En nuestra investigación tomamos una muestra de pacientes con edades comprendidas entre los 6 y los 18 años de edad, fueron sometidos a un estudio exhaustivo que implicaba monitorización video-EEG, Resonancia magnética craneal de 3 teslas y una evaluación neuropsicológica completa. Nuestro objetivo principal era estudiar el impacto en el funcionamiento neuropsicológico de los niños de las diferentes variables que definen la epilepsia (localización y lateralidad de la lesión, patología de base, edad de aparición y duración de las crisis, sexo). Nuestros resultados indicaron por un lado, que se produce una afectación cognitiva generalizada, que se extiende más allá de las alteraciones relacionadas específicamente con el lóbulo temporal (funciones mnésicas y lenguaje) y en segundo lugar, que de todas las variables estudiadas fueron la edad de inicio de la epilepsia en primer término y en segundo lugar el tiempo que el paciente ha estado bajo el efecto de las crisis, y no la patología de base o la lateralidad de la lesión como ocurre en población adulta, las variables que influyeron de forma significativa en la extensión del daño neuropsicológico. De modo que cuando el inicio de las crisis era más temprano (inicio anterior a los 4 años de edad) todas las funciones cognitivas aparecían alteradas, y de forma estadísticamente significativa respecto al grupo control (niños sanos), pero



también respecto a los niños con epilepsia pero de inicio más tardío. Nuestros resultados nos llevan a concluir que las alteraciones que se detectan en la ELT de inicio temprano son el resultado de la afectación de la conectividad de redes cerebrales en periodos del desarrollo críticos para su adecuado establecimiento y funcionalidad, más que de la alteración específica de una determinada estructura cerebral como es el lóbulo temporal, lo que explica las extensas alteraciones cognitivas que hemos encontrado en estos pacientes.

RESUMEN (en Inglés)

Pediatric temporal lobe epilepsy (with an incidence of 33-83 / 100,000 children per year) has important distinguishing features and early recognition of medically refractory epilepsy in children is critical to assessing the surgical possibilities Their pathophysiological features, underlying etiology and neuropsychological impact in the pediatric population are different from those found in adults, so a specific study is necessary in this population. In our research we have studied a sample of patients aged 6 to 18 years old, they underwent an exhaustive study involving video-EEG monitoring, cranial MRI 3 Tesla and a comprehensive neuropsychological evaluation. Our main objective was to study the impact of different variables that define epilepsy (sex, location and laterality of the injury, pathology, age of onset and duration of the seizures) on neuropsychological functioning of children. Our results indicated on one hand, that a generalized cognitive impairment, which extends beyond the domains specifically related to the temporal lobe (memory and language) occurs, and on the other hand, that among all the considered variables, age of onset and time of exposure to seizures were the ones that has impact on the neuropsychological development, and not etiology or hemispheric focus lateralization as in adult population. So early onset (before age 4) was related to generalized cognitive impairment and statistically significant affected compared to the control group (healthy children), but also with regard to the other



patients with later onset. Our results lead us to conclude that alterations detected in the early onset ELT are the result of the impact of epileptic activity during a critical period of brain networks development, leading to an altered network, rather than the specific alteration of certain brain structures such as the temporal lobe, which explains the extensive cognitive impairment we have found in these patients.

SR. DIRECTOR DE DEPARTAMENTO DE _____ /
SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN _____



Universidad de Oviedo

TESIS DOCTORAL

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL EN NIÑOS

Autor: María Victoria Alonso Martín
Directores: Dr Marcelino Cuesta Izquierdo y Dra. María Concepción
Fournier del Castillo

Dedicado a mi Familia y a mis Amigos a quien debo todo lo que soy

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar me gustaría darles las gracias a mis directores de tesis. A la Dra. Concepción Fournier porque al inicio me animó, después le tocó esperar con paciencia, y finalmente me ha empujado, ayudado y acompañado durante todo este proceso, sin ella esta tesis no existiría. Agradecerle su paciencia, su tiempo, su generosidad en conocimientos y experiencia tanto como tutora cuando fui su residente como ahora durante el proceso de esta tesis. Por explicarme una y otra vez y sobretodo por confiar en mi capacidad. Gracias porque por hacer del Niño Jesús un lugar cálido y acogedor.

Igualmente, expreso mi agradecimiento al Dr. Marcelino, Decano de la facultad de Psicología de la Universidad de Oviedo, y profesor mío en mi inicio en el camino de la psicología, por su imprescindible aportación metodológica a mi trabajo, su paciencia y su siempre disposición.

Gracias a todos los miembros de la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del Hospital Universitario Niño Jesús de Madrid, por su generosidad al compartir conmigo parte de su trabajo.

Quiero dar las gracias a todas aquellas personas que me han acompañado desde que por casualidad inicié mi recorrido en la que ahora es mi pasión, la psicología clínica. A todos mis profesores de la licenciatura, que me hicieron disfrutar aprendiendo en las pequeñas y acogedoras aulas de Oviedo. Mis tutores PIR y MIR que confiaron en mí y me enseñaron lo que en un libro no se aprende. Mis compañeros de residencia, María, Eva, Silvia, Natalia, Carlos, David, Raúl y todos aquellos que hicisteis que me sintiera en mi casa estando lejos, con muchas cervezas y compartiendo pacientes y primeros pasos en la salud mental. Gracias Cristina por tu fidelidad y por estar conmigo también en esta aventura de la tesis. En mi andadura ya como Psicóloga Clínica, gracias a mis compañeros de Patología Dual, por acompañarme en los primeros momentos duros de profesión y sobretodo por las risas cada día. Al Dr. Quintero por confiar en mí y darme la oportunidad de trabajar en un lugar apasionante y desafiante. Gracias a mis compañeros y a los adolescentes del Hospital de día, cada día aprendo algo y crezco.

¡Gracias padres! siempre habéis y apoyado mis decisiones y proyectos, sin dudas, sin reproches y siempre ahí, sobretodo gracias por transmitirme que el trabajo es algo para disfrutar y por lo que merece la pena pelear con pasión y con honradez, sin vuestro ejemplo y valores no estaría donde estoy, intentando ser mejor como persona y como profesional.

Mis hermanos y Phil, por vuestra confianza en mi y por estar siempre compartiendo mis pequeños éxitos y haciéndolos especiales y grandes. Gracias a mis sobris, que descubrirán con su tía loca lo que es la psicología.

Gracias a mi abuelo Cristóbal, por su ejemplo de amor a la ciencia y el conocimiento, le prometí que sería doctora algún día, y a mi abuela Piki, que siempre me hizo sentir capaz de lograr cualquier cosa que me propusiera.

Gracias a mis amigos, los que estáis cerca y los que geográficamente están lejos, pero siempre ahí. Gracias por acompañarme, por apoyarme, por las risas y los abrazos y sobretodo por hacer mi vida completa y feliz. No sería quien soy sin cada uno de vosotros.

Quiero dar las gracias a Óscar, por haber estado siempre ahí, por empujarme en los momentos bajos, orientarme cuando me he perdido, y no dejarme desfallecer.

Gracias a Data, que todo el tiempo ha estado a mis pies siendo mi compañera fiel en las eternas horas de ordenador.

Y finalmente, gracias a los pacientes, que cada día dan sentido a mi trabajo, a mi estudio y a mi esfuerzo, gracias por confiar en mí en sus momentos de sombras y permitirme acompañarles. También a ellos dedicado el presente trabajo, esperando haber contribuido, aunque sea modestamente, a mejorar su calidad de vida y pronóstico.

TABLA DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	3
TABLA DE CONTENIDOS	5
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	8
ÍNDICE DE TABLAS	10
ÍNDICE DE FIGURAS	12
1. INTRODUCCIÓN	15
1.1. EPILEPSIA	16
1.1.1. DEFINICION DE EPILEPSIA. CLASIFICACION DE LA ILAE	16
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA	18
1.1.3. PAPEL DEL NEUROPSICÓLOGO CLÍNICO EN EL MANEJO DE PACIENTES CON EPILEPSIA	20
1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS EPILÉPTICOS	23
1.2.1 TIPOS DE CRISIS	23
1.2.2 SÍNDROMES EPILÉPTICOS	25
1.2.3 EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL	30
1.2.3.1 EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MEDIAL CON ESCLEROSIS HIPOCAMPAL	31
1.2.3.2 EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MEDIAL DEBIDA A OTRAS CAUSAS	33
1.2.3.3 EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL LATERAL (NEOCORTICAL)	34
1.2.4 EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL EN POBLACIÓN INFANTO JUVENIL	36
1.3 ETIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL	38
1.3.1. MALFORMACIONES DEL DESARROLLO CORTICAL, DISPLASIA CORTICAL FOCAL	40
1.3.2. NEOPLASIAS DE BAJO GRADO	47
1.3.3 ESCLEROSIS MEDIAL	50
1.3.4 OTRAS CAUSAS (VASCULARES, INFECCIOSAS, TRAUMÁTICAS..)	54
1.4 NEUROANATOMÍA FUNCIONAL DE LOS LÓBULOS TEMPORALES Y SUS CONEXIONES	55
1.4.1 LÓBULO TEMPORAL Y PROCESAMIENTO LINGÜÍSTICO	58
1.4.2 MEMORIA Y ÁREAS MEDIALES (HIPOCAMPO Y PARAHIPOCAMPO)	64
1.5 ALTERACIONES COGNITIVAS ASOCIADAS A LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL	73
1.5.1. INTELIGENCIA GENERAL	76
1.5.2. ALTERACIONES DE MEMORIA	79
1.5.3. ALTERACIONES DEL LENGUAJE	83
1.5.4. ALTERACIONES EN ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS	86

2. MÉTODO	91
2.1 JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS	92
2.1.1 JUSTIFICACIÓN	92
2.1.2 OBJETIVOS	94
2.1.3 HIPÓTESIS	95
2.2 TIPO DE ESTUDIO	97
2.3 DECISIONES METODOLÓGICAS	98
2.4 PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN	99
2.5 VARIABLES E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN	101
2.5.1 ÁREAS DE EVALUACIÓN Y FUNCIONES COGNITIVAS	102
2.5.2 INSTRUMENTOS UTILIZADOS	108
2.5.2.1 ESCALAS WECHSLER	108
2.5.2.2 BATERIA DE HABILIDADES COGNITIVAS Y APROVECHAMIENTO REVISADA DE WOODCOCK-MUÑOZ (1996)	112
2.5.2.3 BATERÍA DE EVALUACIÓN KAUFMAN PARA NIÑOS (K-ABC)	115
2.5.2.4 GROOVED PEGBOARD	116
2.5.2.5 JUDGMENT OF LINE ORIENTATION	117
2.5.2.6 BENTON FACIAL RECOGNITION TEST	117
2.5.2.7 FIGURA COMPLEJA DE REY	118
2.5.2.8 TOKEN TEST FOR CHILDREN	119
2.5.2.9 TEST DE VOCABULARIO EN IMÁGENES PEABODY-III (PPVT-III)	120
2.5.2.10 FLUIDEZ CON CLAVES SEMÁNTICA Y FONÉTICA ENFEN	120
2.5.2.11 TEST DE MEMORIA Y APRENDIZAJE, TOMAL- 2	121
2.5.2.12 TEST DE PALABRAS-COLORES STROOP	123
2.5.2.13 TEST DE LOS 5 PUNTOS	124
2.5.2.14 CHILDREN COLOR TRAILS TEST	124
2.5.2.15 TEST DE RETENCIÓN VISUAL DE BENTON (TRVB)	125
2.6 SUJETOS Y GRUPOS	126
2.6.1 GRUPO CONTROL	126
2.6.2 GRUPO CLÍNICO	127
2.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	134
3. RESULTADOS	136
3.1 PERFIL NEUROPSICOLÓGICO	137
3.2 DOMINIOS COGNITIVOS	140
3.3 COMPARACIONES GRUPO EXPERIMENTAL Y GRUPO CONTROL	143
3.4 RELACIONES ENTRE LAS VARIABLES DE LA EPILEPSIA Y LAS VARIABLES COGNITIVAS	146
3.4.1 ANÁLISIS UNIVARIADOS	147
3.4.1.1 SEXO	147
3.4.1.2 EDAD DE APARICIÓN DE LA PRIMERA CRISIS	149
3.4.1.3 DURACIÓN DE LA EPILEPSIA	154
3.4.1.5 PATOLOGÍA DE BASE	156
3.4.1.6 HEMISFERIO AFECTADO	158
3.4.1.7 LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN	160
3.4.2 ANÁLISIS MULTIVARIADOS	161
3.4.2.1 INTELIGENCIA GENERAL	162
3.4.2.2 LENGUAJE	163
3.4.2.3 MEMORIA	164
3.4.2.4 HABILIDADES NO VERBALES	165
3.4.2.5 MOTOR	166

3.4.2.6 ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS	167
3.4.2.7 HABILIDADES ACADÉMICAS	170
4. DISCUSIÓN	171
5. CONCLUSIONES	188
6. REFLEXIONES Y PROPUESTAS DE FUTURO	192
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	196

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ILAE – Liga Internacional contra la Epilepsia

IBE – Agencia Internacional para la Epilepsia

EEG – Electro encéfalo grama

RMN – Resonancia Magnética

IRM – Imagen por resonancia Magnética

MBV – Morfometría basada en Vóxel

MEG – Magnetoencefalografía

PET-FDG - Tomografía por Emisión de Positrones con 18-Fluoro-2-deoxi-D-glucosa

ELT – Epilepsia del Lóbulo Temporal

ELTm – Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial

EH – Esclerosis Hipocampal

ELTl – Epilepsia del Lóbulo Temporal Lateral

MDC – Malformaciones del Desarrollo Cortical

DCF – Displasia Cortical Focal

OMS – Organización Mundial de la Salud

DNT – Tumor Disembrioplástico Neuroepitelial

GABA - ácido γ -aminobutírico

TCE – Traumatismo Cráneo Encefálico

ATL – Lóbulo temporal anterior

AUD – Coteza auditiva

BA – Área de Broadman

MTG – Giro Temporal Medio

ITG – Giro Temporal Inferior

PM – Corteza Premotora

SMG – Giro Supra Marginal

Spt – Región Temporoparietal Sylviana

STG – Circunvolución Temporal Superior

STS – Surco Temporal Superior

FU – Fascículo Uncinado

FOFI – Fascículo Occipitofrontal Inferior

FLM – Fascículo Longitudinal Medio

FLI – Fascículo Longitudinal Inferior

FLS – Fascículo Longitudinal Superior

FA – Fascículo arcuato o arqueado

HM – Henry Molaison, caso clásico de estudio de la amnesia

CI – Cociente Intelectual

HI – Hemisferio Izquierdo

HD – Hemisferio Derecho

LTM – Lóbulo Temporal Medial

TSCW – Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin

ELF – Epilepsia del Lóbulo Frontal

FAES – Fármacos antiepilépticos

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 <i>Propuesta de clasificación de las crisis epilépticas</i>	24
Tabla 2 <i>Propuesta de organización de las epilepsias basada en el nivel de especificidad</i>	27
Tabla 3 <i>Signos y síntomas que diferencian la ELTI de la ELTm</i>	35
Tabla 4 <i>Características de la ELTI en los diferentes grupos de edad</i>	37
Tabla 5 <i>Etiologías más frecuentes según edad de aparición</i>	38
Tabla 6 <i>Dominios cognitivos considerados y sus funciones correspondientes</i>	102
Tabla 7 <i>Agrupación de los sujetos según los años en que han persistido las crisis</i>	130
Tabla 8 <i>Puntuaciones obtenidas por los sujetos en la batería de evaluación neuropsicológica</i>	137
Tabla 9 <i>Matriz factorial Dominio del Lenguaje</i>	140
Tabla 10 <i>Matriz factorial Dominio Memoria</i>	140
Tabla 11 <i>Matriz Factorial Dominio Habilidades no verbales</i>	141
Tabla 12 <i>Matriz Factorial Dominio Motor</i>	141
Tabla 13 <i>Matriz Factorial Dominio Atención y Funciones Ejecutivas</i>	142
Tabla 14 <i>Matriz Factorial Dominio Habilidades Académicas</i>	142
Tabla 15 <i>Manova de comparación grupo control y grupo experimental en los diferentes dominios</i>	143
Tabla 16 <i>ANOVA para los diferentes dominios cognitivos</i>	144
Tabla 17 <i>Resultados del ANOVA tomando la variable Sexo como variable Independiente</i>	147
Tabla 18 <i>Resultados del ANOVA tomando la variable edad de aparición como variable independiente</i>	150
Tabla 19 <i>ANOVA tomando la edad de aparición como variable independiente e incluyendo el grupo control en el Análisis</i>	152
Tabla 20 <i>Correlaciones entre duración de la epilepsia y los diferentes dominios cognitivos</i> .	154
Tabla 21 <i>Correlaciones parciales controlando el efecto de la edad de aparición</i>	155
Tabla 22 <i>ANOVA tomando el hemisferio afectado como variable independiente</i>	158
Tabla 23 <i>ANOVA tomando la localización de la lesión como variable independiente</i>	160
Tabla 24 <i>Regresión logística binaria dominio Inteligencia General</i>	162
Tabla 25 <i>Regresión Logística binaria Dominio del Lenguaje</i>	163
Tabla 26 <i>Regresión logística binaria Dominio Memoria</i>	164

Tabla 27 <i>Regresión logística binaria Dominio Habilidades no Verbales</i>	165
Tabla 28 <i>Regresión logística binaria Dominio Motor</i>	166
Tabla 29 <i>Regresión logística binaria Dominio Atención y Funciones Ejecutivas</i>	167
Tabla 30 <i>Matriz de Correlaciones Memoria y Funciones Ejecutivas</i>	168
Tabla 31 <i>Regresión logística binaria Dominio de Habilidades Académicas</i>	170

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1</i> Displasia cortical Focal Tipo IA	43
<i>Figura 2</i> Displasia Cortical Focal tipo IB	43
<i>Figura 3</i> Displasia cortical focal iia	45
<i>Figura 4</i> Displasia cortical focal IIB	45
<i>Figura 6</i> Tumor de bajo grado	49
<i>Figura 7</i> Esclerosis medial	53
<i>Figura 8</i> Tractos de sustancia blanca comunmente implicados en la ELT	57
<i>Figura 9</i> Adaptación de la Ruta dual del lenguaje propuesta por Hickok y Poeppel	59
<i>Figura 10</i> Perspectiva lateral de las estructuras mediales del hemisferio izquierdo	66
<i>Figura 13</i> Subtest de matrices	110
<i>Figura 14</i> Subtest de Figuras incompletas	110
<i>Figura 15</i> Subtest de Semejanzas	110
<i>Figura 16</i> Subtest Clave de números	111
<i>Figura 17</i> Subtest Búsqueda de Símbolos	111
<i>Figura 18</i> Subtest Dígitos	111
<i>Figura 19</i> Subtest Aritmética	112
<i>Figura 20</i> Subtest Cierre Gestáltico	113
<i>Figura 21</i> Subtest Palabras incompletas	113
<i>Figura 22</i> Subtest Vocabulario sobre dibujos	114
<i>Figura 23</i> Subtest de Identificación de letras y palabras	114
<i>Figura 24</i> Subtest de comprensión de textos	115
<i>Figura 25</i> Subtest de dictado	115
<i>Figura 26</i> Subprueba Movimiento de manos	116
<i>Figura 27</i> Test Grooved Pegboard	116
<i>Figura 28</i> Test de Orientación de Líneas	117
<i>Figura 29</i> Test de reconocimiento de caras de Benton	118
<i>Figura 30</i> Test de la Figura Compleja de Rey	119
<i>Figura 31</i> Test de TOKEN	119

<i>Figura 32</i> Test de Vocabulario en Imágenes Peabody.....	120
<i>Figura 33</i> Subtest de recuerdo selectivo de palabras	122
<i>Figura 34</i> Subtest de Recuerdo selectivo visual	122
<i>Figura 35</i> Subtest de Memoria de caras.....	123
<i>Figura 36</i> Lámina Palabra Color Test de Stroop	123
<i>Figura 38</i> Trail Making Test Color.....	125
<i>Figura 39</i> Test de Retención Visual de Benton	125
<i>Figura 40</i> Distribución de la muestra por sexos	128
<i>Figura 41</i> Distribución de la muestra según la edad de aparición de las crisis.....	129
<i>Figura 42</i> Agrupación de los sujetos según número de fármacos que reciben	131
<i>Figura 43</i> Distribución de los sujetos en función de la etiología de la epilepsia	131
<i>Figura 44</i> Agrupación de los sujetos según lateralización de la lesión epiléptica	132
<i>Figura 45</i> Agrupación de los sujetos en función de la localización de la lesión	133
<i>Figura 46</i> Perfil de puntuaciones de toda la muestra de pacientes	139
<i>Figura 48</i> Perfil cognitivo en función de la variable sexo	148
<i>Figura 49</i> Perfiles cognitivos en función de la Edad de Aparición de la Epilepsia.....	151
<i>Figura 50</i> Perfiles cognitivos en función de la edad de aparición y comparados con el grupo control	153
<i>Figura 51</i> Perfil cognitivo en función de la patología de base.....	156
<i>Figura 52</i> Perfiles cognitivos en función del hemisferio afectado.....	159
<i>Figura 53</i> Perfiles cognitivos en función de la localización de la lesión.....	160

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPILEPSIA

1.1.1. DEFINICION DE EPILEPSIA. CLASIFICACION DE LA ILAE

La epilepsia es un conjunto complejo de trastornos del cerebro que implican un amplio rango de manifestaciones y que es debida a una gran variedad de causas. A lo largo de los años la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) se ha embarcado en el ambicioso proyecto de clasificar los distintos tipos de crisis y los trastornos que daban lugar a esas crisis. La primera propuesta de clasificación se realizó en 1969, liderada por Gastaut (1970), desde entonces, esta organización ha realizado múltiples intentos de clasificación de crisis epilépticas y síndromes epilépticos. En 1981 se crea la Comisión de clasificación y terminología, que en ese mismo año publicó la clasificación de las crisis epilépticas (Commission on classification and terminology International League against epilepsy, 1981) y en 1989 la clasificación de las Epilepsias (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989).

En 2005, la ILAE y La Agencia Internacional para la Epilepsia (IBE) propusieron como **definición de crisis epiléptica**: “la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a la excesiva o sincronizada actividad neuronal en el cerebro” (Fisher et al., 2005). Posteriormente distintos autores (Ogiwara et al., 2007; Scharfman, 2007; Yu et al., 2006) han señalado que las crisis no son simplemente el resultado de una actividad neuronal excitatoria excesiva, sino más bien el resultado del desequilibrio entre las influencias excitatorias e inhibitorias. De hecho en algunos casos, es la pérdida de inhibición más que un aumento específico de la excitación el que puede dar lugar a la crisis. Esta definición tiene también como característica que no menciona el córtex cerebral, señalando así que estructuras subcorticales están implicadas en la generación de algunas manifestaciones ictales.

En el mismo año la ILAE propone una **definición conceptual de la epilepsia** (Fisher et al., 2005) como “un desorden cerebral caracterizado por una predisposición

duradera para generar crisis epilépticas y **por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición**. Por definición el diagnóstico de epilepsia requiere la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica”. En esta conceptualización, la epilepsia no sólo se definía por la aparición o no de crisis sino también por las consecuencias a todos los niveles de esta enfermedad. De este modo, se tenía en cuenta cómo los mismos mecanismos alterados que dan lugar a las crisis epilépticas, pueden alterar las funciones cognitivas. Además, la actividad epiléptica en el cerebro puede tener efectos tanto transitorios como progresivos e incluso permanentes en el funcionamiento cerebral. El reconocimiento de que la epilepsia se caracteriza por sus consecuencias cognitivas, psicológicas y sociales subraya la necesidad de un abordaje multidisciplinar en el que se incluiría la neuropsicología clínica, lo cual consideramos imprescindible para una completa atención al paciente y su entorno.

Los intentos de definición de la epilepsia y la clasificación de las crisis se van modificando en función de los avances en el campo, en el año 2014 la ILAE publicó una **definición operativa de epilepsia** (Fisher et al., 2014): “La epilepsia es una enfermedad del cerebro definida por una de las siguientes condiciones:

1. Al menos dos crisis no provocadas que ocurren con un periodo de al menos 24 horas entre ellas.
2. Una crisis no provocada y una probabilidad de más crisis similar al derivado tras tener dos crisis no provocadas (de al menos un 60% de probabilidad de recurrencia en los próximos 10 años).
3. Un diagnóstico de síndrome epiléptico “.

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La aplicación de las técnicas epidemiológicas al estudio de la epilepsia comenzó con la influyente aportación de Kurland (1959), cuyo trabajo no solo aportó los primeros datos sobre la incidencia y la prevalencia de la epilepsia, sino que además aportó la definición operacional de esta patología a la que se hizo mención previamente.

Cerca de 10,5 millones de niños en el mundo tienen epilepsia y representan el 25% de la población que padece esta enfermedad. La incidencia general de la epilepsia en países desarrollados, se estima en 50/1000000 de personas al año, de los 3,5 millones de personas que se estima que anualmente desarrollan epilepsia, el 40% son menores de 15 años y de ellos el 80% viven en países en vías del desarrollo (Pérez, Bulacio & Espinosa, 2014b).

Las tasas de incidencia de epilepsia en los países desarrollados tiende a mostrar una curva en forma de U con tasas más elevadas en la niñez y en la vejez. Esta distribución se explica por las causas etiológicas de la epilepsia, los problemas prenatales y perinatales y las infecciones en menores de 12 meses, y la aparición de demencias, tumores cerebrales y accidentes cerebro-vasculares en ancianos. En cambio, este patrón no se encuentra en los países en vías de desarrollo, donde la incidencia de la epilepsia tiende a tener su pico en la adultez temprana. Esta diferente distribución podría explicarse por la incidencia de la cisticercosis o también por la mayor frecuencia de traumatismos craneoencefálicos (Pérez et al., 2014b).

En 2008 la Fundación Americana de Epilepsia (Blus-10, 2008) publicó algunos datos interesantes sobre la incidencia de crisis y diagnósticos de epilepsia:

- Los hombres tienen mayor riesgo de desarrollar epilepsia que las mujeres.
- La incidencia es mayor en afroamericanos y poblaciones socialmente empobrecidas.

- La tendencia es descendente en niños y ascendente en gente mayor.
- La epilepsia es el desorden neurológico más común en niños, y el tercero más común en adultos, después de la enfermedad de Alzheimer y los accidentes cerebro-vasculares.
- En el 70% de los nuevos casos, no hay causa aparente.
- El 50% de los nuevos casos tendrán crisis generalizadas.
- Las crisis generalizadas son más comunes en niños por debajo de los 10 años, posteriormente más de la mitad de los nuevos casos tendrán crisis parciales.

En nuestro país la incidencia anual de epilepsia es de 31 a 57/100.000 habitantes (entre 12.400 y 22.000 casos nuevos cada año en España); se calcula que hay unos 400.000 pacientes con epilepsia; el 75-80% de los pacientes se controlan bien con medicación antiepiléptica, el resto son epilepsias refractarias al tratamiento farmacológico, de este porcentaje el 50% puede ser candidatos a cirugía de la epilepsia (García-Ramos, Pastor, Masjuan, Sánchez & Gil, 2011). La epilepsia es una patología con un enorme impacto socio-sanitario, un estudio en el año 2000 en España, estimaba que el coste total de la epilepsia prevalente supuso alrededor del 5% del presupuesto total de Sanidad (García-Ramos et al., 2011).

1.1.3. PAPEL DEL NEUROPSICÓLOGO CLÍNICO EN EL MANEJO DE PACIENTES CON EPILEPSIA

Las alteraciones neurobiológicas cognitivas, psicosociales y sociales se consideran un elemento integrante en la definición del trastorno epiléptico (o condición epiléptica) tanto como la recurrencia o riesgo de recurrencia de las crisis epilépticas (Fisher et al., 2005). El objetivo general del abordaje neuropsicológico “será establecer un perfil de las fortalezas y puntos débiles del paciente en los múltiples dominios cognitivos, para llegar a un diagnóstico y a una explicación adecuada de las quejas principales, así como ayudar a desarrollar un plan de tratamiento individualizado y comprensivo” (Fournier-Del Castillo, Pérez-Jiménez, García-Fernández, García-Peñas & Villarejo-Ortega, 2010).

La evaluación neuropsicológica es el resultado de integrar los datos aportados por las pruebas neuropsicológicas y las observaciones conductuales durante su realización, la entrevista clínica, la historia médica, académica y evolutiva y la evidencia de pruebas electrofisiológicas y de neuroimagen, que permita establecer un diagnóstico neurocognitivo y neuroconductual ,y que permita ayudar a otros profesionales en el manejo y seguimiento de los pacientes (Fournier-Del Castillo et al., 2010).

En pediatría la evaluación neuropsicológica se inicia con una historia detallada del desarrollo evolutivo y académico del niño, recabando información médica previa y de las exploraciones neurológicas complementarias que se hayan realizado (EEG, RMN...) y de los tratamientos recibidos. A continuación la evaluación incluye la administración de tests neuropsicológicos dependiendo de la edad del niño y la observación de la conducta del niño o adolescente durante la fase de evaluación directa. De la misma forma es necesaria una evaluación psicopatológica que analice los problemas de conducta, emocionales o de interacción social que pueda presentar el niño en el entorno familiar y escolar; se realiza a través de cuestionarios que son contestados por informadores relevantes como profesores y cuidadores principales así

como la observación clínica del paciente durante las sesiones de evaluación (Fournier-Del Castillo et al., 2010). La comprensión de los resultados neuropsicológicos deficitarios en un paciente epiléptico debe entenderse como multideterminado considerando la influencia de etiología subyacente, el proceso epiléptico en sí mismo, de los tratamientos recibidos incluidos los efectos secundarios adversos de la medicación antiepiléptica, y los efectos de los ajustes psicológicos y emocionales (Baxendale & Thompson, 2010).

Cuando una epilepsia es refractaria al tratamiento con fármacos antiepilépticos y el paciente es candidato a cirugía de la epilepsia, la evaluación neuropsicológica forma parte de la exploración multimodal que se realiza por protocolo en el abordaje de estos pacientes, Fournier y Pérez-Jiménez (Pérez, Bulacio & Espinosa, 2014a) resumen los objetivos fundamentales de esta evaluación:

1. Contribuir a la localización de la zona epileptógena. Éste área se define integrando datos aportados por distintas modalidades de exploración: neurológica, neuropsicológica, monitorización video-EEG y las pruebas de neuroimagen funcional (nucleares y no nucleares), principalmente la tomografía por emisión de positrones con 18-Fluoro-2-deoxi-D-glucosa (PET-FDG) (Rosenow & Lüders, 2001).
2. Predecir los efectos cognitivos que la resección quirúrgica puede provocar. Ayudará a determinar cómo la resección cortical puede modificar el perfil de habilidades cognitivas, permitiendo reducir la morbilidad asociada a la cirugía de la epilepsia.
3. Evaluación de los resultados de la cirugía. La evaluación prequirúrgica permite establecer una línea base para comparar con los resultados del seguimiento postquirúrgico; proporciona una medida objetiva para determinar el cambio en el niño como resultado de la cirugía.
4. Ajustar expectativas y atribuciones sobre el funcionamiento neuropsicológico

postquirúrgicas. Los datos que proporciona la evaluación neuropsicológica ayudan a entender las razones de un particular patrón de funcionamiento conductual, social o emocional, ayudando a entender y aceptar las limitaciones del niño o adolescente, ajustando expectativas y evitando falsas atribuciones.

1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS EPILÉPTICOS

1.2.1 TIPOS DE CRISIS

Como ya se mencionó anteriormente, las crisis epilépticas son la principal manifestación clínica de la epilepsia. Las diferentes crisis epilépticas reflejan diferentes mecanismos patofisiológicos y sustratos anatómicos de base, también es importante señalar que las crisis epilépticas no son un fenómeno unitario estático, son eventos dinámicos que pueden variar evolutivamente, las razones anteriores hacen que sea complejo definir y caracterizar la diversidad de eventos a los que nos referimos bajo la categoría de crisis epilépticas.

Las dificultades anteriores hicieron que la propuesta inicial de clasificación de las crisis epilépticas que propuso la ILAE en 1981 (Commission on classification and terminology International league against epilepsy, 1981) fuera intencionadamente fenomenológica. A pesar de la demostrada utilidad clínica de esta clasificación, los avances en conocimiento tanto a nivel básico como clínico han impulsado la necesidad de realizar una revisión para dar mejor explicación de los mecanismos neuronales subyacentes. El objetivo era proponer una clasificación que permita, en la medida de lo posible, que el diagnóstico de un tipo específico de crisis tuviera implicaciones etiológicas, terapéuticas y de pronóstico. Por ello en la Asamblea de la ILAE en 2010 (Berg et al., 2010) se propuso una clasificación de crisis revisada y simplificada, que se basa en la dicotomía de crisis generalizada frente a crisis parcial:

- **Crisis generalizadas** son aquellas que se originan dentro de redes distribuidas bilateralmente; aunque el inicio de una crisis individual puede parecer focal, la localización y lateralización no se mantienen en las distintas crisis.
- **Crisis focales** son aquellas que se originan en redes limitadas a un hemisferio. Pueden estar muy localizadas o distribuidas más ampliamente. Para cada tipo de

crisis, el inicio ictal es constante de una crisis a otra, con patrones preferentes de propagación que pueden involucrar al hemisferio contralateral.

Los conocimientos actuales indican que posiblemente esta dicotomía no sea tan clara y que las crisis deban ser entendidas como un continuo. La Tabla 1 resume la clasificación actual de las crisis propuesta por la ILAE.

Tabla 1 *Propuesta de clasificación de las crisis epilépticas*

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS		
CRISIS GENERALIZADAS	CRISIS FOCALES	DESCONOCIDAS
Surgen e involucran rápidamente a redes distribuidas bilateralmente	Se originan en redes limitadas a un hemisferio	Evidencia insuficiente para caracterizarlas como focales, generalizadas o ambas
Tónico-clónicas	Caracterizadas de acuerdo a una o más características	Espasmos epilépticos
Ausencias		Otras
a) Típicas	Auras	
b) Con características especiales	Motoras	
• Ausencias mioclónicas	Autonómicas	
• Mioclonías palpebrales	Nivel de conciencia: alterado/preservado	
c) Atípicas		
Clónicas		
Tónicas		
Atónicas		
Mioclónicas		
Mioclónicas		
Mioclono-atónicas		
Mioclono-tónicas		

Nota Fuente: Berg et al., 2010

1.2.2 SÍNDROMES EPILÉPTICOS

El sistema de clasificación fundamentado en las crisis epilépticas, no aporta información sobre otros conocimientos acumulados en relación a variables como el curso, severidad de la enfermedad, pronóstico, influencia genética en la epilepsia. Por este motivo, en 1989 la ILAE (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989) propone la primera clasificación basada en **Síndromes epilépticos** que define como “un conjunto de signos y síntomas que habitualmente ocurren de forma conjunta, éstos incluyen el tipo de crisis, la etiología, la anatomía, los factores precipitantes, la edad de inicio, severidad, cronicidad, ciclo circadiano, y a veces el pronóstico”.

En el informe de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, publicado por Engel (2006), se propuso una novedosa clasificación de los síndromes epilépticos en función de su edad de presentación (edad-dependiente) que supuso para los neuropediatras la mejor aproximación taxonómica a la evolución natural de las epilepsias infantiles.

En los últimos años también se ha realizado un importante esfuerzo para avanzar en la clasificación de los síndromes epilépticos (Capovilla et al., 2009; Engel, 2006; Fisher et al., 2005) tratando de clarificar algunas de las dificultades de clasificación más importantes como la dicotomía parcial frente a generalizado, los conceptos de epilepsia frente a síndrome, la organización de las clasificaciones de los síndromes y la definición de las categorías etiológicas, como resultado en el año 2010 la publicó una propuesta de clasificación que se resume en la Tabla 2.

La ILAE (Berg et al., 2010) defiende que la organización de los síndromes epilépticos no tiene que ser necesariamente rígida, sino por el contrario flexible para reflejar nuestra mejor comprensión actual de la neurobiología; los posibles criterios para

caracterizar una epilepsia serían su edad de comienzo, la posible existencia de trastornos del neurodesarrollo o de alteraciones cognitivas, el hallazgo de anomalías en la exploración neurológica, las características del electroencefalograma, la existencia de factores precipitantes de las crisis o la relación de las crisis con el ritmo de vigilia-sueño entre otros. En el mismo documento, también propuso un nuevo criterio taxonómico en función de la especificidad de los distintos tipos de epilepsias (Tabla 2) :

- **Síndromes electroclínicos**, se definen como un complejo de características clínicas, con signos y síntomas bien definidos y estereotipados que en conjunto definirían un síndrome distintivo. Se organizan según la edad típica de inicio, ya es una de las dimensiones más distintivas y clínicamente relevantes de estas entidades.
- **Constelaciones**, serían entidades clínicamente diferenciadas caracterizadas por asociarse a “lesiones específicas u otras causas” que los hacen reconocibles. Son formas de epilepsia que tienen relevancia diagnóstica y pueden tenerla también para el tratamiento clínico, sobre todo la cirugía. Un ejemplo paradigmático de este grupo sería la epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo.
- **Epilepsias de causa estructural-metabólica** incluye epilepsias secundarias a lesiones estructurales o alteraciones metabólicas específicas pero que no se ajustan, dado nuestro conocimiento actual, a un patrón electroclínico específico. Previamente, muchas de estas epilepsias se agrupaban como “epilepsias focales sintomáticas” y se distinguían en base a la localización. En la clasificación actual se recomienda poner menos énfasis en la localización y más en la causa subyacente.
- **Epilepsias de causa desconocida**, en la actualidad a pesar de los avances una tercera parte de las epilepsias no tiene una causa establecida.

Tabla 2 Propuesta de organización de las epilepsias basada en el nivel de especificidad.

SÍNDROMES ELECTROCLÍNICOS Y OTRAS EPILEPSIAS AGRUPADAS POR ESPECIFICIDAD DE DIAGNÓSTICO				
SÍNDROMES ELECTROCLÍNICOS				
PERÍODO NEONATAL	LACTANTES	INFANCIA	ADOLESCENCIA – EDAD ADULTA	EDAD DE INICIO VARIABLE
Crisis neonatales benignas.	Crisis febriles.	Crisis febriles.	Epilepsia ausencia juvenil.	Epilepsia focal familiar con focos variables (de la infancia a la edad adulta).
Epilepsia Familiar neonatal benigna.	Crisis febriles plus.	Crisis febriles plus.	Epilepsia mioclónica juvenil.	Epilepsias mioclónicas progresivas.
Síndrome de Ohtahara.	Epilepsia benigna de la infancia (del lactante).	Epilepsia occipital de la infancia de inicio temprano (Síndrome de Panayiotopoulos)	Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas.	Epilepsias reflejas.
Encefalopatía mioclónica temprana.	Epilepsia familiar benigna de la infancia.	Epilepsia con crisis mioclono-atónicas.	Epilepsia autosómica dominante con características auditivas.	
	Síndrome de West.	Epilepsia ausencia infancia.	Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal	
	Síndrome de Dravet.	Epilepsia benigna con puntas centrotemporales.		
	Epilepsia mioclónica de la infancia (del lactante). Encefalopatía mioclónica en trastornos no progresivos.	Epilepsia frontal nocturna autosómica dominante.		
	Epilepsia de la infancia (del lactante) con crisis	Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (Síndrome de		

focales
migratorias.

Gastaut).

Epilepsia con
ausencias
mioclónicas.

Síndrome de
Lennox-Gastaut.

Encefalopatía
epiléptica con
punta onda
continua durante
el sueño.

Síndrome de
Landau- Kleffner.

CONSTELACIONES ESPECÍFICAS/SÍNDROMES QUIRÚRGICOS

Epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo.

Síndrome de Rasmussen.

Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico.

Epilepsia con hemiconvulsión-hemiplejía.

EPILEPSIAS NO SINDRÓMICAS

**EPILEPSIAS ATRIBUÍDAS A CAUSAS
ESTRUCTURALES/METABÓLICAS Y ORGANIZADAS DE
ACUERDO A ELLAS**

**EPILEPSIAS DE CAUSA
DESCONOCIDA**

Malformaciones del desarrollo cortical (hemimegalencefalia,
heterotopias...).

Síndromes neurocutáneos (complejo esclerosis tuberosa, síndrome de
Sturge-Weber ...).

Tumor, infección, trauma, angioma, lesiones prenatales y perinatales,
accidente cerebrovascular...

Nota. Fuente: Berg et al., 2010

A pesar de todos los esfuerzos, con los conocimientos actuales no siempre es posible hacer un diagnóstico sindrómico definitivo en muchos de los pacientes con epilepsia, por ello la evaluación diagnóstica, tratamiento y pronóstico en estos pacientes sigue basándose en las características electroclínicas de las crisis epilépticas que presentan los pacientes.

1.2.3 EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

El término **Epilepsia del lóbulo temporal (ELT)** fue propuesto por Penfield & Jasper (1954) en su libro *Epilepsia y anatomía funcional del cerebro*. Fue incluida dentro del grupo de epilepsias con sintomatología relacionada con la localización en la clasificación de la ILAE (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989), y en la última actualización propuesta en 2010 (Berg et al., 2010) se reconoció la epilepsia del lóbulo temporal medial con esclerosis hipocampal que no estaban incluidas en clasificaciones anteriores, incluyéndola dentro de las Epilepsias focales sintomáticas límbicas. Como afirma Tatum (2012) la epilepsia del lóbulo temporal es el tipo de epilepsia focal más frecuente en adultos.

Los **tipos de epilepsia del lóbulo temporal** pueden clasificarse en función del área afectada en:

- Epilepsia del Lóbulo Temporal medial con esclerosis del hipocampo, que se caracteriza por la pérdida de neuronas en dicha zona. Esta es la más frecuente dentro de las epilepsias del lóbulo temporal.
- Epilepsia del Lóbulo Temporal medial debida a otras causas.
- Epilepsia del Lóbulo Temporal lateral.

1.2.3.1 EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MEDIAL CON ESCLEROSIS HIPOCAMPAL

La epilepsia del lóbulo temporal medial (ELTm) con esclerosis de hipocampo (EH) es la forma más común de epilepsia localizada en el adulto, algunos estudios indican que supone el 20% de los pacientes con epilepsia (Panayiotopoulos, 2007).

El inicio de las crisis en el hipocampo da cuenta de al menos el 80% de todas las epilepsias temporales (Tatum, 2012), con ambos sexos afectados por igual. Aunque se habla de “Esclerosis del Hipocampo”, lo más correcto desde el punto de vista anatómico sería decir “Esclerosis Temporal Medial” ya que la esclerosis no suele limitarse a la formación del hipocampo (Esclerosis del Asta de Ammón) sino que con frecuencia afecta también a otras estructuras temporales mediales como la amígdala, giro del hipocampo y el uncus. Por otro lado es bastante frecuente que la esclerosis del hipocampo se asocie a otras lesiones en el lóbulo temporal, lo que se conoce como patología dual (Gil-Nagel & Asconape, 2004).

En la ELTm con EH encontramos con frecuencia antecedentes familiares de epilepsia, además el 30% de los pacientes tiene historia previa de convulsiones febriles (particularmente convulsiones largas o asimétricas), hipoxia, infección intracraneal o traumatismos antes de los 5 años, posteriormente a estos acontecimientos se produce un período sin crisis (denominado “luna de miel”) y las crisis reaparecen en la niñez tardía o la adolescencia. Estas crisis más tardías son refractarias a medicación antiepiléptica en más de un tercio de los pacientes (Harroud, Bouthillier, Weil & Nguyen, 2012; Lee, 2010).

En población adulta la **semiología de las crisis en la ELTm con EH** suele seguir una secuencia característica, se inician con un aura epigástrica, los niños la pueden describir como una sensación de dolor abdominal. También pueden iniciarse,

aunque de forma menos frecuente, con un aura consistente en una sensación de miedo. Otros tipos de auras psíquicas como la sensación de “deja vu” (sensación de ya vivido) y las auras olfatorias o gustativas (crisis unciadas) son mucho menos frecuentes. Por su parte Wieser (2004) indica que las alucinaciones auditivas o visuales son de presentación excepcional en estos pacientes. Las auras con frecuencia se siguen de una reacción de parada o un enlentecimiento de los movimientos junto con desconexión del medio que no tiene por qué ser completa, es frecuente que los pacientes puedan responder a los estímulos externos de forma parcial en esta fase e incluso que puedan obedecer órdenes correctamente o responder verbalmente de manera coherente si las crisis son del hemisferio no dominante para el lenguaje. Durante las crisis suelen presentarse síntomas autonómicos como alteraciones del ritmo cardiaco (lo más frecuente es taquicardia pero también pueden producirse otras arritmias, bradicardia y asistolia). También son frecuentes los automatismos, que ocurren en el 70% de los pacientes (Gil-Nagel & Risinger, 1997; Henkel, Noachtar, Pfänder & Lüders, 2002).

Los pacientes con esclerosis del hipocampo refieren con frecuencia trastornos de la memoria anterógrada, el déficit mnésico parece ser más marcado en la EH que en las epilepsias temporales neocorticales o mediales sin afectación del hipocampo (Kanner & Campos, 2004). Estudios transversales han sugerido que este trastorno cognitivo puede ser progresivo pero aún se necesitan estudios longitudinales a largo plazo para poder comprobarlo (Hermann, Seidenberg & Bell, 2002). Cuadros de depresión, ansiedad o trastornos psicóticos pueden presentarse en aquellos pacientes en los que la epilepsia es refractaria a fármacos antiepilépticos, no son específicos de la ELTm por EH y pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes (Kanner & Campos, 2004; Lee, 2010).

1.2.3.2 EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MEDIAL DEBIDA A OTRAS CAUSAS

Este término hace referencia a aquellas epilepsias del lóbulo temporal debida a otras causas que no sean la esclerosis hipocampal, supone alrededor del 35% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Benbadis et al., 2010). Las posibles etiologías pueden ser:

- Malformaciones del desarrollo cortical como los trastornos de la migración neuronal (displasia cortical focal).
- Tumores malignos o benignos como los astrocitomas, oligodendrogliomas, gangliogliomas y los tumores disembrionarios neuroepiteliales.
- Anormalidades vasculares como los angiomas cavernosos y las malformaciones arteriovenosas.
- Complejo esclerosis tuberosa.
- Traumas.
- Accidentes cerebro-vasculares.
- Lesiones postencefalíticas.
- Lesiones infecciosas.

Clínicamente es similar a la ELTm asociada a la esclerosis hipocampal, aunque en ellas es menos común una historia de crisis convulsivas febriles. Panayiotopoulos (2007) sugiere que el diagnóstico diferencial entre la ELTm con EH y la ELTm producida por otras lesiones estructurales debe realizarse en función de los datos aportados por la neuroimagen, ya que el EEG también es similar. Como características distintivas encontraremos que las auras olfatorias y gustativas parecen asociarse más estrechamente con ETM de etiología tumoral y las alteraciones mnésicas parecen más características de la EH.

1.2.3.3 EPILEPSIA DEL LOBULO TEMPORAL LATERAL (NEOCORTICAL)

El nombre de epilepsia del lóbulo temporal lateral (ELTL) se refiere a un conjunto de epilepsias cuyo nexo común es la ocurrencia de crisis en el lóbulo temporal lateral. La ILAE no ha identificado un síndrome único que caracterice a la ELTL, pero sí ha definido las **crisis neocorticales temporales** como un tipo específico de crisis (Engel, 2006), son “crisis autolimitadas que tienen origen en el neocórtex temporal, excluyendo las estructuras mediales. Esto incluiría todo el neocórtex temporal lateral, el neocórtex inferior temporal (excluyendo el giro parahipocampal) la región temporal polar y el plano superior del lóbulo temporal” (Engel, 2001). Sin embargo, la epilepsia temporal lateral con frecuencia da lugar a crisis que se propagan más allá del lóbulo temporal, produciendo por ello sintomatología extratemporal.

La **sintomatología ictal** es útil para diferenciar las crisis temporales laterales de aquellas que comienzan en la zona medial. Las auras epigástricas y el miedo son más habituales en las ELTLm, mientras que las auras autonómicas, psíquicas, visuales, auditivas y vertiginosas aparecen con mayor frecuencia en ETL.

Habitualmente, las crisis de la ELTLm son crisis parciales complejas en las que predomina una desconexión del medio acompañada de automatismos orales o manipulativos. La postura distónica de un miembro acompañada de automatismos orales es muy sugestiva de la ELTLm. Por el contrario, la aparición precoz de muecas o clonías faciales y actividad motora clónica contralateral sin automatismos orales es sugestiva de la epilepsia temporal neocortical. Las crisis neocorticales suelen presentar una semiología más heterogénea, su duración es menor, la desconexión del medio aparece de manera más precoz y con mayor frecuencia evolucionan a crisis con generalización tónico-clónica secundaria que las crisis de inicio en la región medial. En la Tabla 3 se especifican algunos signos y síntomas que diferencian a la ELTL de la ELTLm.

Tabla 3 *Signos y síntomas que diferencian la ELTl de la ELTm.*

SIGNOS Y SÍNTOMAS	ELT MEDIAL	ELT LATERAL
Auras epigástricas, miedo, automatismos oroalimentarios primarios	Predominante	Raro
Auras no específicas, síntomas somatosensoriales, motores focales tempranos, visuales o auditivos	Raro	Predominante
Distonía de la mano contralateral	Común	Raro
Actividad clónica tras los automatismos	Raro	Común
Historia de crisis febriles	Predominante	Raro
Electroencefalograma interictal	Puntas temporales ipsilaterales anteriores	Puntas temporales medias y posteriores
Imagen de resonancia magnética	Esclerosis hipocampal	Lesiones neocorticales (malformaciones del desarrollo cortical)

Nota Fuente: Adaptado de Lee (2010)

1.2.4 EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL EN POBLACIÓN INFANTO JUVENIL

La incidencia general de la epilepsia del lóbulo temporal en niños oscila entre el 33 y el 83 por 100000 niños al año (Nickels, Wong-Kisiel, Moseley & Wirrell, 2012). Las series quirúrgicas en niños indican que la prevalencia de esclerosis hipocampal como causa de la epilepsia es significativamente menor que en los adultos, es más frecuente que la etiología de base sean los tumores y las malformaciones del desarrollo cortical (Franzon & Guerreiro, 2006; Ray & Kotagal, 2005), y cuando se da esclerosis suele asociarse a patología dual extrahipocampal como displasia cortical o tumores de bajo grado. La ELT pediátrica tiene características distintivas importantes y el reconocimiento temprano de la epilepsia medicamente refractaria en niños es fundamental para valorar las posibilidades quirúrgicas.

En la aparición de las crisis se registra una distribución bimodal, con un pico durante los dos primeros años de vida y otro entre los 8 y los 10 años. La semiología de las crisis, a diferencia de lo que ocurre en población adulta, sobretodo durante los 6 primeros años de vida, no es específica, ya que está determinada por la maduración cerebral. En niños menores de 6 años las crisis del lóbulo temporal pueden presentarse con componentes motores incluyendo crisis tónicas, mioclonías, espasmos y crisis hipermotoras, como las crisis con un origen extratemporal (Ray & Kotagal, 2005). En niños las crisis pueden ser bilaterales a pesar de un claro foco unilateral, lo cual puede deberse a que todavía no ha finalizado el proceso de mielinización. La presencia de automatismos, que es la característica preponderante en adultos es menos frecuente, sobre todo en niños pequeños, y si se presentan son más simples siendo los más frecuentes los oroalimentarios (chupeteo), los gestuales (frotarse las manos) y los parpadeos. Estos automatismos se hacen más complejos según aumenta la edad y pueden observarse los signos de lateralización comúnmente descritos en la literatura de adultos. A partir de los 6 años la semiología es similar a la observada en adultos, con una gran variedad de automatismos y como pródromo ya aparece la característica aura epigástrica (Ray & Kotagal, 2005).

En cuanto a los hallazgos en el EEG en los niños son menos localizados que en adultos. El EEG interictal puede mostrar lentificación cortical que es un signo inespecífico de disfunción subyacente y también puede ser un indicador de intratabilidad, especialmente cuando está asociado a una lesión detectada en resonancia magnética (Pérez et al., 2014b).

La Tabla 4 resume las características de la ELT en los diferentes grupos de edad.

Tabla 4 Características de la ELT en los diferentes grupos de edad

SEMIOLÓGÍA	LACTANTES	NIÑOS PREESCOLARES	NIÑOS EN EDAD ESCOLAR	ADOLESCENTES Y ADULTOS
Auras	Ninguna	Raras	Pueden presentarse	Comunes, especialmente auras abdominales en pacientes con esclerosis hipocámpal
Fenómenos motores	Muy poca actividad motora o espasmos epilépticos	Manifestaciones motoras prominentes: tónicas, clónicas y mioclónicas	Manifestaciones motoras menos extensas: algunos movimientos distónicos y fenómenos versivos	Menos fenómenos motores: las posturas distónicas contralaterales son comunes
Automatismos	Ninguno	Comunes, tienden a ser simples y de carácter oroalimentario o gestual	Común: más complejos con el incremento de la edad	Comunes: más discretos y distales, como recoger o hurgar con los dedos.

Nota Fuente: Adaptado de Pérez et al., 2014a

1.3 ETIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

Las crisis epilépticas son una manifestación clínica de una variedad de procesos patológicos (Pérez et al., 2014b), la etiología de las crisis epilépticas varía a lo largo del ciclo vital, en la primera infancia las causas que se encuentran con más frecuencia son daños perinatales, trastornos metabólicos congénitos y crisis febriles, en la edad adulta las causas más frecuentes son enfermedades vasculares y trastornos neurodegenerativos.

En la Tabla 5 se indican las causas más frecuentes de la epilepsia según la Fundación de la epilepsia en América (Blus-10, 2008).

Tabla 5 Etiologías más frecuentes según edad de aparición

GRUPO DE EDAD	CAUSA POTENCIAL
Recién nacidos	Malformaciones cerebrales Anoxia durante el nacimiento Niveles bajos de azúcar, calcio, magnesio y otros electrolitos en sangre Alteraciones metabólicas Hemorragia intracraneal Abuso de sustancias por parte de la madre durante el embarazo Infecciones
Niños	Fiebre (crisis febriles) Infecciones Tumores cerebrales
Niños y adultos	Trastornos genéticos (síndrome de Down, síndrome de Angelman, complejo esclerosis tuberosa, neurofibromatosis) Traumatismo craneal Enfermedades cerebrales degenerativas
Vejez	Accidente cerebrovascular

Enfermedad de Alzheimer

Traumas

En la **Epilepsia del lóbulo temporal pediátrica** las causas etiológicas a las que se asocia con más frecuencia son los tumores de bajo grado, las displasias corticales focales y la esclerosis hipocamapal (Bocti et al., 2003; Franzon & Guerreiro, 2006).

1.3.1. MALFORMACIONES DEL DESARROLLO CORTICAL, DISPLASIA CORTICAL FOCAL

Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) son un grupo heterogéneo de patologías caracterizadas por una corteza cerebral estructuralmente anormal, producto de una interrupción de la secuencia normal del desarrollo cortical, debido a causas internas como la falta de expresión genética normal, expresión genética anormal o bien externas como las infecciones prenatales, isquemia o la exposición a tóxicos (Palmini et al., 2004; Razek, Kandell, Elsorogy, Elmongy & Basett, 2009). La displasia cortical focal (DCF) es una malformación del desarrollo cortical que compromete la laminación de la corteza cerebral junto con anomalías de la sustancia blanca (Palmini et al., 2004).

La DCF fue descrita por Taylor, en 1971, (DCF) en tejido de pacientes intervenidos por epilepsia focal, correspondiente a alteraciones en la citoarquitectura de la corteza, incluyendo dislamición y presencia de células dismórficas y células balloon (balonadas) (Taylor, Falconer, Bruton & Corsellis, 1971). Posteriormente, las DCF han sido reconocidas como un grupo de malformaciones del desarrollo cortical y se ha establecido su importancia como causa principal de epilepsias refractarias en niños (Palmini & Holthausen, 2013). Se estima que un 76% de los pacientes con DCF sufren de epilepsia refractaria, mientras que en un 25% de los pacientes con crisis epilépticas parciales se ha identificado una DCF como la causa subyacente (Benbadis et al., 2010), algunos tipos de DCF pueden ser difíciles de identificar en la resonancia magnética (Villarejo-Otega, Álvarez-Linera & Pérez-Jimenez, 2013) con la resolución de las imágenes actual.

La corteza cerebral tiene una estructura altamente organizada y se encuentra ampliamente conectada con el resto de las estructuras encefálicas. Su formación es compleja y se produce temporal y espacialmente de forma ordenada. Se han identificado tres principales etapas consecutivas del desarrollo de la corteza cerebral, cada una parcialmente sobrepuesta con la siguiente, conocidas como etapa de proliferación y diferenciación celular, etapa de migración neuronal y etapa de organización cortical

(Barkovich, Guerrini, Kuzniecky, Jackson & Dobyns, 2012; Barkovich & Raybaud, 2004; Barkovich, Kuzniecky, Jackson, Guerrini & Dobyns, 2005; Blaser & Jay, 2002; Razek et al., 2009).

- La **etapa de proliferación y diferenciación neuronal** ocurre a nivel periventricular, en el interior de la matriz germinal, entre la 5ª y 20ª semana de gestación. Las células germinales se multiplican y se diferencian tanto en neuronas como en células gliales. Las alteraciones en esta etapa se manifiestan bien por una disminución de la proliferación, denominándose entonces microlisencefalia, bien por un aumento, dando lugar a una hemimegalencefalia o también por una proliferación anormal, resultando en una displasia cortical focal tipo II. Las alteraciones producidas en esta fase se pueden extender desde los ventrículos hasta la superficie pial.
- La **etapa de migración** ocurre entre la 6ª y 22ª semanas de gestación. En esta etapa, las neuronas se adhieren a una fibra glial radial y cambian de posición desde la región periventricular hasta su posición final en la corteza cerebral. La corteza cerebral normal contiene numerosas células, localizadas en sitios específicos que le otorgan una arquitectura característica; se organiza en 6 capas que se enumeran desde la capa I a la capa VI, el proceso de migración se produce desde las capas más profundas hasta las capas más superficiales. Las alteraciones de la migración pueden producir una disminución de la migración, denominándose lisencefalia, una detención precoz de la migración con neuronas mal posicionadas a nivel periventricular o en la sustancia blanca, dando lugar a una heterotopía periventricular. Las alteraciones producidas en esta fase se localizarán en sustancia blanca y/o corteza.
- La **etapa de organización cortical**, que depende en parte del proceso de migración, ocurre entre la 22ª semana de gestación hasta los 2 años de vida. Las neuronas se diferencian en distintos subtipos celulares (células piramidales, estrelladas, multipolares...), que se organizan en láminas horizontales, conformando un patrón citoarquitectónico cortical normal. Las alteraciones de la

organización producen trastornos de la estructura de la corteza como la polimicrogiria, esquizencefalia o displasias corticales focales tipo I. Se encuentran limitadas a la corteza cerebral.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que las DCFs generan crisis no están suficientemente aclarados (Cotter, Honavar & Everall, 1999; Kabat & Król, 2012), el tejido displásico parece tener una epileptogenicidad intrínseca (Palmini et al., 1995). Palmini et al. (2004) realizaron una propuesta de clasificación basada en la histología de las DCF, diferenciando tres grupos de displasias que posteriormente se ampliaron a cuatro (Blümcke et al., 2011):

1. Malformación leve del desarrollo cortical:

Se definen dos subtipos:

- MDC Tipo I: presenta neuronas ectópicas localizadas en la capa I o adyacentes a ella.
- MDC Tipo II: con heterotopías microscópicas fuera de la capa I.

Además de su asociación con epilepsia, se han relacionado con alteraciones cognitivas y trastornos del comportamiento (Gálvez et al., 2009).

5. Displasia cortical focal (DCF) tipo I:

Se subdividiría así mismo en dos grupos:

- DCF Tipo IA: presenta alteraciones de arquitectura aisladas.
- DCF tipo IB: presenta alteraciones de la arquitectura y la presencia de células gigantes o inmaduras, pero sin presencia de células dismórficas.

Clínicamente los pacientes con este tipo de displasia pueden desarrollar epilepsia, alteraciones del aprendizaje u otros trastornos cognitivos. Aunque también es frecuente que las DCF tipo I puedan ser clínicamente silentes, como se demostró en un estudio presentado por Bingaman (2004), que encontró la presencia de una DCF tipo I en cerca del 1,7% de los cerebros sanos. Suelen ser la causa de muchas epilepsias sintomáticas con RMN negativas (Kabat & Król, 2012).

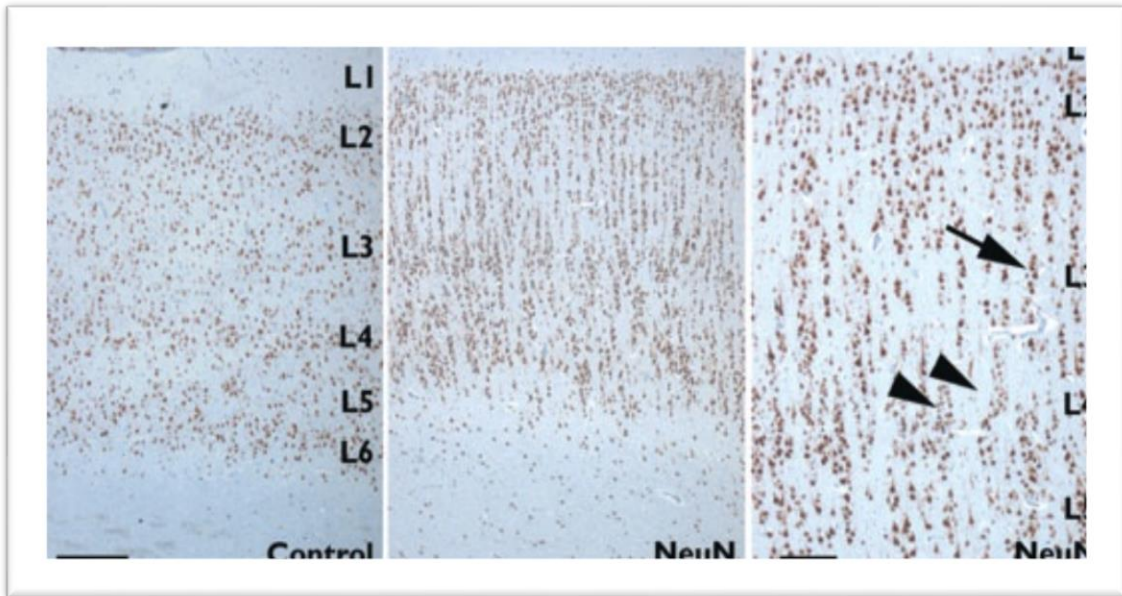


Figura 1 Displasia cortical Focal Tipo IA

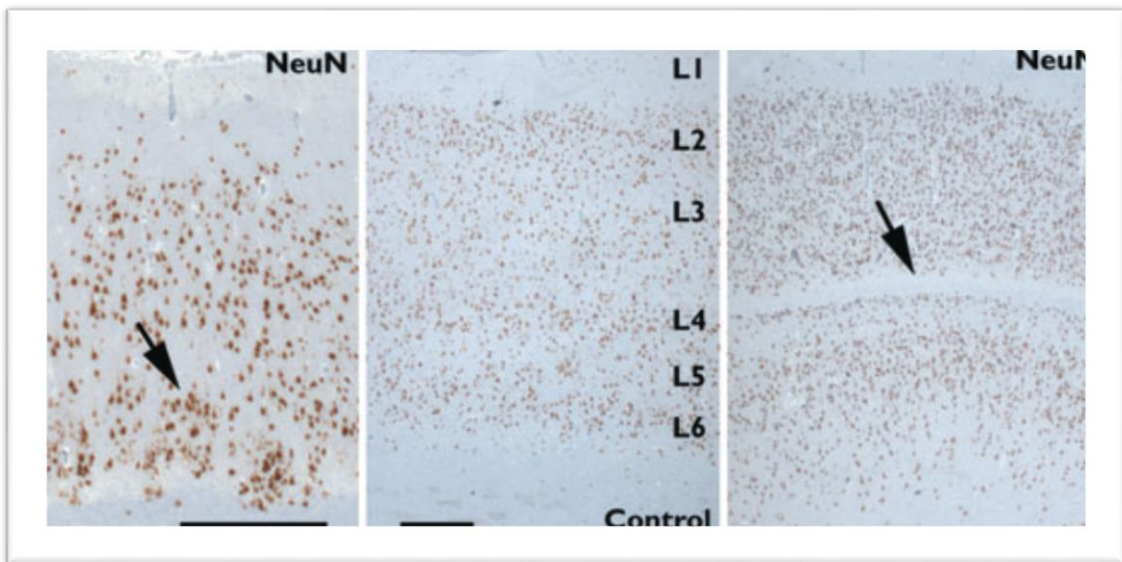


Figura 2 Displasia Cortical Focal tipo IB

3. Displasia cortical tipo II o de Taylor:

Se caracteriza por la presencia de células anormales, dismórficas y que producen inhibición o excitación de la neurotransmisión por lo que tienen un alto grado de epileptogenicidad intrínseca. Se han considerado más epileptógenas que las de DCF tipo I (Boonyapisit et al., 2003). Su etiología se debería a una alteración de la diferenciación, tanto de las neuronas como de las células gliales, asociada a un trastorno de los eventos migratorios posteriores.

Se han descrito dos subtipos de DCF tipo II o tipo Taylor:

- DCF tipo II A: presentan anomalía de la arquitectura y neuronas dismórficas pero sin células balonadas.
- DCF tipo II B: presentan además células balonadas. Galvez et al (2009) demostraron que el área con células balonadas era menos epileptógena que las áreas displásicas adyacentes.

En imagen RMN las DCF tipo II se identifican como lesiones focales y pueden presentarse como un engrosamiento cortical focal, borrosidad de la unión de la sustancia gris y la sustancia blanca, aumento de la señal de la corteza en imágenes potenciadas en T2 o FLAIR y señal anormal de la sustancia blanca que se extiende desde la corteza a la superficie ventricular (“transmantlesign”), se localizan frecuentemente en situación extratemporal (con mayor incidencia en lóbulo frontal) y se encuentran con más frecuencia en niños (Kabat & Król, 2012).

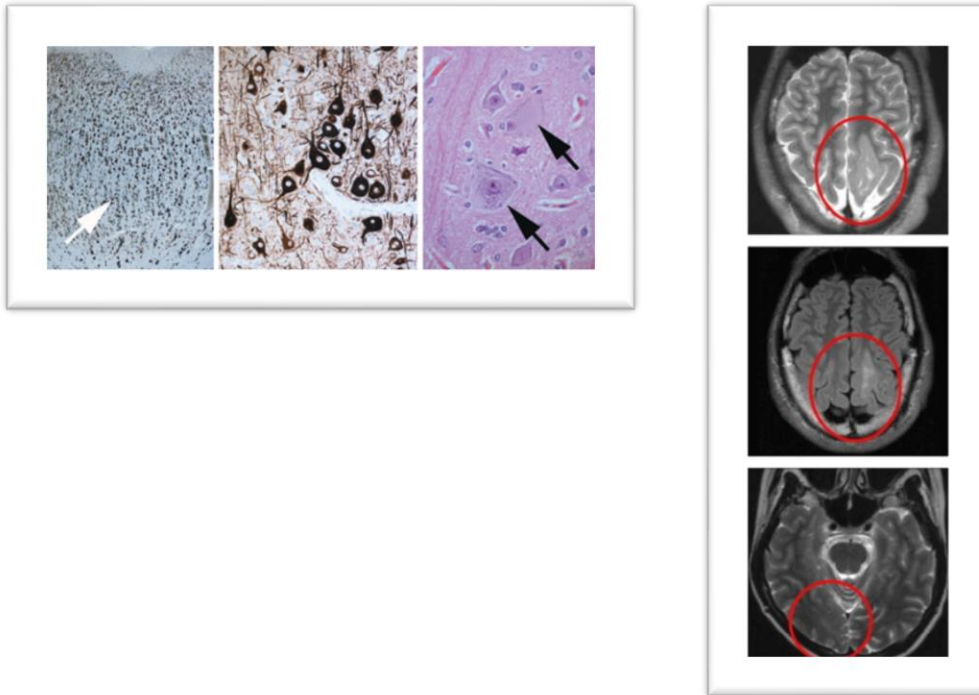


Figura 3 Displasia cortical focal IIA

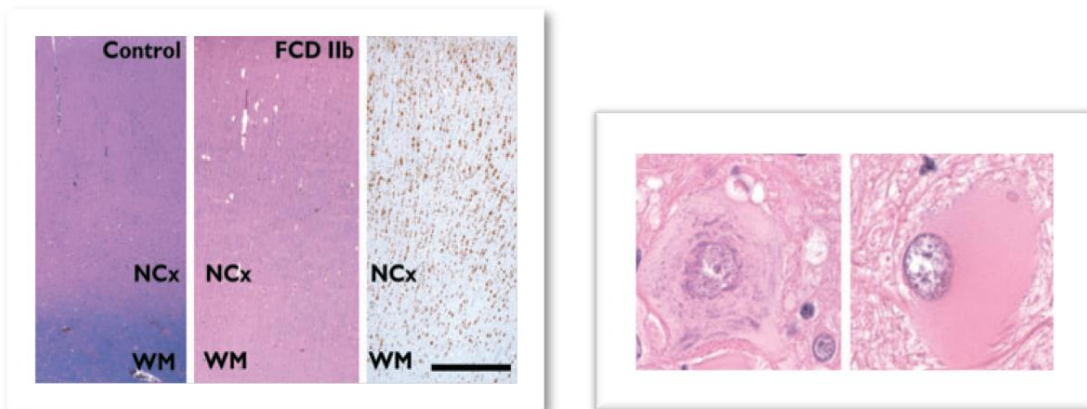


Figura 4 Displasia cortical focal IIB

6. Displasia cortical focal tipo III:

Presenta las características de las DCF tipo I pero se encuentra asociada a otras patologías:

- DCF tipo IIIa: en combinación con esclerosis de hipocampo.
- DCF tipo IIIb: asociada a tumores congénitos.
- DCF tipo IIIc: adyacente e malformaciones vasculares.
- DCF tipo IIId: asociada con lesiones epileptógenas adquiridas precozmente (trauma, isquemia, encefalitis...).

En la Figura 5 aparecen los cuatro tipos de displasia tipo III. De izquierda a derecha tenemos una DCF tipo IIIa, tipo IIIb, tipo IIIc y tipo IIId.

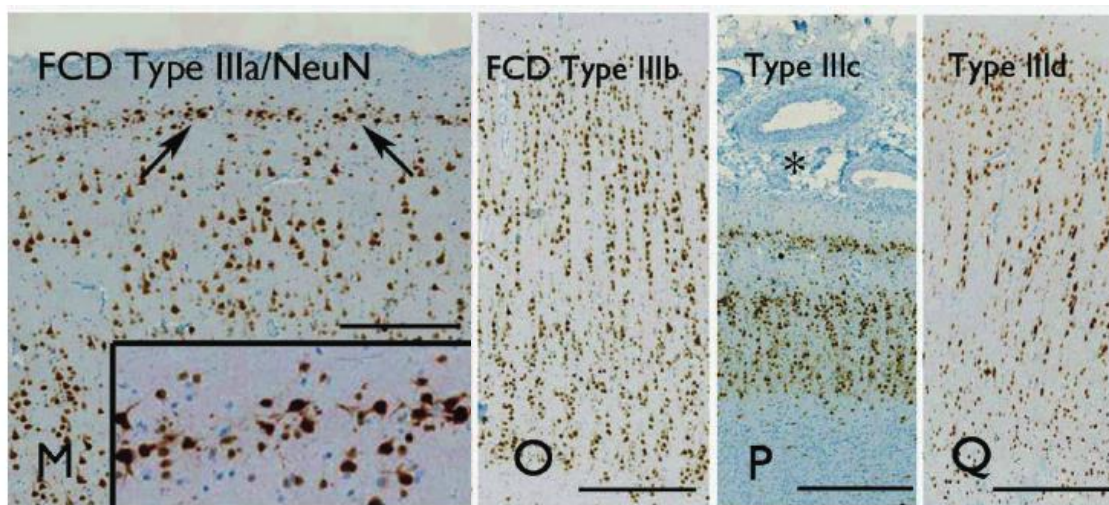


Figura 5 Displasia cortical focal tipo III

1.3.2. NEOPLASIAS DE BAJO GRADO

La frecuencia de epilepsias asociadas a tumores cerebrales se estima en más de un 30% (Van Breemen, Wilms & Vecht, 2007), la epilepsia temporal asociada a tumores suele tener un inicio temprano (Frater, Prayson & Morris, 2000; Wolf et al., 1993). En un estudio llevado a cabo con 62 pacientes pediátricos que fueron sometidos a resección del lóbulo temporal izquierdo, la histopatología reveló que en el 52% de los casos la etiología de base eran tumores de bajo grado (Benifla et al., 2006), grado I según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que bajo esta etiqueta se refiere a tumores con formas circunscritas, bajo potencial de proliferación y curación después de la resección. Estos datos apoyan los encontrados en el estudio de Prayson (2011), que tras analizar una serie de 279 tumores que surgen en el contexto de la epilepsia crónica en población adulta, encontró que frente a los tumores de bajo grado más comunes en población pediátrica con epilepsia, la gran mayoría de los tumores hallados en su muestra fueron tumores categorizados como neoplasias grado II (lesiones infiltrantes con baja actividad mitótica que, por lo tanto, recurren tras la intervención y que pueden evolucionar hacia formas malignas) según la OMS.

A continuación se describen los dos tipos de tumores que con más frecuencia se asocian a epilepsia del lóbulo temporal en niños, el tumor disembrionárico neuroepitelial (conocido por sus siglas en inglés DNT) y el ganglioglioma (Pérez et al., 2014b).

1. Tumor disembrionárico epitelial:

Este tipo de tumor fue descrito en 1988 por Daumas-Duport et al. (1988). Se trataría de una lesión neuro-glial mixta de bajo grado (OMS grado I) de buen pronóstico, que contiene oligodendrocitos, astrocitos y neuronas, con material coloidal (Cabirol, Acebes & Isamat, 1999) y localizado casi exclusivamente en los hemisferios cerebrales, principalmente en los lóbulos temporales (62% de los casos) y frontales (31%) (Daumas-Duport et al., 1988).

Años después de su primera descripción Daumas-Duport et al. (1999), lo subclasificó en simple, conteniendo sólo elementos glioneuronales, o complejo, en el que a los elementos glioneuronales se añadían estructuras columnares, nódulos gliales y focos de displasia cortical. Esta especial relación entre el tumor y la displasia cortical es la causa principal del debate que aún existe sobre esta entidad, recientemente se ha considerado parte del espectro de las displasias (Barkovich et al., 2001; Barkovich et al., 2012). Es un tumor que se diagnostica típicamente en la infancia o adolescencia (Pérez et al., 2014a), aunque se han descrito casos de diagnóstico en la vida adulta (Burneo et al., 2008).

Desde el punto de vista histológico se caracteriza por la presencia de células de aspecto oligodendrogial y haces de axones dispuestos en columnas perpendiculares a la superficie cortical, entre los cuales se disponen neuronas de aspecto citológico normal en el seno de una matriz eosinofílica. El diagnóstico diferencial con gliomas de bajo grado y gangliogliomas puede ser muy difícil (Daumas-Duport, Pietsch, Hawkins & Shankar, 2007).

2. Ganglioglioma y gliocitoma:

Son las neoplasias más comunes en el contexto de la epilepsia en niños (Louis et al., 2007; Miller, Lang & Epstein, 1993; Wolf et al., 1994) y la causa más común de epilepsia del lóbulo temporal de origen tumoral (Adachi & Yagishita, 2008). Son tumores bien diferenciados, de crecimiento lento, compuestos solo por células ganglionares maduras (gliocitoma) o en combinación con células gliales (ganglioglioma). La mayoría son grado I según la OMS, aunque se han descrito gangliogliomas con rasgos de anaplasia en el componente glial, siendo considerados grado III de la OMS (ganglioglioma anaplásico) (Louis et al., 2007).

Las pruebas de neuroimagen muestran una lesión sólida bien circunscrita, o bien una lesión quística. La captación de contraste es variable en intensidad y apariencia (sólida, en anillo, nodular), pudiendo estar ausente. Su pronóstico es en general muy favorable

tras resección quirúrgica, aunque los gangliogliomas anaplásicos pueden tener un comportamiento agresivo y pronóstico desfavorable (Blümcke et al., 2011). Clínicamente es un tumor epileptogénico que puede asociarse a patología dual (López & Pomposo-Gaztelu, 2010).

En la Ilustración 6 aparecen en la parte superior, dos cortes A1 y A2 de un tumor neuroepitelial disembrionoplásico temporolateral. En la parte inferior, B1 y B2 corresponden a un ganglioglioma temporomedial.

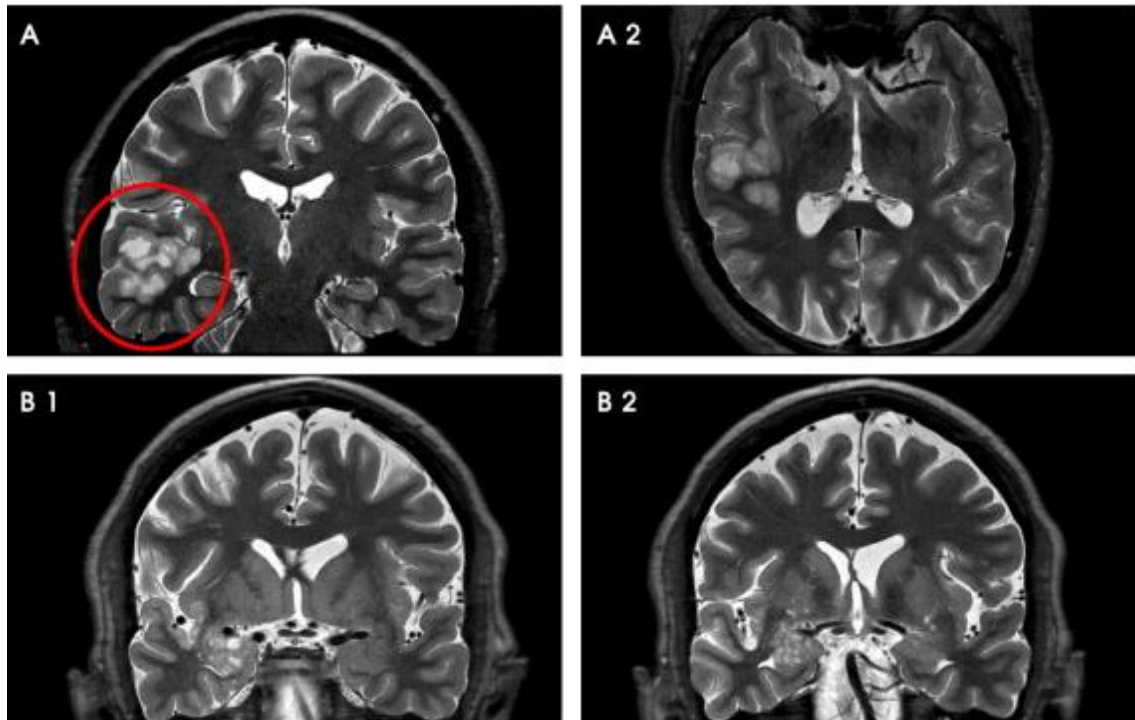


Figura 6 Tumor de bajo grado

1.3.3 ESCLEROSIS MEDIAL

La esclerosis medial (también llamada esclerosis del cuerno de Amón o esclerosis hipocampal o de hipocampo) es definida por la ILAE (Blümcke et al., 2013) como “una pérdida de neuronas y gliosis en el área CA1 y CA4 del hipocampo”. Histológicamente, la pérdida de neuronas piramidales en el área CA1 es severa, con menor prominencia de pérdida neuronal en las áreas CA3 y CA4. Es el hallazgo patológico más común en epilepsia del lóbulo temporal en adultos representando el 65-70% de los casos (Blümcke, Thom & Wiestler, 2002; Spencer, 2002). En ELT pediátrica la esclerosis hipocampal se presenta como patología de base con mucha menos frecuencia que en la población adulta, y cuando lo hace es frecuente que esté asociada a patología extrahipocampal como tumores de bajo grado o displasias corticales. Los estudios indican que esta patología dual se encuentre entre el 31-79% de todos los casos de EH en niños (Bocti et al., 2003; Lee et al., 2010; Mohamed et al., 2001; Sinclair et al., 2001).

Esta elevada incidencia de patología dual en población pediátrica ha intentado explicarse a través de diferentes mecanismos; los factores que provocan una displasia cortical podrían también interferir en el desarrollo del hipocampo y sus conexiones. Varios autores han acuñado el término esclerosis temporal medial disgenética para referirse a una displasia neuronal amigdalohipocampal (Bocti et al., 2003; Vernet, Farmer, Montes, Villemure & Meagher-Villemure, 2000). Otro posible mecanismo sería que la propia lesión extrahipocampal podría en sí misma predisponer a las neuronas del hipocampo a una pérdida neuronal inducida por las crisis (Nickels et al., 2012).

El hipocampo es una estructura en la cara medial y anterior del lóbulo temporal. Junto con la amígdala, la circunvolución del cíngulo, giro parahipocampal, y los núcleos talámicos anteriores, forman el sistema límbico. El hipocampo normal está formado por varias estructuras:

- **El alveus:** compuesto por sustancia blanca periventricular, es el sitio de paso de las aferencias y eferencias del hipocampo con otras estructuras del sistema límbico y con el neocortex.
- **El subículum:** corresponde a la región del hipocampo en la se originan las principales vías eferentes de esta estructura, por lo que estaría involucrado en la dispersión de la actividad epileptiforme fuera del hipocampo; es una banda de corteza cerebral abollonada sobre el borde superior de la circunvolución parahipocampo. En la esclerosis hipocampal esta región permanecería en su mayor parte indemne; sin embargo algunos hallazgos de estudios in vitro de actividad rítmica espontánea en esa zona llevan a atribuirle un rol en la génesis de la actividad epileptiforme interictal(Cohen, Navarro, Clemenceau, Baulac & Miles, 2002).
- **Giro dentado:** es una arquicorteza trilaminar con una capa externa o molecular, una intermedia de células granulosas y una profunda o de células polimorfas. De la capa intermedia surgen las fibras musgosas que establecen contacto con el asta de Amón. En la ELTm en el hipocampo existe pérdida y dispersión neuronal de células granulosas hasta en un 40% de los casos con esclerosis hipocampal, mostrando pérdida neuronal de un 50% o más (Thom, Martinian, Williams, Stoeber & Sisodiya, 2005). Estas neuronas además muestran excitabilidad aumentada respecto a las de ubicación extrahipocampal, probablemente producto de estimulación aferente de la vía perforante (Cohen et al., 2002). Estudios en animales como los llevados a cabo por Ben-Ari & Dudek (2010) o De Lanerolle & Lee (2005) indican que este fenómeno se debe a cambios en la actividad de neurotransmisores como el Glutamato, GABA, neuropéptidos, la sustancia P y la somatostatina, de este modo posiblemente la hiperexcitabilidad de las células granulosas se deba a un aumento en los mecanismos excitatorios más que una pérdida de los inhibitorios (en especial GABA), dentro de los cuales participan células musgosas y células piramidales CA3 que recibirían aferencias glutamatérgicas desde axones de células

granulosas y enviarían estímulos a otras zonas del hipocampo y también a las células granulosas provocando circuitos reverberantes.

- **Asta de Amón:** que se subdivide a su vez en cuatro zonas:
 - CA1 contiene células piramidales pequeñas, histológicamente es la zona de mayor pérdida neuronal y se produce una intensa reorganización sináptica (incluso en tejido no esclerótico) antes de la pérdida neuronal. En esta reorganización participan neuronas probablemente GABAérgicas, provocando desinhibición de las neuronas restantes por inhibición de neuronas inhibitorias, y determinando la persistencia de la actividad epileptiforme (de Lanerolle & Lee, 2005).
 - CA2 banda estrecha de células piramidales densamente agrupadas.
 - CA3 banda amplia de células piramidales agrupadas.
 - CA4 banda con varios tipos de células no piramidales y no granulosas, sin laminación apreciable, que conforman el hilus.

- **Corteza entorrinal:** es la región de la cual se originan la mayor cantidad de aferencias hacia el hipocampo, mediante la vía perforante hacia el giro dentado y área CA1. Se ha descrito disminución de volumen de la corteza entorrinal en pacientes con ELT ipsilateral a las crisis epilépticas y registro de actividad epileptiforme originada en esa zona, con hallazgos en la neuropatología de pérdida neuronal y gliosis en grado variable entre pacientes con o sin esclerosis hipocampal (de Lanerolle & Lee, 2005).

En la Figura 7 podemos observar diferentes cortes de una esclerosis del Cuerno de Amón en el hemisferio izquierdo. La imagen A1 y B1 muestran una vista coronal, la imagen A2 y B2 dos vistas laterales y las C1 y C2 una secuencia Flair coronal y axial.

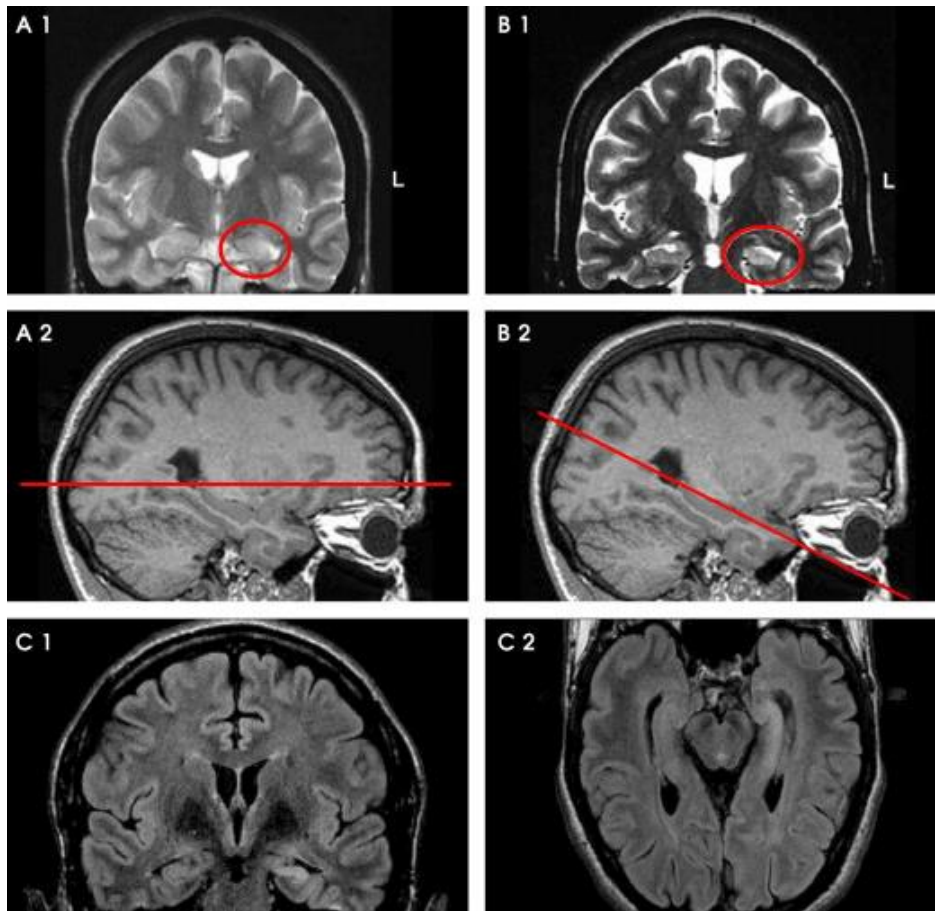


Figura 7 Esclerosis medial

En la reunión del grupo de trabajo de la ILAE en 2002 (Wieser, 2004) se concluyó que existe una alta incidencia de factores precipitantes en pacientes con esclerosis hipocampal: crisis febriles, trauma, hipoxia e infecciones intracraneales antes de los 5 años. Junto a estos factores tempranos, existe evidencia aceptada de la existencia de una predisposición genética, al desarrollo de crisis febriles, que conducen finalmente a una esclerosis (Abou-Khalil et al., 2001). Otra posibilidad es que se herede el defecto en los canales de sodio, que en ratones se ha demostrado la causa de esclerosis hipocampal (Kearney et al., 2001; Meisler & Kearney, 2005).

1.3.4 OTRAS CAUSAS (VASCULARES, INFECCIOSAS, TRAUMÁTICAS..)

Las **malformaciones vasculares** del sistema nervioso central representan un grupo de lesiones del desarrollo caracterizadas por una configuración anormal de los vasos sanguíneos. En el contexto de la epilepsia medicamente intratable, los angiomas cavernosos ocasionales son identificados como el agente causal (Awad & Jabbour, 2006; Maciunas et al., 2010; Sinard, García-Bengochea & Ballinger, 1996; Verlaan et al., 2002). El angioma cavernoso se caracteriza por una proliferación de vasos sanguíneos venosos sobrepuestos sin comprometer tejido nervioso, malformaciones del desarrollo cortical en asociación con angiomas cavernosos es rara (Pérez et al., 2014a).

Los **traumatismos craneoencefálicos** (TCE) dan cuenta de aproximadamente el 13% de los casos de epilepsia adquirida con causa conocida (Lowenstein, 2009). Como indica Christensen et al. (2009) los factores de riesgo para el desarrollo de crisis tras un TCE son la severidad de la lesión, la presencia de lesiones intracraneales o cuando la duramadre ha sido penetrada. La presencia de crisis en las primeras semanas tras la lesión es un factor de mal pronóstico.

Las **infecciones cerebrales** pueden ser la causa del 2-7% de todos los casos de epilepsia. La encefalitis vírica va acompañada de un alto riesgo de desarrollo de epilepsia tras la infección, aumentando hasta en 10 veces el riesgo que se mantiene durante al menos 15 años tras la infección (Annegers, 1996). Las meningitis bacterianas van acompañadas de menor riesgo de padecer crisis que las encefalitis (Annegers, Hauser, Beghi, Nicolosi & Kurland, 1988). Muchos pacientes que sufren abscesos intracraneales presentarán crisis (un 33% aproximadamente) y la mayoría de los pacientes supervivientes sufrirán epilepsia postinfecciosa a lo largo del primer año tras la infección (Lee, 2010).

1.4 NEUROANATOMÍA FUNCIONAL DE LOS LÓBULOS TEMPORALES Y SUS CONEXIONES

El lóbulo temporal comprende todo el tejido que queda por debajo de la fisura lateral y anterior al córtex occipital, y tiene 3 grandes divisiones:

- 1- La región posterior del giro temporal superior, a la que se denomina área de Wernicke en el hemisferio izquierdo.
- 2- La región temporal inferior, que incluye el área de asociación occitotemporal.
- 3- El área medial temporal, que incluye las regiones hipocampal y la amígdala.

Es rico en conexiones internas, proyecciones aferentes desde los sistemas sensoriales, y eferentes hacia las regiones de asociación frontales y parietales, sistema límbico y ganglios basales. El neocórtex de los lóbulos temporales izquierdo y derecho está conectados a través del cuerpo caloso, mientras que el córtex medial temporal y la amígdala de ambos lóbulos están conectados a través de la comisura anterior. Existen además varias conexiones intracorticales (fascículos longitudinales) que comunican el lóbulo temporal con otras estructuras, o bien en los que el lóbulo temporal es lugar de paso:

1. Fascículo longitudinal superior: discurre por el centro semioval, por encima del plano del putamen, une los lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital del mismo lado, formando arcos sobre la ínsula.
2. Fascículo longitudinal inferior: sus fibras discurren próximas a la pared lateral del ventrículo lateral y unen los polos temporal y occipital a lo largo de la cara basal del cerebro.
3. Fascículo fronto-occipital superior: también denominado subcaloso, fronto-temporo-occipital o de ForelOnufrowicz; situado craneal y lateral al núcleo caudado, une los lóbulos frontal, occipital y temporal.

4. Fascículo fronto-occipital inferior: une la región basal de la corteza occipital con la circunvolución fusiforme.
5. Fascículo uncinado: une la región rostral del polo temporal con la cara orbitaria del lóbulo frontal adoptando una forma de gancho en la región basal de la cisura de Silvio.
6. Cíngulo: se encuentra en el espesor de la circunvolución del cíngulo y rodea con forma arqueada el cuerpo caloso formando parte del sistema límbico.
7. Fascículo arqueado: haz de axones que conectan el área de Wernicke al área de Broca.

La complejidad anatómica de los lóbulos temporales se relaciona con su complejidad funcional entre la que se incluye el procesamiento lingüístico, mnésico, atencional y ejecutivo (Kolb & Whishaw, 2009). La Figura 8, tomada de una reciente publicación de Leyden et al. (2015) muestra una reconstrucción realizada a través de tractografía por tensor de difusión (DTI) en el que se observan diferentes vistas de los principales tractos de sustancia blanca, fascículo arqueado (ARC), fascículo uncinado (UNC), fascículo inferior longitudinal (ILF) y fascículo inferior frontal occipital (IFOF)

Las vías de sustancia blanca son un factor fundamental para la propagación de las crisis epilépticas en el cerebro. En la epilepsia mesial temporal, estas conexiones que atraviesan el istmo temporal, propagan la actividad irritativa hacia otras regiones del cerebro (Klingler & Gloor, 1960; Mayanagi, Watanabe & Kaneko, 1996).

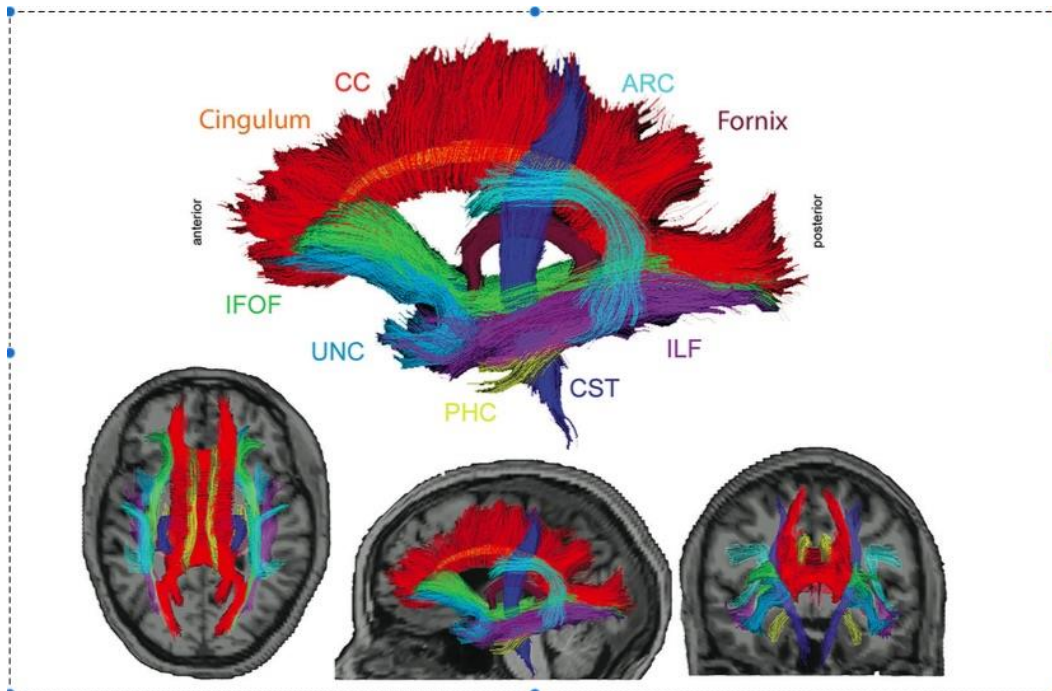


Figura 8 Tractos de sustancia blanca comúnmente implicados en la ELT

1.4.1 LÓBULO TEMPORAL Y PROCESAMIENTO LINGÜÍSTICO

Llamamos lenguaje al sistema de comunicación con otros usando sonidos, símbolos y palabras para expresar un significado, una idea o un pensamiento (Johnson & de Hann, 2011). Una compleja red de regiones corticales y tractos de sustancia blanca sustenta el procesamiento lingüístico. La transformación de pensamiento en producción del discurso y viceversa es un proceso complejo que se realiza en múltiples etapas de procesamiento tanto secuencial como simultáneo (Chang, Raygor & Berger, 2015).

Durante más de un siglo los modelos de procesamiento del lenguaje se han basado en los estudios de pacientes con lesión cerebral, Norman Geschwind (1965) propuso un determinante modelo, que se ha denominado Wernicke-Geschwind, en el que se localizaba el sistema de producción del lenguaje en el giro frontal inferior del hemisferio izquierdo (área de Broca) y la comprensión del lenguaje en el giro temporal superior (área de Wernicke), ambos sistemas estaban conectados a través del fascículo arqueado, esta hipótesis conexionista se ha retomado en las dos últimas décadas con los avances en neuroimagen (resonancia magnética funcional, tractografía), magnetoencefalografía y estimulación cortical, dando lugar a una comprensión de la neuroanatomía funcional del lenguaje mucho más compleja (Price, 2012). Actualmente se entiende el lenguaje como una “red neurocognitiva de nodos interconectados distribuida a gran escala” (Mesulam, 2012), sus componentes son áreas corticales, subcorticales y tractos de sustancia blanca que conectan las áreas implicadas.

Uno de los modelos más determinantes en la actualidad se planteó en el año 2000, Hickok y Poeppel (2000, 2004, 2007) han propuesto y reformulado un **modelo de ruta dual del lenguaje** análogo al modelo de doble ruta del procesamiento visual propuesto por Milner & Goodale (1995, 2008) en el que una ruta ventral sustenta el reconocimiento de objetos (“qué”) y una ruta dorsal su localización (“dónde”). El modelo de la doble ruta del lenguaje propone un esquema similar para la

comprensión y la producción del lenguaje, con una ruta ventral implicada en la comprensión del lenguaje y una ruta dorsal para la integración sensoriomotora necesaria para la producción del lenguaje. En la Figura 9 pueden verse de forma esquemática esta ruta dual. En ella ATL representa el lóbulo temporal anterior; Aud la corteza auditiva; BA 45/44/6 identifican las áreas de Brodmann 45, 44, y 6; MTG / ITG representan los giros temporales medio e inferior; PM la porción dorsal pre-motora; SMG el giro supramarginal; Spt la Región temporoparietal Sylviana (sólo la izquierda); STG la circunvolución temporal superior; la línea roja representa la cisura Sylviana y la línea amarilla el surco temporal superior (STS).

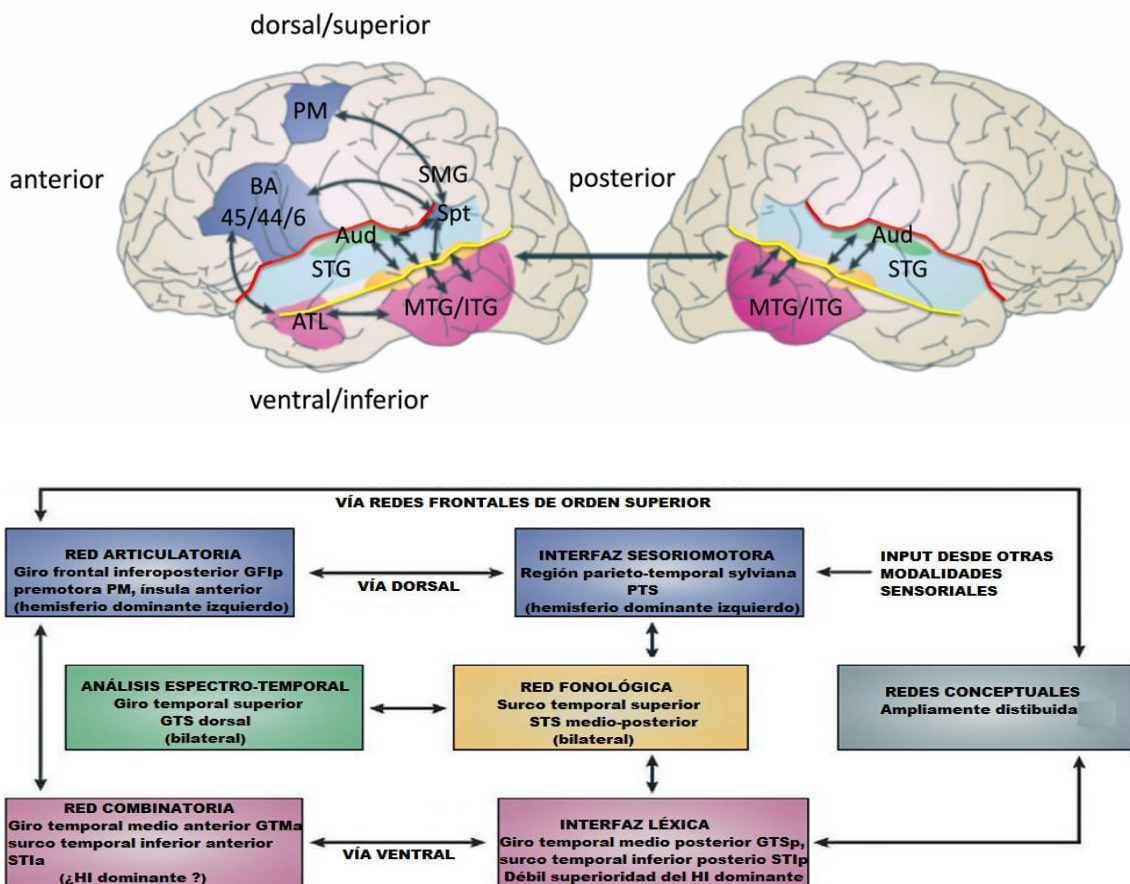


Figura 9 Adaptación de la Ruta dual del lenguaje propuesta por Hickok y Poeppel

Los sonidos del habla son procesados mediante un análisis espectro-temporal y fonológico en el giro temporal posterior superior y en el surco temporal superior, componentes principales de la clásica área de Wernicke. A partir de ahí surgen dos vías, la **ventral** comprende una gran cantidad de regiones que se expanden a lo largo de los cuatro lóbulos cerebrales (incluyendo polo temporal, cortexorbitofrontal, giro inferofrontal, lóbulo parietal superior, giro angular y el giro parietal superior, medio e inferior) que se conectan a través de tractos que discurren a lo largo del lóbulo temporal (Duffau, Herbet & Moritz-Gasser, 2013). Esta vía procesa los aspectos semánticos del lenguaje y, en contra de la creencia clásica sustentada en estudios de lesión sugiere que este procesamiento es bilateral aunque no simétrico, estudios de neuroimagen funcional indican que el procesamiento auditivo del habla activa el lóbulo temporal superior de ambos hemisferios cerebrales (Binder et al., 2000; Schlosser, Aoyagi, Fulbright, Gore & McCarthy, 1998; Zatorre, Meyer, Gjedde & Evans, 1996).

El apoyo a esta idea también proviene de pacientes a los que se les ha realizado una callosotomía o en estudios con el Test de Wada que muestran que el hemisferio derecho es capaz de una buena comprensión auditiva a nivel de palabras (Hickok et al., 2008; McGlone, 1984; Wada & Rasmussen, 2007; Zaidel, 1985). El hemisferio no dominante, habitualmente el derecho es crucial en el procesamiento de los rasgos prosódicos como el tono emocional (Catani, Howard, Pajevic & Jones, 2002; George et al., 1996; Imaizumi et al., 1997; Pell, 1999, 2006). La **vía dorsal** conecta la región parieto-temporal sylviana con el lóbulo frontal posterior; se encargaría de procesos de integración sensoriomotora, transformando información fonológica en representaciones articulatorias y se considera lateralizada en el hemisferio izquierdo, dando explicación a los hallazgos de importantes secuelas en producción cuando se producen lesiones dorso-temporales y frontales izquierdas (Hickok et al., 2000; Hickok, Blumstein, Manuscript, Pauli & Reilly, 2010; Hickok & Poeppel, 2004, 2007). Otros autores también han apoyado este modelo de ruta dual, la ruta dorsal y ventral sustentarían el procesamiento sintáctico y semántico respectivamente (Friederici & Singer, 2015).

Las rutas dorsal y ventral tienen una clara correlación con la estructura de los tractos de sustancia blanca que constituyen las conexiones entre áreas y que son funcionalmente importantes en el lenguaje (Axer, Klingner & Prescher, 2013). En términos generales, los tractos de fibras de sustancia blanca representan conexiones recíprocas entre regiones de sustancia gris en el cerebro. Son cuatro los tractos principales que constituyen la vía ventral y fluyen a lo largo del lóbulo temporal uniendo estructuras de los cuatro lóbulos cerebrales: el fascículo uncinado (FU), el fascículo occipitofrontal inferior (FOFI), el fascículo longitudinal medio (FLM) y el fascículo longitudinal inferior (FLI).

El **fascículo uncinado** conecta el polo temporal superior, áreas entorrinales y perirrinales con porciones basales y orbitales del lóbulo frontal. La asociación funcional del FU con regiones clave para el lenguaje ha sido destacada desde los estudios de Wernicke, sin embargo su papel no está suficientemente aclarado, estudios recientes lo han implicado en el procesamiento semántico (Han et al., 2013). Algunos estudios partiendo de sus conexiones con el lóbulo frontal han llevado a postular que el FU permite el control ejecutivo del procesamiento semántico (Binney, Parker & Ralph, 2012), otros autores como Fujie et al. (2008) han sugerido que el FU es una vía límbica que conecta regiones relacionadas con la memoria y el procesamiento emocional. Ambas propuestas no tienen porque ser excluyentes y podrían sustentarse en las dos ramas del FU, medial y lateral (Binney et al., 2012).

El **fascículo longitudinal inferior** conecta el polo temporal, la formación hipocámpal y el giro temporal inferior con el lóbulo occipital (Davis, 1921), su función se ha asociado con el procesamiento visual y semántico (Catani et al., 2012; Duffau et al., 2013; Shinoura et al., 2009).

El **fascículo occipito-frontal inferior** recorre el lóbulo temporal ventralmente conectando el lóbulo frontal con el temporal y occipital así como otras áreas parietales

(Curran, 1909; Martino, Vergani, Robles & Duffau, 2010; Sarubbo, De Benedictis, Maldonado, Basso & Duffau, 2013). Parece ser un tracto crítico para el lenguaje, ya que su estimulación produce parafasias semánticas y déficits en comprensión verbal (Duffau et al., 2005, 2013).

El **fascículo longitudinal medio** conecta las regiones temporales y parietales, su función no ha sido suficientemente aclarada, algunos autores han relacionado este tracto con las redes semánticas y fonológicas (Saur et al., 2010), sin embargo la evidencia proveniente de estudios de electroestimulación no ha mostrado ninguna alteración de lenguaje al estimularlo, llevando a algunos autores a la conclusión de que este tracto podría no ser esencial para las redes del lenguaje (De Witt Hamer, Moritz-Gasser, Gatignol & Duffau, 2011; Menjot De Champfleury et al., 2013).

El **fascículo arcuato o arqueado (FA)** y el **fascículo longitudinal superior (FLS)** son los tractos implicados en la **vía dorsal** del procesamiento del lenguaje. El fascículo arqueado conecta áreas fronto-operculares con el córtex temporal posterior, además de su conexión de las clásicas áreas de Wernicke y Broca. (Martino et al., 2011; Thiebaut de Schotten, Dell'Acqua, Valabregue & Catani, 2012). La estimulación del fascículo arqueado produce tanto errores fonológicos como sintácticos (Duffau, 2008; Friederici, Bahlmann, Heim, Schubotz & Anwender, 2006; Leclercq et al., 2010; Maldonado, Moritz-Gasser, & Duffau, 2011; Maldonado et al., 2011).

El FLS está compuesto por 3 haces de fibras diferenciadas: FLS I (no implicado en el lenguaje), II y III conectan las cortezas frontales y parietales, mientras que el denominado FLS-tp conecta la corteza temporal y parietal. El FLS II conecta las cortezas premotoras y prefrontales con giro angular (Galantucci et al., 2011; Petrides & Pandya, 1984; Schmahmann et al., 2007), mientras que el FLS III configura la conocida como vía opérculo-opercular, que une las áreas prefrontales con el giro supramarginal (Catani et al., 2002; Duffau, 2008; Galantucci et al., 2011; Makris et al., 2005; Maldonado, Moritz-Gasser & Duffau, 2011). La estimulación de estos tractos dará lugar a disartria y otras alteraciones articulatorias (Friederici et al., 2006; Galantucci et al.,

2011; Leclercq et al., 2010; Makris et al., 2005; Maldonado, Moritz-Gasser, & Duffau, 2011). El FLStp recorre en dirección posterior desde el lóbulo parietal inferior al lóbulo temporal posterior, los estudios de lesión indican que está implicado en el procesamiento fonológico (Catani, Jones & Ffytche, 2005; Galantucci et al., 2011). La estimulación tanto de la FLS III como de la FLStp también dan lugar a errores en la repetición del habla (Fridriksson et al., 2010; Saur et al., 2008).

1.4.2 MEMORIA Y ÁREAS MEDIALES (HIPOCAMPO Y PARAHIPOCAMPO)

La memoria es la habilidad para recordar o reconocer experiencias previas (Kolb & Whishaw, 2006). Es un proceso cognitivo activo que implica adquisición, almacenamiento y recuperación de información. La adquisición se consigue a través de la codificación, que es el proceso inicial por el que la información se transforma en una representación mental. La codificación depende de las características del estímulo, implica desde el procesamiento de las características físicas y sensoriales a la información más abstracta y semántica (Baddeley, 2002). El almacenamiento es la habilidad para acumular y mantener información previamente registrada durante un período de tiempo. Finalmente, la recuperación implica acceso, búsqueda y extracción de la información retenida en diferentes tipos de almacenamiento (Baddeley, 2009). La formación, mantenimiento y recuperación de los recuerdos depende de una red neural multicomponente que implica estructuras temporales y corticales (Eichenbaum & Cohen, 2001; Markowitsch, 2000).

Existen muchas formas de memoria, con representaciones mentales en diferentes partes del cerebro, una distinción útil es la dicotomía memoria declarativa- no declarativa, la primera es una memoria aprendida de forma consciente y la segunda inconscientemente. Se puede añadir un tercer tipo de memoria, la memoria emocional que retendría las propiedades afectivas de los estímulos o eventos (Kolb & Whishaw, 2006). Dentro de la memoria declarativa, Tulving (1972) estableció la distinción entre memoria episódica, que sería la memoria para eventos específicos, incluyendo los recuerdos sobre cuando y cómo ha ocurrido algo y la memoria semántica, que se referiría a la memoria para datos, incluyendo conocimientos generales sobre el mundo (Baddeley, 2009).

La memoria declarativa, no declarativa y emocional se codifica y almacena en distintas estructuras diferentes cerebrales. Para la memoria declarativa son cruciales las estructuras temporales mediales. Dentro de la memoria no declarativa, la memoria procedimental se ha relacionado con el estriado, el priming con el neocórtex, , el

condicionamiento clásico no emocional muscular-esquelético sería dependiente del cerebelo y los ganglios basales, y el aprendizaje no asociativo se relaciona con rutas reflejas. La memoria emocional se ha relacionado como explicaremos más adelante con la amígdala (Milner, Squire & Kandel, 1998).

A partir de los estudios que se iniciaron con el caso de Henry Molaison (HM), cuya capacidad para adquirir nuevos conocimientos (aprendizaje declarativo) se deterioró de forma dramática tras una resección bilateral del hipocampo y porciones de las estructuras mediales adyacentes (córtex perirrinal, parahipocampal y entorrinal) (Scoville & Milner, 2000), se relacionó el lóbulo temporal medial con la memoria declarativa. En la actualidad (Squire, 2004) se considera que la red mnésica que sustenta la citada memoria declarativa está formada por el hipocampo, las cortezas entorrinal y perirrinal y la porción del giro parahipocampal no ocupada por el córtex entorrinal, que fue denominada por Zola (1997) Complejo Hipocampal, y sus conexiones con el córtex frontal y estructuras íntimamente relacionadas con él (Eichenbaum & Cohen, 2001; Squire & Zola, 1991). La Figura 10, tomada de Baddeley (2002) muestra una disección del hemisferio cerebral izquierdo desde una perspectiva lateral en el que aparecen las estructuras mediales. El hipocampo aparece marcado con una H.

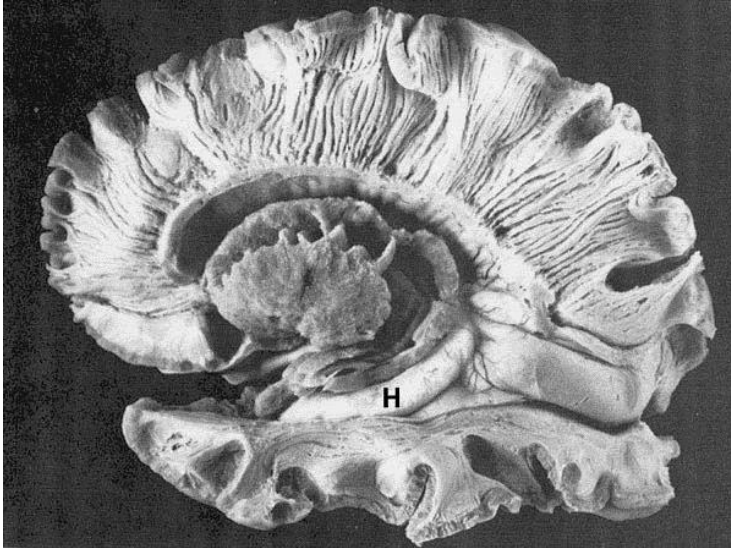


Figura 10 Perspectiva lateral de las estructuras mediales del hemisferio izquierdo

Los estudios sobre las capacidades mantenidas del paciente H.M , mostraron que sí era capaz de mantener información de forma breve (40 seg), por lo que parece que las estructuras mediales no son necesarias para la memoria a corto plazo y por otro lado, H.M era capaz de recuperar recuerdos del pasado, por lo que parece que estas estructuras tampoco serían los repositorios definitivos de antiguos recuerdos.

Los diferentes componentes del sistema de memoria declarativa están altamente conectados a través de circuitos recurrentes; las cortezas perirrinales y parahipocampales proveen aproximadamente dos tercios del input cortical a la corteza entorrinal (Insausti, Amaral & Cowan, 1987; Suzuki & Amaral, 1994), y la corteza entorrinal a cambio es la fuente principal de proyecciones corticales para el hipocampo y el giro dentado (Suzuki & Amaral, 1994; Van Hoesen, Pandya, & Butters, 1975). Las cortezas de asociación temporales reciben inputs de todas las modalidades sensoriales , y vuelven a recibir proyecciones feedback del hipocampo (Baddeley, 2002). La Figura 11 tomada de Kolb & Whishaw (2006) representa este circuito.

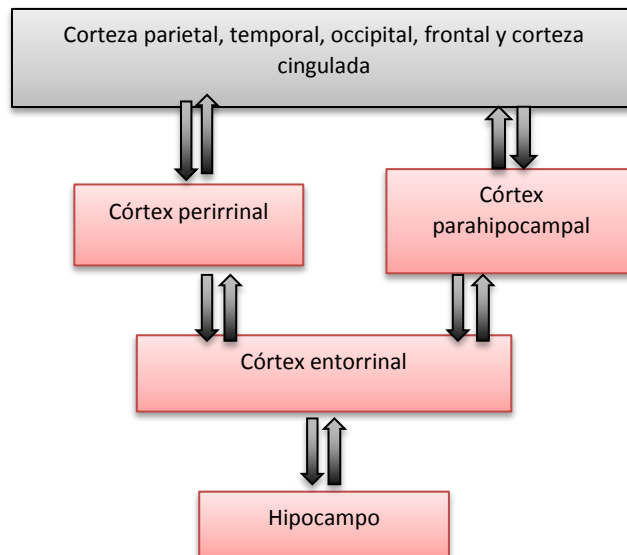


Figura 11 Conexiones temporales

Anatómicamente el **córtex perirrinal** está profusamente conectado con las regiones inferotemporales de la vía visual ventral (Suzuki & Amaral, 1994; Zola et al., 2000), por lo que es esperable que contribuya a la memoria visual para objetos y caras (Litman, Awipi & Davachi, 2009; Preston et al., 2010; Staresina & Davachi, 2010; Staresina, Duncan, & Davachi, 2011) y sus relaciones (Staresina & Davachi, 2008; Watson & Lee, 2013). Actualmente se considera que el córtex perirrinal es un procesador asociativo, se encarga de procesar toda la información sobre un ítem, denominándose la vía “qué” (Bussey, Saksida, & Murray, 2002; Jiménez-Díaz, Sancho-Bielsa, Gruart, López-García & Delgado-García, 2006; Law et al., 2005; Tendolkar et al., 2007). El **córtex parahipocampal** está conectado con la vía visual dorsal (recibe información principalmente del córtex parietal, que se considera implicado en el procesamiento visoespacial) así como con las cortezas de asociación auditivas (Suzuki & Amaral, 1994; Zola et al., 2000). Por lo tanto la región parahipocampal posiblemente tenga un papel en la memoria visoespacial y la capacidad para recordar escenas, aportando por tanto el contexto al ítem que está siendo procesado, esta conexión se denomina la vía “dónde”. Trabajos actuales sugieren un gradiente de diferenciación funcional a lo largo del eje anterior-posterior del córtex

temporal medial, las caras, objetos y representaciones de escenas se codificaban en diferentes grados a lo largo del córtex temporal medial, con la mayor especialización para las escenas en la región parahipocampal anterior y para las caras y objetos en el córtex perirrinal (Liang, Wagner, & Preston, 2013).

A pesar de que los diferentes tipos de contenido parecen ser representados de forma diferencial a lo largo del eje antero-posterior del córtex medial, la convergencia de inputs perirrinales y parahipocampales al hipocampo, a través del córtex entorrinal, es lo que se considera que permite la fusión de las diferentes facetas de un evento en un trazo de memoria único. Esta teoría ha sido apoyada por los hallazgos a través de resonancia magnética funcional que han revelado actividad de la corteza temporal medial en la codificación (principalmente en el córtex perirrinal) predice de manera diferencial el posterior reconocimiento del ítem, mientras que la actividad hipocampal en la codificación predice el posterior recuerdo del ítem y su contexto (Davachi, 2006; Kirwan & Stark, 2004; Ranganath et al., 2004). **El hipocampo** está situado al final de la jerarquía de procesamiento del lóbulo temporal medial, por lo que se considera que su tarea es la de unir los elementos para crear un recuerdo integrado y duradero, las estructuras neocorticales son el lugar de almacenamiento a largo plazo de los recuerdos y los circuitos prefrontales permitiría su recuperación; por ello, el almacenamiento a largo plazo de los recuerdos requiere múltiples estructuras, incluyendo el córtex prefrontal, las estructuras temporales y conexiones intactas entre ellos (Buckner, Kelley, & Petersen, 1999; Fletcher & Henson, 2001).

Los recuerdos recientes son más susceptibles de perderse tras un daño en el hipocampo, debido a una consolidación incompleta; en pacientes con lesión en esta estructura puede verse un gradiente de amnesia retrógrada, los recuerdos adquiridos temporalmente próximos al momento de la lesión son los más alterados, cuanto más alejados del insulto los recuerdos permanecen más intactos (Mozaffari, 2014; Rempel-Clover, Zola, Squire & Amaral, 1996; Victor & Agamanolis, 1990; Zola et al., 2000). El córtex perirrinal funciona como un procesador capaz de analizar si un estímulo es familiar o no, si la lesión lo incluye además del hipocampo la amnesia será más densa (Eldridge, Knowlton, Furmanski, Bookheimer & Engel, 2000; Ranganath et al., 2004).

Otras estructuras temporales fuera de la región temporal medial también juegan un papel importante en la memoria. Estas estructuras incluyen unidades anatómicas en la porción anterior, inferior y lateral del lóbulo temporal. Incluyen cortezas en el polo temporal (área 38 de Broadmann), la región íferotemporal (áreas 20/21, 36 y parte de la 37 de Broadmann) y la región de transición entre el lóbulo temporal posterior y el lóbulo occipital inferior (área 37 de Broadmann) (Baddeley, 2009). La Figura 12, tomada de Baddeley (2002) muestra una vista lateral (A y B) e inferior (C) de estas regiones. Las regiones sombreadas en blanco representan las regiones no mediales implicadas en la memoria.

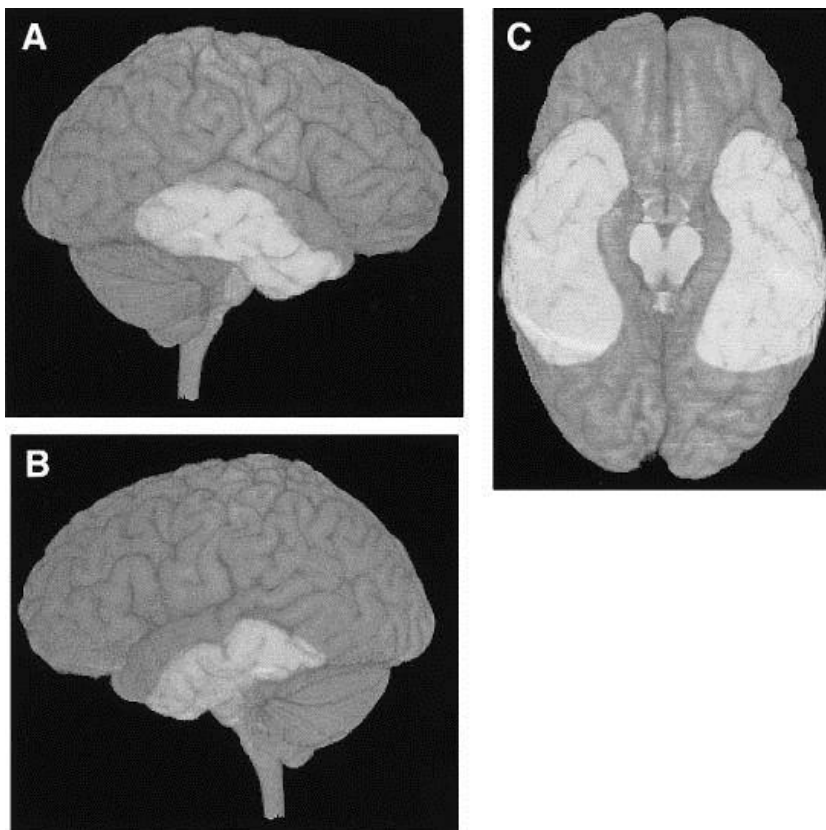


Figura 12 Regiones mediales implicadas en la memoria

La **memoria emocional** se ha estudiado principalmente a través del condicionamiento aversivo (Davis, 1992; LeDoux, 2007) asociando la presencia de un

estímulo aversivo con un estímulo previo; el daño en la amígdala abolía el recuerdo emocional, sin embargo afectaba muy escasamente a la memoria implícita o explícita. Los eventos emocionales se recuerdan mejor que los eventos neutros (Hamann, 2001; LaBar & Cabeza, 2006; Phelps, 2004), esta ventaja se ha denominado efecto emocional (Yonelinas & Ritchey, 2015) podría deberse a una codificación más elaborada que lleva a estos materiales a ser recordados mejor que los neutros, pero el efecto emocional sólo aparece como ventajoso tras un período de tiempo, a partir de unas horas, por el contrario en el recuerdo a corto plazo, no hay diferencia entre materiales neutros y emocionales (Anderson, Yamaguchi, Grabski & Lacka, 2006; Ritchey, Dolcos & Cabeza, 2008; Sharot & Phelps, 2004; Sharot & Yonelinas, 2008). No todas las formas de memoria episódica se beneficiarían de la emoción, distintos estudios han mostrado que no afecta al reconocimiento (Anderson et al., 2006; Atienza & Cantero, 2008; Dolcos, LaBar, & Cabeza, 2004; Kensinger & Corkin, 2003; Ritchey et al., 2008; Sharot & Yonelinas, 2008; Yonelinas, Parks, Koen, Jorgenson & Mendoza, 2011).

La actividad del hipocampo está implicada con la codificación y la recuperación tanto de materiales emocionales como neutros, pero algunos estudios de neuroimagen han mostrado que el hipocampo anterior y el córtex perirrinal podrían estar más implicados en el procesamiento emocional que las regiones posteriores como el córtex parahipocampal (Dolcos et al., 2004; Murty, Ritchey, Adcock, & LaBar, 2011). Recientemente algunos autores han propuesto (Yonelinas & Ritchey, 2015) que el papel de la amígdala en el recuerdo emocional es establecer una conexión entre un estímulo e información emocional, con eventos que eliciten una respuesta emocional, la amígdala integrará la respuesta emocional con los inputs sobre el estímulo enviados por el córtex perirrinal, una vez formada tal conexión, el recuerdo se facilita mostrando un bajo nivel de olvido.

En epilepsia uno de los modelos de memoria que más impacto ha tenido, por su influencia en la determinación de la idoneidad de pacientes candidatos a lobectomías temporales con amigdalohipocampectomía se basa en el modelo de especificidad para el material de los lóbulos temporales derecho e izquierdo. Este modelo fue planteado por Brenda Milner (1970), de modo simplificado sugiere que los lóbulos temporales

izquierdo y derecho procesan diferente tipo de material, el lóbulo temporal izquierdo sustentaría la memoria verbal y el derecho la no verbal. Basándose en los estudios correlacionales de Corsi (1973) se estableció que el daño específicamente en el hipocampo era el responsable de los déficits material-específicos en memoria.

El modelo de especificidad del material se fundamenta en las siguientes asunciones:

1. La memoria verbal y no verbal son constructos unitarios e internamente homogéneos. Esta aproximación no tiene en cuenta la naturaleza de las diferentes tareas con las que se mide el desempeño de una función, de hecho no tiene en cuenta que las puntuaciones en dos tareas, que correlacionan en una muestra de sujetos normales, pueden estar afectadas diferencialmente por lesiones cerebrales (Borsboom, Mellenbergh & van Heerden, 2004).
2. Asume por otro lado que el sistema de memoria del lóbulo temporal izquierdo media todos los aspectos de la memoria verbal, pero no interviene en la memoria no verbal y viceversa.

La asociación entre memoria verbal y lóbulo temporal izquierdo parece más clara en ELT que entre material no verbal y lóbulo temporal derecho. El material no verbal abarcaría desde funciones relacionadas con los dominios perceptivos, espaciales, faciales, musicales, sociales o emocionales. La investigación realizada a lo largo de estas décadas en relación a la memoria espacial, no sólo ha encontrado poca consistencia al asociar lesiones en el lóbulo derecho y memoria no verbal (Bell & Davies, 1998), sino que apuntan a la multiplicidad de componentes disociables dentro de este dominio (Bird & Burgess, 2008; Burgess, 2008; Doeller, King & Burgess, 2008; Hartley, Maguire, Spiers & Burgess, 2003; Schacter & Nadel, 1991). Hay múltiples indicadores de la complejidad de la memoria espacial y su representación cerebral, mientras algunos componentes del dominio son más sensibles al daño en hemisferio temporal derecho que izquierdo (Kessels, de Haan, Kappelle & Postma, 2001), la arquitectura neurocognitiva subyacente permanece esquiva, y el lóbulo temporal

izquierdo parece jugar también un papel importante en muchas tareas de memoria espacial, por ejemplo hay evidencia de que la lateralización al nivel temporal medial dependería de cuál es el componente más saliente, la localización o la identidad del objeto: la detección de cambios en la localización da lugar a la activación de áreas temporales mediales derechas, mientras que la detección de cambios en la naturaleza del objeto activa áreas izquierdas (Treyer, Buck & Schnider, 2005).

La revisión de los resultados de la investigación con sujetos tras cirugía no apoya tampoco el modelo de memoria específico modal, por ejemplo déficits postcirugía en memoria verbal pueden ocurrir tras la resección temporal derecha, aunque en una minoría de pacientes (Baxendale et al., 1998; Baxendale, Thompson, Harkness, & Duncan, 2007; Baxendale, 1998; Bell & Davies, 1998; Gleissner et al., 2002; Martin et al., 1998). En el dominio no verbal de deterioro de la memoria visual tras resección temporal derecha se ha mostrado muy elusiva (Glikmann-Johnston et al., 2008; McConley et al., 2008). Los hallazgos en estudios de neuroimagen sugieren una interacción dinámica entre las regiones temporales mediales izquierda y derecha, moduladas por las exigencias de cada tarea más que por el tipo de material verbal o visual a codificar (Burgess, Maguire, & O'Keefe, 2002; Kennepohl, Sziklas, Garver, Wagner & Jones-Gotman, 2007; Law et al., 2005; Nyberg et al., 2000; Sommer, Rose, Gläscher, Wolbers & Büchel, 2005).

1.5 ALTERACIONES COGNITIVAS ASOCIADAS A LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

La epilepsia del lóbulo temporal en niños es menos frecuente (10-20% de todos los casos pediátricos) y más heterogénea que en adolescentes y adultos, tanto a nivel clínico, EEG y etiología (Fournier et al., 2010), hasta el punto que autores como Bocti et al. (2003) han llegado a afirmar que podría constituir una entidad diferente que en adultos, tanto desde la perspectiva clínica como neuropatológica, esto hace que la caracterización de las alteraciones cognitivas con las que cursa sean más difíciles.

La neurobiología del desarrollo del cerebro humano es única, y se configura en etapas madurativas complejas que son reguladas por factores genéticos y ambientales. Cuando un cerebro se desarrolla normalmente el resultado es que, evolutivamente, conseguirá una mayor especialización y localización de funciones, consecuencia de un desarrollo ordenado y secuencial de redes neuronales (Annaz, Karmiloff-Smith & Thomas, 2008). En el adulto un daño o disfunción cerebral puede producir una alteración selectiva en una función cognitiva, mientras que otras pueden preservarse. En cambio, en la infancia temprana el cerebro humano está altamente interconectado (Neville, 2006) por lo que es infrecuente que una parte del cerebro pueda desarrollarse aisladamente sin verse afectado por otras estructuras que se están desarrollando de forma atípica, esto es especialmente importante en los lóbulos temporales cuyas áreas corticales y tractos de sustancia blanca participan en redes a gran escala con conexiones con la totalidad de los lóbulos cerebrales y sustentan funciones imprescindibles para el desarrollo.

Cuando un niño con un cerebro en desarrollo sufre crisis repetidas, como ocurre en las epilepsias temporales refractarias, el mecanismo de epileptogénesis secundaria da lugar a la aparición de más crisis, que alterarán la eficacia sináptica (Ben-Ari & Holmes, 2008) e inducen la formación de redes funcionales anormales o “plasticidad maladaptativa” (Laurent & Arzimanoglou, 2006). Por ello, los estudios en epilepsia en

adultos nos son directamente aplicables a población pediátrica, ya que el impacto de las crisis y las estructuras subyacentes que sostienen las funciones, han mostrado ser diferentes en el cerebro maduro que en el cerebro en desarrollo (Smith, 2010).

Según mencionan Fournier y colaboradores (Fournier et al., 2010), en niños, los mayores factores de riesgo para desarrollar alteraciones neuropsicológicas graves son los siguientes: la aparición precoz de las crisis, su elevada frecuencia, la expresión de abundantes anomalías EEG, la falta de control farmacológico, la politerapia, y el diagnóstico sindrómico de epilepsias generalizadas sintomáticas (Fastenau et al., 2009). La duración prolongada de la epilepsia y la concurrencia de varios tipos de crisis también se han relacionado con mayores alteraciones cognitivas (Lee, 2010). Las crisis frecuentes, incluso si son de corta duración y de sintomatología sutil, pueden tener un impacto cognitivo negativo alterando procesos de aprendizaje. Lo anteriormente citado es aplicable a cualquier tipo de epilepsia, incluida la ELT objeto de nuestro estudio.

La etiología que subyace a la epilepsia es una de las variables moduladoras más importantes que afectan la ejecución en pruebas neuropsicológicas, ya que los diferentes tipos de sustratos patológicos se comportan de forma diferente a la hora de preservar, desplazar o reorganizar las funciones neuropsicológicas (Lee, 2010). En niños los tumores de bajo grado cursan con escasas alteraciones neuropsicológicas si la aparición de las crisis es tardía (García-Fernández et al., 2011).

En la epilepsia del lóbulo temporal como en otros tipos de epilepsia, la distribución topográfica de la lesión o de la zona epileptógena es un factor determinante tanto del tipo de alteración que presenta el paciente como de la gravedad de la misma. Los estudios neuropsicológicos efectuados en pacientes en los que la epilepsia se ha iniciado en la edad adulta muestran una relación relativamente estable entre la localización del foco epiléptico y alteraciones cognitivas específicas. En niños la situación a menudo es más compleja. En niños mayores pueden verse patrones de déficit relacionados con la localización de las funciones corticales superiores similares a los de los adultos; en niños pequeños la expresión del daño a menudo viene modificada

por los procesos de plasticidad neuronal, pero también de los factores de vulnerabilidad que hemos descrito antes (Lassonde & Sauerwein, 2007). La neuroplasticidad no es un constructo unidimensional, distintos sistemas cognitivos muestran diferentes gradientes de plasticidad. El cerebro muestra una impresionante flexibilidad para la adquisición del lenguaje, que es mucho menor para asumir el procesamiento visoespacial y emocional (Reilly, Levine, Nass & Stiles, 2008).

1.5.1. INTELIGENCIA GENERAL

La mayoría de los pacientes pediátricos con ELT candidatos a cirugía de la epilepsia muestran niveles intelectuales normales o en el rango bajo de la normalidad, distintos estudios muestran que un CI una desviación típica por debajo de la media en el 19-21% de los niños (Benifla et al., 2006; Westerveld et al., 2000).

En un estudio llevado a cabo por Cormack et al. en 2007 (Cormack et al., 2007) con una muestra de 79 sujetos menores de 18 años con epilepsia del lóbulo temporal unilateral, evaluados a través de las escalas Wechsler, se trató de analizar que variables clínicas se relacionaban con el funcionamiento intelectual de los pacientes. Se estudio el impacto de la edad de inicio de la epilepsia, duración de la misma, frecuencia de las crisis, sexo, lateralización de las crisis y patología subyacente. Tan sólo la edad de inicio de las crisis (si el inicio era anterior al primer año de vida) predecían alteración en el funcionamiento cognitivo, aquellos pacientes en los que el inicio de las crisis era posterior a los 5 años de vida presentaban menores alteraciones en el nivel intelectual. El CI medio de pacientes con un inicio de las crisis en el primer años de vida era de 55, con una desviación típica de 13,2 puntos, mientras que en el resto de la muestra el CI medio era de 88 puntos. Ninguna de las otras variables estudiadas predecían disfunción cognitiva. Estos datos sugieren la vulnerabilidad del desarrollo neurocognitivo durante el primer año de vida.

En la misma línea, Kaaden y Helmstaedter (2009) presentaron un estudio en el que evaluaron de manera prospectiva un total de 188 pacientes con ELT y edades comprendidas entre los 16-67 años. La muestra se dividió en pacientes con inicio de la epilepsia en la edad pediátrica (previo a los 14 años) y posterior. Sus resultados también muestran que el grupo de inicio más temprano presentaba un CI más bajo. El grupo de inicio temprano contenía más pacientes con esclerosis hipocampal o esclerosis hipocampal y otra alteración (patología dual), este dato coincide con la conceptualización de la esclerosis hipocampal como un trastorno del neurodesarrollo que se asocia con inicio temprano. Los pacientes con patología dual tuvieron bajos

resultados en CI en ambos grupos, y su CI fue peor que el rendimiento en memoria. Una explicación de este resultado que proponen los autores es que las epilepsias más focales, cuando su inicio es temprano afectan de manera secundaria al desarrollo cognitivo. En pacientes con patología dual el desarrollo intelectual podría estar afectado desde el principio, reflejando una patología más difusa, ya que la patología dual se asocia con ejecuciones más pobres en todas las medidas de funcionamiento intelectual (Bigel & Smith, 2001). El hecho de que hubiese más pacientes con esclerosis hipocampal o patología dual en el grupo de inicio temprano y el hecho de que este grupo presentase peores desempeño en CI y memoria coincide con la observación de que generalmente las epilepsias más graves comienzan antes.

Los resultados antes expuestos coinciden con los encontrados por Vendrame et al. (2009), en su estudio evaluaron el impacto de la edad de inicio de las crisis, duración y frecuencia en el desarrollo cognitivo de niños menores de 3 años, volvieron a encontrar mayores alteraciones cognitivas cuando la edad de inicio era más temprana. A diferencia del estudio previo no encontraron relación entre el funcionamiento intelectual y la patología de base.

Un estudio retrospectivo llevado a cabo por Baxendale, Heaney, Thompson & Duncan (2010) se analizaron los datos de 382 pacientes adultos con ELT refractaria secundaria a esclerosis de hipocampo de inicio en la infancia, con una edad media de inicio de 7 años. No encontraron relación entre la duración de la epilepsia y alteraciones en el nivel intelectual, memoria o lenguaje, lo cual haría pensar que el perfil funcional de un paciente se establece durante la infancia, y no se produce deterioro más allá del normal por la edad a pesar del mantenimiento de la epilepsia. En este trabajo los autores encontraron relación ente la lateralidad de la patología, el sexo y el desempeño cognitivo, de tal modo que las mujeres y pacientes con lateralidad izquierda parecían particularmente vulnerables a la disfunción cognitiva.

Empleando pruebas de imagen de alta resolución (RM craneal) y correlacionado con los resultados de una evaluación neuropsicológica, Hermann et al. (2002) estudiaron 53 pacientes con ELT comparados con un grupo control de 62 sujetos sanos. El grupo control se dividió en 2 grupos: 37 pacientes con ELT de inicio temprano (edad media de inicio de 7,8 años) y 16 con un inicio tardío (edad media de inicio de 23,3 años). Los pacientes con ELT de inicio en la infancia mostraron una afectación más amplia de las funciones cognitivas y una reducción sustancial del volumen cerebral que se extendía a regiones extratemporales, comparado con los controles normales y aquellos sujetos con ELT de inicio más tardío. Lo más destacable fue una reducción total del volumen de sustancia blanca en los pacientes con ELT temprana que se asoció con un status cognitivo más pobre.

En esta misma línea, Riley et al. (2010) encontraron que los pacientes de ELT con inicio más temprano tenían mayor alteración en sustancia blanca en las regiones posteriores del cuerpo calloso, siendo el istmo y el esplenio las áreas del cuerpo calloso más afectadas, lo que hace pensar que esta región es particularmente sensible al impacto de las crisis. Estas estructuras son críticas para la conexión interhemisférica y proveen de conexiones entre el lóbulo temporal superior y el lóbulo parietal posterior a través del istmo, así como el lóbulo temporal inferior y el lóbulo occipital a través del esplenio. La especial vulnerabilidad de estas regiones posteriores callosas a la edad de inicio de la epilepsia podría corresponderse con los hallazgos de afectación de la capacidad intelectual asociada a inicio temprano.

En resumen podemos concluir, a pesar de la escasez de estudios, que la variable que impacta de manera más perniciosa en la capacidad intelectual general es una edad de inicio muy temprana de las crisis, previa a los 6 años. La edad de inicio temprana de las crisis parece provocar evolutivamente un deterioro de sustancia blanca sobre todo de partes posteriores del cuerpo calloso que podría ser la responsable de la disfunción en habilidades cognitivas generales con la que cursa una ELT a pesar de ser una epilepsia focal.

1.5.2. ALTERACIONES DE MEMORIA

En niños las alteraciones en memoria pueden impactar de forma negativa en el funcionamiento cotidiano (Smith & Lah, 2011), pero además pueden determinar alteraciones en los aprendizajes académicos; distintos estudios han destacado los déficits mnésicos como un factor crítico en los bajos resultados escolares (Fastenau et al., 2004; Schouten, Oostrom, Pestman, Peters & Jennekens-Schinkel, 2002).

Entre el 70-80% de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal fármacorresistente presentan alteraciones de memoria verbal o no verbal (Helmstaedter & Lendt, 2001; Helmstaedter, Reuber & Elger, 2002; Hermann et al., 2002; Jambaqué, Dellatolas, Dulac, Ponsot & Signoret, 1993; Lespinet, Bresson, N’Kaoua, Rougier & Claverie, 2002; Nolan et al., 2004), siendo la memoria la alteración cognitiva más común en pacientes adultos con ELT. En niños con ELT también hay múltiples estudios que registran alteraciones de memoria tanto episódica (Guimaraes et al., 2007; Jambaqué et al., 2007; Nolan et al., 2004; Rzezak, Guimarães, Fuentes, Guerreiro & Valente, 2011; Smith & Lah, 2011) como semántica (Cormack, Vargha-Khadem, Wood, Cross & Baldeweg, 2012a; Rzezak et al., 2011; Smith & Lah, 2011). Estas alteraciones se han relacionado con la pérdida de integridad estructural del lóbulo temporal y la influencia dinámica aunque reversible de las crisis y la farmacoterapia en las funciones cerebrales (Helmstaedter & Elger, 2009).

En adultos se ha encontrado con frecuencia déficits en memoria específicos para el material (de forma más consistente para material verbal), esta disociación no aparece de forma clara en población pediátrica (Helmstaedter & Lendt, 2001). Varios estudios han encontrado que los déficits de memoria verbal son comparables en niños con ELT izquierda y derecha (Lendt, Helmstaedter & Elger, 1999; Mabbott & Smith, 2003; Nolan et al., 2004), y cuando se han encontrado resultados coherentes con la especificidad del material, ha sido más en relación al material visual que al material verbal, de forma contraria a los que ocurre en adultos (Gonzalez, Anderson, Wood,

Mitchell & Harvey, 2007; Mabbott & Smith, 2003). La ausencia de un patrón específico para los déficits material-dependientes en memoria en niños podría estar relacionado con los efectos de la actividad epileptogénica en los primeros años de vida, que alteraría el desarrollo de la lateralización del sistema de memoria (Gonzalez et al., 2007).

Otro tipo de investigaciones han revelado que las alteraciones en memoria se hacen más evidentes cuando los niños se hacen mayores. En un estudio longitudinal de pacientes con ELT izquierda, los déficits en memoria verbal se hicieron patentes durante la adolescencia o la adultez temprana (Gonzalez, Mahdavi, Anderson & Harvey, 2012), no registrándose tales dificultades cuando eran niños (Gonzalez et al., 2007). De forma similar otro amplio estudio longitudinal llevado a cabo por Helmstaedter & Elger (2009) con 1000 sujetos control (con edades comprendidas entre los 6-80 años) y 1157 pacientes con ELT, con edades similares encontraron déficits en el recuerdo de información verbal tras cortos períodos de tiempo, que no eran evidentes en niños pero si se hicieron evidentes (en comparación con los controles) durante la adolescencia y la adultez.

Con respecto a la localización del foco epiléptico en zonas mediales o laterales del lóbulo temporal, en adultos la localización del foco epiléptico en zona mediales produce alteraciones mnésicas, en niños los hallazgos son más complejos, ya que mientras algunos estudios han encontrado que la localización medial del foco epiléptico implica alteraciones en memoria visual y aprendizaje asociativo, mientras que con foco lateral no ocurría (Gonzalez et al., 2007), otros no encontraron diferencias en memoria visual ni aprendizaje relacional en función de localización lateral o medial (Nolan et al., 2004).

Algunos estudios han investigado el funcionamiento del recuerdo en niños con ELT, el recuerdo de información verbal tras cortos período de demora (30 min) iba empeorando progresivamente con la edad, dando lugar a una distancia cada vez mayor entre el rendimiento de los sujetos sanos y los niños con ELT, que alcanzaba su máximo en la adolescencia o en la adultez temprana (Helmstaedter & Elger, 2009). En

población adulta con ELT se ha investigado un fenómeno que se denomina aceleración del olvido a largo plazo y que se caracteriza por un olvido anormalmente rápido en demoras largas (días o semanas) a pesar de haberse producido una adquisición y recuerdo en demoras cortas (30 minutos) normal (Lah, Mohamed, Thayer, Miller & Diamond, 2014; Muhlert et al., 2011; Narayanan et al., 2012). En niños recientemente también se ha registrado la presencia de aceleración del olvido a largo plazo, Gascoigne et al. (2014) lo analizan en una muestra de 23 niños con ELT y 58 controles sanos. Encontraron aceleración del olvido para material verbal pero no para el visual, y este fenómeno no se relacionó con la localización del foco epiléptico, la integridad del hipocampo, la severidad de la epilepsia o la resección temporal. Las alteraciones en el recuerdo de información verbal tras períodos cortos y largos de tiempo se hicieron más evidentes según los niños con ELT iban haciéndose mayores. Además este estudio sugiere que hay una trayectoria en el desarrollo de la memoria a largo plazo en niños con ELT que es similar a la de la memoria corto plazo: los déficits emergen gradualmente, por lo que los niños más mayores tienen mayor probabilidad de presentar déficits en memoria a largo plazo.

Este fenómeno se ha explicado basándose en que la formación de recuerdos a largo plazo requiere la interacción entre el hipocampo, que es una estructura crítica para el inicio de la formación de recuerdos, y otras estructuras de almacenamiento distribuidas por el neocórtex (Squire & Alvarez, 1995). Cuando el recuerdo se ha consolidado es independiente del hipocampo. Se ha propuesto que el daño en alguno de los componentes de la red de consolidación, así como la interrupción de la interacción entre el lóbulo temporal medial (hipocampo) y el córtex temporal, comprometerían la capacidad de consolidación (Mayes et al., 2003).

Existe un importante cuerpo de investigación que indica la presencia de alteraciones en memoria verbal y no verbal en niños y adolescentes con ELT debida a la esclerosis medial (Rzezak et al., 2011), pero también se han encontrado alteraciones en memoria episódica en niños con ELT debida a otras causas, como tumores y displasia

cortical (Guimaraes et al., 2007; Jambaqué et al., 2007; Nolan et al., 2004; Smith & Lah, 2011). En un estudio llevado a cabo por Cormack, Vargha-Khadem, Wood, Cross, & Baldeweg (2012b) con una muestra de 44 niños con ELT refractaria y un grupo control de 22 niños, dividen al grupo control en función de la patología (esclerosis de hipocampo y tumores disembrionarios) y la lateralidad del foco epiléptico (izquierdo y derecho) y compararon sus ejecuciones en diferentes medidas de memoria. No se produjeron diferencias entre los 4 grupos en memoria operativa verbal. Los grupos con localización izquierda (esclerosis hipocámpal y tumor) tuvieron resultados significativamente más bajos que el grupo control. La memoria verbal semántica estaba alterada en los grupos de esclerosis hipocámpal (izquierda y derecha) y en tumores disembrionarios izquierdos. Las medidas en recuerdo verbal demorado de los sujetos con esclerosis fueron peores que los grupos de tumor, independientemente de la lateralidad. Estos resultados coinciden con los encontrados en adultos (Helmstaedter, Grunwald, Lehnertz, Gleissner & Elger, 1997; Helmstaedter, Hauff, & Elger, 1998a; Bell & Giovagnoli, 2007). El trabajo reciente de Martins et al. (2015) en niños con ELT por el contrario no encontró relación entre déficit mnésicos verbales y no verbales, hemisferio afectado o patología subyacente.

1.5.3. ALTERACIONES DEL LENGUAJE

A pesar de que nuestro conocimiento sobre los correlatos neurales del lenguaje en adultos sanos y con patologías ha aumentado de forma considerable, el conocimiento sobre el lenguaje en cerebros en desarrollo continúa siendo limitado (Duchowny, 2007). En niños sanos (Szaflarski et al., 2006) el proceso de maduración lingüística se asocia con una mayor representación del lenguaje en el lóbulo frontal izquierdo inferior y medio, lóbulo temporal medial, giro angular y giro temporal derecho lingual e inferior; paralelamente se produce un descenso en la representación del lenguaje en el córtex insular y periestriado izquierdo, córtex frontal superior izquierdo, giro angular cingulado derecho y tálamo izquierdo. Los aumentos de actividad más significativos relacionados con la edad se dan en las cortezas frontal y parietal, regiones que maduran de forma más tardía. La menor participación de regiones no clásicas del lenguaje con la edad, implican que con la maduración el lenguaje se consolida en los lugares pre-programados para sustentar esta función (Duchowny, 2007).

Los estudios llevados a cabo con niños con epilepsias focales indican que es una población con un riesgo elevado de desarrollar problemas de lenguaje (Parkinson, 2002). Los tractos ventrales que conectan áreas del lenguaje tienen una maduración temprana (Brauer, Anwander & Friederici, 2011) que sugiere que la vía ventral juega un importante papel en el desarrollo del lenguaje. Empleando medidas de conectividad funcional, estudios recientes han mostrado que la epilepsia focal de inicio en la infancia afecta de forma preferente del desarrollo de la vía ventral, el fallo en la activación de esta vía durante tareas de lenguaje predice un pobre habilidad lingüística (Croft et al., 2014).

En poblaciones normales, tanto estudios con RM funcional como con técnicas de magnetoencefalografía (MEG) han mostrado por un lado signos de lateralización del lenguaje muy tempranos, por ejemplo la implicación de regiones frontales izquierdas en la discriminación de sonidos del lenguaje (Dehaene-Lambertz, Dehaene & Hertz-

Pannier, 2002; Homae, Watanabe, Nakano, Asakawa & Taga, 2006; Imada et al., 2006), y por otro que tal lateralización va incrementándose con la edad (Holland et al., 2007; Ressel, Wilke, Lidzba, Lutzenberger & Krägeloh-Mann, 2008); los niños menores de 7 años de edad presentan una menor lateralización del lenguaje que niños mayores y adultos jóvenes (Gaillard et al., 2000; Holland et al., 2001).

En la población general hay una probabilidad de entre un 10-18% de tener una dominancia para el lenguaje derecha o bilateral (5% en diestros y 22% en zurdos) (Abou-Khalil, 2007; Pujol, Deus, Losilla & Capdevila, 1999; Szaflarski et al., 2002; You et al., 2011) mientras que en ELT, la cifra se eleva a un 77% de pacientes con una organización del lenguaje atípica (Yuan et al., 2006).

Los estudios que se han centrado en la relación entre edad de inicio de la epilepsia y lateralización atípica del lenguaje han arrojado datos contradictorios, ya que aunque algunos apoya la relación entre inicio temprano y lateralización atípica (Brázdil, Zákopčan, Kuba, Fanfrdlová & Rektor, 2003; Gaillard et al., 2002; Miller, Dodrill, Born & Ojemann, 2003; Springer et al., 1999), otros no han la han encontrado (Brázdil et al., 2003; Janszky et al., 2003; Yuan et al., 2006). En ELT algunos estudios han encontrado que una dominancia del hemisferio derecho para el lenguaje es más frecuente en pacientes con ELTM izquierda de inicio temprano, mientras que los pacientes con ELTM derecha o izquierda de inicio tardío muestran patrones de representación bilateral (Baciu et al., 2003; Kurthen et al., 1992).

Un daño estructural o funcional producido por una actividad epiléptica frecuente puede producir el desplazamiento del lenguaje a zonas anejas o contralaterales, dando lugar a una localización anómala o al reclutamiento de áreas adicionales para sustentar la función (Binder & Schramm, 2006; Gaillard et al., 2002, 2004; Gaillard et al., 2007; Woermann et al., 2003; You et al., 2011). En este sentido, Brazdily et al. (2005) estudiaron pacientes con ELT izquierda comparados con controles normales en tareas de generación silente de palabras, el grupo control muestra activación en áreas que se corresponden con los circuitos de lenguaje conocidos,

mientras que el grupo con epilepsia mostró una activación cortical menos consistente y más extensa (extendiéndose a los giros frontal medio izquierdo, frontal inferior derecho y cingular anterior derecho) lo que sugiere que la reorganización del lenguaje presenta un patrón complejo de reorganización que incluye cambios intra e inter hemisféricos en las redes neurales.

En adultos un estudio llevado a cabo por Powell et al. (2007), empleando RM funcional y tractografía, analiza la ejecución de pacientes con ELT unilateral secundaria a esclerosis hipocámpal y sujetos control mientras realizaban tareas de generación verbal y comprensión lectora. Los controles y pacientes con foco en hemisferio derecho mostraron una lateralización izquierda al activarse áreas y sus conexiones, por el contrario en pacientes con focalidad izquierda se registró una reducción de las conexiones estructurales en el hemisferio izquierdo y un aumento en el hemisferio derecho, lo que sugiere que la epilepsia del lóbulo temporal con foco en el hemisferio izquierdo puede producir una anómala organización funcional de las redes de sustancia blanca que sustentan el lenguaje.

En población pediátrica, un trabajo posterior de Mbwana y colaboradores (Mbwana et al., 2009) muestra si se produce una lesión en niños con menor lateralización del lenguaje (que muestran una mayor activación bilateral del lenguaje) antes de que la dominancia esté firmemente establecida, zonas homólogas contralaterales pueden sustentar la función lingüística. En cambio, los niños con menor activación bilateral, es decir más lateralizados, se verán obligados a una reorganización dentro del hemisferio para compensar el daño lo que podría explicar los resultados en funciones del lenguaje tras cirugía cuando la intervención se realiza antes de los 5-6 años (que es el momento en se ha establecido la lateralidad para el lenguaje)(Müller, Chugani, Muzik & Mangner, 1998; Muller et al., 1999; Vargha-Khadem, O’Gorman & Watters, 1985).

1.5.4. ALTERACIONES EN ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS

La atención es uno de los procesos básicos del funcionamiento cognitivo, y es el que asegura la conexión entre la percepción y el procesamiento de la información, además modula la realización de otras funciones cognitivas, cooperando con algunas de ellas, generalmente con la percepción y con las funciones ejecutivas (Anderson, 2001). Más de un 60% de los niños con epilepsia pueden presentar problemas de atención (Williams, Sharp & Griebel, 1992). La etiología de los problemas atencionales en epilepsia es multicausal, los factores que más se han relacionado con el desarrollo de problemas en la infancia son la patología de base, las alteraciones en el EEG pero también los fármacos antiepilépticos (Anderson, 2001; Hessen, Lossius, Reinvang & Gjerstad, 2006; Jardine, 2006). Los déficit de atención son valiosos predictores del rendimiento escolar, algunos estudios (Williams et al., 2001) han encontrado asociaciones significativas entre atención y fracaso escolar, y además esta variable tenía más peso que aspectos mnésicos o factores socioeconómicos. Algunos autores han sugerido que las dificultades de atención pueden considerarse como un primer indicador de que las crisis están provocando alteraciones cognitivas (Aldenkamp, Reijns, Mil & Hall, 2005).

El concepto de funciones ejecutivas es complejo en neuropsicología abarcando funciones tan heterogéneas como la planificación, organización, autorregulación, inhibición o flexibilidad (Lezak, Howieson & Loring, 2004; Papazian, Alfonso, Luzondo & Araguez, 2009) y su función principal es la de guiar la adaptación individual a las nuevas situaciones. Las funciones ejecutivas continúan su desarrollo a lo largo de un importante período de tiempo. Durante el primer año de vida se asientan las bases, y los diferentes aspectos del funcionamiento ejecutivo continúan su estructuración hasta el inicio de la edad adulta. Estos cambios relacionados con la edad coinciden con el lento desarrollo del córtex prefrontal, que no alcanza su completa maduración hasta el final de la adolescencia (Diamond, 2002).

En la última década distintas investigaciones se ha interesado por el impacto de la ELT en el funcionamiento ejecutivo (Fabre, Valdes & García, 2005; Fleck, Shear & Strakowski, 2002; Henkin et al., 2005; Laurent & Arzimanoglou, 2006). En adultos un estudio que analizó la conectividad del lóbulo temporal medial con otras áreas al servicio de la memoria de trabajo (Campo et al., 2012), corroboró que el lóbulo temporal medial forma parte de una red implicada en la memoria de trabajo verbal con conexiones bidireccionales entre el lóbulo temporal medial, el córtex ífero temporal, córtex ífero frontal y el córtex ventrolateral frontal. En distintos trabajos en niños y adolescentes con ELT se ha informado de alteraciones atencionales y en funcionamiento ejecutivo entre un 77,14 y 94,29 % de los sujetos (Rzezak et al., 2009).

Lendt et al. (2002) compararon el rendimiento en niños con ELT y epilepsia del lóbulo frontal (ELF), encontrando alteraciones ejecutivas en ambos grupos, con diferencias significativas y peores ejecuciones en tareas coordinación motora, planificación y velocidad de procesamiento en el grupo con ELF. Otro trabajo más reciente también concluye que la disfunción ejecutiva puede caracterizar la ELT pediátrica, Longo, Kerr y Smith (2013) al comparar niños con ELF y ELT no encontraron diferencias entre ambos grupos en tareas que requieren atención, memoria de trabajo, flexibilidad o fluidez verbal; ambos grupos tuvieron un desempeño significativamente peor que el grupo normativo, sólo en tareas de formación de conceptos las ejecuciones de los niños con ELF fueron peores que las del grupo con ELT. Distintos trabajos han sugerido que los niños con ELT presentan un patrón de disfuncionalidad ejecutiva menos específico pero más generalizado (Chieffo et al., 2011; Guimaraes et al., 2007; Lopes, Simões, Robalo, Fineza & Gonzalves, 2010; Rzezak et al., 2009; Rzezak, Guimarães, Fuentes, Guerreiro & Valente, 2012; Rzezak et al., 2007), con alteraciones en flexibilidad cognitiva (Hermann, Seidenberg, Lee, Chan & Rutecki, 2007; Kim, Lee, Yoo, Kang & Lee, 2007), toma de decisiones (Labudda et al., 2009) y memoria de trabajo (Black et al., 2010).

Como en otras funciones de las que ya hemos hablado, en los niños con epilepsia del lóbulo temporal, la gravedad de la disfunción de la atención y de las funciones ejecutivas se relacionan con variables propias de la epilepsia: inicio temprano, una mayor duración de la epilepsia y el uso de politerapia (Rzezak et al., 2007).

Dos teorías que en la actualidad se consideran complementarias han intentado explicar la alteración en funciones ejecutivas en pacientes con ELT. La primera relacionaría la disfunción con la afectación hipocámpal: las respuestas perseverativas halladas en los pacientes con ELT, pueden reflejar la falla en el papel del hipocampo como comparador de acciones donde la información previa (guardada en la memoria) es utilizada para guiar las conductas futuras (Corcoran & Upton, 1993). La información sensorial actual sería comparada con la información almacenada previamente respecto de las características del estímulo esperado y de las respuestas apropiadas. Así en los sujetos con ELT con esclerosis medial, el hipocampo no puede jugar su rol normal y aparecen fallas en la regulación del lóbulo frontal determinando una irregularidad de este último, quien sin su comparador de acciones no puede realizar una actividad adecuada. La segunda teoría, propuesta por Hermann en diferentes artículos (Hermann, Wyler, & Richey, 1988; Hermann & Seidenberg, 1995) y apoyada por otros autores (García-Molina, Enseñat-Cantalops, Tirapu-Ustárroz & Roig-Rovira, 2009; Igarashi et al., 2002) plantea que es la extensión de la actividad epiléptica a regiones extratemporales, a través de las conexiones del lóbulo temporal con el lóbulo frontal, la responsable de las disfunciones atencionales y ejecutivas.

Los estudios de neuroimagen en ELT han correlacionado el desempeño ejecutivo con una reducción del córtex prefrontal dorsal izquierdo y del volumen hipocámpal izquierdo (Keller, Baker, Downes & Roberts, 2009), y han mostrado que la disfunción ejecutiva se asocia con hipometabolismo extratemporal (Jokeit et al., 1997), específicamente en áreas prefrontales en pacientes que sufren crisis con elevada frecuencia (Takaya et al., 2006).

En relación con el impacto de la edad de inicio de la ELT, Lopes et al. (2010), estudiaron funciones atencionales y ejecutivas en niños. Los resultados indicaron que los pacientes con inicio más temprano presentaban mayores dificultades en tareas de atención sostenida y planificación. Los peores resultados los obtuvieron pacientes con ELT medial, inicio temprano, mayor duración de la epilepsia y uso de la politerapia. Estos resultados coinciden con los encontrados en el estudio de Rzezak (2009), en el que demostraron que una edad de inicio temprana y cuanta mayor era la duración de la epilepsia se producía una mayor afectación de las funciones ejecutivas, que podría representar un epifenómeno de un córtex afectado, coincidiendo con la teoría propuesta por Hermann.

Otra aportación realizada por Rzezak (2012) proponía la influencia de la disfunción ejecutiva sobre las alteraciones mnésicas que con frecuencia aparecen en los pacientes con ELT. Está bien establecido que la integridad de las funciones ejecutivas y atencionales son necesarias para la consolidación de recuerdos. Realizaron una evaluación neuropsicológica a 36 niños y adolescentes con edades comprendidas entre los 8-16 años, 27 de ellos con ELT unilateral sintomática (secundaria a esclerosis medial, tumor de bajo grado y displasias corticales focales) y 7 de ellos con ELT criptogénica. El estudio demostró la presencia de alteraciones en memoria y en funciones ejecutivas, la presencia de disfunción ejecutiva (específicamente la atención, la flexibilidad mental y la abstracción) estaba altamente relacionada con el bajo rendimiento en algunos de los test de memoria tanto verbal como visual (recuerdo de imágenes, recuerdo de historias, tanto inmediato como demorado, recuerdo de frases y aprendizaje verbal). Un hallazgo interesante en este estudio fue la aparición de un patrón de relación memoria-funciones ejecutivas diferente en el grupo control (sujetos sanos) y el grupo de pacientes, lo que podría indicar que el efecto de las crisis alteraría esta relación.

2. MÉTODO

2.1 JUSTIFICACIÓN, OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1.1 JUSTIFICACIÓN

El presente estudio nace de la experiencia y trabajo realizados dentro de la Unidad de Cirugía de la Epilepsia del Hospital Universitario del Niño Jesús de Madrid, creada en el año 1999 como unidad de referencia nacional y en la que se pretende dar un tratamiento especializado a población infanto juvenil con epilepsias refractarias al tratamiento farmacológico susceptibles de tratamiento quirúrgico. La citada unidad está compuesta especialistas del Servicio de Neurocirugía, la Sección de Neuropediatría, la Unidad de Monitorización Video-EEG, la Unidad de Neuropsicología Clínica del Hospital Universitario Infantil Niño Jesús y el Servicio de Diagnóstico por Imagen del Hospital Ruber Internacional.

El interés especial en estudiar la epilepsia del lóbulo temporal pediátrica surge por el efecto devastador que puede tener la epilepsia del lóbulo temporal refractaria comprometiendo enormemente la calidad de vida de los niños que las padecen y sus familias. El lóbulo temporal está íntimamente relacionado con funciones básicas para el desempeño humano como son el lenguaje y la memoria, habilidades neurocognitivas sustentadas en redes neuronales distribuidas a gran escala, los lóbulos temporales contiene nodos esenciales para el funcionamiento tanto de redes lingüísticas como mnésicas y que pueden verse afectadas por la epilepsia y su etiología. Por otra parte las extensas conexiones de los lóbulos temporales con áreas frontales y parietales también puede condicionar que la epilepsia altere las redes funcionales que neuroanatómicamente sustentan procesos atencionales y ejecutivos produciendo alteraciones que pueden condicionar gravemente el desarrollo neurocognitivo de los niños epilépticos.

Finalmente, si bien la epilepsia del lóbulo temporal es una entidad ampliamente estudiada en población adulta, son escasos los estudios realizados en población pediátrica que caractericen el funcionamiento neuropsicológico de pacientes en los que la epilepsia se ha iniciado en la infancia, a pesar de que procesos como la

neuroplasticidad tanto adaptativa como desadaptativa pueden imponer notables diferencias en el desarrollo de funciones cognitivas superiores en niños con epilepsia frente a los adultos con la misma patología.

2.1.2 OBJETIVOS

Con el fin de mejorar el conocimiento específico sobre el impacto neurocognitivo de la epilepsia del lóbulo temporal en niños y aportar conocimientos que puedan redundar en una mejoría de la eficacia del abordaje terapéutico de esta enfermedad en la infancia, se plantean los siguientes objetivos generales en este estudio:

Objetivo 1. Mejorar el conocimiento existente sobre las alteraciones neuropsicológicas con las cursa la epilepsia del lóbulo temporal en población pediátrica.

Objetivo 2. Analizar en qué medida las distintas etiologías que subyacen a una ELT determinan diferencialmente los perfiles neuropsicológicos de la población objeto de estudio.

Objetivo 3. Estudiar el efecto que la variable sexo ejerce en el rendimiento neuropsicológico de los pacientes pediátricos con ELT.

Objetivo 4. Comprobar si la lateralización de la lesión epileptógena en el hemisferio derecho o izquierdo afecta de forma diferencial las funciones neuropsicológicas.

Objetivo 5. Comprobar si la localización de la lesión en zonas temporales laterales o mediales afecta de forma diferencial las funciones neuropsicológicas.

Objetivo 6. Estudiar la repercusión que la edad de inicio y la duración de la epilepsia tienen en el funcionamiento cognitivo en niños con epilepsia del lóbulo temporal.

2.1.3 HIPÓTESIS

En relación con el Objetivo 1, la epilepsia del lóbulo temporal en niños constituye un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones neuropsicológicas, se proponen la siguiente hipótesis de trabajo:

- **H1.** El perfil cognitivo de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal presentará puntuaciones significativamente más bajas en los diferentes dominios cognitivos que el grupo control.

En relación con el Objetivo 2, la etiología que causa la aparición de una epilepsia del lóbulo temporal pediátrica determina el perfil cognitivo de los niños se proponen las siguientes hipótesis de trabajo:

- **H2.** Esperamos encontrar diferencias significativas en los perfiles neuropsicóticos de los niños con epilepsia del lóbulo temporal en función de que la etiología de base sea una esclerosis medial, un tumor de bajo grado o un displasia cortical focal.
- **H3.** El grupo con epilepsia del lóbulo temporal secundaria a displasia cortical focal presentará comparativamente con respecto a los otros grupos peores resultados cognitivos.
- **H4.** El grupo de pacientes con ELT secundaria a esclerosis medial presentará de forma significativa mayores alteraciones de memoria que los pacientes con ELT secundaria a tumores de bajo grado o displasia cortical focal.

En relación al Objetivo 3, estudiar el efecto que la variable sexo ejerce en el rendimiento neuropsicológico de los pacientes pediátricos con ELT, se propone la siguiente hipótesis:

- **H5.** La variable sexo no dará lugar a perfiles diferenciados en los niños con ELT

En relación con el objetivo 4, comprobar si la lateralización hemisférica de la lesión afecta de forma diferencial las funciones neuropsicológicas, se propusieron las siguientes hipótesis de trabajo:

- **H6.** La ELT afectará diferencialmente el perfil neuropsicológico en función de la localización de la lesión en el hemisferio cerebral derecho o izquierdo.
- **H7.** Se encontrarán alteraciones de lenguaje independientemente de que la lesión epileptógena se localice en el lóbulo temporal derecho o izquierdo.
- **H8.** Si la epilepsia es secundaria a daño en el hemisferio izquierdo se registrarán alteraciones de memoria verbal más acusadas que si la etiología se localiza en el hemisferio derecho.
- **H9.** Si la lesión afecta al lóbulo temporal derecho no se registrarán de forma significativa más alteraciones en memoria visual que si la lesión se localiza en el hemisferio izquierdo.
- **H10.** Esperamos encontrar diferencias en la afectación de funciones atencionales y ejecutivas en función del hemisferio afectado.

En relación con el objetivo 5, comprobar si la localización lateral o medial de la lesión epileptógena afecta de forma diferencial las funciones neuropsicológicas, se propone la siguiente hipótesis de trabajo:

- **H11.** La ELT afectará diferencialmente el perfil neuropsicológico en función de la localización de la lesión en zonas temporales laterales o mediales comprometiéndose de forma diferencial funciones lingüísticas y mnésicas.

Con respecto al objetivo 6, la repercusión que la edad de inicio de la epilepsia y su duración tiene en el funcionamiento cognitivo en niños con epilepsia del lóbulo temporal, se proponen las siguientes hipótesis de trabajo:

- **H12.** La aparición temprana de la crisis y el mantenimiento de la actividad epiléptica a lo largo del tiempo determinará peores ejecuciones en los diferentes dominios cognitivos.

2.2 TIPO DE ESTUDIO

Este trabajo consiste en un estudio descriptivo, transversal, observacional y retrospectivo. Los datos se obtuvieron mediante observación y medición previamente al inicio del estudio, recogidos dentro de la evaluación neuropsicológica protocolaria de pacientes derivados a la Unidad de Cirugía de la como candidatos quirúrgicos.

2.3 DECISIONES METODOLÓGICAS

Para poder alcanzar los objetivos y poner a prueba las hipótesis previamente definidas enumeradas, se han tomado las siguientes decisiones metodológicas:

1. Se utilizó un grupo control, compuesto por sujetos sin patología neurológica y con características de edad, sexo y características sociodemográficas similares al grupo clínico.
2. El grupo clínico estaba formado por pacientes entre 6 y 18 años de edad, con un diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal lesional, que fueron derivados a la unidad de cirugía de la Epilepsia del Niño Jesús. El diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal lo realizó un epileptólogo del Hospital Niño Jesús partiendo de las características electro-clínicas de la epilepsia, la semiología de las crisis y los datos de una monitorización prolongada video-EEG. La etiología de base fue establecida con una resonancia magnética craneal de 3 teslas por un neurorradiólogo experto del Hospital Ruber Internacional. Se seleccionaron aquellos pacientes con tumores de bajo grado, displasia cortical focal y esclerosis medial, se eliminaron de la muestra aquellos pacientes que presentaban patología dual.
3. Para poder realizar las comparaciones utilizando las puntuaciones de diferentes pruebas se transformaron las puntuaciones obtenidas en los diferentes tests a puntuaciones Z (por definición puntuaciones con media 0 y desviación típica 1), esta transformación de las puntuaciones permite la comparación de pruebas que utilizan distintos tipos de puntuaciones (CI, puntuaciones típicas, escalares...).
4. Hemos considerado que aquellas puntuaciones que se alejaban de la media 1 desviación típica o más ($Z \leq -1$) eran indicativas de un rendimiento deficitario en la variable considerada.
5. Dado el elevado número de variables y el tamaño muestral se decidió agrupar las variables en dominios cognitivos, que serán expuestos posteriormente.

2.4 PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN

Los pacientes con epilepsia refractaria y posibles candidatos a cirugía de la Epilepsia son remitidos a la consulta de Neuropsicología Clínica en la que un Psicólogo Clínico con formación específica en Neuropsicología Clínica Pediátrica realiza un proceso de evaluación que requiere el manejo e interpretación, en función de la edad del niño y de su estadio evolutivo, así como de su condición médica, de información procedente de múltiples fuentes (niño, padres, profesores, otros profesionales sanitarios...), obtenida a través de diferentes medios como la entrevista, observación, diversos cuestionarios, test neuropsicológicos, historia clínica... El protocolo de evaluación completo tiene los siguientes componentes:

1. Entrevista semiestructurada con padres o cuidadores con una duración aproximada de 1 hora en la que se recogen datos de filiación, informadores, motivo de consulta, datos de padres o cuidadores, enfermedad actual, antecedentes médicos personales, antecedentes médicos familiares, desarrollo evolutivo, situación neuropsicológica actual, diagnósticos psicopatológicos previos.
2. Administración de pruebas neuropsicológicas al niño. Estas pruebas están baremadas por edad y sexo, permiten obtener registros cuantitativos de las diferentes funciones cognitivas en relación a su grupo normativo. Como se comentó anteriormente, la interferencia que produce la fatiga en la ejecución de pruebas neuropsicológicas, al disminuir la capacidad atencional de los niños, de por sí muy variable, hace imprescindible tomar en consideración los signos de ésta. Para evitar el efecto de la fatiga sobre el rendimiento de los pacientes, la fase de evaluación con el niño se divide en múltiples sesiones, generalmente 4 de aproximadamente 1 hora, aunque esto varía dependiendo de la edad del niño, capacidad para sostener atención y de su resistencia a la fatiga. Estas sesiones se realizan en distintos días, normalmente la semana después de la monitorización

video-EEG y en la misma semana en la que se realizan las pruebas de imagen (Resonancia Magnética –RM-, RM funcional, Tomografía por Emisión de Positrones...). El orden de aplicación de las pruebas del protocolo se adapta en función de las dificultades específicas del niño y de su nivel de fatiga durante la sesión. Las pruebas se aplican en la consulta de Neuropsicología, en un entorno libre de distractores y a solas con el paciente.

3. Observación conductual durante la evaluación, se registran aquellos aspectos que puedan no hacer fiables los resultados de la evaluación, capacidad para sostener la atención, fatiga, persistencia en las tareas, tolerancia a la frustración, comportamiento socioemocional, interacción con el evaluador...
4. Administración de cuestionarios a padres y profesores. Los cuestionarios son entregados a los padres el primer día de evaluación, para que sean contestados por ellos y entreguen otros al tutor del paciente para que los cumplimente. Su finalidad es recabar información en lo relacionado con alteraciones psicopatológicas y funcionamiento ejecutivo-conductual en contextos en los que no se pueden realizar observaciones directas del comportamiento del niño (casa y escuela).

2.5 VARIABLES E INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

Los datos que se han utilizado para este estudio proceden de la aplicación de un protocolo de evaluación neuropsicológica pediátrica, ampliamente utilizado en población infantil con patologías neurológicas y oncológicas (Fournier-del Castillo, 2000; Fournier-Del Castillo et al., 2010; Gavilán Agustí, Fournier-Del Castillo & Bernabeu-Verdú, 2007; Koziol & Budding, 2001).

La evaluación de las funciones cognitivas se realiza mediante una batería de pruebas, generales y específicas que permiten un estudio extenso y exhaustivo de éstas, abordando las principales áreas cognitivas habitualmente referidas por la literatura científica. Estas pruebas son sensibles al deterioro cognitivo, están baremadas por edad y sexo, y permiten obtener registros cuantitativos del rendimiento de los sujetos en relación a su grupo normativo. A continuación se describen las funciones cognitivas evaluadas y los instrumentos de evaluación utilizados.

2.5.1 ÁREAS DE EVALUACIÓN Y FUNCIONES COGNITIVAS

Dado el elevado número de variables y el tamaño muestral con el que contábamos, se han agrupado las distintas funciones cognitivas en los llamados dominios funcionales, referidos por los principales manuales de evaluación neuropsicológica (Baron, 2004; Lezak, Howieson, Bigler & Tranel, 2012; Stolarska & Kaciński, 2007).

En la tabla 6 se enumeran las funciones neuropsicológicas evaluadas, agrupadas por dominios cognitivos:

Tabla 6 *Dominios cognitivos considerados y sus funciones correspondientes*

DOMINIOS	VARIABLES QUE LO COMPONENTEN
HABILIDADES COGNITIVAS GENERALES	Cociente intelectual Total
HABILIDADES MOTORAS	Rapidez y precisión mano dominante
	Rapidez y precisión mano no dominante
	Coordinación visomotora
DOMINIO DEL LENGUAJE	Razonamiento verbal
	Procesamiento auditivo
	Vocabulario
	Comprensión gramatical
	Denominación
	Fluidez fonética
	Fluidez semántica.
MEMORIA	Memoria verbal inmediata
	Aprendizaje serial verbal
	Recuerdo verbal demorado
	Memoria visual inmediata
	Memoria visoconstructiva
	Aprendizaje serial visual
	Recuerdo visual demorado

HABILIDADES NO VERBALES	Atención visual
	Integración visual
	Orientación líneas
	Reconocimiento caras
	Praxias visoconstructivas
	Razonamiento no verbal
ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS	Atención focalizada
	Atención selectiva
	FE planificación
	FE fluidez no verbal
	FE interferencia
	FE secuenciación motora
	FE memoria operativa
HABILIDADES ACADÉMICAS	Lectura decodificación
	Lectura comprensión
	Escritura - Dictado
	Aritmética

A continuación iremos describiendo a qué se refiere cada una de las habilidades evaluadas:

Perteneciente al dominio de **Habilidades cognitivas generales** se evaluó:

- **Cociente Intelectual Total** se refiere a la capacidad global o compleja del sujeto, resultado de aptitudes cualitativamente diferentes, para conseguir un fin determinado, pensar de una manera racional y tener relaciones útiles con su entorno.

Dentro del **Dominio Motor** se evaluaron:

- **Rapidez y precisión mano dominante** es la velocidad de ejecución manual con la mano dominante.
- **Rapidez y precisión mano no dominante** se refiere como antes a la velocidad de ejecución manual, esta vez con la mano no dominante.
- **Coordinación visomotora** se refiere a la precisión en la ejecución con la mano dominante en tareas de copia de figuras geométricas de complejidad creciente.

El **Dominio del lenguaje** se evalúa a través de los siguientes aspectos:

- **Razonamiento abstracto verbal** es la capacidad para deducir relaciones a través del lenguaje.
- **Procesamiento auditivo verbal** es la habilidad para analizar y diferenciar correctamente sonidos del habla. Requiere atención a estímulos auditivos así como mantenerlos en memoria operativa verbal.
- **Vocabulario receptivo** es el conocimiento del significado de las palabras que no requiere habla del paciente.
- **Comprensión gramatical** es la capacidad para comprender estructuras lingüísticas con complejidad gramatical y sintáctica creciente que no requiere habla del paciente.
- **Denominación** es la habilidad para nombrar objetos, es una medida de la complejidad del vocabulario expresivo.
- **Fluidez Verbal Fonética** es la habilidad para evocar y emitir rápidamente palabras que se inician con una letra del alfabeto.
- **Fluidez Verbal Semántica** es la habilidad para evocar y emitir rápidamente palabras pertenecientes a una categoría semántica.

Dentro del dominio **Memoria** se evaluó:

- **Memoria verbal inmediata** es la capacidad para mantener en la memoria inmediata material verbal.
- El **Aprendizaje Serial Verbal** es la capacidad para consolidar, mediante varios ensayos de práctica, información verbal.
- **Recuerdo Verbal Demorado** es la capacidad para almacenar y recuperar información verbal previamente aprendida tras un lapso de tiempo con interferencia.
- **Memoria visual inmediata**, es la capacidad para mantener en la memoria inmediata material visual.
- **Memoria visuconstructiva**, se refiere a la capacidad para mantener en la memoria a corto plazo patrones visoespaciales complejos.
- **Aprendizaje Serial Visual** es la capacidad para consolidar, mediante varios ensayos de práctica, información viso-espacial.
- **Recuerdo Visual Demorado** es la capacidad para almacenar y recuperar información visoespacial previamente aprendida tras un lapso de tiempo con interferencia.

Pertencen al Dominio de **Habilidades No verbales**:

- **Atención visual** es la capacidad del sujeto para percibir detalles.
- **Integración visual** se refiere a la habilidad para conseguir percibir formas incompletas o desde perspectivas inusuales.

- **Orientación de líneas** es la habilidad para percibir estímulos visuales con distintas posiciones del espacio.
- **Reconocimiento facial** es la habilidad para reconocer y discriminar caras.
- **Praxias visoconstructivas** es la habilidad para dibujar figuras complejas que requiere manejar relaciones espaciales y planificar su ejecución.
- **Razonamiento abstracto no verbal** es la capacidad para deducir relaciones con material que requiere procesamiento visual-espacial.

Conforman el Dominio que hemos denominado **Atención y Funciones Ejecutivas**:

- **Atención Focalizada** es la capacidad para mantener la atención en el tiempo.
- **Atención Selectiva** es la capacidad para bloquear estímulos irrelevantes y seleccionar aquellos relevantes para la ejecución de tareas.
- **Secuenciación Motora** es la habilidad para programar secuencialmente patrones motores.
- **Resistencia a la Interferencia** es la habilidad para mantener las instrucciones de una tarea mientras se inhiben respuestas habituales (automáticas).
- **Fluidez no Verbal**, se refiere a la capacidad para producir rápidamente figuras geométricas distintas.
- **Planificación** es la habilidad para ejecutar de forma rápida los pasos requeridos para la consecución de una meta.
- **Memoria Operativa** se refiere a la habilidad para guardar y manipular información durante un período corto de tiempo.

Finalmente, el dominio de **Habilidades Académicas** está constituido por:

- **Lectura-Decodificación**, es la destreza para la lectura global. Implica la previa automatización de la conversión grafema-fonema.
- **Lectura-Comprensión** es la habilidad para comprender el significado del material escrito.
- **Escritura-Dictado** son los conocimientos en ortografía natural y arbitraria.
- **Aritmética-Problemas** se refiere a la resolución mental de problemas numéricos, es una medida de razonamiento numérico con complejidad creciente enfatizando cálculo y concentración.

2.5.2 INSTRUMENTOS UTILIZADOS

A continuación se detallan las pruebas utilizadas en el protocolo de evaluación, las edades de aplicación así como la bibliografía de referencia de cada prueba.

Todos los test administrados son ampliamente utilizados a nivel nacional e internacional (Baron, 2004; Lee, 2010; Strauss, Sherman & Spreen, 2006), y sus manuales referencian valores adecuados de validez y fiabilidad en las muestras empleadas para su baremación, si bien estas características no han sido objeto de estudio en el presente trabajo.

2.5.2.1 ESCALAS WECHSLER

Las escalas Wechsler (2001, 2005, 2009), validadas y adaptadas en España, que se han usado en la batería de evaluación han sido:

- WPPSI-III: escala de inteligencia para preescolar y primaria (niños con edades comprendidas entre los 4 y 6 años).
- WISC-IV: Escala de inteligencia Wechsler para niños IV (edades comprendidas entre los 6 y 16 años).
- WAIS-III: Escala de inteligencia Wechsler para adultos III (sujetos con edad superior a 16 años).

En el presente estudio se ha empleado el **Cociente Intelectual Global**, que corresponde a una puntuación resumen que estima el funcionamiento intelectual general del sujeto. Está considerada la puntuación más representativa de Factor G o funcionamiento intelectual global, es común a todas las pruebas Wechsler.

Además se han empleado los subtest de:

- **Matrices:** El sujeto debe seleccionar el dibujo o diseño que mejor completa la analogía visual. Será indicador de la capacidad de **Razonamiento no verbal**.
- **Semejanzas:** En esta prueba el sujeto debe encontrar la relación funcional o abstracta entre dos términos presentados de forma verbal. Lo hemos usado como una medida de la capacidad de **Razonamiento Verbal**.
- **Figuras incompletas:** Se presentan unas láminas al sujeto en las que debe reconocer el objeto no completo para poder discriminar qué es lo que le falta. Se ha empleado como medida de la **Atención Visual**.
- **Claves:** El sujeto durante un tiempo de dos minutos debe ir dibujando el símbolo correspondiente a una clave numérica. Es valorado como medida de **Atención Focalizada**.
- **Búsqueda de símbolos:** En esta prueba el sujeto debe buscar y tachar el estímulo según la clave de la prueba y con tiempo limitado. Se utilizó como medida de **Atención Selectiva**.
- **Aritmética:** El examinador presenta de forma oral los problemas, que han de ser resueltos en un tiempo determinado y sin ayuda de soportes (papel o lápiz). Se toma como medida de la capacidad **Aritmética** del sujeto.
- **Letras y números:** Esta prueba consiste en la repetición en un orden determinado de las letras y números que el evaluador indica de forma desordenada. Se utiliza como medida de **Memoria Operativa**.

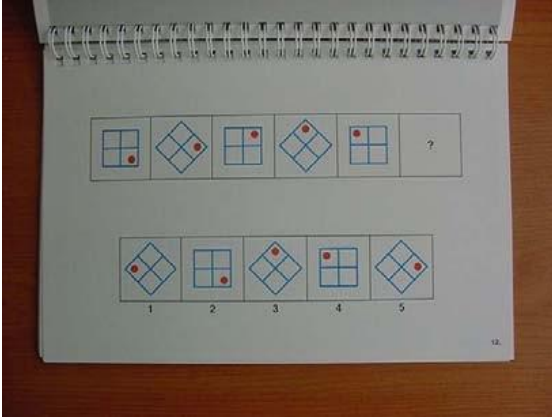


Figura 13 Subtest de matrices

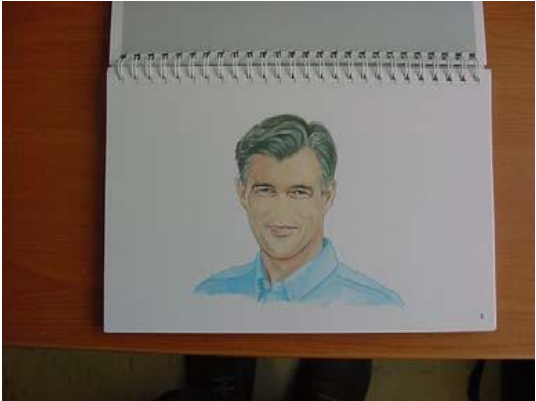


Figura 14 Subtest de Figuras incompletas



Figura 15 Subtest de Semejanzas

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL EN NIÑOS



Figura 16 Subtest Clave de números



Figura 17 Subtest Búsqueda de Símbolos



Figura 18 Subtest Dígitos

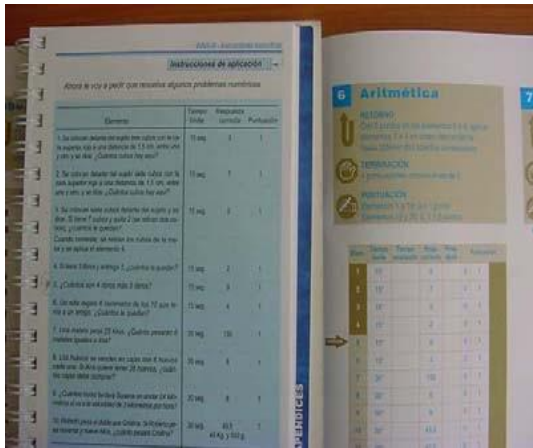


Figura 19 Subtest Aritmética

2.5.2.2 BATERIA DE HABILIDADES COGNITIVAS Y APROVECHAMIENTO REVISADA DE WOODCOCK-MUÑOZ (1996)

La Bateria de Habilidades Cognitivas y de Aprovechamiento revisada de Woodcock-Muñoz (Woodcock & Muñoz-Sandoval, 1996) es una batería que consiste en dos instrumentos de evaluación, la batería cognitiva y la de aprovechamiento, aunque inicialmente estas pruebas no está específicamente diseñadas para una evaluación neuropsicológica (su finalidad principal es la evaluación de funcionamiento cognitivo global y desempeño académico) su uso en baterías neuropsicológicas es cada vez más común. Es aplicable a sujetos a partir de los dos años de edad.

La batería cognitiva estándar está formada por 7 pruebas que evalúa diferentes habilidades intelectuales, en el presente estudio se ha empleado los siguientes subtest:

- **Memoria para frases:** En esta prueba es sujeto debe repetir las frases que se le van dando de forma verbal, y van adquiriendo una complejidad creciente (aumenta el número de palabras y la complejidad de las oraciones). Este subtest evalúa la **Memoria verbal Inmediata**.
- **Palabras incompletas:** El examinador presenta de forma oral al sujeto unas palabras en las que faltan una o más letras, con pausas de un segundo en cada

letra que falta. El sujeto debe reconocer qué palabra se está nombrando. Es una medida de **Procesamiento auditivo**.

- **Cierre gestáltico:** En esta prueba el sujeto debe nombrar qué objeto es el representado en la lámina, en la que aparece incompleto. Esta prueba la usamos para valorar la capacidad de **Integración visual**.
- **Vocabulario sobre dibujos:** Se presentan al sujeto una serie de dibujos y debe reconocer y nombrar de qué se trata. Su rendimiento es tomado como una puntuación en **Denominación**.



Figura 20 Subtest Cierre Gestáltico

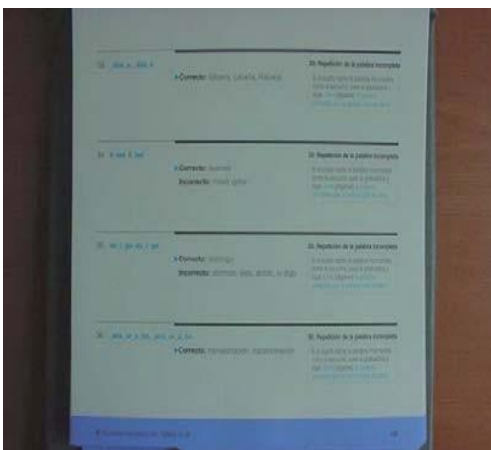


Figura 21 Subtest Palabras incompletas



Figura 22 Subtest Vocabulario sobre dibujos

La batería de aprovechamiento estándar está formada por 7 pruebas que evalúan diferentes habilidades de rendimiento, en el presente trabajo se ha utilizado los siguientes subtest:

- **Identificación de letras y palabras:** El paciente debe leer y pronunciar unas palabras en dificultad creciente. Utilizada para valorar la habilidad de **Lectura-Decodificación**.
- **Comprensión de textos:** El sujeto lee una frase y debe ejecutar la orden que ésta incluye como medida de comprensión. Prueba de **Comprensión lectora**.
- **Dictado:** El examinado dicta vocales, consonantes, palabras, signos de puntuación, acentos, tiempos verbales... que el sujeto debe escribir. Es usada para valorar la capacidad de escritura al **dictado**.



Figura 23 Subtest de Identificación de letras y palabras



Figura 24 Subtest de comprensión de textos

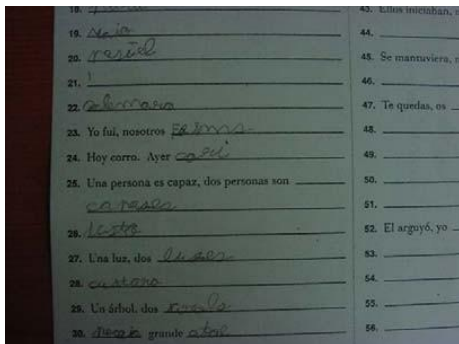


Figura 25 Subtest de dictado

2.5.2.3 BATERÍA DE EVALUACIÓN KAUFMAN PARA NIÑOS (K-ABC)

La batería de evaluación Kaufman para niños (K-ABC) (Kaufman & Kaufman, 1997) evalúa aspectos cognitivos generales, estima cocientes intelectuales y nivel de conocimientos. Es una prueba individual y se aplica a niños entre 2 años y medio y 12 años y medio. La duración de la aplicación de la prueba varía entre los 45 y los 95 minutos, en función de las pruebas aplicadas, lo que viene determinado por la edad del sujeto.

De la escala No Verbal hemos utilizado la subprueba **Movimiento de manos** como medida de **Secuenciación motora**. Es una tarea psicomotora visual en la que el

entrevistador realiza una serie de movimientos con las manos (combinaciones de puño, lateral, palma) que el paciente debe reproducir cuando el entrevistador ha terminado.

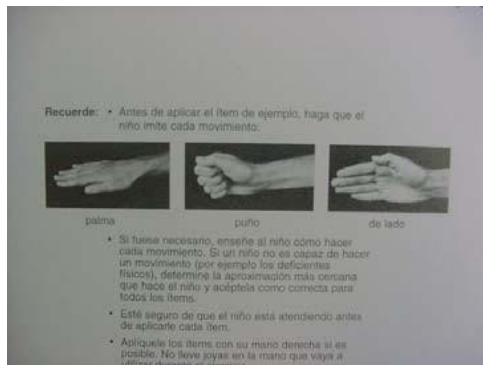


Figura 26 Subprueba Movimiento de manos

2.5.2.4 GROOVED PEGBOARD

El test Grooved Pegboard (Bryden & Roy, 2005; Rourke, Yanni, MacDonald & Young, 1973; Tiffin & Asher, 1948) es una prueba empleada para evaluar la rapidez y precisión motoras en cada mano. Está compuesta por un tablero metálico donde el paciente debe colocar unos palitos de metal con una hendidura que coincide con los agujeros del tablero. En función de la edad se completan 2 o las 5 filas de agujeros del tablero y se cuenta el tiempo en que lo realiza con una mano. Se puede administrar desde los 5 años en adelante.

Este test se utilizó para valorar las habilidades de **Rapidez y Precisión con la mano dominante y no dominante.**



Figura 27 Test Grooved Pegboard

2.5.2.5 JUDGMENT OF LINE ORIENTATION

La prueba de Orientación de Líneas de Benton (Benton, 1994) es un test no verbal de habilidad perceptiva viso-espacial, que no requiere de una respuesta motora. Consta de 5 estímulos de práctica y 30 items donde se muestra 2 líneas con distinto grado de inclinación que el paciente debe reconocer en una plantilla con 11 líneas distribuidas en segmentos de 18 grados. Existen datos normativos desde los 7 años.

Esta prueba fue utilizada para valorar la capacidad de **Orientación de Líneas**.

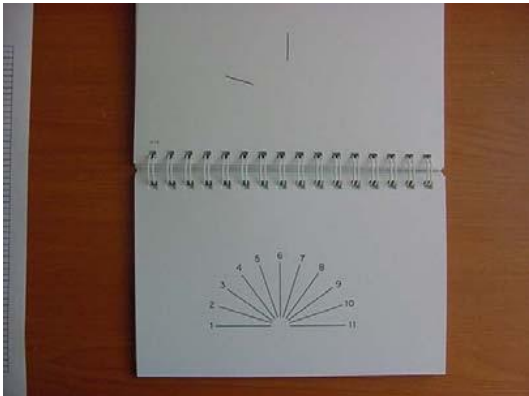


Figura 28 Test de Orientación de Líneas

2.5.2.6 BENTON FACIAL RECOGNITION TEST

El test de Reconocimiento facial de Benton (Benton & Van Allen, 1973) es una prueba que dispone de 22 láminas con 6 fotografías cada una en blanco y negro. A cada sujeto se le muestra una fotografía (lámina muestra) que debe observar durante unos segundos y a continuación se le presenta la lámina con 6 fotografías en la que el sujeto debe reconocer cuales de éstas son de la misma persona que aparecía en la lámina muestra. En los primeros 6 items el sujeto debe encontrar solo una coincidencia entre

las 6 fotografías posibles, y la foto es idéntica a la muestra. En las siguientes el sujeto debe reconocer a la persona en 3 fotografías en las que la perspectiva o la luminosidad no es la misma que en la foto muestra. Puede emplearse desde los 6 años.

Utilizamos esta prueba para la Habilidad de **Reconocimiento de caras**.

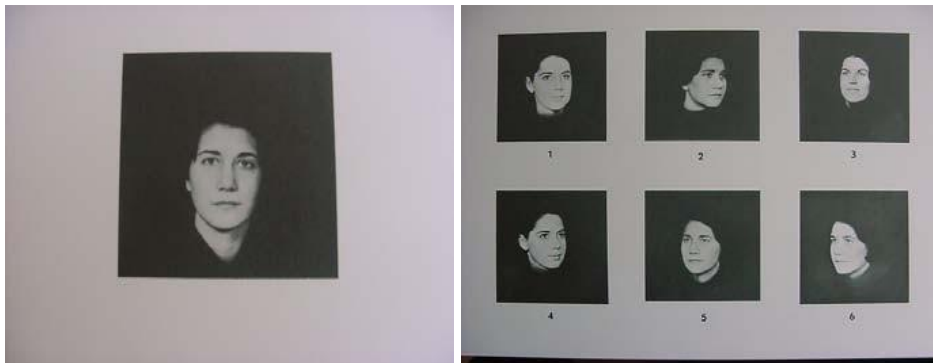


Figura 29 Test de reconocimiento de caras de Benton

2.5.2.7 FIGURA COMPLEJA DE REY

El test de la Figura compleja de Rey (Rey, 1980) se realiza en dos fases: test de copia de una construcción (dibujo geométrico complejo) que mide organización espacial, planificación (praxias visoconstructivas) y el test de recuerdo que mide **memoria visoconstructiva**. Es una prueba útil en adultos y en niños. Consta de dos fases:

- **Copia:** el niño debe copiar un dibujo complejo que se le presenta, manteniendo la lámina con el dibujo delante del niño durante toda la copia. La figura está formada por distintas figuras geométricas entrelazadas. El evaluador irá cambiando los colores con los que el niño realiza el dibujo para poder valorar después la forma de construcción.
- **Recuerdo:** Pasados 20 minutos se le entrega al niño una hoja en blanco y se le pide que dibuje todo aquello que recuerde de la figura copiada (sin tener acceso a la lámina).

La interpretación de la prueba requiere tener en cuenta las distintas funciones requeridas para realizarla: atención, funciones ejecutivas, viso-motoras, funciones visoperceptivas, aprendizaje y memoria. Puede aplicarse a partir de los 5 años.

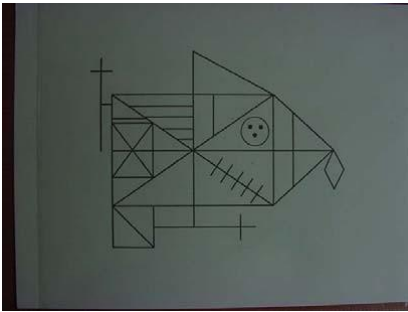


Figura 30 Test de la Figura Compleja de Rey

2.5.2.8 TOKEN TEST FOR CHILDREN

El Test de Token para niños (DiSimoni, 1978) consiste en presentar al niño de forma oral ordenes en complejidad creciente para realizar una acción con unas fichas de diferentes colores (amarillo, rojo, azul, blanco y verde) y formas (5 cuadrados y 5 círculos). La prueba requiere de capacidad atencional y mide comprensión verbal con complejidad y abstracción gramatical creciente.

En nuestra batería de evaluación utilizamos esta prueba para medir la **Comprensión Gramatical**.



Figura 31 Test de TOKEN

2.5.2.9 TEST DE VOCABULARIO EN IMÁGENES PEABODY-III (PPVT-III)

El test de Vocabulario en Imágenes de Peabody (Dunn & Dunn, 2007) es una prueba utilizada para medir **Vocabulario receptivo**, se valora el vocabulario del niño sin requerir respuesta verbal.

El niño debe buscar la figura de las cuatro que se le muestran que mejor representa la palabra nombrada por el evaluador. Se puede aplicar desde los dos años y medio.



Figura 32 Test de Vocabulario en Imágenes Peabody

2.5.2.10 FLUIDEZ CON CLAVES SEMÁNTICA Y FONÉTICA ENFEN

La prueba de Fluidez con claves semántica y fonética desarrollada por Portellano y Martínez-Arias (2009), está constituida por dos partes. En la **fluidez verbal semántica** se solicita al paciente que nombre primero todos aquellos animales que

pueda nombrar en un minuto respectivamente, utilizada como medida de **Fluidez Verbal Semántica**.

En la parte de **fluidez verbal fonética** se solicita que nombre todas las palabras que pueda que empiecen por la letra M en un minuto. Utilizada como medida de **Fluidez verbal fonética**.

2.5.2.11 TEST DE MEMORIA Y APRENDIZAJE, TOMAL- 2

El test de Memoria y aprendizaje TOMAL (Reynolds & Bigler, 1994) en su segunda versión, evalúa múltiples aspectos relacionados con la memoria y el aprendizaje de tareas verbales y no verbales. Se aplica a sujetos entre los 5 y los 19 años. La duración de la batería es de 45 minutos aproximadamente. En el protocolo de evaluación se aplicaron los siguientes subtests de las escalas de memoria verbal y no verbal.

De la escala verbal:

- **Recuerdo selectivo de palabras.** Consiste en aprender una lista de palabras a lo largo de 8 ensayos, en el que se le irán repitiendo al sujeto sólo las palabras olvidadas. Utilizamos esta prueba como medida de **Aprendizaje Serial Verbal**.
- **Recuerdo selectivo de palabras demorado.** En la que se solicita al sujeto que recuerde la lista de palabras que estuvo aprendiendo en la prueba de aprendizaje. Ha sido utilizada para valorar **Recuerdo Verbal Demorado**.

De la escala no verbal:

- **Memoria de caras.** El sujeto debe reconocer e identificar en diferentes fotografías una de las caras en medio de otros distractores. En nuestra batería la utilizamos

como medida de **Memoria Visual inmediata**.

- **Recuerdo selectivo visual**. Es una prueba análoga a aprendizaje serial de palabras pero con puntos dispuestos en una cuadrícula que deben recordar. Consta de 8 ensayos y se repiten los puntos que se han olvidado en cada ensayo. Ha sido utilizada como medida de **Aprendizaje serial visual**.
- **Recuerdo selectivo visual demorado**, en la que el sujeto debe recordar las posiciones de los puntos que aprendió en la prueba de Recuerdo Selectivo Visual. Se valora como medida de **Recuerdo Visual Demorado**.

	1	2	3	4	5	6	7	8	Resultados		
1	Ejercicio	Correcto	Incorrecto
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
TOTAL (SUJETO)									TOTAL DEL PRUEBA		

Figura 33 Subtest de recuerdo selectivo de palabras

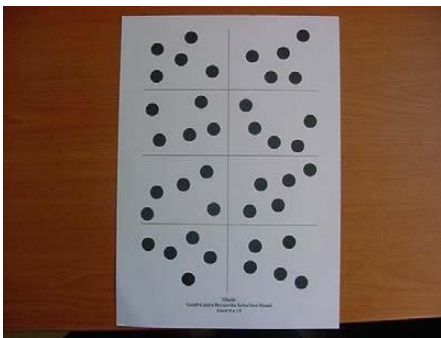


Figura 34 Subtest de Recuerdo selectivo visual



Figura 35 Subtest de Memoria de caras

2.5.2.12 TEST DE PALABRAS-COLORES STROOP

El test de Palabras y colores de Stroop (Golden, 1994) consta de 3 páginas en las que hay 100 items. En la primera página (palabra) hay 3 palabras (verde, rojo, azul) escritas en tinta negra. La segunda parte (color) contiene grupos de “X” escritos en tinta de distintos colores, la tercera página (palabra-color) muestra las mismas palabras que aparecían en la primera página escritas en tinta de distintos colores, sin coincidir la tinta del color, con el color al que se refiere la palabra.

Se pide al sujeto que lea las palabras en la primera página, en la segunda y tercera página que nombre el color lo más rápidamente posible en 45 segundos. Mide la capacidad para resistir la distracción e inhibir la respuesta automática en la lectura. Puede usarse a partir de los 7 años. El desempeño en la última lámina fue tomado como medida de **Resistencia a la Interferencia**.

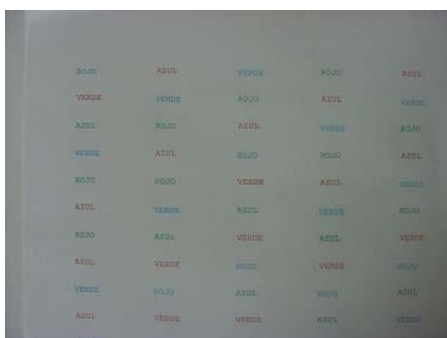


Figura 36 Lámina Palabra Color Test de Stroop

2.5.2.13 TEST DE LOS 5 PUNTOS

El test de los 5 puntos (Regard, Strauss, & Knapp, 1982) es un test de fluidez no verbal. Se pide al sujeto que genere todos los dibujos que pueda, uniendo mediante líneas rectas una estructura de 5 puntos (que se sitúan como los 5 puntos de un dado), en un tiempo de 5 minutos.

Se puntúa el número de dibujos únicos, perseveraciones, dibujos rotados y autocorrecciones, y se tomó como medida de **Fluidez no Verbal**.



Figura 37 Test de los 5 puntos

2.5.2.14 CHILDREN COLOR TRAILS TEST

El Children Color Trail Test (Llorente, 2003) es la versión del Trail Making Test para niños, en la que en la parte B se usan colores en lugar de letras para facilitar la respuesta en aquellos casos en los que no se domina el abecedario. Existen datos normativos a partir de los 8 años.

El resultado obtenido en la primera parte de esta prueba (Trail Parte 1) fue tomado como medida de **Planificación**.

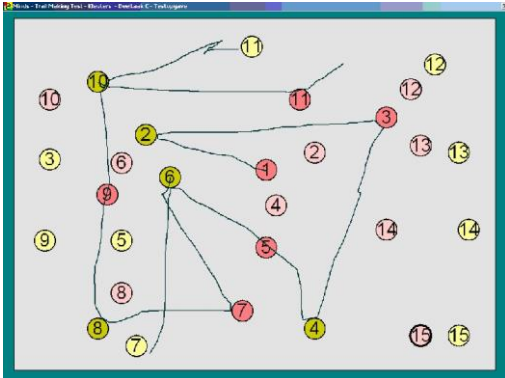


Figura 38 Trail Making Test Color

2.5.2.15 TEST DE RETENCIÓN VISUAL DE BENTON (TRVB)

El Test de Retención Visual de Benton (Benton, 1974) es una prueba ampliamente utilizada y aplicable a partir de los 8 años de edad. La prueba consta de diez láminas que contienen un conjunto de estímulos visuales de dificultad creciente que el sujeto debe reproducir, bien de memoria, bien copiándolos.

En nuestra batería neuropsicológica la utilizamos como medida de **Coordinación visomotora.**

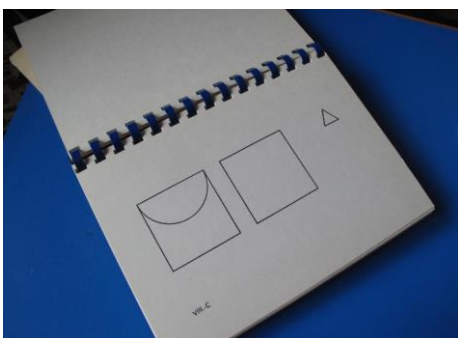


Figura 39 Test de Retención Visual de Benton

2.6 SUJETOS Y GRUPOS

La muestra total está formada por un total de 88 sujetos, compuesta por dos grupos:

1. Grupo control (N=29), compuesto por 10 mujeres y 19 varones.
2. Grupo clínico (N= 59), compuesto por 30 mujeres y 29 hombres. con un rango de edad.

2.6.1 GRUPO CONTROL

El grupo control está formado por niños sanos escolarizados en su curso sin historia de patología neurológica o de neurodesarrollo u otra enfermedad que pueda producir alteraciones neuropsicológicas. Su participación en nuestro estudio fue voluntaria y su evaluación fue autorizada por sus padres.

Los criterios que debían cumplir para ser incluidos en este grupo eran:

1. Tener una edad comprendida entre los 3 y los 18 años
2. Poder realizar toda la batería de evaluación neuropsicológica.

Se establecieron como criterios de exclusión para este grupo:

1. Presentar alteraciones sensoriales significativas (auditivas o visuales) no corregidas que pudieran condicionar los resultados de la evaluación neuropsicológica.
2. Padecer o haber padecido alguna enfermedad neurológica o de otro tipo que pudiera alterar su funcionamiento cognitivo.
3. Tener un diagnóstico psicopatológico contemplado en el DSM-IV-TR (APA, 2000).

4. Estar durante el proceso de evaluación bajo los efectos de algún tratamiento farmacológico.

La edad media del grupo control era de 8 años y medio, con una desviación típica de 21 meses. La edad mínima fue de 6 años y la máxima de 13 años y medio.

2.6.2 GRUPO CLÍNICO

Los sujetos pertenecientes al grupo clínico debían cumplir los siguientes criterios de inclusión y exclusión que se mencionan a continuación:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Encontrarse dentro del rango de edad de 6-18 años
2. Tener un diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal lesional, realizado o confirmado por el equipo de Cirugía de la Epilepsia secundario a tumores de bajo grado, displasia cortical focal y esclerosis medial.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Presentar alteraciones sensoriales significativas (auditivas o visuales) no corregidas que pudieran impedir realizar la exploración.
2. Padecer alguna otra alteración neurológica, distinta de la epilepsia diagnosticada, o condición médica en general, que pudiera interferir en el proceso de evaluación o confundir los hallazgos.

VARIABLES CLÍNICAS

A continuación iremos describiendo las características clínicas del grupo experimental

SEXO

El grupo experimental estaba compuesto por 30 mujeres, un 50,8% de la muestra, y 29 varones, un 49,2% de la muestra.

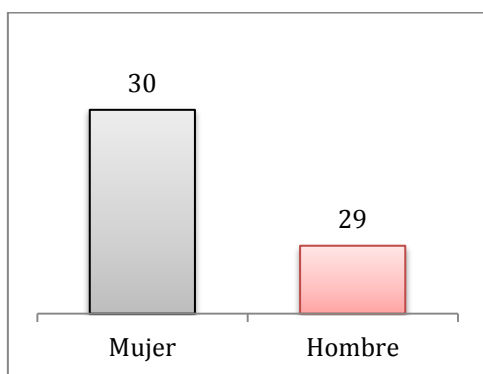


Figura 40 Distribución de la muestra por sexos

EDAD DE APARICIÓN DE LAS CRISIS

Se refiere a la edad en meses en que se detectaron las crisis por primera vez. La edad media de aparición de las crisis fue de 82 meses (6 años y 9 meses), el niño en el que aparecieron de forma más tardía tenía 16 años, y el de inicio más temprano 4 meses.

Para los análisis estadísticos posteriores se dividió la muestra en tres grupos de edad, en función de periodos críticos en el desarrollo de funciones neuropsicológicas:

1. Inicio temprano previo a los 48 meses de edad (formado por 20 sujetos, un 33,9% de la muestra)
2. Inicio intermedio en edades comprendidas entre los 49 y los 84 meses de edad (compuesto por 11 sujetos, un 18,6% de la muestra)

3. Inicio tardío posterior a los 85 meses de edad (compuesto por 28 sujetos, un 47,5% de la muestra).

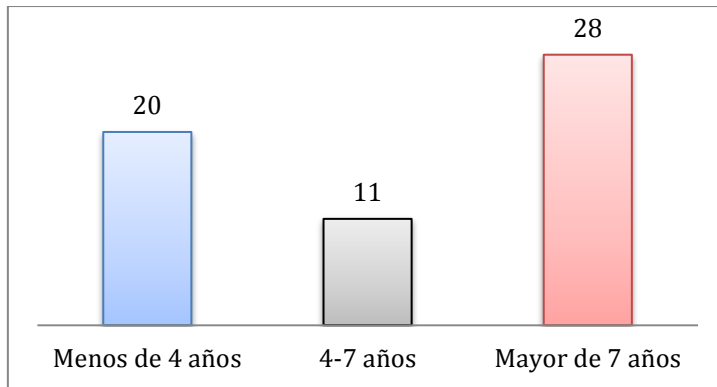


Figura 41 Distribución de la muestra según la edad de aparición de las crisis

DURACIÓN DE LA EPILEPSIA

Se definió la duración de la epilepsia, tiempo en que el niño ha sufrido crisis sin llegar a poder ser controladas, como el tiempo que había transcurrido desde la aparición de la primera crisis hasta el momento en que se realiza la evaluación. La duración media de la epilepsia de 4 años y 7 meses con una desviación típica de 3 años y medio. La duración máxima fue de 186 meses (15 años) y el mínimo de 1 mes.

En la Tabla 7 se muestran los porcentajes y frecuencias de sujetos en función de los años en que las crisis han seguido ocurriendo.

Tabla 7 Agrupación de los sujetos según los años en que han persistido las crisis

	Frecuencia	Porcentaje
1 año	7	11,9
2 años	9	15,3
3 años	10	16,9
4 años	3	5,1
5 años	7	11,9
6 años	7	11,9
7 años	6	10,2
8 años	1	1,7
Más de 9 años	9	15,3

FARMACOTERAPIA

Definimos la variable farmacoterapia como el número de fármacos antiepilépticos administrados en el momento de la evaluación.

En nuestra muestra teníamos 19 pacientes, un 32,2% de la muestra, en tratamiento con monoterapia (sólo un fármaco), 26 pacientes, un 44,1% de la muestra, en tratamiento con biterapia (dos fármacos antiepilépticos) y 14 pacientes, un 23,7% de la muestra, en tratamiento con politerapia (más de dos fármacos antiepilépticos).

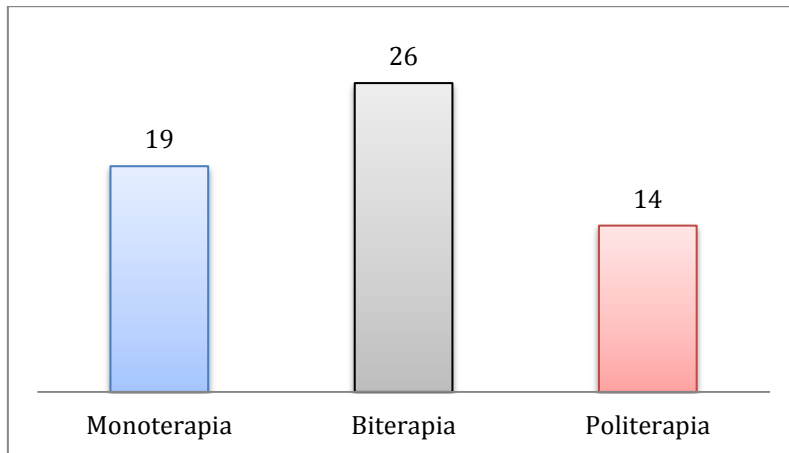


Figura 42 Agrupación de los sujetos según número de fármacos que reciben

PATOLOGÍA DE BASE

La epilepsia del lóbulo temporal del 35,6% (21 pacientes) era secundaria a tumores de bajo grado, en el 32,2% de los casos (19 sujetos) a displasias corticales focales y en el 32,2% restante (19 sujetos) a esclerosis medial.

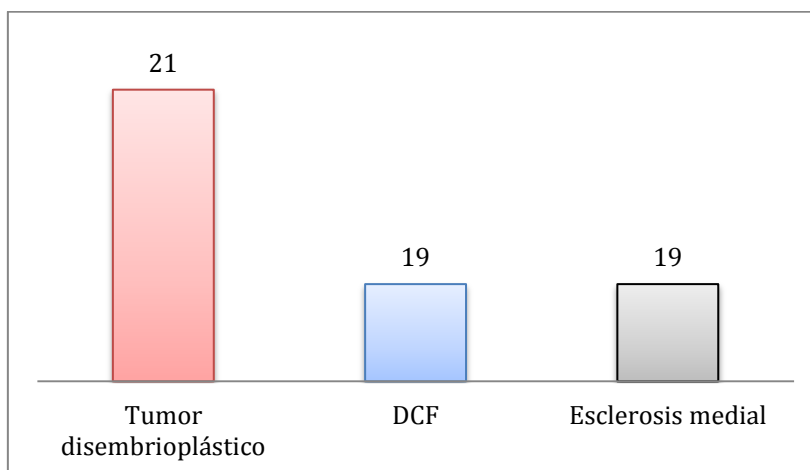


Figura 43 Distribución de los sujetos en función de la etiología de la epilepsia

HEMISFERIO AFECTADO

En 27 de nuestros sujetos (45,8%) la lesión se localizó en el hemisferio izquierdo, en 24 de ellos (40,7%) en el hemisferio derecho y en 8 pacientes la lesión era bilateral (en todos esclerosis medial). Los pacientes con lesión bilateral fueron eliminados de los análisis estadísticos por considerar que podían generar confusión en la interpretación de los datos.

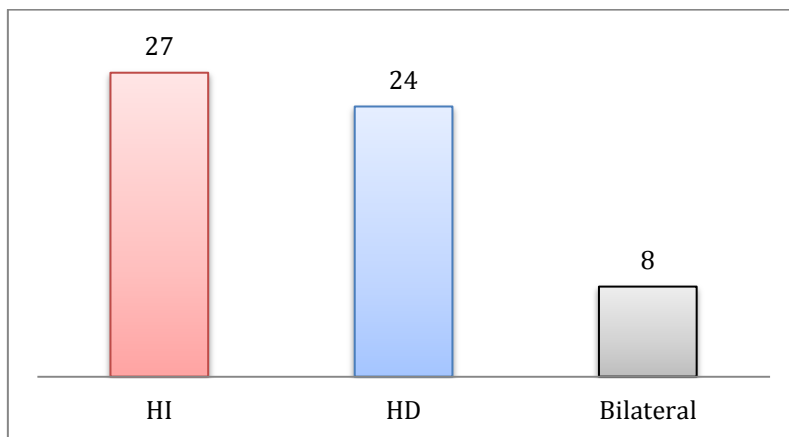


Figura 44 Agrupación de los sujetos según lateralización de la lesión epiléptica

LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN

Los estudios de neuroimagen identificaron 3 localizaciones de la lesión en nuestra muestra. 43 sujetos (72,9%) tenían localizada la lesión en zonas temporales mediales. 15 pacientes (25,4%) en localización lateral y en 1 paciente se localizó la lesión en posición basal. Este paciente fue excluido de los análisis posteriores, pues no podíamos inferir conclusiones con una muestra tan reducida.

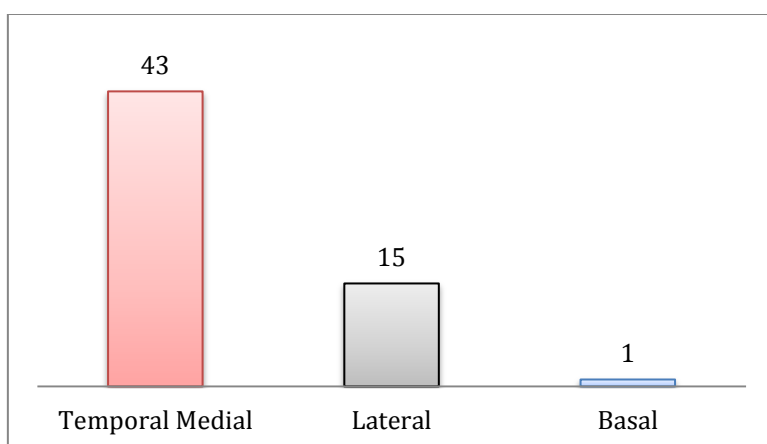


Figura 45 Agrupación de los sujetos en función de la localización de la lesión

2.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

A lo largo de este trabajo se realizaron análisis estadísticos de carácter descriptivo para caracterizar la muestra con la que se ha trabajado, para la construcción de los dominios cognitivos de interés se recurrió al Análisis de Componentes Principales y para dar respuesta a las preguntas planteadas en las diferentes hipótesis se emplearon diferentes análisis de tipo univariado (correlaciones, pruebas t, ANOVA) y de carácter multivariado (MANOVA, regresión logística binaria).

Los análisis estadísticos referidos fueron realizados empleando el software especializado IBM SPSS Statistics 19.

3. RESULTADOS

3.1 PERFIL NEUROPSICOLÓGICO

A continuación mostramos las puntuaciones medias en cada una de las funciones neuropsicológicas evaluadas.

Tabla 8 Puntuaciones obtenidas por los sujetos en la batería de evaluación neuropsicológica

	Media	Mediana	Desviación Típica	Valor mínimo	Valor Máximo
CIT	-1,10	-1,06	1,39	-3,80	1,26
Coordinación visomotora	-0,24	0,15	1,33	-5,65	1,06
Atención Visual	-0,87	-0,66	1,01	-3,00	1,00
Integración visual	-0,39	-0,53	1,07	-3,47	2,60
Orientación de líneas	-0,36	0,07	1,71	-5,00	2,27
Reconocimiento de caras	-0,06	-0,00	1,10	-2,42	2,41
Praxias visoconstructivas	-0,36	-0,21	1,35	-3,22	2,26
Razonamiento abstracto no verbal	-0,71	-0,66	1,04	-3,00	1,00
Razonamiento verbal	-0,65	-0,66	1,15	-3,00	2,60
Procesamiento auditivo	-0,39	-0,33	1,54	-4,00	2,46
Vocabulario	-0,88	-0,80	1,44	-4,00	1,86
Comprensión gramatical	-0,27	-0,11	1,57	-4,05	2,00
Denominación	-0,55	-0,20	1,39	-5,24	1,86
Fluidez fonética	-0,44	-0,35	1,39	-2,84	3,00
Fluidez semántica	-0,38	-0,38	1,32	-4,13	3,00
Memoria para frases	-0,67	-0,60	1,17	-4,73	1,66
Aprendizaje serial verbal	-0,80	-0,66	1,27	-3,00	1,66

Recuerdo verbal demorado	-0,80	-0,46	1,45	-3,00	1,93
Memoria espacial	-0,51	-0,33	1,22	-3,00	2,00
Memoria visoconstructiva	-0,62	-0,20	1,38	-4,00	2,33
Aprendizaje serial visual	-0,74	-0,66	1,15	-3,00	2,33
Recuerdo visual demorado	-0,55	-0,33	1,20	-3,30	3,00
Atención focalizada	-0,87	-0,33	1,28	-3,00	1,60
Atención dividida	-0,65	-0,68	0,96	-2,55	1,20
Atención selectiva	-0,65	-0,76	1,29	-2,93	2,33
Secuenciación motora	-0,56	-0,66	0,87	-2,66	1,33
Resistencia a la interferencia	-0,21	-0,12	1,04	-3,00	1,86
Fluidez no verbal	-0,99	-0,83	1,15	-3,30	2,41
Planificación	-1,22	-1,00	1,30	-4,29	1,33
Memoria operativa	-0,78	-1,00	1,34	-3,00	2,00
Lectura/decodificación	-0,02	0,00	1,44	-3,80	3,50
Lectura/ comprensión	-0,43	-0,13	1,16	-3,26	1,66
Dictado	-0,48	-0,36	1,42	-4,00	2,40
Aritmética	-0,87	-0,66	1,14	-3,26	1,73

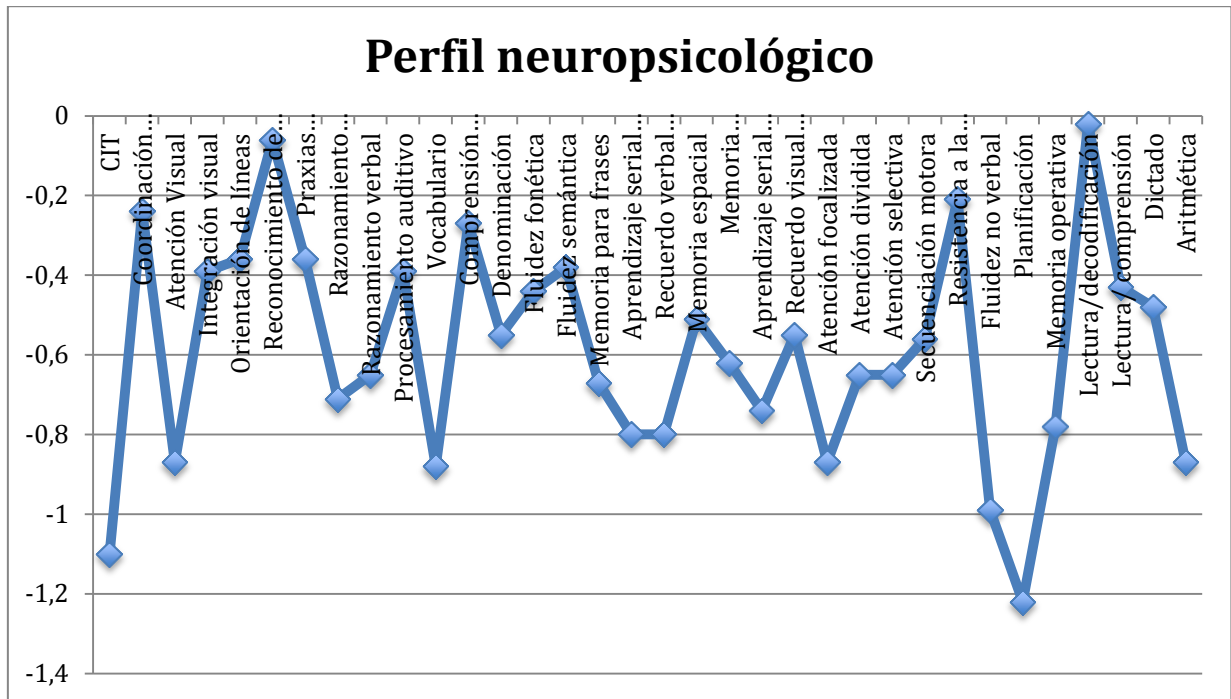


Figura 46 Perfil de puntuaciones de toda la muestra de pacientes

Como vemos tanto en la Tabla 8 como en la Figura 46, las puntuaciones medias en todas las funciones estudiadas se sitúan por debajo de $z=0$ (puntuación que refleja el rendimiento medio normal).

Cuando la puntuación obtenida se sitúa en el rango inferior a $z=-1$ se considera que esa función cognitiva está afectada de forma leve. Rendimientos por debajo de $z=-2$ representan una afectación severa. Podemos observar que las funciones cognitivas más afectadas serían el CIT, indicando la presencia de una afectación generalizada, y las puntuaciones englobadas en el llamado Dominio Funciones Ejecutivas y Atención.

3.2 DOMINIOS COGNITIVOS

Nuestra evaluación neuropsicológica abarcaba un conjunto de variables muy cuantiosa para abordar el perfil de los sujetos que resultaba descompensado respecto al tamaño de la muestra disponible, no obstante muy relevante para los estudios en este ámbito.

Por ello, con el fin de reducir el número de variables empleado en los análisis subsiguientes se optó por construir puntuaciones únicas para los diferentes dominios cognitivos definidos más arriba. Para comprobar que estas agrupaciones determinadas por criterios teóricos eran refrendadas por criterios estadísticos se realizó un Análisis de Componentes Principales sobre cada una de esas agrupaciones de variables y se comprobó que en todos los casos el resultado adecuado era el de un único componente. (Véanse Tablas de 9 a 14). Antes de cada uno de los análisis se comprobó que los valores de adecuación de la muestra KMO y Prueba de Bartlett eran adecuados. Para la determinación del número de componentes a retener se utilizaron la combinación del criterio de Kaiser y el Scree Test de Cattell.

Tabla 9 *Matriz factorial Dominio del Lenguaje*

Habilidad	Pesos
Denominación	0,816
Razonamiento Verbal	0,791
Vocabulario	0,782
Comprensión gramatical	0,753
Fluidez Semántica	0,723
Fluidez Fonética	0,629
Procesamiento Auditivo	0,613

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

Tabla 10 *Matriz factorial Dominio Memoria*

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL EN NIÑOS

Habilidad	Pesos
Recuerdo Verbal Demorado	,805
Aprendizaje Serial Verbal	,804
Aprendizaje Serial Verbal	,783
Recuerdo Visual Demorado	,761
Equivalente a memoria para caras o memoria espacial	,750
Memoria Visoconstructiva	,679
Equivalente a memoria para frases o memoria para historias	,559

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

Tabla 11 *Matriz Factorial Dominio Habilidades no verbales*

Habilidad	Pesos
Atención visual	,803
Praxias Visoconstructivas	,733
Razonamiento No Verbal	,727
Orientación Líneas	,709
Reconocimiento Caras	,685
Integración visual	,450

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

Tabla 12 *Matriz Factorial Dominio Motor*

Habilidad	Pesos
Mano Derecha	,928
Mano Izquierda	,926
Coordinación Visomotora	,828

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

Tabla 13 *Matriz Factorial Dominio Atención y Funciones Ejecutivas*

Habilidad	Pesos
Atención Focalizada	,776
Atención Selectiva	,742
FE_planificación	,722
FE_memoria operativa	,619
FE_fluidez no verbal	,567
FE_secuenciación motora	,560
FE_interferencia	,500

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

Tabla 14 *Matriz Factorial Dominio Habilidades Académicas*

Habilidad	Pesos
Dictado	,899
Lectura comprensión	,883
Lectura decodificación	,854
Aritmética	,792

Método de extracción: Análisis de componentes principales.

Como para todos los agrupamientos propuestos resulta plausible la agrupación de las variables en un único componente se calcularon para cada uno de ellos las puntuaciones factoriales y fueron estas las que se emplearon en los diferentes análisis realizados sobre los diferentes dominios cognitivos.

3.3 COMPARACIONES GRUPO EXPERIMENTAL Y GRUPO CONTROL

Un primer grupo de análisis han correspondido a la comprobación de si efectivamente existen diferencias entre los grupos control y el grupo de niños afectados.

La Tabla 15 muestra las medias y desviaciones típicas de ambos grupos en cada uno de los dominios cognitivos definidos.

Dado que los agrupamientos de variables que hemos hecho se supone que no son independientes entre si, en un primer paso se realiza un MANOVA tomando como variable independiente “tener patología o no” y como variables dependientes los diferentes dominios cognitivos (CI, lenguaje, memoria, habilidades no-verbales, motor, atención y funciones ejecutivas y habilidades académicas).

Tabla 15 *Manova de comparación grupo control y grupo experimental en los diferentes dominios*

	CONTROL			AFECTADOS		
	N	Media	Desviación típica	N	Media	Desviación típica
CIT	28	0,56	0,55	43	-0,82	1,31
Lenguaje	28	0,70	0,46	43	-0,18	0,94
Memoria	28	0,64	0,54	43	-0,20	0,90
Habilidades no verbales	28	0,70	0,44	43	-0,92	0,87
Motor	28	0,52	0,35	43	0,42	0,81
Atención y funciones ejecutivas	28	0,72	0,51	43	-0,31	0,90
Habilidades académicas	28	0,66	0,33	43	-0,15	0,87

El resultado de este análisis indica que tomadas en su conjunto las variables dependientes establecen diferencias estadísticamente significativas entre los niños control y los niños con epilepsia ($F = 4,971$, $p = 0,000$, $\eta^2 = 0,356$).

Una vez comprobado el efecto global se estudia de forma particular cada una de las variables dependientes a través de sucesivos ANOVA y como se observa en la Tabla 16 en cada una de ellas establece diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y con tamaños de efecto moderado.

Tabla 16 ANOVA para los diferentes dominios cognitivos

VARIABLE DEPENDIENTE	F	Sig	Eta al cuadrado parcial
CIT	28,058	,000	,289
Lenguaje	21,114	,000	,234
Memoria	20,267	,000	,227
Habilidades no Verbales	19,951	,000	,224
Motor	8,551	,000	,110
Atención y Funciones Ejecutivas	30,004	,000	,303
Habilidades Académicas	22,353	,000	,245

Como se observa en la Figura 47 los valores medios para el grupo de los sujetos sin afectación es siempre superior (su puntuación media se sitúa por encima del 0 que representan la normalidad) al grupo con afectación (la curva de rendimiento cae por debajo de 0 indicando un rendimiento medio inferior a la normalidad).

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL EN NIÑOS

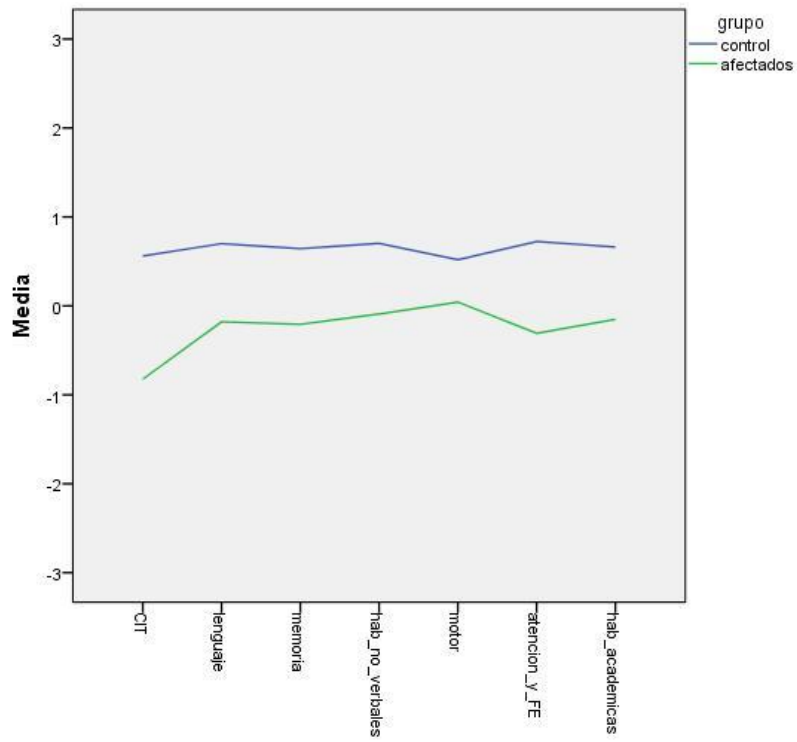


Figura 47 Rendimiento cognitivo del grupo control frente al grupo de afectados

3.4 RELACIONES ENTRE LAS VARIABLES DE LA EPILEPSIA Y LAS VARIABLES COGNITIVAS

Una vez comprobado que se dan diferencias entre el grupo de niños con epilepsia y los niños que no la padecen, centramos nuestros análisis en comprobar cuáles son las relaciones entre una serie de variables consideradas importantes respecto a la epilepsia (sexo, edad de aparición de la primera crisis, duración de la enfermedad, tratamiento farmacológico, patología de base, hemisferio afectado y localización de la lesión) y las variables cognitivas.

En este grupo de análisis se siguieron dos pasos. En una primera etapa se realizaron análisis univariados para estudiar las relaciones entre cada una de las variables relacionadas con la epilepsia y cada uno de los dominios cognitivos manejados (lenguaje, memoria, habilidades no verbales, motor, atención y funciones ejecutivas, habilidades académicas y CI). En una segunda etapa, basándonos en los resultados de la etapa anterior, se realizaron regresiones logísticas binarias tomando como variables dependientes los dominios cognitivos y como variables independientes las variables cuya relación con los mismos resultó estadísticamente significativa en los análisis univariados. De esta forma mediante los análisis univariados obtenemos información de la relación entre las diferentes de interés y los diferentes dominios cognitivos de forma individual y a través de los análisis multivariados podemos observar la influencia conjunta de grupos de variables y de alguna manera determinar la importancia de las mismas en “explicar” el grado de afectación en los diferentes dominios.

3.4.1 ANÁLISIS UNIVARIADOS

En esta primera fase se emplearon Análisis de Varianza, con pruebas a posteriori cuando resultó pertinente y estimando el tamaño de efecto mediante el estadístico eta cuadrado, o correlaciones dependiendo de las características de las variables manejadas. A continuación presentamos los resultados para cada una de las variables independientes.

3.4.1.1 SEXO

Se realizaron Análisis de Varianza tomando el sexo como variable independiente y los diferentes dominios cognitivos como variables dependientes. En ninguno de los dominios cognitivos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre niños y niñas (Tabla 17).

Tabla 17 Resultados del ANOVA tomando la variable Sexo como variable Independiente

Dominio cognitivo	F	p	eta cuadrado
lenguaje	0,003	0,957	0
memoria	0,698	0,408	0,015
habilidades no verbales	0,080	0,778	0,002
motor	0,252	0,617	0,004
atención y FE	0,540	0,466	0,011
habilidades académicas	0,118	0,732	0,002
CI	0,666	0,418	0,012

Como podemos observar en la Figura 48 ambos perfiles siguen un curso paralelo, sin establecerse importantes diferencias en ninguno de los dominios.

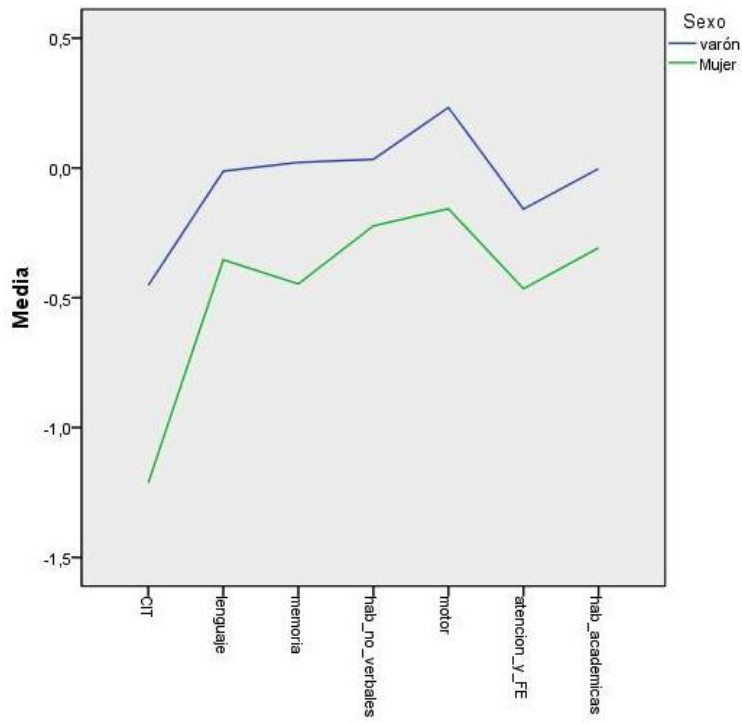


Figura 48 Perfil cognitivo en función de la variable sexo

3.4.1.2 EDAD DE APARICIÓN DE LA PRIMERA CRISIS

Esta variable como ya se explicó anteriormente ha sido categorizada dando lugar a tres grupos de edad (48 meses o menos, de 49 a 84 meses, 85 meses o más). Como podemos ver en la Tabla 18, se dan diferencias estadísticamente significativas con respecto a todos los dominios cognitivos con tamaños de efecto entre moderados y altos, siendo siempre el grupo de inicio más temprano el de peores puntuaciones y el de inicio más tardío el de mejores puntuaciones. En los contrastes a posteriori se empleó la prueba de Scheffe cuando se cumplía el supuesto de homogeneidad de varianzas y la de Games-Howell cuando no se cumplía dicho supuesto.

El grupo de inicio más temprano siempre tenía mayor afectación en todos los dominios, respecto al grupo de inicio más tardío (inicio posterior a los 85 meses de edad), pero también respecto al grupo intermedio (inicio entre los 49 y los 84 meses de edad), en todos los dominios excepto en Memoria, en el que sólo se dieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de inicio más temprano y el más tardío (Ver Figura 49).

Tabla 18 Resultados del ANOVA tomando la variable edad de aparición como variable independiente

Dominio cognitivo	F	p	eta cuadrado	Comparaciones múltiples	
				diferencia	p
CI	19,368	0,000	0,409	a* VS b* = -1,095	0,034
				a VS c* = -1,986	0,000
Lenguaje	12,329	0,000	0,322	a VS b = -0,999	0,016
				a VS c = -1,317	0,000
Memoria	5,429	0,008	0,194	a VS c = -1,032	0,009
Habilidades no verbales	22,294	0,000	0,462	a VS b = -1,154	0,007
				a VS c = -1,551	0,000
Motor	20,137	0,000	0,418	a VS b = -1,358	0,001
				a VS c = -1,557	0,000
Atención y FE	7,669	0,001	0,246	a VS b = -0,925	0,055
				a VS c = -1,168	0,001
Habilidades académicas	11,937	0,000	0,323	a VS b = -1,050	0,021
				a VS c = -1,382	0,000

a = 48 meses o menos; b = de 49 a 84 meses; c = 85 meses o más

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL EN NIÑOS

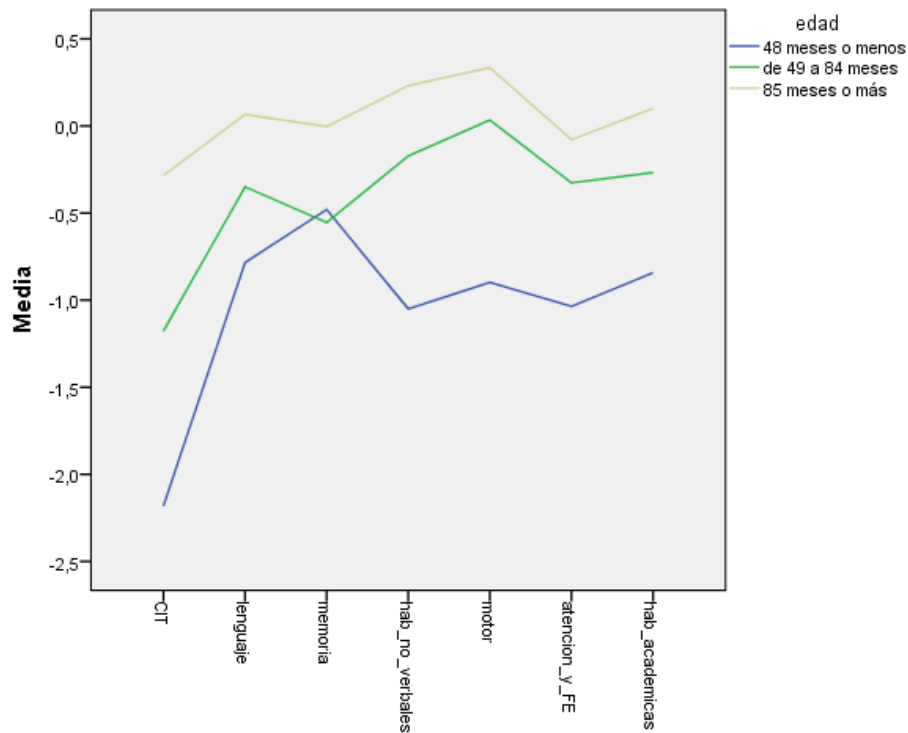


Figura 49 Perfiles cognitivos en función de la Edad de Aparición de la Epilepsia

Dada la relevancia de esta variable en la afectación del funcionamiento cognitivo, quisimos comparar con el grupo control en qué medida los diferentes rangos de edad de inicio establecían diferencias significativas respecto a la normalidad (representada por el grupo control). Para ello realizamos un análisis de la varianza tomando como variable independiente la variable edad de inicio de la epilepsia, y esta vez incluyendo al grupo control en los análisis. Los resultados se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19 ANOVA tomando la edad de aparición como variable independiente e incluyendo el grupo control en el Análisis

Dominio cognitivo	F	p	eta cuadrado	Comparaciones múltiples	
				diferencia	p
CI	22,110	0,000	0,497	a* VS b* = 2,742	0,004
				a VS c* = 1,738	0,003
				a VS d* = 0,845	0,003
				b VS d = -1,897	0,030
Lenguaje	10,480	0,000	0,319	a VS b = 1,483	0,000
				a VS c = 1,049	0,011
				a VS d = 0,633	0,030
				b VS d = -0,850	0,029
Memoria	8,604	0,000	0,278	a VS b = 1,124	0,003
				a VS c = 1,198	0,001
				a VS d = 0,647	0,016
Habilidades no verbales	17,275	0,000	0,436	a VS b = 1,753	0,025
				a VS c = 0,875	0,030
				a VS d = 0,472	0,002
Motor	13,488	0,000	0,377	a VS b = 1,417	0,046
Atención y FE	14,722	0,000	0,397	a VS b = 1,760	0,000
				a VS c = 1,050	0,002
				a VS d = 0,802	0,001
				b VS d = -0,957	0,011
Habilidades académicas	12,946	0,000	0,367	a VS b = 1,504	0,009
				a VS c = 0,929	0,019
				a VS d = 0,560	0,012

a = controles; b = 48 meses o menos; c = de 49 a 84 meses; d = 85 meses o más

ALTERACIONES NEUROPSICOLÓGICAS EN EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL EN NIÑOS

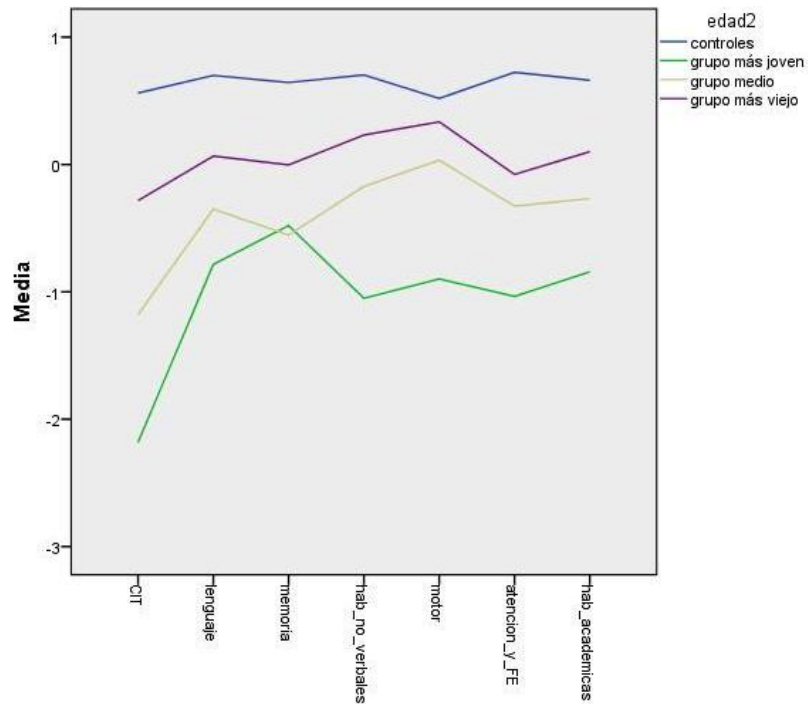


Figura 50 Perfiles cognitivos en función de la edad de aparición y comparados con el grupo control

Encontramos que en todos los dominios cognitivos (excepto el dominio Motor en el que sólo son significativas cuando comparamos el grupo control con el grupo de inicio más temprano) hay diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento de los tres grupos de edad frente al grupo control.

3.4.1.3 DURACIÓN DE LA EPILEPSIA

Esta variable está expresada en meses y dado su carácter cuantitativo se empleó la correlación de Pearson para estudiar su relación con los dominios cognitivos.

Tabla 20 *Correlaciones entre duración de la epilepsia y los diferentes dominios cognitivos*

	Duración		
	r	p	N
CI	-0,564	0,000	59
Lenguaje	-0,439	0,001	55
Memoria	-0,294	0,042	48
Habilidades no verbales	-0,494	0,000	55
Motor	-0,364	0,005	59
Atención y FE	-0,399	0,004	50
Habilidades académicas	-0,465	0,000	53

Como podemos apreciar en la Tabla 20, y como era esperable las correlaciones son de carácter inverso y de tamaño moderado, destacando por lo relativamente bajo el valor de la correlación con memoria y en el polo opuesto la correlación con CI.

Quisimos a continuación estudiar en qué medida los efectos de la duración estaban mediados por la edad de aparición de la epilepsia. Para ello realizamos un análisis de correlaciones parciales controlando el efecto de la variable edad de inicio, Tabla 21, y comprobamos que el valor de las correlaciones se ve claramente atenuado si se controla la edad de aparición, llevando a la mayoría a dejar de ser estadísticamente significativas. Sólo permanece como estadísticamente significativa la relación entre la duración de la epilepsia y el CI.

Tabla 21 *Correlaciones parciales controlando el efecto de la edad de aparición*

	Duración		
	r	p	N
CI	-0,323	0,013	56
Lenguaje	-0,213	0,123	52
Memoria	-0,021	0,890	45
Habilidades no verbales	-0,169	0,223	52
Motor	-0,021	0,873	56
Atención y FE	-0,215	0,138	47
Habilidades académicas	-0,234	0,095	50

3.4.1.5 PATOLOGÍA DE BASE

Los tres niveles de la variable patología de base: tumor de bajo grado, DCF y esclerosis medial, son comparados siguiendo la misma estrategia que las variables anteriores.

En este caso no hay ningún patrón claro y sólo se producen diferencias estadísticamente significativas en memoria ($F = 4,762$, $p = 0,013$, eta cuadrado = $0,175$), concretándose esa diferencia en el contraste entre el grupo de tumor y el de esclerosis medial (diferencia = $0,962$, $p = 0,021$), con peores ejecuciones en el grupo con esclerosis medial. Como vemos en la Figura 51 los perfiles transcurren en paralelo sin grandes discrepancias.

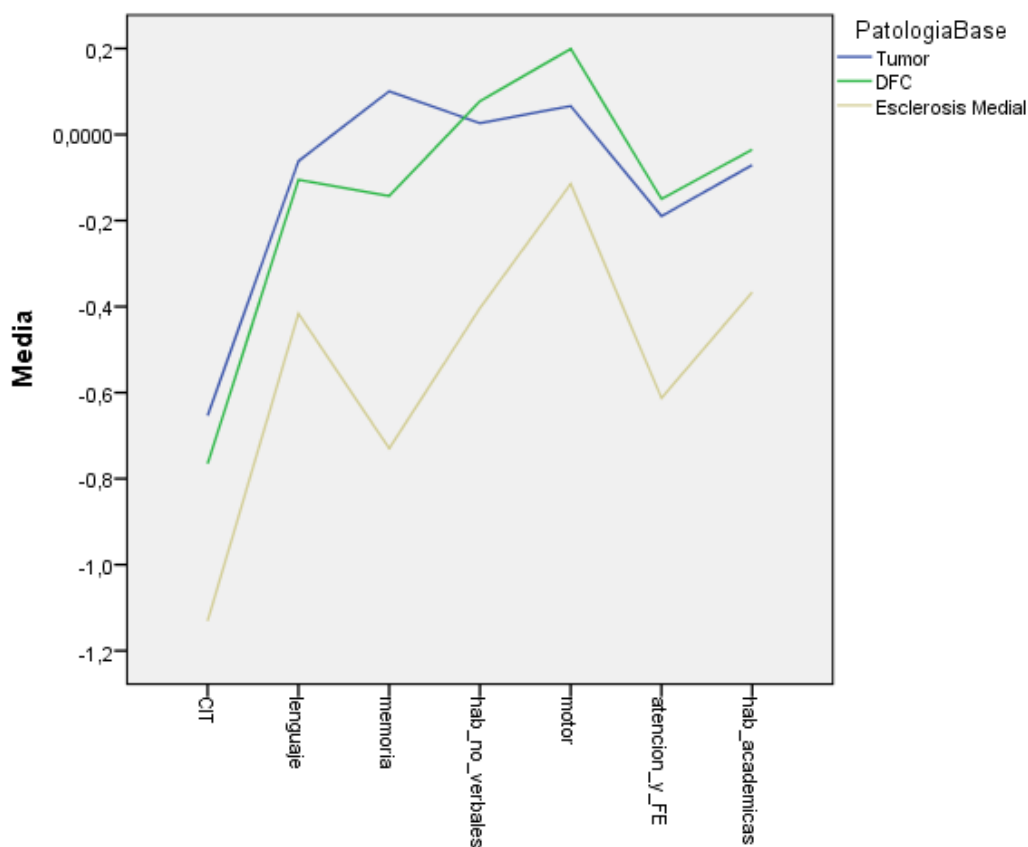


Figura 51 Perfil cognitivo en función de la patología de base

Además de los dominios generales para esta variable independiente se consideró interesante estudiar por separado la memoria verbal y la no verbal, ya que trabajos previos han mostrado en pacientes adultos una debilidad de procesos de memoria verbal en ELT izquierdo secundaria a esclerosis medial. Los resultados muestran que se dan diferencias estadísticamente significativas en el subdominio de memoria no verbal ($F = 6,66$, $p = 0,003$, $\eta^2 = 0,228$) concretándose esas diferencias en Tumor vs DFC (diferencia $0,836$ $p = 0,031$) y Tumor vs Esclerosis (diferencia $1,053$ $p = 0,005$).

3.4.1.6 HEMISFERIO AFECTADO

En esta variable los sujetos se dividen en función de la localización de la lesión en hemisferio izquierdo y el hemisferio derecho, para evitar interpretaciones erróneas se eliminaron a los sujetos zurdos (5 sujetos) en los que a priori no puede establecer una dominancia hemisférica y a los sujetos con afectación bilateral. Como podemos observar en la Tabla 22, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los dominios evaluados.

Tabla 22 ANOVA tomando el hemisferio afectado como variable independiente

Dominio cognitivo	F	p	eta cuadrado
lenguaje	1,510	0,226	0,036
memoria	0,009	0,925	0,000
habilidades no verbales	0,037	0,848	0,001
motor	0,255	0,616	0,006
atención y FE	0,315	0,578	0,008
habilidades académicas	0,042	0,839	0,001
CI	0,443	0,509	0,010

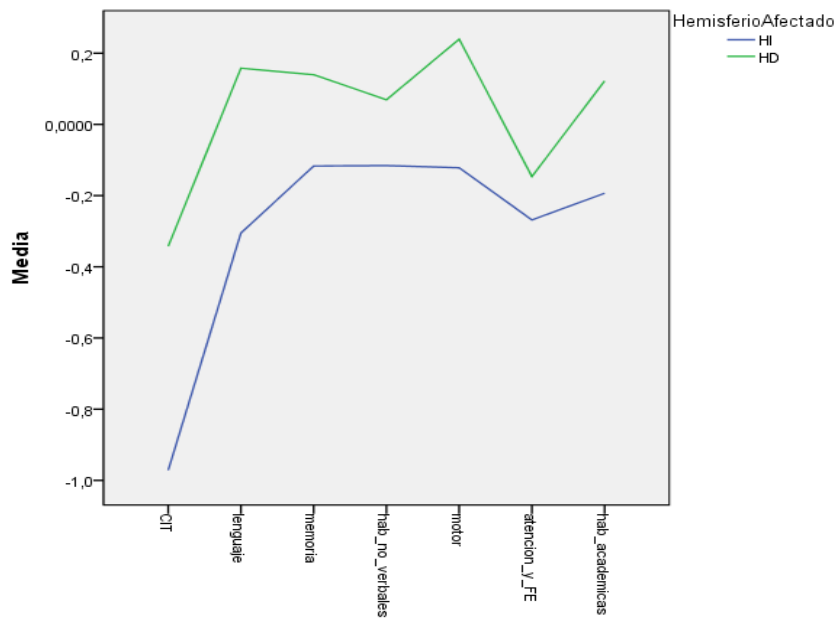


Figura 52 Perfiles cognitivos en función del hemisferio afectado

Estábamos interesados en estudiar si al igual que indican algunos estudios previos se daba una afectación diferencial sobre la memoria verbal y no verbal en función del hemisferio afectado. Para ello dividimos el dominio del mismo modo que en para el estudio de la influencia de la etiología de base. En la memoria verbal ($F = 1,542$, $p = 0,221$, eta cuadrado = $0,035$) y no verbal ($F = 0,577$, $p = 0,452$, eta cuadrado = $0,015$), no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en función del hemisferio afectado.

3.4.1.7 LOCALIZACIÓN DE LA LESIÓN

Se analizó el impacto de la localización de la lesión en zonas laterales o mediales del lóbulo temporal. Los resultados mostrados en la Tabla 23 indican que en ninguno de los dominios cognitivos se producen diferencias estadísticamente significativas, en función de que la localización sea medial o lateral.

Tabla 23 ANOVA tomando la localización de la lesión como variable independiente

Dominio cognitivo	F	p	eta cuadrado
lenguaje	0,337	0,564	0,006
memoria	1,738	0,200	0,036
habilidades no verbales	0,137	0,713	0,003
motor	0,072	0,789	0,001
atención y FE	0,000	0,988	0,000
habilidades académicas	0,605	0,440	0,012
CI	0,185	0,669	0,003

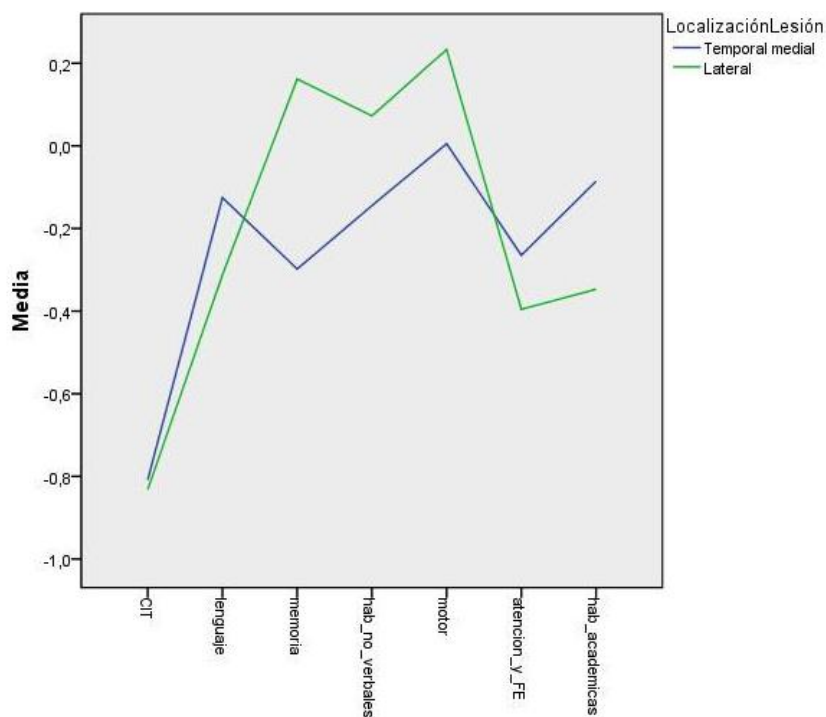


Figura 53 Perfiles cognitivos en función de la localización de la lesión

3.4.2 ANÁLISIS MULTIVARIADOS

Partiendo de los resultados encontrados en la fase univariada, se realizaron tantos análisis de regresión logística binaria como dominios cognitivos se establecieron. Las variables dependientes fueron dicotomizadas para generar dos grupos (con afectación y sin afectación) utilizando como punto de corte una puntuación típica de -1. Como variables independientes en cada análisis se emplearon aquellas que en la fase univariada presentan relaciones estadísticamente significativas respecto al correspondiente dominio. En todos los caso se empleó un procedimiento por pasos hacia delante condicional. Para evaluar la capacidad clasificatoria de los modelos se empleó como punto de corte un valor de probabilidad de 0,5.

3.4.2.1 INTELIGENCIA GENERAL

Las dos variables iniciales fueron edad de inicio de las crisis (categoría de referencia 85 meses o más) y la duración de la epilepsia, permaneciendo en el modelo final la variable duración. (chi-cuadrado = 11,239, $p = 0,000$; R^2 de Nagelkerke = 0,231). Las clasificaciones correctas ascienden a un 74,6% (75,0% en el grupo de CI normal y 74,2% en el grupo de CI bajo).

Tabla 24 Regresión logística binaria dominio Inteligencia General

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Odds	I.C. 95% para Odds	
							Inferior	Superior
Duración Epilepsia	-,025	,009	7,795	1	,005	,975	,958	,993
Constante	1,239	,525	5,562	1	,018	3,453		

La relación entre la duración de la epilepsia y el nivel intelectual (CI) es ligeramente negativa y de poca intensidad, es decir, a mayor duración disminuye ligeramente la probabilidad de pertenecer al grupo de inteligencia “normal”.

3.4.2.2 LENGUAJE

Como variables iniciales se introdujeron en el modelo la edad de aparición de la primera crisis (categoría de referencia 85 meses o más) y la duración de la epilepsia. En el modelo final permanecieron edad y tratamiento farmacológico con un ajuste adecuado (chi-cuadrado = 15,460, $p = 0,000$, R^2 de Nagelkerke = 0,361) y la cantidad de varianza explicada por el modelo es del 81,8% (85,4 para los no afectados y 71,4 para los afectados). En la Tabla 25 se presenta el modelo final alcanzado.

Tabla 25 Regresión Logística binaria Dominio del Lenguaje

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Odds	I.C. 95% para Odds	
							Inferior	Superior
Edad			13,165	2	,001			
Edad (1)	2,631	,800	10,817	1	,001	13,889	2,895	66,624
Edad (2)	-,182	1,214	,023	1	,881	,833	,077	8,995
Constante	-2,120	,611	12,042	1	,001	,120		

* (1) = 48 meses o menos; (2) = de 49 a 84 meses

Del modelo presentado se deriva que la probabilidad de que el sujeto presente afectación se incrementa sustancialmente al comparar el grupo de niños más jóvenes frente a los de más edad, aunque no hay un cambio significativo al comparar el grupo intermedio frente a los de más edad.

3.4.2.3 MEMORIA

Las variables que en los análisis univariados habían resultado relacionadas con la memoria habían sido: edad de aparición de la primera crisis, duración y la patología de base. Cuando estas variables se consideran conjuntamente en el modelo multivariado ninguna de ellas presenta una capacidad predictiva estadísticamente significativa respecto a la afectación de la memoria y su capacidad clasificatoria apenas varía respecto a la que se podría esperar por azar.

Tabla 26 Regresión logística binaria Dominio Memoria

VARIABLES	Puntuación	gl	Sig.
Edad	1,755	2	,416
Edad (1)	1,723	1	,189
Edad (2)	,046	1	,831
Duración de la epilepsia	,044	1	,833
Patología de base	4,114	2	,128
Patología de base (1)	4,114	1	,043
Patología de base (2)	1,210	1	,271
Estadísticos globales	6,151	5	,292

* Edad (1) = 48 meses o menos; Edad (2) = de 49 a 84 meses; Patología de base (1)= DCF, Patología de base (2) = Esclerosis Medial

3.4.2.4 HABILIDADES NO VERBALES

En este caso las variables tomadas como independientes fueron la edad de aparición de la primera crisis (categoría de referencia 85 meses o más) y la duración de la epilepsia. En el modelo final sólo permanece la edad (chi-cuadrado = 37,190, $p = 0,000$) con una proporción de varianza explicada muy elevada (R^2 de Nagelkerke = 0,755). Las clasificaciones correctas efectuadas por el modelo son del 90,9% (100% en los afectados, 88,4% en los no afectados). La Tabla 27 muestra los coeficientes del modelo.

Tabla 27 Regresión logística binaria Dominio Habilidades no Verbales

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Odds	I.C. 95% para Odds	
							Inferior	Superior
edad			,000	2	1,000			
edad(1)	22,078	7595,758	,000	1	,998	3,877E9	,000	.
edad(2)	,000	14806,857	,000	1	1,000	1,000	,000	.
Constante	-21,203	7595,758	,000	1	,998	,000		

* (1) = 48 meses o menos; (2) = de 49 a 84 meses

Como puede observarse en la Tabla 27, el modelo apunta a un aumento en la probabilidad de afectación al poner en comparación el grupo de menos edad con el de más edad. No obstante, los resultados obtenidos deben ser tomados con mucha cautela dado los elevadísimos valores que toman los errores típicos lo que sugiere una gran inestabilidad de los coeficientes estimados y en consecuencia a la debilidad de cualquier interpretación

3.4.2.5 MOTOR

De nuevo las dos variables independientes fueron edad de aparición (categoría de referencia 85 meses o más) y la duración de la epilepsia. El modelo final sólo se incluye, una vez más, la edad (chi-cuadrado = 29,235, $p = 0,000$; R^2 de Nagelkerke = 0,632). El 84,7% de los caso son clasificados correctamente (100% de los afectados, 81.3% de los no afectados). El patrón de relación que se presenta es similar al de la variable anterior, es necesario volver a subrayar las precauciones sobre la adecuada interpretación de los resultados encontrados.

Tabla 28 Regresión logística binaria Dominio Motor

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Odds	I.C. 95% para Odds	
							Inferior	Superior
edad			,000	2	1,000			
edad(1)	21,404	7595,757	,000	1	,998	1,974E9	,000	.
edad(2)	,000	14302,338	,000	1	1,000	1,000	,000	.
Constante	-21,203	7595,757	,000	1	,998	,000		

* (1) = 48 meses o menos; (2) = de 49 a 84 meses

3.4.2.6 ATENCIÓN Y FUNCIONES EJECUTIVAS

Las variables inicialmente incluidas en el modelo fueron edad de aparición de las crisis (categoría de referencia 85 meses o más) y la duración de la epilepsia. El modelo final queda configurado por la variable duración. Aunque el modelo ajusta ($\chi^2 = 8,334$, $p = 0,004$) la proporción de varianza explicada no es muy elevada (R^2 de Nagelkerke = 0,218).

Tabla 29 Regresión logística binaria Dominio Atención y Funciones Ejecutivas

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Odds)	I.C. 95% para Odds	
							Inferior	Superior
Duración Epilepsia	,020	,008	6,827	1	,009	1,020	1,005	1,036
Constante	-2,098	,597	12,338	1	,000	,123		

En la Tabla 29 observamos un ligero aumento de la probabilidad de afectación con el aumento de la duración. La capacidad discriminativa del modelo es de un 76 % (94,3% para los no afectados y 33,3% para los afectados).

A continuación, como hicimos con el dominio Memoria dividimos el dominio general Atención y Funciones Ejecutivas en sus dos subdominios: Atención, compuesto por las variables atención focalizada y atención selectiva y Funciones Ejecutivas a partir de las variables planificación, fluidez no-verbal, resistencia a la interferencia, secuenciación motora y memoria operativa. Nuestro interés se sitúa en comprobar el comportamiento de estos subdominios en función de la lateralidad de la lesión, tomando sólo los pacientes con lesión unilateral (HD y HI). Para ello se aplica un MANOVA con el hemisferio afectado como variable independiente y los dos subdominios como variables dependientes. El resultado indica ausencia de diferencias estadísticamente significativas respecto a las variable consideradas (Traza de Pillai = 0,008, $p = 0,856$,

eta cuadrado = 0,008)

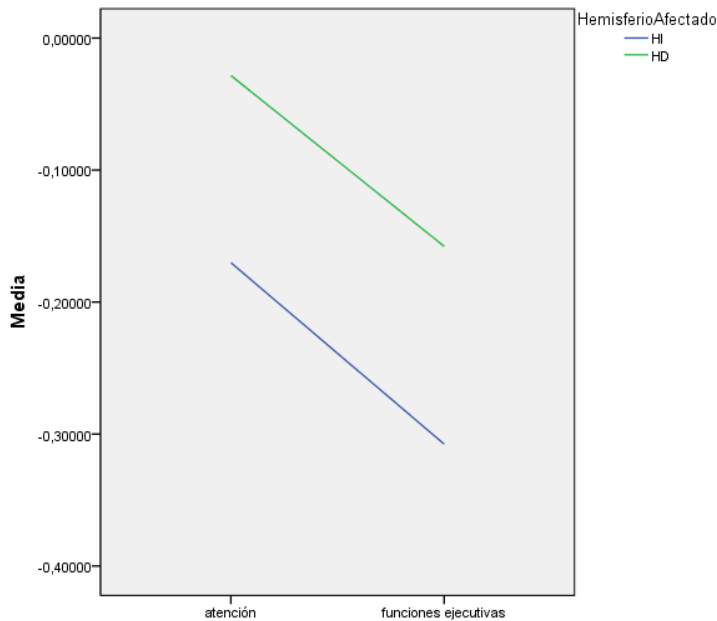


Figura 54 Perfil cognitivo de Atención y Funciones ejecutivas en función de la lateralidad de la lesión

También teníamos interés en estudiar cómo se relacionaban estos dos subdominios con las alteraciones en Memoria Verbal y Memoria no Verbal, ya que estudios recientes indican que las alteraciones en memoria que se producen en la ELT están explicadas en parte por la disfunción atencional y ejecutiva. Dichas relaciones quedan reflejadas en la siguiente matriz de correlaciones (Tabla 30).

Tabla 30 Matriz de Correlaciones Memoria y Funciones Ejecutivas

	Memoria verbal	Memoria no verbal	Atención	Funciones ejecutivas
Memoria verbal	1	,488**	,534**	,485**
Memoria no verbal	,488**	1	,524**	,373*
Atención	,534**	,524**	1	,475**
Funciones ejecutivas	,485**	,373*	,475**	1

** significativa al 1%; * significativa al 5%

Como se ve las relaciones entre ambos dominios son directas y con una intensidad media, si bien las relaciones entre atención y memoria son un poco más elevadas que las presentadas por las funciones ejecutivas.

3.4.2.7 HABILIDADES ACADÉMICAS

De las dos variables consideradas en el modelo inicial (edad de aparición y duración de la epilepsia) únicamente la edad de aparición se mantuvo en el modelo final que presenta un ajuste adecuado (chi-cuadrado = 21,338, $p = 0,000$; R^2 de Nagelkerke = 0,476). El modelo aporta un 84,9% de clasificaciones correctas (89,9% en los no afectados y 73,3% en los afectados). La Tabla 31 muestra los coeficientes del modelo.

Tabla 31 Regresión logística binaria Dominio de Habilidades Académicas

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Odds	I.C. 95% para Odds	
							Inferior	Superior
edad			15,773	2	,000			
edad(1)	3,577	,938	14,546	1	,000	35,750	5,689	224,641
edad(2)	1,179	1,079	1,194	1	,275	3,250	,392	26,917
Constante	-2,565	,734	12,218	1	,000	,077		

* (1) = 48 meses o menos; (2) = de 49 a 84 meses

El modelo muestra que la probabilidad de afectación es mayor cuanto menor es la edad del niño.

4. DISCUSIÓN

Los pacientes con ELT muestran una gran heterogeneidad en cuanto a sus características clínicas y cognitivas (Jaimes-Bautista, Rodríguez-Camacho, Martínez-Juárez & Rodríguez-Agudelo, 2015), pero cada vez hay mayor evidencia del riesgo que conlleva la ELT de padecer alteraciones cognitivas y del comportamiento (Baxendale et al., 2010; Elger, Helmstaedter & Kurthen, 2004; Marques et al., 2007). Entre las comorbilidades asociadas a la epilepsia las alteraciones cognitivas son las más frecuentes y problemáticas, ya que además comprometen los logros académicos (Berg et al., 2008).

Además de una mayor incidencia de bajo nivel intelectual, en la mitad de los niños con epilepsia hay una discrepancia entre el cociente intelectual y su desempeño escolar (Fastenau, Jianzhao Shen, Dunn & Austin, 2008). El objeto del estudio que se presenta es el de poder aportar un conocimiento mayor y más específico sobre el impacto en el desarrollo cognitivo de la ELT en la infancia. En población adulta hay gran cantidad de estudios sobre las alteraciones neuropsicológicas y psicopatológicas con los que se asocia la ELT, sobretodo en lo relacionado con aspectos mnésicos, pero son muy escasos los trabajos en poblaciones pediátricas, sobre todo con muestras bien definidas y con extensas evaluaciones neuropsicológicas que permita una visión bien definida del impacto de esta patología sobre el neurodesarrollo de los niños que la padecen.

Nuestro primer objetivo se centraba en analizar si la ELT pediátrica constituye un factor de riesgo para desarrollar alteraciones cognitivas. Cuando comparamos los resultados de las ejecuciones neuropsicológicas de niños con ELT y población normal encontramos un rendimiento en los pacientes afectados significativamente inferior en todos los aspectos evaluados frente a niños sanos, lo que confirma nuestra **H1**. Nuestros resultados coinciden con los escasos estudios hasta la fecha que han informado de una afectación cognitiva global en población pediátrica con ELT (Guimaraes et al., 2007).

En pacientes adultos, se ha analizado el impacto que ejerce una epilepsia de inicio temprano frente a una de origen tardío. Hermann et al. (2002) realizaron una evaluación neuropsicológica y medidas volumétricas de sustancia blanca y gris en RM a pacientes con ELT y lo compararon con un grupo de sujetos sanos. El grupo de inicio un inicio temprano (edad media de inicio de las crisis 7,8 años) comparado con el grupo control y el grupo de inicio tardío (edad media de inicio de las crisis, 23,3 años), mostraba una afectación amplia y mayor en el desempeño neuropsicológico (medidas de inteligencia, fluidez verbal, habilidades espaciales, memoria verbal y no verbal, funciones ejecutivas y rapidez de procesamiento) acompañada de una reducción del volumen de tejido cerebral (sobre todo en sustancia blanca) que se extendía más allá de las regiones temporales.

No hay estudios similares en niños que comparen ejecuciones neuropsicológicas y pruebas de imagen. Guimaraes et al. (2007) evaluaron niños con ELT y los compararon con un grupo de sujetos sanos, se empleó una batería neuropsicológica comprehensiva con medidas de CI, visoconstructivas, de lenguaje, memoria y aprendizaje, así como de atención y funciones ejecutivas. Sus resultados indicaron que los niños con ELT mostraban alteraciones neuropsicológicas, a pesar de poseer un CI dentro de la normalidad, lo que sugeriría una afectación temporal indicando afectación de áreas frontales.

Como se comentó ya en la revisión teórica, los estudios en población adulta indican que la etiología que subyace a la epilepsia es una de las variables moduladoras más importantes que afectan al rendimiento en pruebas neuropsicológicas, los diferentes tipos de sustratos patológicos se comportan de forma diferente a la hora de preservar, desplazar o reorganizar las funciones neuropsicológicas (Lee, 2010).

El Objetivo 2 de nuestro estudio pretendía determinar en qué forma la etiología de base determina el perfil cognitivo de los niños, comparando tres etiologías asociadas a la ELT pediátrica (esclerosis medial, tumores de bajo grado y displasias corticales focales).

Al estudiar el efecto de las citadas patologías en el rendimiento cognitivo encontramos que nuestros datos indican que en población pediátrica, a diferencia de lo que ocurre en adultos, no se registran perfiles diferenciados, tampoco se registra un perfil de afectación más generalizado en los niños con displasias corticales focales, lo que rechaza las hipótesis **H2** y **H3**. Nuestros resultados coinciden con los informados por Vendrame et al. (2009) en el que estudiaron pacientes con epilepsia asociada a displasias corticales focales (displasia cortical focal, lisencefalia y polimicrogiria), y edad de inicio de las crisis antes de los 3 años; no encontraron relación entre las alteraciones en el desarrollo cognitivo y las diferentes patologías de base, sugiriendo que las alteraciones podrían ser el resultado de la epilepsia en sí y no de la etiología subyacente.

El único dominio en el que encontramos diferencias significativas fue en memoria, los pacientes con ELT asociada a esclerosis medial obtuvieron unos resultados significativamente peores que aquellos en los que la etiología de base eran tumores de bajo grado pero no que pacientes con displasias corticales focales, lo que sólo confirma parcialmente nuestra hipótesis **H4**. Cuando el dominio de memoria se analiza en función del material específico-modal utilizado (verbal y visual), encontramos diferencias significativas en memoria visual, los pacientes con tumores de bajo grado muestran significativamente mejores ejecuciones que aquellos con esclerosis

medial o displasias corticales focales. Estudios en niños con epilepsia asociada a tumores de bajo grado muestran que presentan escasas alteraciones neuropsicológicas sobretodo cuando las crisis son de aparición más tardía (García-Fernández et al., 2011). Otros trabajos como el de Cormack et al. (2012a), llevado a cabo con población pediátrica también documentan mejor rendimiento en las pruebas de recuerdo demorado de historias y recuerdo demorado de pares de palabras en pacientes cuya etiología de base es tumoral que cuando es la esclerosis hipocampal. Estos resultados fueron consistentes con los encontrados en otros estudios realizados en adultos (Helmstaedter et al., 1997; Helmstaedter, Hauff & Elger, 1998b), cuyos datos indicaron que la patología hipocampal se asocia con mayor alteración en tareas que requieren recuerdo demorado.

Al estudiar nuestro objetivo 3, las diferencias que el sexo puede determinar en el impacto cognitivo de la epilepsia, los análisis univariados no dieron lugar a diferencias significativas en ninguno de los dominios cognitivos, confirmando de esta forma nuestra **H5**. En adultos con ELT por el contrario si se ha informado de diferencias significativas en dos estudios recientes. Baxendale et al. (2010) estudiaron el rendimiento en una población de 382 pacientes adultos con ELT refractaria secundaria e esclerosis de hipocampo de inicio en la infancia, encontrando que las mujeres con focalidad izquierda parecían particularmente vulnerables a la disfunción cognitiva, con mayores alteraciones que los varones en el nivel intelectual, memoria y lenguaje. En estudio realizado por Eichstaedt et al. (2015) encontraron en una muestra de 78 pacientes adultos con ELT una interacción entre la lateralidad de las crisis y el sexo para la fluidez verbal, de modo que mientras que en los hombres si aparecían diferencias en función del hemisferio afectado (con mejor rendimiento cuando la afectación se localizaba en el hemisferio derecho) en mujeres no se producían estas diferencias; estos datos fueron interpretados como un indicativo de un procesamiento lingüístico más bilateral en mujeres. Nuestros datos coinciden con los encontrados por Cormack et al. (2007) en su estudio en población pediátrica con ELT, en el que no encontraron influencias del sexo en el desarrollo cognitivo de los pacientes con ELT.

Nuestro 4º objetivo era comprobar si la lateralización hemisférica de la lesión afecta de forma diferencial las funciones neuropsicológicas (**H6**) y de manera más específica de qué forma afecta al rendimiento en el dominio del lenguaje (**H7**), memoria (**H8 y 9**), y a las funciones ejecutivas y atencionales (**H10**). Para los análisis se realizó la comparación de pacientes con afectación en el hemisferio derecho e izquierdo, no se encontraron perfiles diferenciales es función de la localización hemisférica, rechazándose de este modo nuestra hipótesis **H6**.

Aunque en el dominio de lenguaje los resultados del grupo con epilepsia se sitúan solo de forma ligera por debajo de la media, no encontramos diferencias significativas en las puntuaciones en función de la afectación del hemisferio izquierdo o derecho, confirmando nuestra **H7**. Respecto a la lateralización del lenguaje en el hemisferio izquierdo, en la población general hay una probabilidad entre un 10-18% de tener una dominancia para el lenguaje atípica, es decir, derecha o bilateral (5% en diestros y 22% en zurdos) (Abou-Khalil, 2007; Pujol et al., 1999; Szaflarski et al., 2002; You et al., 2011). Si la dominancia para el lenguaje en nuestra muestra de pacientes se localizara siguiendo la probabilidad en población normal sería esperable que aquellos pacientes con afectación del hemisferio izquierdo (27 de la muestra total de 51) obtuvieran puntuaciones significativamente inferiores a las obtenidas por aquellos pacientes cuya afectación se sitúa en el hemisferio derecho, pero estos no son los resultados obtenidos, la explicación puede ser que en nuestros pacientes hay una proporción elevada de representaciones atípicas del lenguaje. Trabajos previos como los de Brázdil et al (2003), Gaillard et al (2002), Miller et al. (2003) y Springer (1999), relacionan un inicio temprano de la epilepsia con lateralización atípica del lenguaje.

Los hallazgos de pacientes sometidos a cirugía muestran que el córtex del lenguaje puede no residir en áreas clásicas para el lenguaje y presentar una distribución de las redes del lenguaje atípicas (Bell et al., 2002; Yuan et al., 2006), la progresiva lateralización del lenguaje en el hemisferio izquierdo, típica en sujetos sanos, puede no ocurrir en pacientes epilépticos pediátricos (Yuan et al., 2006). Un estudio de Kadis et

al. (2007) aportó evidencias sobre el impacto de las malformaciones corticales en el hemisferio izquierdo, que dan lugar a una relocalización intrahemisférica de los centros del lenguaje, frecuentemente en zonas anteriores y superiores al área de Broca .

Al estudiar la influencia de la localización en hemisferio izquierdo o derecho de la ELT en los procesos mnésicos, no se registraron diferencias significativas al tomar el dominio en su globalidad. Quisimos comprobar si se producían diferencias en función del material con el que el sujeto trabaja (efecto material específico) para lo cual, dividimos el dominio en dos subdominios: memoria verbal y no verbal, y comparamos el rendimiento en cada uno de ellos en función del hemisferio afectado. No se dieron diferencias significativas en ninguno de ellos, es decir, no se registraron alteraciones de memoria verbal más acusadas si la focalidad se localiza en el hemisferio izquierdo (rechazándose nuestra hipótesis **H8**), tampoco se registrarán de forma significativa más alteraciones en memoria no verbal cuando la lesión afecta zonas temporales derechas (confirmándose la hipótesis **H9**). En adultos se ha encontrado con frecuencia déficits en memoria específico-modal, de forma más consistente para material verbal (Saling, 2009), pero esta disociación no aparece de forma clara en población pediátrica (Helmstaedter & Lendt, 2001).

A diferencia de nuestros resultados, en población pediátrica con ELT hay estudios que han encontrado que los pacientes con afectación localizada en el hemisferio derecho tienen más alteraciones en memoria no verbal (Mabbott & Smith, 2003). Nuestros datos coinciden con estudios previos (Lendt et al., 1999; Nolan et al., 2004) que encontraron que los déficits de memoria verbal eran comparables en niños con ELT izquierda y derecha. El trabajo reciente de Martins et al. (2015) en niños con ELT tampoco encontró relación entre déficit mnésicos verbales y no verbales, hemisferio afectado o patología subyacente.

Estudios recientes con sujetos sanos (Helmstaedter & Elger, 2009) indican que las diferencias entre hemisferio izquierdo y derecho en aprendizaje verbal y memoria se observan en adolescentes y en adultos, pero no (o en menor medida) en niños, por lo que las alteraciones en memoria verbal y su afectación material específica en ELT izquierda emergería en el cerebro maduro cuando la especialización hemisférica se completa. Por tanto, la ausencia de un patrón específico para los déficits material-específicos en memoria en niños podría estar relacionados con los efectos de la actividad epileptogénica en los primeros años de vida. Es posible que inicialmente el sistema mnésico esté soportado por una red bilateral, y que la actividad epileptógena altere su posterior lateralización evolutiva (Gonzalez et al., 2007).

En relación al funcionamiento atencional y ejecutivo, nuestros datos indicaron que la localización del foco epiléptico, en hemisferio izquierdo o derecho, no daba lugar a un funcionamiento significativamente distinto, lo que nos llevaría a rechazar nuestra **H10**.

Los estudios comparativos sobre el impacto de la ELT con focalidad en hemisferio izquierdo o derecho han recibido escasa atención. En la actualidad no hay estudios que indiquen que la focalidad en el hemisferio derecho altere de alguna forma las funciones ejecutivas y atencionales en niños (Bigel & Smith, 2001; Gottlieb, Zelko, Kim & Nordli, 2012; Rzezak, Valente & Duchowny, 2014a).

Nuestro 5º objetivo consistía en estudiar si se producía un perfil de afectación neuropsicológica distinta en función de la localización de la lesión, en zonas laterales o mediales. Esperábamos que funciones como las lingüísticas y las mnésicas mostraran una afectación diferente. Sin embargo, nuestros datos indican que al igual que ocurre con la lateralización de la lesión, la localización lateral o medial no da lugar a perfiles neuropsicológicos diferenciados, por lo que en base a nuestros resultados debemos rechazar nuestra hipótesis **H11**.

En población adulta con ELT se han publicado datos que apoyan la idea de un perfil de afectación mnésica diferencial en función de la localización del foco epiléptico, de modo que si éste se sitúa en zonas mediales se producirían alteraciones, mientras que en zonas laterales no. En niños, estudios como el realizado por Nolan et al. (2004) coinciden con nuestros hallazgos, ya que encontraron alteraciones en memoria tanto en los pacientes con afectación lateral como medial. Otros autores sin embargo, en un estudio llevado a cabo con niños con edades comprendidas entre los 5-16 años con ELT lesional (González et al., 2007), encontraron un patrón diferencial, con alteraciones mnésicas en pacientes con localización medial pero no en aquellos con localización lateral.

Como recientemente sugieren Rzezak, Valente y Duchowny (2014b), tanto lesiones en localizaciones mediales como laterales pueden afectar competencias cognitivas implicando alteraciones más extensas y generalizadas en relación con las redes neurales que participan en las funciones cognitivas.

Las redes neurales lingüísticas por defecto difieren considerablemente de adultos a niños. Datos de conectividad cerebral en adultos y niño muestran que la red de lenguaje no sólo difiere funcionalmente sino estructuralmente, las fibras dorsales que conectan el giro frontal inferior y el giro temporal superior izquierdos maduran tardíamente, a los siete años no han madurado completamente (Zang et al., 2007), además la conectividad funcional fronto-temporal en la red neural para el lenguaje por defecto se incrementa durante el desarrollo, mientras que los adultos muestran una red claramente lateralizada en el hemisferio izquierdo, niños de 6 años muestran una elevada correlación interhemisférica con corteza contralateral (Frederici et al., 2011). En niños la red neural lingüística por defecto se caracteriza por la ausencia de conectividad funcional de largo alcance entre la corteza frontal inferior (giro y surco frontales inferiores) y las partes posteriores del surco y giro temporales superiores, y la presencia de una fuerte conectividad interhemisférica. Esta fuerte correlación

interhemisférica funcional podría estar basado en principios maduración estructural del splenium como parte del cuerpo calloso que conecta los dos hemisferios (Level et al., 2008). El splenium se ha mostrado como la parte relevante del cuerpo calloso a través del cual se proyectan las comisuras auditivas (Pollmann et al., 2002) y que es responsable de la interacción de funciones del lenguaje del hemisferio derecho e izquierdo (Frederici et al., 2007).

Dado que nuestro estudio se centra en pacientes pediátricos, uno de nuestros objetivos fundamentales era estudiar la repercusión que la edad de inicio de la epilepsia y la duración de la actividad epiléptica tienen en el funcionamiento cognitivo en los niños con ELT (objetivo 6). Los primeros años de desarrollo postnatal constituyen un periodo crítico del neurodesarrollo ya que implican la continuación en la maduración y desarrollo de estructuras cerebrales indispensables para un correcto funcionamiento neuropsicológico.

Al estudiar la *duración de la epilepsia*, entendida como el tiempo que el cerebro del niño ha mantenido actividad epiléptica, y su influencia en el rendimiento cognitivo, encontramos que en todos los dominios cognitivos se establecían relaciones negativas, de modo que cuanto más tiempo llevaban los niños sufriendo crisis epilépticas peores resultados obtenían en los diferentes dominios cognitivos. La relación entre la duración de la epilepsia y el dominio de memoria fue la menos cuantiosa, aunque también con signo negativo. Sí apareció una relación importante también negativa entre la duración de la epilepsia y el nivel intelectual del niño, evaluado a través del CI. Cuando se valora el impacto específico de la duración de la epilepsia, controlando de forma estadística el efecto producido por la edad de inicio, sólo se mantuvo como relación estadísticamente significativa la establecida entre duración e Inteligencia, a mayor duración de las crisis se va produciendo un peor funcionamiento intelectual global.

En cuanto a la *edad de aparición*, nuestros resultados indicaron que es la única variable que estableció diferencias estadísticamente significativas en todos los dominios

cognitivos, siendo siempre el grupo de inicio más temprano (48 meses o menos) el que peores resultados obtenía, y el grupo de inicio más tardío el que obtenía mejores resultados, confirmando de este modo nuestra **H12**.

Cuando realizamos los análisis multivariados tomando las variables que sí han mostrado influencia en los dominios (como hemos ido describiendo de todas las estudiadas sólo establecían diferencias en los perfiles neuropsicológicos la edad de aparición de las crisis y la duración de la epilepsia) obtuvimos resultados que indican que la variable edad de inicio de la epilepsia es relevante en el dominio del lenguaje, las habilidades no verbales, el dominio motor y las Habilidades académicas. La variable duración de la epilepsia, ejerce una importante influencia sobre la inteligencia general del sujeto (que entendemos como una medida de funcionamiento cognitivo general) y sobre el dominio de Atención y funciones ejecutivas.

El perfil cognitivo de nuestros pacientes indica una afectación global de las funciones neuropsicológicas estudiadas, con un rendimiento por debajo del de la población normal en todos los dominios. Por su parte, análisis posteriores y los análisis multivariados llevados a cabo indican que las variables que permiten predecir esta alteración generalizada son la edad de inicio de la epilepsia (un inicio más temprano predice mayor afectación) y la permanencia de actividad epiléptica (duración de la epilepsia).

Estudios neuropsicológicos previos en pacientes cuya epilepsia se ha iniciado en la edad adulta muestran una relación relativamente estable entre la localización del foco epiléptico y alteraciones cognitivas específicas. Sin embargo la situación en niños es más compleja, ya que aunque en niños mayores pueden verse patrones de déficit relacionados con la localización de las funciones similares a los de los adultos, en los pequeños (epilepsia de inicio temprano) la expresión del daño a menudo viene

modificada por los procesos de plasticidad neuronal (Lassonde & Sauerwein, 2007), los efectos son más generalizados de lo que sería esperable en una epilepsia focal, de modo que las alteraciones en el funcionamiento cerebral no se limitarían a la región epileptógena, sino que afectan extensamente a áreas a lo largo de todo el cerebro (Rzezak et al., 2014b; Vendrame et al., 2009), coincidiendo con nuestros resultados.

En concordancia con las alteraciones funcionales en regiones anatómicas extensas, los pacientes con ELT también muestran un patrón de alteraciones cognitivas extensas, que afectan no solo a la memoria sino también a funciones cognitivas generales (como el nivel intelectual) y específicas como las habilidades motoras, el lenguaje o las funciones ejecutivas como generales (Hermann, Seidenberg, Schoenfeld & Davies, 1997; Hermann et al., 2002; Marques et al., 2007; Oyegbile et al., 2004; Riley et al., 2010).

Para dar explicación a este perfil de afectación generalizada, se ha propuesto un **modelo de desconexión** (Catani & Ffytche, 2005) que propone que los efectos de las crisis epilépticas podrían alterar conexiones corticales y subcorticales. La localización estratégica del lóbulo temporal, como lugar de paso e interconexión lobar, provoca una desconexión que altera conectividades relevantes para el procesamiento de funciones cognitivas de alto nivel, dando lugar a déficits en múltiples dominios .

En sujetos sanos el desarrollo de sustancia blanca sigue una progresión lineal asociada a la edad, junto con un descenso de volumen de sustancia gris. Así el volumen de sustancia gris aumentará un 13% desde la niñez (19-33 meses) a la niñez tardía (6-9 años), y posteriormente disminuye linealmente a un ritmo de un 5% de volumen cada década. Por su parte, el volumen de sustancia blanca aumenta un 74% entre los 19-33 meses a la adolescencia (12-15 años), con un aumento posterior lento hasta alcanzar una meseta en la 4ª década de la vida y decreciendo posteriormente. Estos datos indican la importancia del desarrollo postnatal y cómo se produce en los primeros años de vida un período crítico donde se establece la interconectividad que crea la base sobre la que se sustenta el desarrollo de habilidades cognitivas superiores (Cormack et al., 2007). En

este contexto la edad de aparición de las crisis es un factor determinante, los efectos de las crisis epilépticas interactúan con los cambios del desarrollo normales; una edad de inicio temprana se asocia con una propagación extensa de las descargas que impactan de forma negativa en el proceso del neurodesarrollo incluyendo la sinaptogénesis y la apoptosis (Rzezak et al., 2014b).

La epilepsia es un trastorno en el que el balance entre la excitabilidad cerebral y la inhibición están inclinados hacia una excitabilidad incontrolada, las consecuencias y la patofisiología de las crisis en el cerebro maduro e inmaduro son muy diferentes. El cerebro inmaduro tiene cierta tendencia a la excitabilidad, ya que el umbral para la generación de crisis es más bajo, sin embargo las neuronas en desarrollo son menos vulnerables en términos de muerte celular que las del cerebro maduro. A pesar de esta resistencia, las crisis producen un daño significativo y con frecuencia irreversible en el cerebro en desarrollo. Actualmente parece claro que las crisis prolongadas o recurrentes, a través de mecanismos dependientes de actividad, pueden alterar de manera irreversible el modo en que el cerebro inmaduro se desarrolla y forma sinapsis. Estas alteraciones en la conectividad neuronal pueden dar lugar a redes aberrantes con consecuencias a largo plazo sobre procesos de aprendizaje y memoria, además de aumentar la susceptibilidad a las crisis (Holmes & Ben-Ari, 2001; Stafstrom, Lynch & Sutula, 2000).

Las crisis epilépticas podrían perturbar un amplio rango de fenómenos del desarrollo que son dependientes de actividad, incluyendo la división celular, migración, la expresión secuencial de receptores, la formación y estabilización (arborización y destrucción de procesos redundantes) de sinapsis, y que son esenciales para la correcta formación y conexión de los circuitos neuronales (Holmes & Ben-Ari, 1998). La activación recurrente de los receptores NMDA (receptores glutamérgicos) aceleran la migración neuronal y puede dar lugar a la formación de conexiones aberrantes. Además, la hiperactividad aberrante que da lugar a las crisis epilépticas altera el patrón de

expresión de proteínas y segundos mensajeros que son necesarios para el neurodesarrollo (Holmes & Ben-Ari, 2001).

A pesar de que en los niños la plasticidad cerebral es mayor que en los adultos, esto no implica necesariamente una plasticidad adaptativa. Al existir menos redes funcionalmente especializadas en niños y sujetos jóvenes las restricciones entre redes son más débiles de forma que se pueden dar con mayor facilidad interacciones anormales entre redes (Ben-Ari & Holmes, 2006). Un proceso epileptogénico durante la fase de máxima plasticidad cerebral puede dar lugar al desarrollo y expansión de una red epileptogénica, alterando el funcionamiento de las funciones que sustenta esa red (Hermann et al., 2002).

A nivel funcional, estudios con resonancia magnética funcional han mostrado organizaciones funcionales alteradas dependientes de la edad de inicio (Bell et al., 2002; Cousin, Baciú, Pichat, Kahane & Le Bas, 2008; Helmstaedter & Elger, 1999; Helmstaedter et al., 1997). Los cambios en los circuitos neurales que se producen en el cerebro tras un estatus epiléptico o con crisis recurrentes afectan de forma directa la habilidad de las estructuras afectadas para procesar la información con normalidad. Los citados cambios pueden alterar la tasa de codificación, donde la información es expresada a través de la frecuencia de disparo de las neuronas, así como la codificación temporal, en la que el flujo de información se obtiene a través de la interacción temporal del disparo de múltiples neuronas. Errores tanto en la tasa de disparo como en la codificación temporal son importantes en las epilepsias crónicas y se producen tanto en redes locales como extensas. Estos errores en la codificación pueden ser todavía más nocivos cuando el cerebro está en desarrollo, donde las oscilaciones dan lugar a la formación de circuitos normales y su estabilización (Holmes, 2015). Como la organización temporal precisa de la actividad neuronal de disparo se considera fundamental para un adecuado procesamiento de la información, incluso pequeños errores en los tiempos y en la actividad neuronal oscilatoria pueden amplificarse a través de redes complejas y dar lugar a la disfunción cognitiva (Buzsáki, 2007).

A nivel estructural, los estudios realizados con neuroimagen han mostrado que las anomalías anatómicas en la ELT son extensas (Hermann, Lin, Jones & Seidenberg, 2009), con alteraciones tanto en sustancia blanca como sustancia gris. A nivel de sustancia gris, los estudios de imagen por Resonancia Magnética (IRM) identificaron atrofia del hipocampo (Bernasconi et al., 2003; Cendes et al., 1993; Lencz et al., 1992; Salmenperä, Kälviäinen, Partanen & Pitkänen, 2001) además de otras estructuras relacionadas como el córtex entorrinal (Bernasconi et al., 2003; Bonilha et al., 2007; Salmenperä et al., 2001), el fórnix (Kuzniecky et al., 1999), el giro parahipocámpal (Bernasconi et al., 2003), la amígdala (Bernasconi et al., 2003; Salmenperä et al., 2001), los ganglios basales (DeCarli et al., 1998; Dreifuss et al., 2001) y el tálamo (DeCarli et al., 1998; Natsume, Bernasconi, Andermann & Bernasconi, 2003; Szabó et al., 2006). También se implicaron otras áreas más distantes del lóbulo temporal medial (Jutila et al., 2001; Lencz et al., 1992; Marsh et al., 1997; Moran, Lemieux, Kitchen, Fish & Shorvon, 2001) y regiones extratemporales como el córtex lateral frontal y el cerebelo (Hermann et al., 2002; Marsh et al., 1997; Sandok, O'Brien, Jack & So, 2000). Las estructuras subcorticales como el tálamo, los ganglios basales y el cerebelo son nodos críticos en los circuitos cortico-subcorticales que están implicados en la transferencia, convergencia y procesamiento de la información cognitiva. Por ello, las variaciones volumétricas del tálamo han sido correlacionadas con CI, memoria y funciones ejecutivas. Los ganglios basales se han relacionado con los síntomas negativos de los pacientes con ELT y las anomalías cerebelosas se han asociados con las alteraciones en memoria procedimental así como funciones ejecutivas.

Los tractos de sustancia blanca conectan estructuras corticales intra e interhemisféricas, así como estructuras corticales con otras subcorticales. Además de las alteraciones en sustancia gris, en los sujetos con ELT de inicio temprano los estudios volumétricos han demostrado anomalías en el volumen de sustancia blanca tanto en el lóbulo contralateral como ipsilateral al foco epiléptico, con afectación de regiones temporales y extratemporales (Seidenberg et al., 2005). Un estudio llevado a cabo por Riley et al. (2010) analizó las alteraciones en sustancia blanca en pacientes adultos con

ELT, en comparación con el grupo control demostraron 4 regiones de sustancia blanca anormales, predominantemente de forma ipsilateral a la lesión, pero también contralateral. Agruparon las reducciones en sustancia blanca en 4 clusters: lóbulo temporal anterior, lóbulo temporal medial posterior, cerebelo y lóbulo frontoparietal. Las regiones de materia blanca se relacionaron con una red extensa de tractos de sustancia blanca, no sólo en el circuito límbico (fórnix), sino también conexiones frontotemporales (fascículo uncinado y arcuato), conexiones temporooccipitales (fascículo longitudinal inferior), tractos de proyección motora y el cerebelo. Sus resultados, en coincidencia con otros autores (Hermann, Hansen, Seidenberg, Magnotta & O'Leary, 2003), muestran una relación significativa entre un inicio temprano de las crisis y una reducción de la región posterior del cuerpo calloso, a la altura del istmo y el esplenio, sugiriendo que esta zona es especialmente vulnerable a las crisis de inicio temprano. Además se puso de manifiesto la correlación entre las alteraciones en sustancia blanca y las neuropsicológicas: las alteraciones en el fórnix y el fascículo longitudinal inferior se relacionaron con el desempeño en memoria inmediata; las del fascículo inferior longitudinal inferior con el desempeño en memoria visual, la integridad del fascículo uncinado y el tramo anterior del fascículo longitudinal inferior se relacionó con la memoria demorada. La integridad de la sustancia blanca del cerebelo se relacionó con el desempeño en funciones ejecutivas, además de habilidades motoras y fluidez verbal.

Respaldando nuestros hallazgos, podemos concluir que la investigación hasta la fecha muestra evidencia suficiente para afirmar que las alteraciones que se detectan en la ELT de inicio temprano son el resultado de la afectación de la conectividad de redes cerebrales en periodos del desarrollo críticos para su adecuado establecimiento y funcionalidad, más que de la alteración específica de una determinada estructura cerebral como es el lóbulo temporal, lo que explica las extensas alteraciones cognitivas que se producen en pacientes con ELT de inicio temprano (Bell, Lin, Seidenberg & Hermann, 2011).

5. CONCLUSIONES

- 1- El perfil cognitivo de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal presenta puntuaciones significativamente más bajas en los diferentes dominios cognitivos que el grupo control (Inteligencia general, Habilidades motoras, Habilidades lingüísticas, memoria, habilidades no verbales, atención y funciones ejecutivas, habilidades académicas).
- 2- No se registran diferencias significativas en los perfiles neuropsicológicos de los niños con epilepsia del lóbulo temporal en función las distintas etiología de base (esclerosis medial, tumores de bajo grado o displasias corticales focales) que sustentan la epilepsia del lóbulo temporal.
- 3- La ELT secundaria a displasia cortical focal no presenta peores resultados cognitivos que las otras etiologías estudiadas (tumor de bajo grado o esclerosis medial).
- 4- El grupo de pacientes con ELT secundaria a esclerosis medial presentó mayores alteraciones en el Dominio Memoria que los pacientes con ELT secundaria a tumores de bajo grado o displasia cortical focal.
- 5- Cuando estudiamos el rendimiento cognitivo en nuestros pacientes, la variable sexo no estableció perfiles diferenciados en los niños con ELT .
- 6- La localización de la lesión en el hemisferio izquierdo o derecho, no fue una variable determinante en la afectación cognitiva, encontrando perfiles de alteración similares en ambas localizaciones.
- 7- No encontramos una afectación específica del rendimiento en el lenguaje cuando la lesión epileptógena estaba localizada en e lóbulo temporal izquierdo. El rendimiento en este dominio resultó estar afectado por igual independientemente de la lateralidad de la lesión.

- 8- No encontramos resultados que apoyen el efecto de la especificidad del material mnésico en niños con ELT. La lateralidad de la lesión no estableció diferencias significativas ni en memoria para material verbal ni en los relativo a material no verbal.
- 9- Los pacientes con ELT presentaban afectación de las funciones atencionales y ejecutivas, pero no se encontraron diferencias entre los grupos con focalidad en el hemisferio derecho o izquierdo.
- 10- En población pediátrica se produce una afectación cognitiva similar (en todos los dominios cognitivos, incluidas las funciones lingüísticas y mnésicas) independientemente de que la focalidad de la epilepsia esté situada en localizaciones laterales o mediales.
- 11- La conclusión fundamental de este estudio es la relevancia en el impacto en el funcionamiento cognitivo de los niños con ELT de la edad de aparición de las crisis, así como de la duración de la epilepsia. La aparición temprana de las crisis en los primeros años del desarrollo y su mantenimiento en el tiempo producen efectos negativos generalizados en el neurodesarrollo de los niños que se encuentran en pleno proceso de maduración cerebral.

6. REFLEXIONES Y PROPUESTAS DE FUTURO

La muestra utilizada para esta investigación está compuesta por aquellos pacientes atendidos en una unidad de referencia nacional durante más de 10 años, pero el tamaño muestral es pequeño, y ha supuesto una limitación a la hora de poder estudiar las variables neuropsicológicas de forma más detallada. Variables como el tratamiento farmacológico no han sido incluidas en nuestro estudio, en futuras investigaciones una muestra con mayor número de pacientes podría permitir el estudio del impacto de distintos FAES en el perfil cognitivo de la ELT. A pesar de ello consideramos una gran oportunidad haber podido contar con una muestra estudiada de forma tan pormenorizada, por profesionales expertos, desde un punto de vista neuropsicológico, electrofisiológico y de neuroimagen.

Sería interesante para investigaciones futuras poder contrastar si el impacto de la edad de inicio y duración en epilepsia en la ELT es similar en la epilepsia de otros lóbulos para establecer perfiles cognitivos diferenciales. Igualmente sería relevante estudiar la evolución a largo plazo de ELT que han sido tratadas neuroquirúrgicamente en diferentes momentos del desarrollo de los niños.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abou-Khalil, B. (2007). Methods for determination of language dominance: The wada test and proposed noninvasive alternatives. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 7(6), 483-90. doi:10.1007/s11910-007-0075-6
- Abou-Khalil, B., Ge, Q., Desai, R., Ryther, R., Bazyk, A., Bailey, R., ... George, A. L. (2001). Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology*, 57(12), 2265-2272. doi:10.1212/WNL.57.12.2265
- Adachi, Y., & Yagishita, A. (2008). Gangliogliomas: Characteristic imaging findings and role in the temporal lobe epilepsy. *Neuroradiology*, 50(10), 829-834. doi:10.1007/s00234-008-0410-x
- Aldenkamp, A., Reijns, R., Mil, V., & Hall, M. (2005). Attention disorders in children with epilepsy. *Epilepsia*, 45(6), 48-66.
- Anderson, A. K., Yamaguchi, Y., Grabski, W., & Lacka, D. (2006). Emotional memories are not all created equal: Evidence for selective memory enhancement. *Learning & Memory*, 13(6), 711-718. doi:10.1101/lm.388906
- Anderson, V. (2001). *Developmental neuropsychology : a clinical approach. Brain damage, behaviour, and cognition*. Hove, East Sussex: Psychology Press
- Annaz, D., Karmiloff-Smith, A., & Thomas, M. (2008). The importance of tracing developmental trajectories for clinical child neuropsychology. En J. Redd & J. Warner-Rogers (Eds.), *Child neuropsychology. Concepts, theory and practice* (pp. 7-18). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Annegers, J. (1996). Epidemiology of epilepsy. En E. Wyllie, A. Gupta & D. Lachhwani (Eds.), *The treatment of epilepsy: Principles and practice* (2nd ed., pp. 165-172). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Annegers, J. F., Hauser, W. A., Beghi, E., Nicolosi, A., & Kurland, L. T. (1988). The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology*, 38(9), 1407-1410. doi:10.1212/WNL.38.9.1407
- APA. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. New York American Psychiatric Press Inc (Vol. 4th). doi:10.1176/appi.books.9780890423349.5847
- Atienza, M., & Cantero, J. L. (2008). Modulatory effects of emotion and sleep on recollection and familiarity. *Journal of Sleep Research*, 17(3), 285-294. doi:10.1111/j.1365-2869.2008.00661.x
- Awad, I., & Jabbour, P. (2006). Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurgical focus*, 21(1), e7. Review. doi:10.3171/foc.2006.21.1.8

- Axer, H., Klingner, C. M., & Prescher, A. (2013). Fiber anatomy of dorsal and ventral language streams. *Brain and Language*, *127*(2), 192-204.
doi:10.1016/j.bandl.2012.04.015
- Baciu, M. V., Watson, J. M., McDermott, K. B., Wetzel, R. D., Attarian, H., Moran, C. J., & Ojemann, J. G. (2003). Functional MRI reveals an interhemispheric dissociation of frontal and temporal language regions in a patient with focal epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *4*(6), 776-780. doi:10.1016/j.yebeh.2003.08.002
- Baddeley, A. (2009). What is memory? En A. Baddeley, M. Eysenck, & M. Anderson (Eds.), *Memory* (pp. 1-18). New York: Psychology Press.
- Barkovich, A. J., Guerrini, R., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D., & Dobyns, W. B. (2012). A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: Update 2012. *Brain*. doi:10.1093/brain/aws019
- Barkovich, A. J., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D., Guerrini, R., & Dobyns, W. B. (2001). Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology*, *57*(12), 2168-2178. doi:10.1212/WNL.57.12.2168
- Barkovich, A. J., & Raybaud, C. A. (2004). Neuroimaging in disorders of cortical development. *Neuroimaging Clinics of North America*.
doi:10.1016/j.nic.2004.03.003
- Barkovich, A.J Kuzniecky, Jackson, G.D Guerrini, Dobyns, W. (2005). A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*, *65*(12), 1873-1887.
- Baron, I. S. (2004). *Neuropsychological evaluation of the child*. New York: Oxford university Press.
- Baxendale, S. (1998). Amnesia in temporal lobectomy patients: Historical perspective and review. *Seizure*, *7* (1), 15-24. doi:10.1016/S1059-1311(98)90003-6
- Baxendale, S. A., Van Paesschen, W., Thompson, P. J., Duncan, J. S., Harkness, W. F., & Shorvon, S. D. (1998). Hippocampal cell loss and gliosis: relationship to preoperative and postoperative memory function. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, *11*(1), 12-21.
- Baxendale, S., Heaney, D., Thompson, P. J., & Duncan, J. S. (2010). Cognitive consequences of childhood-onset temporal lobe epilepsy across the adult lifespan. *Neurology*, *75*(8), 705-711. doi:10.1212/WNL.0b013e3181eee3f0
- Baxendale, S., & Thompson, P. (2010). Beyond localization: the role of traditional neuropsychological tests in an age of imaging. *Epilepsia*, *51*(11), 2225-2230.

doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02710.x

- Baxendale, S., Thompson, P., Harkness, W., & Duncan, J. (2007). The role of the intracarotid amobarbital procedure in predicting verbal memory decline after temporal lobe resection. *Epilepsia*, *48*(3), 546-552. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00940.x
- Bell, B. D., & Davies, K. G. (1998). Anterior temporal lobectomy, hippocampal sclerosis, and memory: Recent neuropsychological findings. *Neuropsychology Review*. doi:10.1023/A:1025679122911
- Bell, B. D., & Giovagnoli, A. R. (2007). Recent innovative studies of memory in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology Review*. doi:10.1007/s11065-007-9049-3
- Bell, B., Hermann, B., Seidenberg, M., Davies, K., Cariski, D., Rosenbek, J., ... Bishop, M. (2002). Ipsilateral Reorganization of Language in Early-Onset Left Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *3*(2), 158-164. doi:10.1006/ebbeh.2002.0322
- Bell, B., Lin, J. J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2011). The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nature reviews. Neurology*, *7*(3), 154-164. doi:10.1038/nrneurol.2011.3
- Ben-Ari, Y., & Dudek, E. (2010). Primary and secondary mechanism of epileptogenesis in the temporal lobe: there is a before and an after. *American Epilepsy Society*, *(10)*, 118-125.
- Ben-Ari, Y., & Holmes, G. L. (2006). Effects of seizures on developmental processes in the immature brain. *Lancet Neurology*. doi:10.1016/S1474-4422(06)70626-3
- Ben-Ari, Y., & Holmes, G. L. (2008). Relevance of basic research to clinical data: Good answers, wrong questions! *Neuro-Chirurgie*, *54*(3), 123-127. doi:10.1111/j.1535-7511.2007.00222.x
- Benbadis, S. R., Panayiotopoulos, C. P., Beran, R. G., Berg, A. T., Engel, J., & Galanopoul, A. S. (2010). *Atlas of Epilepsies*. *European Journal of Neurology*. doi:10.1007/978-1-84882-128-6
- Benifla, M., Otsubo, H., Ochi, A., Weiss, S. K., Donner, E. J., Shroff, M., ... Rutka, J. T. (2006). Temporal lobe surgery for intractable epilepsy in children: An analysis of outcomes in 126 children. *Neurosurgery*, *59*(6), 1203-1213. doi:10.1227/01.NEU.0000245615.32226.83
- Benton, A. . (1994). *Judgment of line orientation. Contributions to neuropsychologic assesment*. New York: Oxford University Press.
- Benton, A. L. (1974). *Revised visual retention test: Clinical and Experimental applications* (4th ed.). New York: The Psychological corporation.
- Benton, A. L., & Van Allen, M. . (1973). *Test of facial recognition*. Ames, IA:

- Neurosensory Center (University of Iowa).
- Berg, A., Berkovic, S., Brodie, M., Buchhalter, J., Cross, H., Van Emde Boas, W., ... Scheffer, I. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, *51*, 676-685.
- Berg, A. T., Langfitt, J. T., Testa, F. M., Levy, S. R., DiMario, F., Westerveld, M., & Kulas, J. (2008). Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia*, *49*(4), 608-14. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01461.x
- Bernasconi, N., Bernasconi, a., Caramanos, Z., Antel, S. B., Andermann, F., & Arnold, D. L. (2003). Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: A volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain*, *126*, 462-469. doi:10.1093/brain/awg034
- Bigel, M. G., & Smith, M. Lou. (2001). Single and Dual Pathologies of the Temporal Lobe: Effects on Cognitive Function in Children with Epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, *2*(1), 37-45. doi:10.1006/ebch.2000.0146
- Binder, D. K., & Schramm, J. (2006). Transsylvian functional hemispherectomy. *Child's Nervous System*. doi:10.1007/s00381-006-0131-6
- Binder, J. R., Frost, J. A., Hammeke, T. A., Bellgowan, P. S., Springer, J. A., Kaufman, J. N., & Possing, E. T. (2000). Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *10*(5), 512-528. doi:10.1093/cercor/10.5.512
- Bingaman, W. . (2004). Surgery for focal cortical dysplasia. *neurology*, *62*, 30-34.
- Binney, R. J., Parker, G. J. M., & Lambon Ralph, M. A. (2012). Convergent Connectivity and Graded Specialization in the Rostral Human Temporal Lobe as Revealed by Diffusion-Weighted Imaging Probabilistic Tractography. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *24*(10), 1998-2014. doi:10.1162/jocn_a_00263
- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: insights from spatial processing. *Nature reviews. Neuroscience*, *9*(3), 182-194. doi:10.1038/nrn2335
- Black, L. C., Schefft, B. K., Howe, S. ., Zaflarsk, J. ., Yeh, H. S., & Privitera, M. . (2010). The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. *Epilepsy behavior*, *17*, 412-9.
- Blaser, S. I., & Jay, V. (2002). Disorders of cortical formation: Radiologic-pathologic correlation. *Neurosurgery Clinics of North America*, *13*(1), 41-62.

doi:10.1016/S1042-3680(02)80006-7

- Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Bartolomei, F., Bernasconi, A., ... Spreafico, R. (2013). International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, *54*(7), 1315-1329. doi:10.1111/epi.12220
- Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Vinters, H. V., Palmini, A., ... Spreafico, R. (2011). The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*, *52*(1), 158-174. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x
- Blümcke, I., Thom, M., & Wiestler, O. D. (2002). Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain pathology (Zurich, Switzerland)*, *12*(2), 199-211. doi:10.1111/j.1750-3639.2002.tb00436.x
- Blus-10. (2008). Abstracts from the 2008 Annual Meeting of the American Epilepsy Society. *Epilepsia*, *49*, 1-498. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01871.x
- Bocti, C., Robitaille, Y., Diadori, P., Lortie, A., Mercier, C., Bouthillier, A., & Carmant, L. (2003). The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology*, *60*(2), 191-195. doi:10.1212/01.WNL.0000044055.73747.9F
- Bonilha, L., Rorden, C., Halford, J. J., Eckert, M., Appenzeller, S., Cendes, F., & Li, L. M. (2007). Asymmetrical extra-hippocampal grey matter loss related to hippocampal atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *78*(3), 286-294. doi:10.1136/jnnp.2006.103994
- Boonyapisit, K., Najm, I., Klem, G., Ying, Z., Burrier, C., LaPresto, E., ... Lüders, H. (2003). Epileptogenicity of focal malformations due to abnormal cortical development: Direct electrocorticographic-histopathologic correlations. *Epilepsia*, *44*(1), 69-76. doi:10.1046/j.1528-1157.2003.08102.x
- Borsboom, D., Mellenbergh, G. J., & van Heerden, J. (2004). The concept of validity. *Psychological review*, *111*(4), 1061-1071. doi:10.1037/0033-295X.111.4.1061
- Brauer, J., Anwander, A., & Friederici, A. D. (2011). Neuroanatomical prerequisites for language functions in the maturing brain. *Cerebral Cortex*, *21*(2), 459-466. doi:10.1093/cercor/bhq108
- Brázdil, M., Chlebus, P., Mikl, M., Pazourková, M., Krupa, P., & Rektor, I. (2005). Reorganization of language-related neuronal networks in patients with left temporal lobe epilepsy - an fMRI study. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*, *12*(4), 268-

275. doi:10.1111/j.1468-1331.2004.01127.x
- Brázdil, M., Zákopčan, J., Kuba, R., Fanfrdlová, Z., & Rektor, I. (2003). Atypical hemispheric language dominance in left temporal lobe epilepsy as a result of the reorganization of language functions. *Epilepsy and Behavior*, 4(4), 414-419. doi:10.1016/S1525-5050(03)00119-7
- Bryden, P. J., & Roy, E. A. (2005). A new method of administering the Grooved Pegboard Test: Performance as a function of handedness and sex. *Brain and Cognition*, 58(3), 258-268. doi:10.1016/j.bandc.2004.12.004
- Buckner, R. L., Kelley, W. M., & Petersen, S. E. (1999). Frontal cortex contributes to human memory formation. *Nature neuroscience*, 2(4), 311-314. doi:10.1038/7221
- Burgess, N. (2008). Spatial cognition and the brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124, 77-97. doi:10.1196/annals.1440.002
- Burgess, N., Maguire, E. A., & O'Keefe, J. (2002). The human hippocampus and spatial and episodic memory. *Neuron*, 35 (4), 625-641. doi:10.1016/S0896-6273(02)00830-9
- Burneo, J. G., Tellez-Zenteno, J., Steven, D. A., Niaz, N., Hader, W., Pillay, N., & Wiebe, S. (2008). Adult-onset epilepsy associated with dysembryoplastic neuroepithelial tumors. *Seizure*, 17(6), 498-504. doi:10.1016/j.seizure.2008.01.006
- Bussey, T. J., Saksida, L. M., & Murray, E. A. (2002). Perirhinal cortex resolves feature ambiguity in complex visual discriminations. *European Journal of Neuroscience*, 15(2), 365-374. doi:10.1046/j.0953-816x.2001.01851.x
- Buzsaki, G. (2007). The structure of consciousness. *Nature*, 446, 267.
- Cabirol, J., Acebes, J., & Isamat, F. (1999). Dysembrioplasti neuroepithelial tumor. *Crit Rev Neurosurg*, 9, 116-125.
- Campo, P., Garrido, M. I., Moran, R. J., Maestu, F., Garcı, I., Gil-nagel, A., ... Friston, K. J. (2012). Remote Effects of Hippocampal Sclerosis on Effective Connectivity during Working Memory Encoding : A Case of Connectional Diaschisis?, (June), 1225-1236. doi:10.1093/cercor/bhr201
- Capovilla, G., Berg, A., Cross, J., Moshe, S., Vigevano, F., Wolf, P., & Avanzini, G. (2009). Conceptual dichotomies in classifying epilepsies: partial versus generalized and idiopathic versus symptomatic (April 18 20th, 2008. Monreale, Italy). *Epilepsia*, 50, 1645-1649.
- Catani, M., Dell'Acqua, F., Bizzi, A., Forkel, S. J., Williams, S. C., Simmons, A., ... Thiebaut de Schotten, M. (2012). Beyond cortical localization in clinico-

- anatomical correlation. *Cortex*, 48(10), 1262-1287.
doi:10.1016/j.cortex.2012.07.001
- Catani, M., & Ffytche, D. H. (2005). The rises and falls of disconnection syndromes. *Brain*, 128(10), 2224-2239. doi:10.1093/brain/awh622
- Catani, M., Howard, R. J., Pajevic, S., & Jones, D. K. (2002). Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *NeuroImage*, 17(1), 77-94.. doi:10.1006/nimg.2002.1136
- Catani, M., Jones, D. K., & Ffytche, D. H. (2005). Perisylvian language networks of the human brain. *Annals of Neurology*, 57(1), 8-16. doi:10.1002/ana.20319
- Cendes, F., Andermann, F., Gloor, P., Evans, a, Jones-Gotman, M., Watson, C., ... Lopes-Cendes, I. (1993). MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 43(4), 719-25. doi:10.1212/WNL.43.4.719
- Chang, E. F., Raygor, K. P., & Berger, M. S. (2015). Contemporary model of language organization: an overview for neurosurgeons, 122(February), 250-261. doi:10.3171/2014.10.JNS132647.Disclosure
- Chieffo, D., Lettori, D., Contaldo, I., Perrino, F., Graziano, A., Palermo, C., ... Guzzetta, F. (2011). Surgery of children with frontal lobe lesional epilepsy: neuropsychological study. *Brain & development*, 33(4), 310-5. doi:10.1016/j.braindev.2010.06.006
- Christensen, J., Pedersen, M. G., Pedersen, C. B., Sidenius, P., Olsen, J., & Vestergaard, M. (2009). Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet*, 373(9669), 1105-1110. doi:10.1016/S0140-6736(09)60214-2
- Cohen, I., Navarro, V., Clemenceau, S., Baulac, M., & Miles, R. (2002). On the origin of interictal activity in human temporal lobe epilepsy in vitro. *Science (New York, N.Y.)*, 298(5597), 1418-1421. doi:10.1126/science.1076510
- Commission on classification and terminology International league against epilepsy, I. (1981). Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 22, 489-501.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, 30(4), 389-399. doi:10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x
- Corcoran, R., & Upton, D. (1993). A Role for the Hippocampus in Card Sorting? *Cortex*, 29(2), 293-304. doi:10.1016/S0010-9452(13)80182-7
- Cormack, F., Cross, J. H., Isaacs, E., Harkness, W., Wright, I., Vargha-Khadem, F., & Baldeweg, T. (2007). The development of intellectual abilities in pediatric

- temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 48(1), 201-4. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00904.x
- Cormack, F., Vargha-Khadem, F., Wood, S. J., Cross, J. H., & Baldeweg, T. (2012). Memory in paediatric temporal lobe epilepsy: Effects of lesion type and side. *Epilepsy Research*, 98(2-3), 255-259. doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.09.004
- Corsi, P. M. (1973). Human memory and the medial temporal region of the brain. *Dissertation Abstracts International*, 34, 891.
- Cotter, D. R., Honavar, M., & Everall, I. (1999). Focal cortical dysplasia: a neuropathological and developmental perspective. *Epilepsy research*, 36(2-3), 155-164.
- Cousin, E., Baciú, M., Pichat, C., Kahane, P., & Le Bas, J.-F. (2008). Functional MRI evidence for language plasticity in adult epileptic patients: Preliminary results. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 4(1), 235-46.
- Croft, L. J., Baldeweg, T., Sepeta, L., Zimmaro, L., Berl, M. M., & Gaillard, W. D. (2014). Vulnerability of the ventral language network in children with focal epilepsy. *Brain*, 137(8), 2245-2257. doi:10.1093/brain/awu154
- Curran, E. J. (1909). A new association fiber tract in the cerebrum with remarks on the fiber tract dissection method of studying the brain. *Journal of comparative neurology and psychology*, 19(6), 645-656.
- D Baddeley, A. (2002). *The handbook of memory disorders. The handbook of memory disorders*. West Sussex, England: Wiley & Sons, Ltd. doi:10.1016/S0165-0114(83)80081-5
- Damas-Duport, C., Pietsch, T., Hawkins, C., & Shankar, S. (2007). Dysembryoplastic neuroepithelial tumour. En D. Louis, H. Ohgaki, O. Wiestler, & W. Cavenee (Eds.), *WHO classification of tumours of the central nervous system* (pp. 99-102). Lyon: IARC.
- Damas-Duport, C., Varlet, P., Bacha, S., Beuvon, F., Cervera-Pierot, P., & Chodkiewicz, J. P. (1988). Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patient with intractable partial seizures. Report of 39 cases. *Neurosurgery*, 23, 545-56.
- Damas-Duport, C., Varlet, P., Bacha, S., Beuvon, F., Cervera-Pierot, P., & Chodkiewicz, J. P. (1999). Dysembryoplastic neuroepithelial tumors: Nonspecific histological forms - A study of 40 cases. *Journal of Neuro-Oncology*, 41(3), 267-280. doi:10.1023/A:1006193018140

- Davachi, L. (2006). Item, context and relational episodic encoding in humans. *Current Opinion in Neurobiology*. doi:10.1016/j.conb.2006.10.012
- Davis, L. E. (1921). An Anatomic Study of the Inferior Longitudinal Fasciculus. *Archives of Neurology & Psychiatry (1919-1959)*, 5(4), 370-381.
- Davis, M. (1992). The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annual review of neuroscience*, 15, 353-375. doi:10.1146/annurev.neuro.15.1.353
- de Lanerolle, N. C., & Lee, T. S. (2005). New facets of the neuropathology and molecular profile of human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 7(2), 192-203. doi:10.1016/j.yebeh.2005.06.003
- De Witt Hamer, P. C., Moritz-Gasser, S., Gatignol, P., & Duffau, H. (2011). Is the human left middle longitudinal fascicle essential for language? A brain electrostimulation study. *Human Brain Mapping*, 32(6), 962-973. doi:10.1002/hbm.21082
- DeCarli, C., Hatta, J., Fazilat, S., Fazilat, S., Gaillard, W. D., & Theodore, W. H. (1998). Extratemporal atrophy in patients with complex partial seizures of left temporal origin. *Annals of Neurology*, 43, 41-45. doi:10.1002/ana.410430110
- Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S., & Hertz-Pannier, L. (2002). Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science (New York, N.Y.)*, 298(5600), 2013-2015. doi:10.1126/science.1077066
- Diamond, A. (2002). Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: cognitive functions, anatomy and biochemistry. En D. Stuss & R. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe function*. New York: Oxford University Press.
- DiSimoni, F. (1978). *The token test for children*. Boston: Teaching resources corporation.
- Doeller, C. F., King, J. A., & Burgess, N. (2008). Parallel striatal and hippocampal systems for landmarks and boundaries in spatial memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(15), 5915-5920. doi:10.1073/pnas.0801489105
- Dolcos, F., LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2004). Interaction between the amygdala and the medial temporal lobe memory system predicts better memory for emotional events. *Neuron*, 42(5), 855-863. doi:10.1016/S0896-6273(04)00289-2
- Dreifuss, S., Vingerhoets, F. J., Lazeyras, F., Andino, S. G., Spinelli, L., Delavelle, J., & Seeck, M. (2001). Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 57(9), 1636-41. doi:10.1212/WNL.57.9.1636
- Duchowny, M. (2007). Language localization, the developing brain and childhood

- epilepsy: back to the future. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 13(3), 501-504. doi:10.1017/S1355617707070385
- Duffau, H. (2008). The anatomo-functional connectivity of language revisited. New insights provided by electrostimulation and tractography. *Neuropsychologia*, 46(4), 927-934. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.025
- Duffau, H., Gatignol, P., Mandonnet, E., Peruzzi, P., Tzourio-Mazoyer, N., & Capelle, L. (2005). New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: A study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain*, 128(4), 797-810. doi:10.1093/brain/awh423
- Duffau, H., Herbet, G., & Moritz-Gasser, S. (2013). Toward a pluri-component, multimodal, and dynamic organization of the ventral semantic stream in humans: lessons from stimulation mapping in awake patients. *Frontiers in systems neuroscience*, 7(August), 44. doi:10.3389/fnsys.2013.00044
- Dunn, L. M., & Dunn, D. M. (2007). Peabody Picture Vocabulary Test,. *SUMMARY*, 1-8. doi:10.1037/t15144-000
- Eichenbaum, H., & Cohen, N. J. (2001). From Conditioning to Conscious Recollection: Memory Systems of the Brain. *Group*, 4, 867-868. doi:10.1093/acprof:oso/9780195178043.001.0001
- Eichstaedt, K. E., Soble, J. R., Kamper, J. E., Bozorg, A. M., Benbadis, S. R., Vale, F. L., & Schoenberg, M. R. (2015). Sex differences in lateralization of semantic verbal fluency in temporal lobe epilepsy. *Brain and language*, 141, 11-5. doi:10.1016/j.bandl.2014.11.013
- Eldridge, L. L., Knowlton, B. J., Furmanski, C. S., Bookheimer, S. Y., & Engel, S. A. (2000). Remembering episodes: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nature neuroscience*, 3(11), 1149-1152. doi:10.1038/80671
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurology*, 3(November), 663-672. doi:10.1016/S1474-4422(04)00906-8
- Engel, J. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796-803. doi:10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x
- Engel, J. (2006). Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia*, 47, 1558-1568. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00215.x
- Fabre, L., Valdes, R., & García, R. (2005). Attention evaluation in children with idiopathic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 45, S222.

- Fastenau, P. S., Jianzhao Shen, Dunn, D. W., & Austin, J. K. (2008). Academic underachievement among children with epilepsy: proportion exceeding psychometric criteria for learning disability and associated risk factors. *Journal of learning disabilities, 41*(3), 195-207. doi:10.1177/0022219408317548
- Fastenau, P. S., Johnson, C. S., Perkins, S. M., Byars, A. W., DeGrauw, T. J., Austin, J. K., & Dunn, D. W. (2009). Neuropsychological status at seizure onset in children: Risk factors for early cognitive deficits. *Neurology, 73*(7), 526-534. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b23551
- Fastenau, P. S., Shen, J., Dunn, D. W., Perkins, S. M., Hermann, B. P., & Austin, J. K. (2004). Neuropsychological predictors of academic underachievement in pediatric epilepsy: Moderating roles of demographic, seizure, and psychosocial variables. *Epilepsia, 45*(10), 1261-1272. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.15204.x
- Fisher, R., Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international league against epilepsy (ILAE) and the international bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia, 46*, 470-472.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia, 55*(4), 475-482. doi:10.1111/epi.12550
- Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
- Fleck, D. E., Shear, P. K., & Strakowski, S. M. (2002). A reevaluation of sustained attention performance in temporal lobe epilepsy. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists, 17*(4), 399-405.
- Fletcher, P. C., & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain: a journal of neurology, 124*(5), 849-881. doi:10.1093/brain/124.5.849
- Fournier-del Castillo, C. (2000). Síndrome de gerstmann en un varón de 9 años. *Rev Neurol, 30*, 731-36.
- Fournier-Del Castillo, C., Pérez-Jimenez, M. ., García-Fernández, M., García-Peñas, J. J., & Villarejo-Ortega, F. (2010). Evaluación neuropsicológica prequirúrgica en epilepsias focales pediátricas. *Rev Neurol, 50 (Supl 3)*, 49-57.
- Fournier-Del Castillo, C., Pérez-Jiménez, M. Á., García-Fernández, M., García-Peñas, J. J., & Villarejo-Ortega, F. (2010). Evaluación neuropsicológica prequirúrgica en epilepsias focales pediátricas. *Revista de Neurologia, 50*(3), 49-57.

- Franzon, R. C., & Guerreiro, M. M. (2006). Temporal lobe epilepsy in childhood: Review article. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, *12*, 26-31.
- Frater, J. L., Prayson, R. A., & Morris, H. H. (2000). Surgical pathology of extratemporal based intractable epilepsy. A study of 133 consecutive resections. *Arch pathol lab med*, *1*, 545-549.
- Fridriksson, J., Kjartansson, O., Morgan, P. S., Hjaltason, H., Magnusdottir, S., Bonilha, L., & Rorden, C. (2010). Impaired speech repetition and left parietal lobe damage. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *30*(33), 11057-11061. doi:10.1523/JNEUROSCI.1120-10.2010
- Friederici, A. D., Bahlmann, J., Heim, S., Schubotz, R. I., & Anwander, A. (2006). The brain differentiates human and non-human grammars: functional localization and structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *103*(7), 2458-2463. doi:10.1073/pnas.0509389103
- Friederici, A. D., & Singer, W. (2015). Grounding language processing on basic neurophysiological principles. *Trends in Cognitive Sciences*, *19*(6), 329-38. doi:10.1016
- Fujie, S., Namiki, C., Nishi, H., Yamada, M., Miyata, J., Sakata, D., ... Murai, T. (2008). The role of the uncinate fasciculus in memory and emotional recognition in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *26*(5), 432-439. doi:10.1159/000165381
- Gaillard, W. D., Balsamo, L., Xu, B., Grandin, C. B., Branietcki, S. H., Papero, P. H., ... Theodore, W. H. (2002). Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology*, *59*(2), 256-265. doi:10.1212/WNL.59.2.256
- Gaillard, W. D., Balsamo, L., Xu, B., McKinney, C., Papero, P. H., Weinstein, S., ... Theodore, W. H. (2004). *fMRI language task panel improves determination of language dominance*. *Neurology*, *63*(8), 1403-1408. doi:10.1212/01.WNL.0000141852.65175.A7
- Gaillard, W. D., Berl, M. M., Moore, E. N., Ritzl, E. K., Rosenberger, L. R., Weinstein, S. L., ... Theodore, W. H. (2007). Atypical language in lesional and nonlesional complex partial epilepsy. *Neurology*, *69*(18), 1761-1771. doi:10.1212/01.wnl.0000289650.48830.1a
- Gaillard, W. D., Hertz-Pannier, L., Mott, S. H., Barnett, A. S., LeBihan, D., & Theodore, W. H. (2000). Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*, *54*(1), 180-185.

doi:10.1212/WNL.54.1.180

- Galantucci, S., Tartaglia, M. C., Wilson, S. M., Henry, M. L., Filippi, M., Agosta, F., ... Gorno-Tempini, M. L. (2011). White matter damage in primary progressive aphasia: a diffusion tensor tractography study. *Brain : a journal of neurology*, *134*(Pt 10), 3011-29. doi:10.1093/brain/awr099
- Gálvez, M., Rojas, G., Cordovez, J., Ladrón de Guevara, D., Campos, M., & López, I. (2009). Displasias corticales como causa de la epilepsia y sus representaciones en las imágenes. *Revista chilena de radiología*, *15*(1), S25-38.
- García-Fernández, M., Fournier-Del Castillo, C., Ugalde-Canitrot, A., Pérez-Jiménez, Á., Álvarez-Linera, J., De Prada-Vicente, I., ... Villarejo-Ortega, F. (2011). Epilepsy surgery in children with developmental tumours. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*, *20*(8), 616-27. doi:10.1016/j.seizure.2011.06.003
- García-Molina, A., Enseñat-Cantalops, A., Tirapu-Ustárrroz, J., & Roig-Rovira, T. (2009). Maduración de la corteza prefrontal y desarrollo de las funciones ejecutivas durante los primeros cinco años de vida. *Revista de Neurología*, *48*, 435-440.
- García-Ramos, R., Pastor, a. G., Masjuan, J., Sánchez, C., & Gil, a. (2011). FEEN: Informe sociosantario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología*, *26*(9), 548-555. doi:10.1016/j.nrl.2011.04.002
- Gascoigne, M. B., Smith, M. Lou, Barton, B., Webster, R., Gill, D., & Lah, S. (2014). Accelerated long-term forgetting in children with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, *59*(1), 93-102. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.04.012
- Gastaut, H. (1970). Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, *11*, 102-113.
- Gavilán Agustí, B., Fournier-Del Castillo, C., & Bernabeu-Verdú, J. (2007). Diferencias entre los perfiles neuropsicológicos del síndrome de Asperger y del síndrome de dificultades de aprendizaje no verbal. *Revista de Neurología*, *45*(12), 713-719.
- George, M. S., Parekh, P. I., Rosinsky, N., Ketter, T. A., Kimbrell, T. A., Heilman, K. M., ... Post, R. M. (1996). Understanding emotional prosody activates right hemisphere regions. *Archives of neurology*, *53*(7), 665-670. doi:10.1001/archneur.1996.00550070103017
- Geschwind, N. (1965). Disconnexion syndromes in animals and man. *Brain*, 237-294.
- Gil-Nagel, A., & Asconape, J. (2004). Esclerosis temporal mesial y otras epilepsias del lóbulo temporal. En *Tratado de epilepsia*. Madrid: McGraw-Hill/ Interamericana de España.
- Gil-Nagel, A., & Risinger, M. (1997). Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain*, *120*, 183-192.

- Gleissner, U., Sassen, R., Lendt, M., Clusmann, H., Elger, C. E., & Helmstaedter, C. (2002). Pre- and postoperative verbal memory in pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *51*(3), 287-296. doi:10.1016/S0920-1211(02)00158-4
- Glikmann-Johnston, Y., Saling, M. M., Chen, J., Cooper, K. A., Beare, R. J., & Reutens, D. C. (2008). Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial memory impairment. *Brain: a journal of neurology*, *131*(11), 3006-3018. doi:10.1093/brain/awn213
- Golden, C. J. (1994). *STROOP. Test de colores y palabras*. Madrid: TEA.
- Gonzalez, L. M., Anderson, V. A., Wood, S. J., Mitchell, L. A., & Harvey, A. S. (2007). The localization and lateralization of memory deficits in children with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *48*(1), 124-132. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00907.x
- Gonzalez, L. M., Mahdavi, N., Anderson, V. a., & Harvey, a S. (2012). Changes in memory function in children and young adults with temporal lobe epilepsy: a follow-up study. *Epilepsy & behavior : E&B*, *23*(3), 213-9. doi:10.1016/j.yebeh.2011.11.017
- Gottlieb, L., Zelko, F. a., Kim, D. S., & Nordli, D. R. (2012). Cognitive proficiency in pediatric epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *23*(2), 146-151. doi:10.1016/j.yebeh.2011.10.024
- Guimaraes, C. ., Li, L. ., Rzezak, P., Fuentes, D., Franzon, R. C., & Augusta Montenegro, M. (2007). Temporal lobe epilepsy in childhood: comprehensive neuropsychological assessment. *Journal of Child Neurology*, *22*, 836-40.
- Guimaraes, C., Bonilha, L., Franzon, R., Li, L., Cendes, F., & Guerreriro, M. (2007). Distribution of regional grey matter abnormalities in a pediatric population with temporal lobe epilepsy and correlation with neuropsychological performance. *Epilepsy behavior*, *11*, 558-66.
- Hamann, S. (2001). Cognitive and neural mechanisms of emotional memory. *Trends in cognitive sciences*, *5*(9), 394-400. doi:10.1016/S1364-6613(00)01707-1
- Han, Z., Ma, Y., Gong, G., He, Y., Caramazza, A., & Bi, Y. (2013). White matter structural connectivity underlying semantic processing: Evidence from brain damaged patients. *Brain*, *136*(10), 2952-2965. doi:10.1093/brain/awt205
- Harroud, A., Bouthillier, A., Weil, A. G., & Nguyen, D. K. (2012). Temporal Lobe Epilepsy Surgery Failures: A Review. *Epilepsy Research and Treatment*. doi:10.1155/2012/201651

- Hartley, T., Maguire, E. A., Spiers, H. J., & Burgess, N. (2003). The well-worn route and the path less traveled: Distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, 37(5), 877-888. doi:10.1016/S0896-6273(03)00095-3
- Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (1999). The phantom of progressive dementia in epilepsy.[Erratum appears in *Lancet* 2000 Mar 18;355(9208):1020]. *Lancet*, 354(9196), 2133-2134.
- Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (2009). Chronic temporal lobe epilepsy: A neurodevelopmental or progressively dementing disease. *Brain*, 132(10), 2822-2830. doi:10.1093/brain/awp182
- Helmstaedter, C., Grunwald, T., Lehnertz, K., Gleissner, U., & Elger, C. E. (1997). Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain and cognition*, 35(1), 110-131. doi:10.1006/brcg.1997.0930
- Helmstaedter, C., Hauff, M., & Elger, C. E. (1998a). *Ecological validity of list-learning tests and self-reported memory in healthy individuals and those with temporal lobe epilepsy. Journal of clinical and experimental neuropsychology* (Vol. 20). doi:10.1076/jcen.20.3.365.824
- Helmstaedter, C., Hauff, M., & Elger, C. E. (1998b). Ecological validity of list-learning tests and self-reported memory in healthy individuals and those with temporal lobe epilepsy. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 20(3), 365-75. doi:10.1076/jcen.20.3.365.824
- Helmstaedter, C., & Lendt, M. (2001). Neuropsychological outcome of temporal and extratemporal lobe resection. En *Neuropsychology of childhood epilepsy* (pp. 215-28).
- Helmstaedter, C., Reuber, M., & Elger, C. C. E. (2002). Interaction of cognitive aging and memory deficits related to epilepsy surgery. *Annals of Neurology*, 52(1), 89-94. doi:10.1002/ana.10260
- Henkel, A., Noachtar, S., Pfänder, M., & Lüders, H. O. (2002). The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. *Neurology*, 58(2), 271-276. doi:10.1212/WNL.58.2.271
- Henkin, Y., Sadeh, M., Kivity, S., Shabtai, E., Kishon-Rabin, L., & Gadot, N. (2005). Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Developmental medicine and child neurology*, 47(2), 126-132. doi:10.1017/S0012162205000228
- Hermann, B., Hansen, R., Seidenberg, M., Magnotta, V., & O'Leary, D. (2003). Neurodevelopmental vulnerability of the corpus callosum to childhood onset localization-related epilepsy. *NeuroImage*, 18(2), 284-292. doi:10.1016/S1053-8119(02)00044-7

- Hermann, B. P., Lin, J. J., Jones, J. E., & Seidenberg, M. (2009). The emerging architecture of neuropsychological impairment in epilepsy. *Neurologic clinics*, 27(4), 881-907. doi:10.1016/j.ncl.2009.08.001
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., & Bell, B. (2002). The neurodevelopmental impact of childhood onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function and the risk of progressive cognitive effects. En *Progress in Brain Research* (Vol. 135, pp. 429-438). doi:10.1016/S0079-6123(02)35040-4
- Hermann, B. P., Wyler, A. R., & Richey, E. T. (1988). Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with complex partial seizures of temporal-lobe origin. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 10(4), 467-476. doi:10.1080/01688638808408253
- Hermann, B., & Seidenberg, M. (1995a). Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: effects of nociferous cortex versus hippocampal pathology. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 17(6), 809-819. doi:10.1080/01688639508402430
- Hermann, B., & Seidenberg, M. (1995b). Executive system dysfunction in temporal lobe epilepsy: effects of nociferous cortex versus hippocampal pathology. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 17(6), 809-19. doi:10.1080/01688639508402430
- Hermann, B., Seidenberg, M., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., Ruggles, K., ... Magnotta, V. (2002). The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia*, 43(9), 1062-1071. doi:10.1046/j.1528-1157.2002.49901.x
- Hermann, B., Seidenberg, M., Lee, E.-J., Chan, F., & Rutecki, P. (2007). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 13(1), 12-20. doi:10.1017/S135561770707004X
- Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, & Davies K. (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 54(4), 369-376. doi:10.1001/archneur.1997.00550160019010
- Hessen, E., Lossius, M. I., Reinvang, I., & Gjerstad, L. (2006). Influence of major antiepileptic drugs on attention, reaction time, and speed of information processing: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal study of seizure-free epilepsy patients receiving monotherapy. *Epilepsia*, 47(12), 2038-2045. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00805.x
- Hickok, G., Blumstein, S. E., Manuscript, A., Pauli, W. M., & Reilly, R. C. O. (2010).

- NIH Public Access. *Brain*, 6(3), 121-143. doi:10.1016/j.plrev.2009.06.001.The
- Hickok, G. & Poeppel, D. (2000). Towards a functional neuroanatomy of speech perception. *Trends in cognitive sciences*, 4(4), 131-138. doi:10740277
- Hickok, G., Okada, K., Barr, W., Pa, J., Rogalsky, C., Donnelly, K., ... Grant, A. (2008). Bilateral capacity for speech sound processing in auditory comprehension: Evidence from Wada procedures. *Brain and Language*, 107(3), 179-184. doi:10.1016/j.bandl.2008.09.006
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2004). Dorsal and ventral streams: A framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*, 92(1-2), 67-99. doi:10.1016/j.cognition.2003.10.011
- Hickok, G., & Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(5), 393-402. doi:10.1038/nrn2113
- Holland, S. K., Plante, E., Weber Byars, A., Strawsburg, R. H., Schmithorst, V. J., & Ball, W. S. (2001). Normal fMRI brain activation patterns in children performing a verb generation task. *NeuroImage*, 14(4), 837-843. doi:10.1006/nimg.2001.0875
- Holland, S. K., Vannest, J., Mecoli, M., Jacola, L. M., Tillema, J.-M., Karunanayaka, P. R., ... Byars, A. W. (2007). Functional MRI of language lateralization during development in children. *International journal of audiology*, 46(9), 533-551. doi:10.1080/14992020701448994
- Holmes, G. L. (2015). Cognitive impairment in epilepsy : the role of network abnormalities, 17(2), 101-116.
- Holmes, G. L., & Ben-Ari, Y. (1998). Seizures in the developing brain: perhaps not so benign after all. *Neuron*, 21, 1-20.
- Holmes, G. L., & Ben-Ari, Y. (2001). The neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Pediatric research*, 49(3), 320-325. doi:10.1203/00006450-200103000-00004
- Homae, F., Watanabe, H., Nakano, T., Asakawa, K., & Taga, G. (2006). The right hemisphere of sleeping infant perceives sentential prosody. *Neuroscience Research*, 54(4), 276-280. doi:10.1016/j.neures.2005.12.006
- Igarashi, K., Oguni, H., Osawa, M., Awaya, Y., Kato, M., Mimura, M., & Kashima, H. (2002). Wisconsin card sorting test in children with temporal lobe epilepsy. *Brain & development*, 24(3), 174-178.
- Imada, T., Zhang, Y., Cheour, M., Taulu, S., Ahonen, A., & Kuhl, P. K. (2006). Infant speech perception activates Broca's area: a developmental magnetoencephalography study. *Neuroreport*, 17(10), 957-962. doi:10.1097/01.wnr.0000223387.51704.89

- Imaizumi, S., Mori, K., Kiritani, S., Kawashima, R., Sugiura, M., Fukuda, H., ... Nakamura, K. (1997). *Vocal identification of speaker and emotion activates different brain regions. Neuroreport* (Vol. 8). doi:10.1097/00001756-199708180-00031
- Insausti, R., Amaral, D. G., & Cowan, W. M. (1987). Entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *Journal of comparative neurology*, 264, 356-395.
- Jaimes-Bautista, A. G., Rodríguez-Camacho, M., Martínez-Juárez, I. E., & Rodríguez-Agudelo, Y. (2015). Semantic Processing Impairment in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2015, 1-8. doi:10.1155/2015/746745
- Jambaqué, I., Dellatolas, G., Dulac, O., Ponsot, G., & Signoret, J. (1993). Verbal and visual memory impairment in children with epilepsy. *Neuropsychologia*, 31, 1321-37.
- Jambaqué, I., Dellatolas, G., Fohlen, M., Bulteau, C., Watier, L., Dorfmueller, G., ... Delalande, O. (2007). Memory functions following surgery for temporal lobe epilepsy in children. *Neuropsychologia*, 45(12), 2850-2862. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.008
- Janzky, J., Ebner, A., Kruse, B., Mertens, M., Jokeit, H., Seitz, R. J., ... Woermann, F. G. (2003). Functional organization of the brain with malformations of cortical development. *Annals of Neurology*, 53(6), 759-767. doi:10.1002/ana.10545
- Janzky, J., Jokeit, H., Heinemann, D., Schulz, R., Woermann, F. G., & Ebner, A. (2003). Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain*, 126(9), 2043-2051. doi:10.1093/brain/awg193
- Jardine, P. (2006). Cognitive and behavioural disorders of epileptic origin in children. *Archives of disease in childhood*, 91(4), 375. doi:10.1136/adc.2005.084590
- Jiménez-Díaz, L., Sancho-Bielsa, F., Gruart, A., López-García, C., & Delgado-García, J. M. (2006). Evolution of cerebral cortex involvement in the acquisition of associative learning. *Behavioral neuroscience*, 120(5), 1043-1056. doi:10.1037/0735-7044.120.5.1043
- Johnson, M., & de Hann, M. (2011). *Developmental cognitive neuroscience*. Chichester: Blackwell Publishing.
- 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. doi:10.1093/brain/120.12.2283

- Jutila, L., Ylinen, a., Partanen, K., Alafuzoff, I., Mervaala, E., Partanen, J., ... Pitkänen, a. (2001). MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug-refractory temporal lobe epilepsy. *American Journal of Neuroradiology*, 22(8), 1490-1501.
- Kaaden, S., & Helmstaedter, C. (2009). Age at onset of epilepsy as a determinant of intellectual impairment in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 15(2), 213-217. doi:10.1016/j.yebeh.2009.03.027
- Kabat, J., & Król, P. (2012). Focal cortical dysplasia - review. *Polish journal of radiology / Polish Medical Society of Radiology*, 77(2), 35-43.
- Kadis, D. S., Iida, K., Kerr, E. N., Logan, W. J., McAndrews, M. P., Ochi, A., ... Smith, M. Lou. (2007). Intrahemispheric reorganization of language in children with medically intractable epilepsy of the left hemisphere. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 505-16. doi:10.1017/S1355617707070397
- Kanner, A. ., & Campos, M. G. (2004). Epilepsia del lóbulo temporal. En *Epilepsias: diagnóstico y tratamiento*. Madrid: Editorial Mediterráneo.
- Kaufman, A. ., & Kaufman, N. L. (1997). *K-ABC. Bateria de evaluación de Kaufman para niños*. Madrid: TEA.
- Kearney, J. A., Plummer, N. W., Smith, M. R., Kapur, J., Cummins, T. R., Waxman, S. G., ... Meisler, M. H. (2001). A gain-of-function mutation in the sodium channel gene *Scn2a* results in seizures and behavioral abnormalities. *Neuroscience*, 102(2), 307-317. doi:10.1016/S0306-4522(00)00479-6
- Keller, S. S., Baker, G., Downes, J. J., & Roberts, N. (2009). Quantitative MRI of the prefrontal cortex and executive function in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 15(2), 186-95. doi:10.1016/j.yebeh.2009.03.005
- Kennepohl, S., Sziklas, V., Garver, K. E., Wagner, D. D., & Jones-Gotman, M. (2007). Memory and the medial temporal lobe: Hemispheric specialization reconsidered. *NeuroImage*, 36(3), 969-978. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.049
- Kensinger, E. A., & Corkin, S. (2003). Memory enhancement for emotional words: are emotional words more vividly remembered than neutral words? *Memory & cognition*, 31(8), 1169-1180. doi:10.3758/BF03195800
- Kessels, R. P. C., de Haan, E. H. F., Kappelle, L. J., & Postma, A. (2001). Varieties of human spatial memory: a meta-analysis on the effects of hippocampal lesions. *Brain Research Reviews*. doi:10.1016/S0165-0173(01)00058-3
- Kim, C.-H., Lee, S.-A., Yoo, H.-J., Kang, J.-K., & Lee, J.-K. (2007). Executive performance on the Wisconsin Card Sorting Test in mesial temporal lobe epilepsy. *European neurology*, 57(1), 39-46. doi:10.1159/000097009
- Kirwan, C. B., & Stark, C. E. L. (2004). Medial temporal lobe activation during

- encoding and retrieval of novel face-name pairs. *Hippocampus*, 14(7), 919-930. doi:10.1002/hipo.20014
- Klingler, J., & Gloor, P. (1960). The connections of the amygdala and of the anterior temporal cortex in the human brain. *J Comp Neurol*, 115, 333-369.
- Kolb, B., & Whishaw, I. (2006). *An introduction to brain and behavior*. New York: Worth publisher.
- Kolb, B., & Whishaw, I. (2009). *Fundamentals of human neuropsychology*. New York: Worth publishers.
- Koziol, L. F., & Budding, D. E. (2001). *Pediatric neuropsychological testing: theoretical models of test selection and interpretation*. (A. S. Davis, Ed.). New York: Springer Publishing Company.
- Kurland, L. (1959). The incidence and prevalence of convulsive disorders in a small urban community. *Epilepsia*, 1(143), 161.
- Kurthen, M., Helmstaedter, C., Linke, D. B., Solymosi, L., Elger, C. E., & Schramm, J. Interhemispheric dissociation of expressive and receptive language functions in patients with complex-partial seizures: an amobarbital study., 43 *Brain and language* 694-712 (1992). doi:10.1016/0093-934X(92)90091-R
- Kuzniecky, R., Bilir, E., Gilliam, F., Faught, E., Martin, R., & Hugg, J. (1999). Quantitative MRI in temporal lobe epilepsy: evidence for fornix atrophy. *Neurology*, 53(0028-3878 (Print)), 496-501. doi:10.1212/WNL.53.3.496
- LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nature reviews. Neuroscience*, 7(1), 54-64. doi:10.1038/nrn1825
- Labudda, K., Frigge, K., Horstmann, S., Aengenendt, J., Woermann, F. G., Ebner, A., ... Brand, M. (2009). Decision making in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 47(1), 50-58. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.014
- Lah, S., Mohamed, A., Thayer, Z., Miller, L., & Diamond, K. (2014). Accelerated long-term forgetting of verbal information in unilateral temporal lobe epilepsy: Is it related to structural hippocampal abnormalities and/or incomplete learning? *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 36(2), 158-69. doi:10.1080/13803395.2013.874405
- Lassonde, M., & Sauerwein, H. (2007). Neuropsychologie, plasticité et épilepsie infantile. *Medicine Sciences*, 23, 923-8.
- Laurent, A., & Arzimanoglou, A. (2006). Cognitive impairments in children with nonidiopathic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47(2), 99-102.

doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00703.x

- Law, J. R., Flanery, M. A., Wirth, S., Yanike, M., Smith, A. C., Frank, L. M., ... Stark, C. E. L. (2005). Functional magnetic resonance imaging activity during the gradual acquisition and expression of paired-associate memory. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 25(24), 5720-5729. doi:10.1523/JNEUROSCI.4935-04.2005
- Leclercq, D., Duffau, H., Delmaire, C., Capelle, L., Gatignol, P., Ducros, M., ... Lehericy, S. (2010). Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. *Journal of neurosurgery*, 112(3), 503-511. doi:10.3171/2009.8.JNS09558
- LeDoux, J. (2007). The amygdala. *Current Biology*, 17(20), 868-874. doi:10.1016/j.cub.2007.08.005
- Lee, G. (2010). *Neuropsychology of epilepsy and epilepsy surgery*. New York: Oxford university Press.
- Lee, T. (2010). Handbook of clinical child neuropsychology. *Neuropsychological rehabilitation*, 20(2), 312-315. doi:10.1080/09602010903283341
- Lee, Y. J., Kang, H. C., Bae, S. J., Kim, H. D., Kim, J. T., Lee, B. I., ... Lee, J. S. (2010). Comparison of temporal lobectomies of children and adults with intractable temporal lobe epilepsy. *Child's Nervous System*, 26(2), 177-183. doi:10.1007/s00381-009-1015-3
- Lencz, T., McCarthy, G., Bronen, R. a, Scott, T. M., Inserni, J. a, Sass, K. J., ... Spencer, D. D. (1992). Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Annals of neurology*, 31(6), 629-37. doi:10.1002/ana.410310610
- Lendt, M., Gleissner, U., Helmstaedter, C., Sassen, R., Clusmann, H., & Elger, C. E. (2002). Neuropsychological outcome in children after frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy and Behavior*, 3(1), 51-59. doi:http://dx.doi.org/10.1006/ebeh.2001.0296
- Lendt, M., Helmstaedter, C., & Elger, C. (1999). Pre and postoperative neuropsychological profiles in children and adolescents with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 40, 1543-50.
- Lespinet, V., Bresson, C., N'Kaoua, B., Rougier, A., & Claverie, B. (2002). Effect of age of onset of temporal lobe epilepsy on the severity and the nature of preoperative memory deficits. *Neuropsychologia*, 40(9), 1591-1600. doi:10.1016/S0028-3932(02)00012-X
- Leyden, K. M., Kucukboyaci, N. E., Puckett, O. K., Lee, D., Loi, R. Q., & McDonald, C. R. (2015). What does diffusion tensor imaging (DTI) tell us about cognitive

- networks in temporal lobe epilepsy ?, 5(2), 247-263. doi:10.3978/j.issn.2223-4292.2015.02.01
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment (5^a ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Lezak, M., Howieson, D., & Loring, D. (2004). *Neuropsychological assessment (4^o ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Liang, J. C., Wagner, A. D., & Preston, A. R. (2013). Content representation in the human medial temporal lobe. *Cerebral cortex*, 23(1), 80-96. doi:10.1093/cercor/bhr379
- Litman, L., Awipi, T., & Davachi, L. (2009). Category-specificity in the human medial temporal lobe cortex. *Hippocampus*, 19(3), 308-319. doi:10.1002/hipo.20515
- Llorente, A. . (2003). *CCTT. Children color trail test*. Odessa: PAR.
- Longo, C. a, Kerr, E. N., & Smith, M. Lou. (2013). Executive functioning in children with intractable frontal lobe or temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B*, 26(1), 102-8. doi:10.1016/j.yebeh.2012.11.003
- Lopes, A. F. D., Simões, M. M. R., Robalo, C. N., Fineza, I., & Gonzalves, O. . (2010). Evaluación neuropsicológica en niños con epilepsia: atención y funciones ejecutivas en epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol*, 50, 265-272.
- López, J. I., & Pomposo-Gaztelu, Í. (2010). Patología quirúrgica de la epilepsia. *Revista de Neurologia*, 50(10), 616-622.
- Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., Burger, P. C., Jouvett, A., ... Kleihues, P. (2007). The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*, 114(2), 97-102. doi:10.1007/s00401-007-0243-4
- Lowenstein, D. H. (2009). Epilepsy after head injury: An overview. *Epilepsia*, 50, 4-9. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.02004.x
- Mabbott, D., & Smith, M. (2003). Memory in children with temporal or extratemporal excitions. *Neuropsychologia*, 41, 995-1007.
- Maciunas, J. A., Syed, T. U., Cohen, M. L., Werz, M. A., Maciunas, R. J., & Koubeissi, M. Z. (2010). Triple pathology in epilepsy: Coexistence of cavernous angiomas and cortical dysplasias with other lesions. *Epilepsy Research*, 91(1), 106-110. doi:10.1016/j.eplepsyres.2010.07.002
- Makris, N., Kennedy, D. N., McInerney, S., Sorensen, A. G., Wang, R., Caviness, V. S.,

- & Pandya, D. N. (2005). Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cerebral Cortex*, *15*(6), 854-869. doi:10.1093/cercor/bhh186
- Maldonado, I. L., Moritz-Gasser, S., de Champfleury, N. M., Bertram, L., Moulinié, G., & Duffau, H. (2011). Surgery for gliomas involving the left inferior parietal lobule: new insights into the functional anatomy provided by stimulation mapping in awake patients. *Journal of Neurosurgery*. doi:10.3171/2011.5.JNS112
- Maldonado, I. L., Moritz-Gasser, S., & Duffau, H. (2011). Does the left superior longitudinal fascicle subserves language semantics? A brain electrostimulation study. *Brain Structure and Function*, *216*(3), 263-274. doi:10.1007/s00429-011-0309-x
- Markowitsch, H. J. (2000). Neuroanatomy of memory. En *The Oxford handbook of memory* (pp. 465–484). New York: Oxford University Press
- Marques, C. M., Caboclo, L. O. S. F., da Silva, T. I., Noffs, M. H. D. S., Carrete, H., Lin, K., ... Yacubian, E. M. T. (2007). Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy & behavior : E&B*, *10*(3), 477-85. doi:10.1016/j.yebeh.2007.02.002
- Marsh, L., Morrell, M. J., Shear, P. K., Sullivan, E. V, Freeman, H., Marie, a, ... Pfefferbaum, a. (1997). Cortical and hippocampal volume deficits in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *38*(5), 576-87. doi:9184604
- Martin, R. C., Sawrie, S. M., Roth, D. L., Gilliam, F. G., Faught, E., Morawetz, R. B., & Kuzniecky, R. (1998). Individual memory change after anterior temporal lobectomy: A base rate analysis using regression-based outcome methodology. *Epilepsia*, *39*(10), 1075-1082. doi:10.1111/j.1528-1157.1998.tb01293.x
- Martino, J., de Witt Hamer, P. C., Vergani, F., Brogna, C., de Lucas, E. M., Vázquez-Barquero, A., ... Duffau, H. (2011). Cortex-sparing fiber dissection: An improved method for the study of white matter anatomy in the human brain. *Journal of Anatomy*, *219*(4), 531-541. doi:10.1111/j.1469-7580.2011.01414.x
- Martino, J., Vergani, F., Robles, S. G., & Duffau, H. (2010). New insights into the anatomic dissection of the temporal stem with special emphasis on the inferior fronto-occipital fasciculus: implications in surgical approach to left mesiotemporal and temporoinsular structures. *Neurosurgery*, *66*(3), 4-12. doi:10.1227/01.NEU.0000348564.28415.FA
- Martins, S., Guillery-Girard, B., Clochon, P., Bulteau, C., Hertz-Pannier, L., Chiron, C., ... Jambaqué, I. (2015). Associative episodic memory and recollective processes in childhood temporal lobe epilepsy. *Epilepsy behavior*, *44*, 86-89.
- Mayanagi, Y., Watanabe, E., & Kaneko, Y. (1996). Mesial temporal lobe epilepsy: clinical features and seizure mechanism. *Epilepsia*, *37*(3), 57-60.

doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb01823.x>

- Mayes, A., Isaac, C., Holdstock, J., Cariga, P., Gummer, A., & Roberts, N. (2003). Long term amnesia: a review and detailed illustrative case study. *Cortex*, *39*, 567-603.
- Mbwana, J., Berl, M. M., Ritzl, E. K., Rosenberger, L., Mayo, J., Weinstein, S., ... Gaillard, W. D. (2009). Limitations to plasticity of language network reorganization in localization related epilepsy. *Brain*, *132*(2), 347-356. doi:10.1093/brain/awn329
- McConley, R., Martin, R., Palmer, C. A., Kuzniecky, R., Knowlton, R., & Faught, E. (2008). Rey Osterrieth complex figure test spatial and figural scoring: Relations to seizure focus and hippocampal pathology in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *13*(1), 174-177. doi:10.1016/j.yebeh.2008.03.003
- McGlone, J. (1984). Speech comprehension after unilateral injection of sodium amytal. *Brain and language*, *22*(1), 150-157. doi:10.1016/0093-934X(84)90084-1
- Meisler, M. H., & Kearney, J. A. (2005). Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *Journal of Clinical Investigation*. doi:10.1172/JCI25466
- Menjot De Champfleury, N., Lima Maldonado, I., Moritz-Gasser, S., MacHi, P., Le Bars, E., Bonafé, A., & Duffau, H. (2013). Middle longitudinal fasciculus delineation within language pathways: A diffusion tensor imaging study in human. *European Journal of Radiology*, *82*(1), 151-157. doi:10.1016/j.ejrad.2012.05.034
- Mesulam, M. (2012). The evolving landscape of human cortical connectivity: Facts and inferences. *NeuroImage*. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.12.033
- Miller, D. C., Lang, F. F., & Epstein, F. J. (1993). Central nervous system gangliogliomas. Part 1: Pathology. *Journal of neurosurgery*, *79*(6), 859-866.
- Miller, J. W., Dodrill, C. B., Born, D. E., & Ojemann, G. A. (2003). Atypical speech is rare in individuals with normal developmental histories. *Neurology*, *60*(6), 1042-1044. doi:10.1212/01.WNL.0000052692.14990.78
- Milner, A. D., & Goodale, M. A. (2008). Two visual systems re-viewed. *Neuropsychologia*, *46*(3), 774-785. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.005
- Milner, A., & Goodale, M. (1995). *The visual brain in action*. New York: Oxford University Press.
- Milner, B. (1970). Memory and the medial temporal regions of the brain. En K. Pribram & D. Broadbent (Eds.), *Biology of memory* (pp. 29-50). New York: Academic

Press.

- Milner, B., Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, *20*(3), 445-468. doi:10.1016/S0896-6273(00)80987-3
- Mohamed, A., Wyllie, E., Ruggieri, P., Kotagal, P., Babb, T., Hilbig, A., ... Bingaman, W. (2001). Temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis in pediatric candidates for epilepsy surgery. *Neurology*, *56*(12), 1643-1649. doi:10.1212/WNL.56.12.1643
- Moran, N. F., Lemieux, L., Kitchen, N. D., Fish, D. R., & Shorvon, S. D. (2001). Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Brain : a journal of neurology*, *124*, 167-175. doi:10.1093/brain/124.1.167
- Mozaffari, B. (2014). The medial temporal lobe conduit of parallel connectivity: a model for attention, memory, and perception. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *8*, 1-11. doi:10.3389/fnint.2014.00086
- Muhlert, N., Grünewald, R. A., Hunkin, N. M., Reuber, M., Howell, S., Reynders, H., & Isaac, C. L. (2011). Accelerated long-term forgetting in temporal lobe but not idiopathic generalised epilepsy. *Neuropsychologia*, *49*(9), 2417-2426. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.04.018
- Muller, R. A., Behen, M. E., Rothermel, R. D., Muzik, O., Chakraborty, P. K., & Chugani, H. T. (1999). Brain organization for language in children, adolescents, and adults with left hemisphere lesion: a PET study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *23*(4), 657-668. doi:S027858469900024X [pii]
- Müller, R. A., Chugani, H. T., Muzik, O., & Mangner, T. J. Brain organization of motor and language functions following hemispherectomy: a [(15)O]-water positron emission tomography study., *13 Journal of child neurology* 16-22 (1998). doi:10.1177/088307389801300103
- Murty, V. P., Ritchey, M., Adcock, R. A., & LaBar, K. S. (2011). Reprint of: fMRI studies of successful emotional memory encoding: A quantitative meta-analysis. *Neuropsychologia*, *49*(4), 695-705. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.031
- Narayanan, J., Duncan, R., Greene, J., Leach, J. P., Razvi, S., McLean, J., & Evans, J. J. (2012). Accelerated long-term forgetting in temporal lobe epilepsy: Verbal, nonverbal and autobiographical memory. *Epilepsy and Behavior*, *25*(4), 622-630. doi:10.1016/j.yebeh.2012.06.038
- Natsume, J., Bernasconi, N., Andermann, F., & Bernasconi, A. (2003). MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, *60*(8), 1296-1300. doi:10.1212/01.WNL.0000058764.34968.C2
- Neville, H. J. (2006). Flexibility and plasticity in cortical developmental. En Y. Munaka

- & M. H. Johnson (Eds.), *Attention and performance* (pp. 287-314). Oxford: Oxford University Press.
- Nickels, K. C., Wong-Kisiel, L. C., Moseley, B. D., & Wirrell, E. C. (2012). Temporal Lobe Epilepsy in Children. *Epilepsy Research and Treatment*. doi:10.1155/2012/849540
- Nolan, M., Redoblado, M., Lah, S., Sabaz, M., Lawson, J., & Cunningham, A. (2004). Memory function in childhood epilepsy syndromes. *Journal of paediatric child health*, 40, 20-7.
- Nyberg, L., Persson, J., Habib, R., Tulving, E., McIntosh, A. R., Cabeza, R., & Houle, S. (2000). Large scale neurocognitive networks underlying episodic memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(1), 163-173. doi:10.1162/089892900561805
- Ogiwara, I., Miyamoto, H., Morita, N., Atapour, N., Mazaki, E., Inoue, I., ... Yamakawa, K. (2007). Nav1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an *Scn1a* gene mutation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 27(22), 5903-5914. doi:10.1523/JNEUROSCI.5270-06.2007
- Oyegbile, T. O., Dow, C., Jones, J., Bell, B., Rutecki, P., Sheth, R., ... Hermann, B. P. (2004). The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 62(10), 1736-1742. doi:10.1212/01.wnl.0000125186.04867.34
- Palmini, A., Gambardella, A., Andermann, F., Dubeau, F., Da Costa, J. C., Olivier, A., ... Kim, H. I. (1995). Intrinsic epileptogenicity of human dysplastic cortex as suggested by corticography and surgical results. *Annals of Neurology*, 37(4), 476-487. doi:10.1002/ana.410370410
- Palmini, A., & Holthausen, H. (2013). Focal malformations of cortical development: a most relevant etiology of epilepsy in children. *Handbook clin neurol*, 111, 549-653.
- Palmini, A., Najm, I., Avanzini, G., Babb, T., Guerrini, R., Foldvary-Schaefer, N., ... Vinters, H. V. (2004). Terminology and classification of the cortical dysplasias. *Neurology*, 62(6 Suppl 3), S2-S8. doi:10.1212/01.WNL.0000114507.30388.7E
- Panayiotopoulos, C. . (2007). Mesial Temporal Lobe Epilepsy with hippocampal sclerosis. En *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their treatment*. London: Springer-Verlag.
- Papazian, O., Alfonso, I., Luzondo, R. J., & Araguez, N. (2009). Entrenamiento de la

función ejecutiva en preescolares con trastorno por déficit de atención/hiperactividad combinado: Estudio prospectivo, controlado y aleatorizado. *Revista de Neurología*, 48(SUPPL. 2).

- Parkinson, G. M. (2002). High incidence of language disorder in children with focal epilepsies. *Developmental medicine and child neurology*, 44(8), 533-537. doi:10.1017/S0012162201002511
- Pell, M. D. (1999). *Fundamental frequency encoding of linguistic and emotional prosody by right hemisphere-damaged speakers*. *Brain and language* (Vol. 69). doi:10.1006/brln.1999.2065
- Pell, M. D. (2006). Chapter 17 Judging emotion and attitudes from prosody following brain damage. *Progress in Brain Research*. doi:10.1016/S0079-6123(06)56017-0
- Penfield, W., & Jasper, H. (1954). *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Oxford: Litle, Brown Co.
- Pérez, J. C., Bulacio, C., & Espinosa, E. (2014a). Evaluación neuropsicológica y Cirugía de la epilepsia pediátrica. En *Epilepsia en niños: clínica, diagnóstico y tratamiento*. (pp. 650-721). Bogotá: Editorial Pontificia Universidad Javeriana.
- Pérez, J. C., Bulacio, J. C., & Espinosa, E. (2014b). *Epilepsia en niños. Clínica, diagnóstico y tratamiento*. Bogotá: Editorial Pontificia Universidad Javeriana.
- Petrides, M., & Pandya, D. N. (1984). Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology*, 228(1), 105-116. doi:10.1002/cne.902280110
- Phelps, E. A. (2004). Human emotion and memory: Interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology*, 14(2), 198-202. doi:10.1016/j.conb.2004.03.015
- Portellano, J. ., Portellano, R. ., & Martínez-Arias, L. (2009). *ENFEN. Evaluación neuropsicológica de las funciones ejecutivas en niños*. Madrid: TEA.
- Powell, H. W. R., Parker, G. J. M., Alexander, D. C., Symms, M. R., Boulby, P. A., Wheeler-Kingshott, C. A. M., ... Duncan, J. S. (2007). Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, 36(1), 209-221. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.028
- Prayson, R. A. (2011). Brain tumors in adults with medically intractable epilepsy. *American Journal of Clinical Pathology*, 136(4), 557-563. doi:10.1309/AJCP0RBUQAQPZOU
- Preston, A. R., Bornstein, A. M., Hutchinson, J. B., Gaare, M. E., Glover, G. H., & Wagner, A. D. (2010). High-resolution fMRI of content-sensitive subsequent memory responses in human medial temporal lobe. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(1), 156-173. doi:10.1162/jocn.2009.21195

- Price, C. J. (2012). A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage*, *62*(2), 816-47. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.04.062
- Pujol, J., Deus, J., Losilla, J. M., & Capdevila, A. (1999). Cerebral lateralization of language in normal left-handed people studied by functional MRI. *Neurology*, *52*(5), 1038-1043. doi:10.1212/WNL.52.5.1038
- Ranganath, C., Yonelinas, A. P., Cohen, M. X., Dy, C. J., Tom, S. M., & D'Esposito, M. (2004). Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*, *42*(1), 2-13. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2003.07.006
- Ray, A., & Kotagal, P. (2005). Temporal lobe epilepsy in children: overview of clinical semiology. *Epileptic Disord*, *7*(4), 299-307.
- Razek, A. A. K. A., Kandell, A. Y., Elsorogy, L. G., Elmongy, A., & Basett, A. A. (2009). Disorders of cortical formation: MR imaging features. *American Journal of Neuroradiology*, *30*(1), 4-11. doi:10.3174/ajnr.A1223
- Regard, M., Strauss, E., & Knapp, P. (1982). Children's production of verbal and nonverbal fluency task. *Perceptual and motor skills*, *55*, 839-844.
- Reilly, J., Levine, S. C., Nass, R., & Stiles, J. (2008). Brain plasticity: evidence from children with perinatal brain injury. En R. Jonathan & J. Warner-Rogers (Eds.), *Child Neuropsychology. Concepts, theory and practice* (pp. 58-91). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Rempel-Clower, N. L., Zola, S. M., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1996) Three cases of enduring memory impairment after bilateral damage limited to the hippocampal formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *16*(16), 5233-5255.
- Ressel, V., Wilke, M., Lidzba, K., Lutzenberger, W., & Krägeloh-Mann, I. (2008). Increases in language lateralization in normal children as observed using magnetoencephalography. *Brain and Language*, *106*(3), 167-176. doi:10.1016/j.bandl.2008.01.004
- Rey, A. (1980). *Test de la figura compleja*. Madrid: TEA.
- Reynolds, C., & Bigler, E. D. (1994). *Test of memory and learning examiner's manual*. Austin, TX: PRO-ED.
- Riley, J. D., Franklin, D. L., Choi, V., Kim, R. C., Binder, D. K., Cramer, S. C., & Lin, J. J. (2010). Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: association

- with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia*, 51(4), 536-45. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02508.x
- Ritchey, M., Dolcos, F., & Cabeza, R. (2008). Role of amygdala connectivity in the persistence of emotional memories over time: An event-related fMRI investigation. *Cerebral Cortex*, 18(11), 2494-2504. doi:10.1093/cercor/bhm262
- Rosenow, F., & Lüders, H. (2001). Presurgical evaluation of epilepsy. *Brain : a journal of neurology*, 124(Pt 9), 1683-1700. doi:10.4103/1817-1745.40593
- Rourke, B. P., Yanni, D. W., MacDonald, G. W., & Young, G. C. (1973). Neuropsychological significance of lateralized deficits on the Grooved Pegboard test for older children with learning disabilities. *Journal of consulting and clinical psychology*, 41(1), 128-134. doi:10.1037/h0035613
- Rzezak, P., Fuentes, D., Guimarães, C. A., Thome-Souza, S., Kuczynski, E., Guerreiro, M., & Valente, K. D. R. (2009). Executive dysfunction in children and adolescents with temporal lobe epilepsy: is the Wisconsin Card Sorting Test enough? *Epilepsy & behavior: E&B*, 15(3), 376-381. doi:10.1016/j.yebeh.2009.04.014
- Rzezak, P., Fuentes, D., Guimarães, C. A., Thome-Souza, S., Kuczynski, E., Li, L. M., ... Valente, K. D. (2007). Frontal Lobe Dysfunction in Children With Temporal Lobe Epilepsy. *Pediatric Neurology*, 37(3), 176-185. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2007.05.009
- Rzezak, P., Guimarães, C. A., Fuentes, D., Guerreiro, M. M., & Valente, K. D. (2012). Memory in children with temporal lobe epilepsy is at least partially explained by executive dysfunction. *Epilepsy and Behavior*, 25(4), 577-584. doi:10.1016/j.yebeh.2012.09.043
- Rzezak, P., Guimarães, C., Fuentes, D., Guerreiro, M. M., & Valente, K. D. R. (2011). Episodic and semantic memory in children with mesial temporal sclerosis. *Epilepsy & behavior : E&B*, 21(3), 242-247. doi:10.1016/j.yebeh.2011.03.032
- Rzezak, P., Valente, K. D., & Duchowny, M. S. (2014a). Temporal lobe epilepsy in children: Executive and mnemonic impairments. *Epilepsy and Behavior*, 31, 117-122. doi:10.1016/j.yebeh.2013.12.005
- Rzezak, P., Valente, K. D., & Duchowny, M. S. (2014b). Temporal lobe epilepsy in children: Executive and mnemonic impairments. *Epilepsy and Behavior*. doi:10.1016/j.yebeh.2013.12.005
- Saling, M. M. (2009). Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain: a journal of neurology*, 132(3), 570-82. doi:10.1093/brain/awp012
- Salmenperä, T., Kälviäinen, R., Partanen, K., & Pitkänen, A. (2001). Hippocampal and amygdaloid damage in partial epilepsy: A cross-sectional MRI study of 241

- patients. *Epilepsy Research*, 46(1), 69-82. doi:10.1016/S0920-1211(01)00258-3
- Sandok, E. K., O'Brien, T. J., Jack, C. R., & So, E. L. (2000). Significance of cerebellar atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. *Epilepsia*, 41, 1315-1320.
- Sarubbo, S., De Benedictis, A., Maldonado, I. L., Basso, G., & Duffau, H. (2013). Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: Anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle. *Brain Structure and Function*, 218(1), 21-37. doi:10.1007/s00429-011-0372-3
- Saur, D., Kreher, B. W., Schnell, S., Kümmerer, D., Kellmeyer, P., Vry, M.-S., ... Weiller, C. (2008). Ventral and dorsal pathways for language. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(46), 18035-18040. doi:10.1073/pnas.0805234105
- Saur, D., Schelter, B., Schnell, S., Kratochvil, D., Küpper, H., Kellmeyer, P., ... Weiller, C. (2010). Combining functional and anatomical connectivity reveals brain networks for auditory language comprehension. *NeuroImage*, 49(4), 3187-3197. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.11.009
- Schacter, D. L., & Nadel, L. (1991). Varieties of spatial memory: a problem for cognitive neuroscience. En R. G. Lister & H. J. Weingartner (Eds.), *Perspectives on cognitive neuroscience* (pp. 165-85). New York: Oxford University Press.
- Scharfman, H. (2007). The neurobiology of epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 7, 348-354.
- Schlosser, M. J., Aoyagi, N., Fulbright, R. K., Gore, J. C., & McCarthy, G. (1998). Functional MRI studies of auditory comprehension. *Human Brain Mapping*, 6(1), 1-13. doi:10.1002/(SICI)1097-0193(1998)6:1<1::AID-HBM1>3.0.CO;2-7
- Schmahmann, J. D., Pandya, D. N., Wang, R., Dai, G., & Arceuil, H. E., De Crespigny, A. J., & Wedeen, V. J. (2007). Association fibre pathways of the brain: Parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain*, 130(3), 630-653. doi:10.1093/brain/awl359
- Schouten, A., Ostrom, K. J., Pestman, W. R., Peters, A. C. B., & Jennekens-Schinkel, A. (2002). Learning and memory of school children with epilepsy: a prospective controlled longitudinal study. *Developmental medicine and child neurology*, 44(12), 803-811. doi:10.1017/S0012162201002973
- Scoville, W. B., & Milner, B. (2000). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 12(1), 103-113. doi:10.1136/jnnp.20.1.11

- Seidenberg, M., Kelly, K. G., Parrish, J., Geary, E., Dow, C., Rutecki, P., & Hermann, B. (2005). Ipsilateral and contralateral MRI volumetric abnormalities in chronic unilateral temporal lobe epilepsy and their clinical correlates. *Epilepsia*, *46*(3), 420-430. doi:10.1111/j.0013-9580.2005.27004.x
- Sharot, T., & Phelps, E. A. (2004). How arousal modulates memory: disentangling the effects of attention and retention. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, *4*(3), 294-306. doi:10.3758/CABN.4.3.294
- Sharot, T., & Yonelinas, A. P. (2008). Differential time-dependent effects of emotion on recollective experience and memory for contextual information. *Cognition*, *106*(1), 538-547. doi:10.1016/j.cognition.2007.03.002
- Shinoura, N., Suzuki, Y., Yamada, R., Tabei, Y., Saito, K., & Yagi, K. (2009). Damage to the right superior longitudinal fasciculus in the inferior parietal lobe plays a role in spatial neglect. *Neuropsychologia*, *47*(12), 2600-2603. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.05.010
- Sinard, J., García-Bengochea, F., & Ballinger, W. (1996). Cavernous angioma: a review of 126 collected and 12 new clinical cases. *Neurosurgery*, *18*, 162-172.
- Sinclair, D. B., Wheatley, M., Aronyk, K., Hao, C., Snyder, T., Colmers, W., & McKean, J. D. S. (2001). Pathology and neuroimaging in pediatric temporal lobectomy for intractable epilepsy. *Pediatric Neurosurgery*, *35*(5), 239-246. doi:10.1159/000050429
- Smith, M. Lou, & Lah, S. (2011). One declarative memory system or two? The relationship between episodic and semantic memory in children with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology*, *25*(5), 634-644. doi:10.1037/a0023770
- Smith, M. L. (2010). Neuropsychology in epilepsy: children are not small adults. *Epilepsia*, *51*, 68-69.
- Sommer, T., Rose, M., Gläscher, J., Wolbers, T., & Büchel, C. (2005). Dissociable contributions within the medial temporal lobe to encoding of object-location associations. *Learning & Memory*, *12*(3), 343-351. doi:10.1101/lm.90405
- Spencer, S. S. (2002). When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurology*, *1*(6), 376-382. doi:10.1016/S1474-4422(02)00163-1
- Springer, J. A., Binder, J. R., Hammeke, T. A., Swanson, S. J., Frost, J. A., Bellgowan, P. S. F., ... Mueller, W. M. (1999). Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects. A functional MRI study. *Brain*, *122*(11), 2033-2045. doi:10.1093/brain/122.11.2033
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, *82* (3), 171-177. doi:10.1016/j.nlm.2004.06.005

- Squire, L. R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: A neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 169-177. doi:10.1016/0959-4388(95)80023-9
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380-6. doi:10.1126/science.1896849
- Stafstrom, C. E., Lynch, M., & Sutula, T. P. (2000). Consequences of epilepsy in the developing brain: implications for surgical management. *Semin Pediatr Neurol*, 7(3), 147-57. doi:10.1053/spen.
- Staresina, B. P., & Davachi, L. (2008). Selective and shared contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to episodic item and associative encoding. *Journal of cognitive neuroscience*, 20(8), 1478-1489. doi:10.1162/jocn.2008.20104
- Staresina, B. P., & Davachi, L. (2010). Object unitization and associative memory formation are supported by distinct brain regions. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(29), 9890-9897. doi:10.1523/JNEUROSCI.0826-10.2010
- Staresina, B. P., Duncan, K. D., & Davachi, L. (2011). Perirhinal and parahippocampal cortices differentially contribute to later recollection of object- and scene-related event details. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 31(24), 8739-8747. doi:10.1523/JNEUROSCI.4978-10.2011
- Stolarska, U., & Kaciński, M. (2007). A pediatric neuropsychological evaluation. *Przegląd lekarski*, 64(11), 978-985.
- Strauss, E. H., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration Norms And Commentary*. Canada: Oxford University Press
- Suzuki, W., & Amaral, D. (1994). Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *Journal of neuroscience*, 14, 1856-77.
- Szabó, C. Á., Lancaster, J. L., Lee, S., Xiong, J. H., Cook, C., Mayes, B. N., & Fox, P. T. (2006). MR imaging volumetry of subcortical structures and cerebellar hemispheres in temporal lobe epilepsy. *American Journal of Neuroradiology*, 27, 2155-2160. doi:27/10/2155 [pii]
- Szaflarski, J. P., Binder, J. R., Possing, E. T., McKiernan, K. A., Ward, B. D., & Hammeke, T. A. (2002). Language lateralization in left-handed and ambidextrous people: fMRI data. *Neurology*, 59(2), 238-244. doi:10.1212/WNL.59.2.238

- Szaflarski, J. P., Schmithorst, V. J., Altaye, M., Byars, A. W., Ret, J., Plante, E., & Holland, S. K. (2006). A longitudinal functional magnetic resonance imaging study of language development in children 5 to 11 years old. *Annals of Neurology*, *59*(5), 796-807. doi:10.1002/ana.20817
- Takaya, S., Hanakawa, T., Hashikawa, K., Ikeda, A., Sawamoto, N., Nagamine, T., ... Fukuyama, H. (2006). Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *67*(9), 1674-1676. doi:10.1212/01.wnl.0000242628.26978.e2
- Tatum, W. O. (2012). Mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*, *29*(5), 356-65. doi:10.1097/WNP.0b013e31826b3ab7
- Taylor, D. C., Falconer, M. A., Bruton, C. J., & Corsellis, J. A. N. (1971). Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *34*(4), 369-387. doi:10.1136/jnnp.34.4.369
- Tendolkar, I., Arnold, J., Petersson, K. M., Weis, S., Anke Brockhaus-Dumke, van Eijndhoven, P., ... Fernández, G. (2007). Probing the neural correlates of associative memory formation: A parametrically analyzed event-related functional MRI study. *Brain Research*, *1142*(1), 159-168. doi:10.1016/j.brainres.2007.01.040
- Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Valabregue, R., & Catani, M. (2012). Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex*, *48*(1), 82-96. doi:10.1016/j.cortex.2011.10.001
- Thivard, L., Hombrouck, J., Tézenas Du Montcel, S., Delmaire, C., Cohen, L., Samson, S., ... Lehericy, S. (2005). Productive and perceptive language reorganization in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, *24*(3), 841-851. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.10.001
- Thom, M., Martinian, L., Williams, G., Stoeber, K., & Sisodiya, S. (2005). Cell proliferation and granule cell dispersion in human hippocampal sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol*, *64*, 194-201.
- TIFFIN, J., & ASHER, E. J. (1948). The Purdue pegboard; norms and studies of reliability and validity. *The Journal of applied psychology*, *32*(3), 234-247. doi:10.1037/h0061266
- Treyer, V., Buck, A., & Schnider, A. (2005). Processing content or location: Distinct brain activation in a memory task. *Hippocampus*, *15*(5), 684-689. doi:10.1002/hipo.20093
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. En E. Tulving & W. Donaldson (Ed.), *Organization of memory* (Vol. 1, pp. 381-403). New York: Academic Press. doi:10.1017/S0140525X00047257

- Van Breemen, M. S. M., Wilms, E. B., & Vecht, C. J. (2007). Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet neurology*, 6(5), 421-430. doi:10.1016/S1474-4422(07)70103-5
- Van Hoesen, G. W., Pandya, D. N., & Butters, N. (1975). Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. II. Frontal lobe afferents. *Brain Research*, 95(1), 25-38. doi:10.1016/0006-8993(75)90205-X
- Vargha-Khadem, F., O’Gorman, A. M., & Watters, G. V. (1985). Aphasia and handedness in relation to hemispheric side, age at injury and severity of cerebral lesion during childhood. *Brain: a journal of neurology*, 108 (Pt 3, 677-696.
- Vendrame, M., Alexopoulos, A. V., Boyer, K., Gregas, M., Haut, J., Lineweaver, T., ... Loddenkemper, T. (2009). Longer duration of epilepsy and earlier age at epilepsy onset correlate with impaired cognitive development in infancy. *Epilepsy and Behavior*, 16(3), 431-435. doi:10.1016/j.yebeh.2009.08.008
- Verlaan, D. J., Davenport, W. J., Stefan, H., Sure, U., Siegel, A. M., & Rouleau, G. A. (2002). Cerebral cavernous malformations: mutations in Krit1. *Neurology*, 58(6), 853-857. doi:10.1212/WNL.58.6.853
- Vernet, O., Farmer, J. P., Montes, J. L., Villemure, J. G., & Meagher-Villemure, K. (2000). Dysgenetic mesial temporal sclerosis: an unrecognized entity. *Child’s nervous system. ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*, 16(10-11), 719-723. doi:10.1007/PL00013719
- Victor, M., & Agamanolis, D. (1990). Amnesia due to Lesions Confined to the Hippocampus: A Clinical-Pathologic Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2(3), 246-257. doi:10.1162/jocn.1990.2.3.246
- Villarejo-Otega, F., Álvarez-Linera Prado, J., & Pérez-Jimenez, M. (2013). Cirugía de la epilepsia en niños con displasias corticales focales. *Rev Neurol.*, 57 (1), 221-7.
- Wada, J., & Rasmussen, T. (2007). Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. 1960. *Journal of neurosurgery*, 106(6), 1117-1133. doi:10.3171/jns.2007.106.6.1117
- Watson, H. C., & Lee, A. C. H. (2013). The perirhinal cortex and recognition memory interference. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(9), 4192-200. doi:10.1523/JNEUROSCI.2075-12.2013
- Wechsler, D. (2001). *WAIS-III. Escala de inteligencia Wechsler para adultos III*. (TES, Ed.). Madrid.

- Wechsler, D. (2005). *WISC-IV. Escala Wechsler para niños-IV*. Madrid: TEA.
- Wechsler, D. (2009). *WPPSI-III Escala de inteligencia Wechsler para preescolar y primaria*. Madrid: TEA.
- Westerveld, M., Sass, K. J., Chelune, G. J., Hermann, B. P., Barr, W. B., Loring, D. W., ... Spencer, D. D. (2000). Temporal lobectomy in children: cognitive outcome. *Journal of neurosurgery*, 92(1), 24-30. doi:10.3171/jns.2000.92.1.0024
- Wieser, H.-G. (2004). ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 45(6), 695-714. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.09004.x
- Williams, J., Phillips, T., Griebel, M. L., Sharp, G. B., Lange, B., Edgar, T., & Simpson, P. (2001). Factors Associated with Academic Achievement in Children with Controlled Epilepsy. *Epilepsy & behavior: E&B*, 2(3), 217-223. doi:10.1006/ebch.2001.0166
- Williams, J., Sharp, G., & Griebel, M. (1992). Neuropsychological functioning in clinically referred children with epilepsy. *Epilepsia*, 33(3), 17.
- Woodcock, R. W., & Muñoz-Sandoval, A. (1996). *Bateria Woodcock-Muñoz: Pruebas de aprovechamiento revisada, Suplemento manual*. Itasca, IL: Riverside Publishing.
- Woermann, F. G., Jokeit, H., Luerding, R., Freitag, H., Schulz, R., Guertler, S., ... Ebner, A. (2003). Language lateralization by Wada test and fMRI in 100 patients with epilepsy. *Neurology*, 61(5), 699-701. doi:10.1212/01.WNL.0000078815.03224.57
- Wolf, H. K., Campos, M. G., Zentner, J., Hufnagel, A., Schramm, J., Elger, C. E., & Wiestler, O. D. (1993). Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *Journal of neuropathology and experimental neurology*, 52(5), 499-506. doi:10.1097/00005072-199309000-00008
- Wolf, H. K., Muller, M. B., Spanle, M., Zentner, J., Schramm, J., & Wiestler, O. D. (1994). Ganglioglioma: A detailed histopathological and immunohistochemical analysis of 61 cases. *Acta Neuropathologica*, 88(2), 166-173. doi:10.1007/s004010050145
- Woodcock, R., & Muñoz-Sandoval, A. (1996). *Bateria Woodcock-Muñoz Revisada*. Itasca: Riverside Publishing.
- Yonelinas, A. P., Parks, C. M., Koen, J. D., Jorgenson, J., & Mendoza, S. P. (2011). The effects of post-encoding stress on recognition memory: examining the impact of skydiving in young men and women. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 14(2), 136-144. doi:10.3109/10253890.2010.520376
- Yonelinas, A. P., & Ritchey, M. (2015). The slow forgetting of emotional episodic

- memories: an emotional binding account. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(5), 259-267. doi:10.1016/j.tics.2015.02.009
- You, X., Adjouadi, M., Guillen, M. R., Ayala, M., Barreto, A., Rische, N., ... Gaillard, W. D. (2011). Sub-patterns of language network reorganization in pediatric localization related epilepsy: A multisite study. *Human Brain Mapping*, 32(5), 784-799. doi:10.1002/hbm.21066
- Yu, F. H., Mantegazza, M., Westenbroek, R. E., Robbins, C. A., Kalume, F., Burton, K. A., ... Catterall, W. A. (2006). Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nature neuroscience*, 9(9), 1142-1149. doi:10.1038/nn1754
- Yuan, W., Szaflarski, J. P., Schmithorst, V. J., Schapiro, M., Byars, A. W., Strawsburg, R. H., & Holland, S. K. (2006). fMRI shows atypical language lateralization in pediatric epilepsy patients. *Epilepsia*, 47(3), 593-600. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00474.x
- Zaidel, E. (1985). Language in the right hemisphere. En D. Benson & E. Zaidel (Eds.), *The dual brain: hemispheric specialization in humans* (pp. 205-231). New York: Guilford Press.
- Zatorre, R., Meyer, E., Gjedde, A., & Evans, A. (1996). PET studies of phonetic processing of speech: review, replication, and reanalysis. *Cerebral cortex*, 6, 21-30.
- Zola, S. (1997). Amnesia: neuroanatomical and clinical aspects. En T. E. Feinberg & M. J. Farah (Eds.), *Behavioral Neurology and Neuropsychology* (pp. 447-461). New York: McGraw-Hill.
- Zola, S. M., Squire, L. R., Teng, E., Stefanacci, L., Buffalo, E. A., & Clark, R. E. (2000). Impaired recognition memory in monkeys after damage limited to the hippocampal region. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20(1), 451-463.