

Neuropsicología y deterioro cognitivo en la epilepsia

F. Maestú, P. Martín^a, R.G. Sola^b, T. Ortiz^c

NEUROPHYSIOLOGY AND COGNITIVE DETERIORATION IN EPILEPSY

Summary. Objective. To carry out a critical evaluation of the international literature on the neuropsychology of epilepsy. The variables which lead to cognitive deterioration in epilepsy and the effect on cognition of different treatments available (pharmacological and surgical). Development. We evaluate the influence of different neurological variables on the higher functions (aetiology, age of onset, type of crises, duration of illness, frequency and anti-epileptic drugs). We also describe the cognitive functions most affected in epilepsy (memory, attention, executive function, language). Studies of the surgery of epilepsy show that this may lead to both beneficial and undesirable effects on cognition. Conclusions. The variables which in general most affect higher functions are the duration of the illness and the frequency and types of crises. The commonest neuropsychological effects are those of memory deficit. These studies show that neuropsychological studies should be done from the time of onset of the disorder. Finally, from the surgical point of view, young patients with considerable crisis reduction or free of crises, with moderate preoperative deterioration of memory have the greatest possibility of post-operative improvement in cognition. Older persons with intact cognitive function and major surgical resection have more possibilities of post-surgical deterioration [REV NEUROL 1999; 28: 793-8].

Key words. Epilepsy. Memory. Neuropsychology. Surgery of epilepsy.

INTRODUCCIÓN

En una Unidad de Epilepsia, la evaluación neuropsicológica permite, por un lado, describir el estado cognitivo del paciente epiléptico y, por otro, colaborar en la localización del complejo lesivo epileptógeno (CLE) [1-4]. Desafortunadamente, esta exploración cognitiva no siempre se realiza y gran parte de los pacientes epilépticos nunca son valorados con una batería neuropsicológica adecuada, algo que parece estar reservado a aquellos que van a ser sometidos a cirugía [5].

Que la epilepsia cursa con cierto deterioro de las funciones superiores es un hecho aceptado por la mayor parte de la comunidad científica internacional. Sin embargo, cabe formularse dos preguntas fundamentales: ¿cuáles son realmente las variables que producen el deterioro cognitivo en la epilepsia? y ¿qué funciones se alteran de forma más grave?

Además, sería interesante conocer los efectos que sobre la cognición ejerce la cirugía de la epilepsia, así como describir el perfil del paciente epiléptico que presentará mayor riesgo o beneficio postoperatorio.

VARIABLES NEUROLÓGICAS Y DETERIORO COGNITIVO

Respecto a la primera cuestión, son muchos los autores que se han preocupado por establecer las variables que producen deterioro cognitivo en la epilepsia. Éstas son muy diversas, pero quizá unas tengan más influencia que otras. A continuación, explicaremos y enumeraremos los factores neurológicos más importantes que podrían producir alteraciones cognitivas en la epilepsia [5-9].

Recibido: 15.12.97. Aceptado tras revisión externa sin modificaciones: 04.02.99.

Becario del FIS 96/0011. ^a Dpto. de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Madrid (UAM). ^b Hospital de la Princesa. Unidad de Cirugía de la Epilepsia. UAM. ^c Dpto. de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid, España.

Correspondencia: Dr. Tomás Ortiz Alonso. Departamento de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Campus Somosaguas. E-28223 Madrid.

© 1999, REVISTA DE NEUROLOGÍA

Etiología de las crisis epilépticas

Durante muchos años se ha sostenido que las epilepsias sintomáticas producirían mayor deterioro cognitivo que las epilepsias idiopáticas. Sin embargo, algunos autores creen que éste no es un factor muy relevante y que en numerosos estudios no existen diferencias significativas entre el deterioro cognitivo y la etiología [5].

Las distintas alteraciones cerebrales que pueden producir epilepsia (tumores, accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneoencefálicos, etc.) cursan por sí mismas con cierto deterioro cognitivo en los pacientes que las sufren, aunque las lesiones no sean epileptógenas [10]. Es cierto, al menos en nuestra experiencia [11], que las epilepsias sintomáticas generalmente producen mayor deterioro cognitivo, probablemente por los motivos expuestos con anterioridad, pero existen muchos casos de epilepsias idiopáticas que cursan con un grave deterioro cognitivo producido por factores que detallaremos más adelante. Por el contrario, ciertos tipos de epilepsias sintomáticas –que hasta no hace mucho tiempo se consideraban idiopáticas por no existir técnicas de neuroimagen adecuadas, como es el caso de los cavernomas– cursan con leve deterioro cognitivo [5]. Por todo ello, la etiología no siempre puede considerarse como la causa primaria del deterioro cognitivo en la epilepsia.

Terapia farmacológica

En este apartado sólo se revisarán los efectos de los fármacos antiepilépticos sobre las funciones superiores (memoria, atención, praxis, etc.). Intencionalmente, dejaremos sin comentar los efectos que sobre la personalidad o las emociones también ejercen estos medicamentos.

En 1942, Lennox fue uno de los primeros autores en referirse al posible deterioro cognitivo producido por los fármacos antiepilépticos y llegó a decir: 'Algunos terapeutas, con el fin de extinguir las crisis, sólo tienen éxito en ahogar los procesos intelectuales más finos de sus pacientes'.

Antes de empezar a valorar los posibles efectos indeseables sobre las funciones cognitivas de los fármacos antiepilépticos, repasaremos algunas de las dificultades metodológicas que provocan que en muchos casos los resultados no sean válidos o tengan que interpretarse con cautela.

Algunos de los factores que pueden influir negativamente en estas investigaciones son los siguientes: los pacientes dentro de un

mismo grupo con un fármaco común no ingieren las mismas cantidades diarias (unos 500 mg, otros 250 mg); variables como la edad, sexo, años de educación, tipo de crisis, etiología, edad en la que comenzaron los ataques y otras, varían entre los sujetos. Debido a factores intrínsecos, la misma dosis de fármaco no produce los mismos efectos en todos los pacientes. Además, no se dispone de una línea base con la que comparar, ya que en la mayoría de los estudios no se realizan exploraciones neuropsicológicas antes y después de la administración del fármaco. En muchas ocasiones, la administración de un tipo de fármaco se debe a la gravedad de la epilepsia o a su rebeldía a los fármacos de primera elección. Por ejemplo, en un trabajo de Dodrill [6] se vio cómo los sujetos incrementaban su deterioro cognitivo después de cinco años, y se atribuyó en un principio al fármaco administrado (valproato); sin embargo, un análisis posterior reveló que la verdadera causa del deterioro se debía a la gravedad de la propia epilepsia y no al fármaco.

El tipo de test neuropsicológico empleado también es una variable que puede llevarnos a muchos errores. La probabilidad de descubrir el efecto de una sustancia está íntimamente relacionada con el tipo de test administrado. En una extensa revisión, Dodrill [12] mostró que de 40 estudios sobre deterioro cognitivo producido por los fármacos antiepilépticos existía un 85% de probabilidad de encontrar algún efecto con test de tiempo de reacción cuantificando en milisegundos [13,14]. Otro de los errores cometidos en la aplicación de las pruebas neuropsicológicas es el examen dirigido hacia una sola función (normalmente la memoria). Si, tal y como ocurre en muchos trabajos, se intenta conocer el efecto de los fármacos sobre la memoria, no debemos evaluar únicamente las funciones mnésicas, sino que es necesario realizar una exploración de todas las funciones cognitivas para comprobar si éstas están alteradas o no y, por tanto, si influyen o no negativamente en la ejecución de las pruebas de memoria. Una última consideración sobre la interpretación de los resultados neuropsicológicos es la valoración del 'efecto práctica'. Éste se basa en que la repetida realización de una prueba neuropsicológica beneficiará la ejecución del paciente, de tal manera que mejorará en sus resultados cada vez que le sea administrada la prueba (hasta un punto determinado en el que se estabilizarán sus resultados). Este efecto estará siempre presente en todos los estudios en los que los tests neuropsicológicos se efectúen más de una vez. Por ejemplo, el incremento en el cociente intelectual (CI) debido al 'efecto práctica' es de 5-8 puntos, con un intervalo de dos meses [15].

Otro de los errores comúnmente cometido por los distintos estudios que intentan evidenciar los efectos sobre las funciones cognitivas de los fármacos antiepilépticos es la consideración como regla absoluta de la siguiente afirmación: 'La politerapia produce más efectos cognitivos adversos que la monoterapia'. Normalmente, cuando a un paciente se le somete a politerapia –utilización de diferentes tipos de medicamentos para curar una misma enfermedad– es porque su epilepsia es rebelde a la monoterapia y, por tanto, es más grave que otras que se benefician de un tratamiento con un único fármaco. Por consiguiente, al comparar los pacientes en monoterapia y politerapia se están equiparando enfermos con distinto grado de gravedad en su epilepsia, y es probable que este factor influya en el grado de deterioro cognitivo de ambos grupos. Por tanto, sólo deberíamos atribuir parcialmente a la politerapia las diferencias cognitivas entre pacientes en monoterapia y politerapia. Concluiremos que la mayor parte de los problemas residen en atribuir a los fármacos antiepilépticos alteraciones cognitivas que probablemente puedan estar relacionadas con otros factores [14,16].

La mayor parte de los estudios que a continuación exponemos

se han seleccionado en función de contemplar o discutir los errores anteriormente descritos.

Estudios en animales

Mondadori y Classen [17] estudiaron los efectos de cinco fármacos antiepilépticos en el aprendizaje y memoria de las ratas. La fenitoína (PHT), la etosuximida (ESM), el ácido valproico (VPA) y el fenobarbital (PB) se relacionaron con efectos en la función de memoria, dependientes de la dosis. La carbamacepina (CBZ) se asoció con mejoría de las funciones mnésicas. Hawkins et al [18] realizaron un estudio con cuatro grupos de ratas: se administró CBZ a uno de los grupos de ratas no epilépticas y al otro, placebo; los otros dos grupos eran de ratas epilépticas, uno tratado con CBZ y el otro con placebo. El grupo de ratas no epilépticas con placebo realizó mejor las tareas de aprendizaje propuestas que las ratas no epilépticas con CBZ. Sin embargo, las ratas epilépticas con CBZ realizaron mejor esas tareas de aprendizaje que las ratas epilépticas con placebo. En general, los resultados de estos estudios, si bien ofrecen información realmente interesante, son difíciles de extrapolar al ser humano.

Estudios en voluntarios sanos

Otros estudios utilizan voluntarios sanos para evaluar los efectos de los fármacos. Gordon [19] no encontró efectos de la PHT (200 mg/día) en sujetos normales adultos. El grupo de Thomson [20] realizó un trabajo con sujetos normales que recibieron medicación durante dos semanas. Thomson et al hicieron varios grupos, a cada uno de los cuales se le administró PHT 300 mg, CBZ 600 mg, VPA 100 mg, clobazam (CLB) 30 mg; otro grupo recibió placebo. Los sujetos con placebo mostraron mejores ejecuciones que el resto de los grupos, pero no hubo diferencias entre los grupos con tratamiento. Sólo los pacientes con PHT presentaron diferencias significativas respecto a los demás, mostrando peor ejecución.

Retirada progresiva del tratamiento

Otro grupo de estudios se centran en la exploración de cómo varían las funciones cognitivas en función de la retirada progresiva del tratamiento, bien por realizarse estudios preoperatorios, por cambio de medicación, por suspensión del tratamiento, por alta del paciente, o bien por reducción del mismo de politerapia a monoterapia.

Gallassi et al [21] exploraron las funciones cognitivas de pacientes sin crisis epilépticas durante un período prologado y que recibían medicación en monoterapia. Las pruebas neuropsicológicas se realizaron en distintos tiempos, antes de la retirada (T1), al inicio de ésta (T2), cuando finalizaba (T3) y, por último, un año después de la retirada total (T4). El grupo de CBZ no difirió en los resultados respecto al grupo control en ninguno de los momentos de la retirada del tratamiento. Los pacientes con PB presentaron dificultades en T1 en memoria inmediata espacial y tareas visuomotoras. Los individuos tratados con VPA mostraron diferencias en la atención, las tareas visuomotoras, los dígitos y las pruebas de discriminación sensorial en T1, sólo en tareas visuomotoras en T2 y únicamente en dígitos espaciales en T3. El grupo que recibió tratamiento con PHT presentó diferencias en inteligencia y tareas visuomotoras en T1 y en inteligencia en T2. Thomson y Trimble [22], en una valoración de la retirada del tratamiento, mostraron como sólo la retirada de barbitúricos mejoraba la realización de tareas de memoria. También se produjeron mejorías en las pruebas de memoria en el grupo al que se le comenzó a administrar CBZ (conjuntamente a una mejoría clínica de control de las crisis). Aldenkamp et al [23] realizaron un estudio sobre la retirada progresiva de los fármacos en niños, y sólo hallaron ciertas mejorías en un test de tiempo de reac-

ción psicomotor. Existieron diferencias, aunque no significativas, entre el grupo de PHT y el de CBZ, con más dificultades en la ejecución de pruebas de respuesta motora en el primer grupo. Estas diferencias se mantuvieron después de la retirada total del tratamiento. Tuunainen et al [24] evaluaron los efectos sobre las funciones superiores de la retirada de fármacos durante las exploraciones preoperatorias de la cirugía de la epilepsia. En los pacientes con epilepsia parcial temporal, la retirada de los fármacos produjo un empeoramiento en las funciones mnésicas acompañado de un aumento en la frecuencia de las crisis. Sin embargo, se produjo una mejoría en funciones como la atención.

Estudios en monoterapia

Otro grupo de trabajos analizan los efectos de los fármacos en monoterapia. Gillham et al [25] compararon tres grupos de pacientes tratados con CBZ, VPA y PHT, en monoterapia. El grupo con VPA realizaron mejor las pruebas de memoria y quienes peor las ejecutaron fueron los sujetos en la condición PHT. Sin embargo, Meador et al [26] realizaron un estudio con esos mismos fármacos (CBZ, PHT, VPA) y no hallaron diferencias significativas entre ellos en las pruebas de memoria. Aman et al [27], en un estudio comparativo entre CBZ y VPA, observaron que los niños del grupo de CBZ respondían más rápidamente en las pruebas de memoria inmediata y se mantenían, en general, más atentos durante la exploración que el otro grupo. Meador et al [28] realizaron un estudio entre PB, PHT y VPA, y encontraron que el fármaco que más efectos produce en la cognición es el PB. El VPA y la PHT no producen efectos o no existen diferencias significativas entre ellos. Los estudios que valoran los efectos de la vigabatrina (VGB) y de la CBZ a diferentes niveles plasmáticos (control de niveles en distintos momentos) muestran cómo el aumento de VGB produce déficit de atención [29]; sin embargo, el aumento en plasma de CBZ no produce déficit [16].

Exploración cognitiva antes y durante el tratamiento

Son pocos los estudios que comparan los efectos de los fármacos mediante la realización de una evaluación neuropsicológica antes y durante el tratamiento. Craig y Tallis [30], en una muestra de pacientes con comienzo tardío (77 años de media) tratados con PHT y VPA, encontraron que los cambios en las funciones cognitivas fueron mínimos e incluso tendieron a mejorar en muchos casos, probablemente debido al efecto práctico (intervalos mínimos test/re-test). Pulliainen y Jokelainen [31] realizaron un trabajo con epilépticos recién diagnosticados a los que se trató con PHT y CBZ. Los pacientes en el grupo de PHT mostraron más dificultades que los del grupo de CBZ en tareas de memoria visual. El daño cognitivo aumentó en función del aumento en los niveles plasmáticos del fármaco. Dos estudios con nuevos fármacos no indican alteraciones cognitivas graves producidas por la lamotrigina (LTG) [32] y la tiagabina (TGB) [33].

De todo el material aquí expuesto se deriva que la mayoría de los fármacos antiepilépticos no afectan gravemente la cognición. Los barbitúricos son los fármacos que más efectos cognitivos adversos producen, y otros muestran efectos en función de su aumento en los niveles plasmáticos. En general, la función cognitiva que parece estar más afectada por los fármacos antiepilépticos es la atención y la capacidad de memoria espacial.

Edad de inicio

En general, la literatura internacional coincide en afirmar que el comienzo temprano de las crisis epilépticas produce mayor deterioro

cognitivo que los inicios más tardíos [34]. En un estudio reciente, Dodrill encontró que pacientes con un comienzo de las crisis en el primer año de vida mostraron un CI total de 83 (WAIS), mientras que pacientes cuyas crisis se iniciaron después de los 20 años mostraron un CI total de 102. Los motivos por los que el comienzo temprano de las crisis puede ser un factor de mal pronóstico desde el punto de vista de las funciones cognitivas podrían ser [5]: impacto prolongado de las crisis en los años más importantes del desarrollo intelectual, dificultades educativas debidas a los ataques, tendencia a utilizar fármacos (PB) de efectos adversos en la cognición, acumulación de un gran número de ataques en un momento determinado de su vida (adolescencia) cuando la epilepsia ha tenido un comienzo temprano, y epilepsias graves de comienzo temprano.

Tipo de crisis

Un hecho aceptado es que los pacientes que padecen crisis generalizadas presentan mayor deterioro que los individuos con crisis parciales [35]. Dodrill [5], aunque acepta en general esta idea, plantea que su experiencia le ha llevado a pensar que las crisis generalizadas de ausencia (no atípicas) producen un efecto similar al de las parciales. Por otro lado, los sujetos que sufren más de un tipo diferente de crisis muestran mayor deterioro que los que presentan sólo un tipo [36]. Por último, el estado epiléptico es probablemente el tipo de crisis que más deterioro cognitivo produce [37]; incluso los pacientes con un único episodio (de 30 minutos o más) muestran mayor deterioro que los sujetos con antecedentes de 100 crisis tónicoclónicas a lo largo de su vida [38]. Meldrum et al [39], estudiando la corteza de animales en los que se habían inducido estados epilépticos, encontraron que se había producido un daño estructural como consecuencia de estos episodios. El estado epiléptico durante el sueño lento se acompaña de un progresivo deterioro cognitivo y psicomotor, que afecta particularmente al lenguaje, la memoria y la orientación temporospacial [40].

Duración de la enfermedad

Esta variable se refiere al número de años en que los pacientes han mantenido la enfermedad, y de los cuales se suelen descontar aquellos períodos en que los individuos han mantenido controladas sus crisis [35]. Al parecer, cuantos más años padezca un paciente esta enfermedad, el deterioro cognitivo será mayor [41]. Martín et al [42], en una población de 28 pacientes farmacorresistentes con epilepsia parcial temporal, refieren que los pacientes con la clínica activa durante 14 años de media manifestaban alteraciones de memoria tanto en la modalidad verbal como en la visuoespacial, mientras que los pacientes en los que la clínica se había mantenido activa durante menos de 14 años mostraban alteraciones de la memoria sólo en la modalidad verbal o visuoespacial, coincidiendo con el origen de las crisis en el lóbulo temporal izquierdo o derecho, respectivamente. Por tanto, se concluyó que la prolongada permanencia de las crisis no sólo afecta cognitivamente a las áreas donde se encuentra el complejo lesivo epileptógeno, sino que la constante generalización de las crisis al hemisferio contralateral produce además daños en áreas contralaterales.

Frecuencia de las crisis epilépticas

Se cree que el deterioro cognitivo correlaciona positivamente con la frecuencia de las crisis, es decir, con más crisis se produce un mayor deterioro cognitivo. Dodrill [38] encontró que, para que las diferencias en función de la frecuencia fueran significativas, debían diferenciarse los pacientes con más de 100 ataques tónicoclónicos y un CI total de 94 (WAIS), de los individuos con pocos

ataques y un CI total de 104 (WAIS). Por tanto, esta variable está íntimamente relacionada con los años de duración de la enfermedad. Es interesante destacar que la comparación entre pacientes epilépticos farmacorresistentes y los controlados con semejante etiología y edad de inicio muestra cómo los pacientes controlados no difieren de la población normal, mientras que los farmacorresistentes presentan un acentuado deterioro cognitivo [43].

Otra variable importante, distinta de la frecuencia de las descargas clínicas, es la frecuencia de las descargas subclínicas interictales. Es interesante destacar que el hecho de padecer estas descargas subclínicas no implica ser epiléptico [44]. Aarts et al [45] fueron los primeros en realizar una monitorización vídeo-EEG durante la ejecución de tareas cognitivas, y midieron la influencia de las descargas subclínicas en el rendimiento de los pacientes en las pruebas propuestas. El efecto que sobre la cognición producían estas descargas lo denominaron 'daño cognitivo transitorio'. Emplearon tareas de memoria verbal y de memoria espacial, y encontraron que las descargas en el hemisferio izquierdo influían en la realización de las tareas de memoria verbal, mientras que las que aparecían en el hemisferio derecho influían en la correcta ejecución de las tareas de la memoria espacial [46]. Así, estos autores opinan que el daño cognitivo producido por las descargas está íntimamente relacionado con el área en la que éstas tienen su origen. Puntas o puntas-ondas generalizadas subclínicas de 3 Hz y, por lo menos, de 3 segundos de duración son las que parecen tener más influencia sobre la cognición [47]. Una implicación clínica derivada de estos trabajos es que, en el tratamiento de los pacientes con epilepsia, el control de las crisis epilépticas no es suficiente y se debe tender a la normalización del trazado electroencefalográfico y, por tanto, a la desaparición de las descargas subclínicas que afectan a la cognición del epiléptico.

ALTERACIÓN DE LAS FUNCIONES COGNITIVAS EN LA EPILEPSIA

Siendo la memoria la alteración más frecuente en las epilepsias, otras funciones como la atención, el lenguaje o las funciones ejecutivas también parecen estar alteradas, siempre en función de las áreas cerebrales implicadas.

Los estudios de atención en la epilepsia han revelado datos de gran interés. Ya en la década de los 60, Lansdell y Mirsky [48] indicaban que los pacientes con crisis generalizadas presentaban más déficit en tareas de atención sostenida que los pacientes con crisis parciales, aunque estos últimos mostraban más déficit en la capacidad de atención selectiva [49]. En general, estos déficits pueden deberse a los fármacos antiepilépticos en muchos casos [21,24].

En el lenguaje, además de la afasia adquirida que cursa con el síndrome de Landau-Kleffner, se han descrito otras alteraciones lingüísticas como la anomia [50] o la hipergrafía [51]. Estudios más recientes revelan que, respecto a un grupo control, los pacientes con focos en el lóbulo temporal dominante para el lenguaje muestran más dificultades en la realización de pruebas neuropsicológicas de lenguaje [52], contaminando los resultados de las pruebas de memoria [53].

Los estudios sobre funciones ejecutivas revelan que los pacientes con focalidad prefrontal muestran alteraciones en la planificación, inhibición y flexibilidad de la conducta [54], que influyen en la ejecución del acto motor.

Por último, la memoria ha sido una de las funciones más investigadas ya que es la queja más frecuente de los pacientes epilépticos. Las lesiones de las áreas mesiales del lóbulo temporal se han rela-

cionado con déficit de memoria declarativa de tipo episódico [55] y las lesiones prefrontales, con alteraciones de la denominada memoria de trabajo [56]. Los pacientes con epilepsias temporales muestran déficit de memoria [9] básicamente en tareas de recuerdo libre [57]; para material verbal, relacionada con el lóbulo temporal dominante para el lenguaje, y para material visuoespacial para el lóbulo temporal no dominante [58]. Los pacientes en los que las crisis se han mantenido durante períodos prolongados presentan déficit de memoria más graves que aquéllos con menos tiempo de evolución [42]. Las epilepsias frontales muestran déficit de la capacidad de memoria de trabajo y flexibilidad de la conducta [59].

NEUROPSICOLOGÍA Y CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

El tratamiento quirúrgico de la epilepsia es una de las posibilidades terapéuticas más eficaces para los pacientes farmacorresistentes, que tienen el origen de sus crisis en el lóbulo temporal. Desde hace ya varias décadas se ha descrito que estos enfermos tienen dificultades en el aprendizaje, almacenamiento o recuperación de determinado tipo de material: el verbal, relacionado con el hemisferio dominante para el lenguaje, y el visuoespacial, en relación con el hemisferio no dominante para el lenguaje [57].

Tradicionalmente se pensaba que la lobectomía temporal, además de reducir o dejar libre de crisis a estos pacientes, producía cierto deterioro cognitivo, fundamentalmente en los procesos de memoria [60,61]. La descripción del denominado paciente 'HM' [60] al que, en 1953, se le practicó una resección bilateral del hipocampo, produciéndose una amnesia severa que aún hoy se mantiene, fue la primera evidencia de las consecuencias negativas de la cirugía de la epilepsia. Más recientemente se han descrito algunos casos similares [62] con amnesia menos grave que en 'HM', después de una resección unilateral temporal. En la mayor parte de estos casos, una lesión oculta en el hemisferio contralateral (análisis *post mortem*) produjo la misma sintomatología clínica que en el caso 'HM'. Las modernas técnicas de neuroimagen han permitido que se puedan detectar, en las fases preoperatorias, a los pacientes que muestran el área epileptógena en un hemisferio pero el área lesiva en el lóbulo contralateral, y por tanto actualmente se producen pocos casos similares.

Después de esta primera época se continuaron llevando a cabo resecciones a pacientes epilépticos, pero se limitaron a un único lóbulo temporal. La neuropsicología, siempre en paralelo a la neurocirugía de la epilepsia, continuó estudiando a estos pacientes con resultados más satisfactorios. A mediados de la década de los 70, Milner [63] demostró una mejoría en la memoria verbal en individuos a quienes se les había realizado una resección temporal derecha. Posteriormente, y en la misma línea, Novelly et al [64] postularon que la mejoría se relacionaba con las funciones contralaterales al lugar de la lesión (tanto derechas como izquierdas). Actualmente, distintos autores han refutado esos resultados [24,65]. A partir de estos datos la neuropsicología ha sido capaz de predecir el riesgo de deterioro o mejoría cognitiva de los pacientes que van a someterse a la cirugía de la epilepsia. Sin embargo, es cierto que un número determinado de individuos sometidos a cirugía experimentan cierto deterioro de sus funciones cognitivas [64]. Por tanto, los sujetos con mayor riesgo de experimentar un deterioro cognitivo no deberían someterse a este tratamiento [66]. Las resecciones del hemisferio dominante para el lenguaje son las que producen un daño cognitivo más acentuado [67], manteniéndose la ejecución en las tareas mnésicas en resecciones derechas, incluso en pacientes con altas puntuaciones [68]. Por otro lado, parece

que los individuos que muestran preservadas las funciones mnésicas antes de la cirugía son los que peor pronóstico tienen y, por tanto, los que presentarán después de ésta mayor deterioro [57,61]. Por otro lado, la mayoría de autores coinciden en señalar el deterioro de las funciones ipsilaterales al hemisferio de la resección [69]. En resumen, el perfil del paciente epiléptico farmacorresistente que presentará peor pronóstico desde el punto de vista neuropsicológico sería un sujeto de edad media con un CI elevado, que mantuviera preservadas las funciones mnésicas [5].

La neuropsicología en una Unidad de Cirugía de la Epilepsia cobra, por tanto, un papel importante. Colabora en la localización del complejo lesivo epileptógeno y describe el estado cognitivo del paciente, las funciones preservadas y las alteradas [70], además de señalar los efectos (positivos/negativos) de la cirugía sobre las funciones superiores.

CONCLUSIONES

En líneas generales parece aceptado que los factores más influyentes en el deterioro cognitivo de la mayor parte de los pacientes epilépticos son la duración de la enfermedad, la frecuencia y el tipo de crisis [5]. La función que se altera de forma más notable en las epilepsias temporales es la memoria declarativa de tipo

episódico [9] y en las epilepsias frontales, la memoria de trabajo y funciones ejecutivas [11,54].

Desde nuestro punto de vista, dos implicaciones clínicas se derivan de todos estos estudios. En primer lugar, la necesidad de valorar el estado cognitivo de cualquier paciente epiléptico, tanto en el inicio de su enfermedad como periódicamente (p. ej., cada 5 años), con el fin de conocer la evolución neuropsicológica de éstos. En aquellos enfermos en los que se detectara un deterioro de sus funciones superiores podría plantearse un tratamiento alternativo (farmacológico, quirúrgico, etc.) y conseguir así un beneficio clínico-cognitivo y una mejor adaptación social y laboral.

En segundo lugar, es interesante resaltar el conocimiento alcanzado por la neuropsicología en la cirugía de la epilepsia, de tal manera que se ha logrado describir el perfil del paciente epiléptico que presentará más riesgo o beneficio cognitivo postoperatorio. Así, un sujeto en edad adulta, con alto nivel intelectual, con las funciones mnésicas preservadas y complejo lesivo epileptógeno en el lóbulo temporal dominante será el paciente con más riesgo, siempre en función de la extensión de la resección [42,64]. Por otro lado, un paciente joven con déficit cognitivo moderado (alteración de memoria en la modalidad verbal y visuoespacial) y con reducción posquirúrgica significativa del número de crisis o libre de crisis, será el que presentará mayor beneficio cognitivo postoperatorio [11].

BIBLIOGRAFÍA

- Gallasi R, Dodrill C, Baruzzi A, Lugaesi E. Neuropsychology of partial epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): IX.
- Breier JI, Plenger PM, Wheless JW, et al. Memory tests distinguish between patients with focal temporal and extratemporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 165-70.
- Jones-Gotman M. Localization of lesions by neuropsychological testing. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl 5): S41-52.
- McGlone J. Memory complaints before and after temporal lobectomy: do they predict memory performance or lesion laterality? *Epilepsia* 1994; 35: 529-39.
- Dodrill CB. Neuropsychological aspects of epilepsy. *Psychiatr Clin North Am* 1992; 15: 383-94.
- Dodrill CB. Problems in the assessment of cognitive effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S29-32.
- Binnie CD, Channon S, Marston D. Learning disabilities in epilepsy: neurophysiological aspects. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 4): S2-8.
- Hermann BP, Seidnberg M, Schoenfeld J, Davis K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997; 54: 369-76.
- Thomson PJ, Corcoran R. Everyday failures in people with epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S18-20.
- Thomson PJ. Memory function in patients with epilepsy. In Smith D, Treiman D, Trimble M, eds. *Advances in neurology*. Vol. 55. New York: Raven Press; 1991.
- Martín P, Maestú F, Koronis E, Pulido P, García de Sola R. Alteraciones de memoria en pacientes epilépticos. Estudio de seguimiento prepostquirúrgico. *Rev Neurol* 1997; 25: 205-7.
- Dodrill CB. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *J Clin Psychiatry* 1988; 49 (Suppl 31): 31-4.
- Dodrill CB, Temkin NR. Motor speed is a contaminating variable in the measurement of the 'cognitive' effects phenytoin. *Epilepsia* 1989; 30: 453-7.
- Duncan JS, Shorvon SD, Trimble MR. Effects of removal of phenytoin, carbamazepine, and valproate on cognitive function. *Epilepsia* 1990; 31: 584-91.
- Matarazzo JD, Hermann DO. Base rate data for the WAIS-R: test-retest stability and VIQ-PIQ differences. *J Clin Neuropsychol* 1984; 6: 351-66.
- Reinvang I, Bjartveit S, Johannesen SI. Cognitive function and time-of-day variation in serum carbamazepine concentrations in epileptic patients treated in monotherapy. *Epilepsia* 1991; 32: 116-21.
- Mondadori C, Classen W. The effects of various antiepileptic drugs on E-shock-induced convulsions and effects on memory. *Acta Neurol Scand* 1984; 69 (Suppl 99): 119-24.
- Hawkins CA, Mellanby JH, Brown J. Antiepileptic and anti-amnesic effect of carbamazepine in experimental limbic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 459-68.
- Gordon P, Tobin S, Doty B, Nash M. Drug effects on behavior in aged animals and man: diphenylhydantoin and procainamide. *J Gerontol* 1968; 23: 434-44.
- Thomson PJ. Antiepileptic drugs and memory. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S37-40.
- Gallasi R, Morreale A, Di Sarro R, Marra M, et al. Cognitive effects of antiepileptic drug discontinuation. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S41-4.
- Thomson PJ, Trimble M. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsia* 1982; 23: 531-44.
- Aldenkamp AP, Alpherts WC, Blennow G, Elmquist D. Withdrawal of antiepileptic medication in children-effects on cognitive function: the multicenter Holmfrid study. *Neurology* 1993; 43: 41-50.
- Tuunainen A, Nousiainen U, Pilke A, Mervaala E, Riekkinen P. Lateralization of event-related potentials during discontinuation of antiepileptic medication. *Epilepsia* 1995; 36: 262-9.
- Gillham RA, Williams N, Weidmann KD, et al. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res* 1990; 7: 219-25.
- Meador KJ, Loring D, Huh K, et al. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990; 40: 391-4.
- Aman MG, Werry JS, Paxton JW, et al. Effects of carbamazepine on psychomotor performance in children as a function of drugs concentration, seizure type and time of medication. *Epilepsia* 1990; 31: 31-60.
- Meador KJ, Loring DW, Moore EE, et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology* 1995; 45: 1494-9.
- Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Sussman NM. Effects of differing dosages of vigabatrin (sabril) on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 164-73.
- Craig I, Tallis R. Impact of valproate and phenytoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative study. *Epilepsia* 1994; 35: 381-90.
- Pulliaainen V, Jokelainen M. Effects of phenytoin and carbamazepine on cognitive functions in newly diagnosed epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1994; 89: 81-6.
- Banks GK, Beran RG. Neuropsychological assessment in lamotrigine treated epileptic patients. *Clin Exp Neurol* 1991; 28: 231-7.
- Dodrill CB, John L, Kenneth WS, et al. Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy. *Neurology* 1997; 48: 1025-31.
- Perrine K, Gershengorn J, Brown ER. Interictal neuropsychological function in epilepsy. In Devinsky O, Theodore WH, eds. *Epilepsy and behavior*. New York: Wiley-Liss; 1991. p. 181-93.
- Farwell JR, Dodrill CB, Batzel LW. Neuropsychological abilities of children with epilepsy. *Epilepsia* 1985; 26: 395-400.

36. Seidenberg M, Beck N, Geisser M. Academic achievement of children with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27: 753-9.
37. Binnie CD, Channon S, Marston D. Learning disabilities in epilepsy: neurophysiological aspects. *Epilepsia* 1990; 31 (Suppl 4): S2-8.
38. Dodrill CB. Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual neuropsychological emotional and social function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27: 399-411.
39. Meldrum BS, Horton RW, Brierley JB. Epileptic brain damage in adolescent baboons following seizures induced by allylglycine. *Brain* 1974; 97: 407-18.
40. Tassinari CA, Bureau M, Roger J, Daniele-Natale O. Electrical status epilepticus during sleep in children. In Serman MB, Shouse MN, Passouant P, eds. *Sleep and epilepsy*. New York: Academic Press; 1982. p. 465-9.
41. Dodrill CB, Matthews CG. The role of neuropsychology in assessment and treatment of person with epilepsy. *Am Psychol* 1992; 47: 1139-42.
42. Martín P, Maestú F, Pulido P, García de Sola R. Effects of surgery therapy on the IQ and memory in epileptic patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. (Submitted).
43. Maestú F. Deterioro cognitivo y epilepsia. En Díaz-Obregón MC, ed. *I Reunión anual de epilepsia*. Madrid: AEAE; 1996. p. 36-40.
44. Binnie CD, Marston D. Cognitive correlates of interictal discharges. *Epilepsia* 1992; 33 (Suppl 6): S11-7.
45. Aarts JHP, Binnie CD, et al. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984; 107: 293-308.
46. Rugland AL, Bjoaas H, et al. The development of computerized tests as a routine procedure in clinical EEG practice for the evaluation of cognitive changes in patients with epilepsy. 17th Epilepsy International Congress: 1987. P10.2. (Abstract).
47. Binnie CD, Kasteleijn-Nolst Trenite DGA, Smit AM, Wilkind AJ. Interactions of epileptiform EEG discharges and cognition. *Epilepsy Res* 1987; 1: 239-45.
48. Lansdell H, Mirsky AF. Attention in focal and centrencephalic epilepsy. *Exp Neurol* 1964; 9: 3-9.
49. Loiseau P, Signoret JL, Strube E. Attention problems in adult epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1984; 69 (Suppl 99): 31-4.
50. Mayeux R, Brandt J, Rosen J, Benson F. Interictal memory and language impairment in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1980; 30: 120-5.
51. Geschwind N. Dostoevsky's epilepsy. In Blumer D, ed. *Psychiatric aspects of epilepsy*. Washington: American Psychiatric Press; 1984. p. 325-34.
52. Hermann BP, Wyler AR, Somes G. Language function following anterior temporal lobectomy. *J Neurosurg* 1991; 74: 560-6.
53. O'Shea MF, Saling MM, Bladin PF, Berkovic SF. Does naming contribute to memory self-report in temporal lobe epilepsy? *J Clin Exp Neuropsychol* 1996; 18: 98-109.
54. Hermann BP, Wyler AR, Richey ET. Wisconsin Card Sorting Test performance in patients with complex partial seizures of temporal-lobe origin. *J Clin Exp Neuropsychol* 1988; 10: 467-76.
55. Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 1992; 99: 195-231.
56. Baddeley AD. *Human memory: theory and practice*. Revised edition. Exeter: Psychology Press; 1997.
57. Maestú F. Estudio del paciente epiléptico fármaco-resistente: una perspectiva desde los potenciales evocados de larga latencia y la neuropsicología. Tesis doctoral. Universidad Complutense. Madrid, 1997.
58. Rausch R. Psychological evaluation. In Engel J, ed. *Surgical treatment of epilepsies*. New York: Raven Press; 1987.
59. Martín P, Maestú F, Pulido P, García de Sola R. Características neuropsicológicas de las epilepsias del lóbulo frontal. *Rev Neurol* 1997; 25: 408.
60. Scoville WY, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 11-21.
61. Ivnik RJ, Sharbroug FW, Laws ER. Anterior temporal lobectomy for the control of partial complex seizures: information for counseling patients. *Mayo Clinic Proc* 1988; 9: 191-200.
62. Loring DW, Hermann BP, Meador KJ, et al. Amnesia after unilateral temporal lobectomy: a case report. *Epilepsia* 1994; 35: 757-63.
63. Milner B. Psychological aspects of focal epilepsy and its neurosurgical management. In Purpura DP, Penry JK, Walter RD, eds. *Advances in neurology*. New York: Raven Press; 1975. p. 299-321.
64. Novelty RA, Augustine EA, Mattson RH, et al. Selective memory improvement and impairment in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1984; 15: 64-7.
65. Selwa LM, Berent S, Giordani B. Serial cognitive testing in temporal lobe epilepsy: longitudinal changes with medical surgical therapies. *Epilepsia* 1994; 35: 743-9.
66. Chelune GJ, Naugle RI, Lüders H, Awad IA. Prediction of cognitive change as a function of preoperative ability status among temporal lobectomy patients seen at 6-month follow-up. *Neurology* 1991; 41: 399-404.
67. Rausch R, Crandall PH. Psychological status related to surgical control of temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1982; 23: 191-202.
68. Davies KG, Bell BD, Bush AJ, Wyler AR. Prediction of verbal memory loss in individuals after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 1998; 39: 820-8.
69. Martin RC, Sawrie SM, et al. Individual memory change after anterior temporal lobectomy: a base rate analysis using regression based outcome methodology. *Epilepsia* 1998; 39: 1075-82.
70. Martín P, Maestú F, Pulido P, García de Sola R. Estudio neuropsicológico del paciente epiléptico. *Arch Neurobiol* 1994; 58: 282-90.

NEUROPSICOLOGÍA Y DETERIORO COGNITIVO EN LA EPILEPSIA

Resumen. *Objetivo.* Realizar una valoración crítica acerca de la literatura internacional en neuropsicología de la epilepsia, así como de las variables que producen el deterioro cognitivo en la epilepsia y las consecuencias que sobre la cognición tienen las distintas alternativas terapéuticas (farmacológica, quirúrgica). *Desarrollo.* Se valoró la influencia de distintas variables neurológicas sobre las funciones superiores (etiología, edad de comienzo, tipo de crisis, duración de la enfermedad, frecuencia, fármacos anti-epilépticos). *Por otro lado, se describen las funciones cognitivas más alteradas en la epilepsia (memoria, atención, funciones ejecutivas, lenguaje). Los estudios sobre cirugía de la epilepsia muestran cómo ésta puede producir tantos efectos beneficiosos como perjudiciales sobre la cognición. Conclusiones.* Las variables que en líneas generales más afectan a las funciones superiores son la duración de la enfermedad, frecuencia y tipo de crisis. Las alteraciones neuropsicológicas más frecuentes son los déficit de memoria. De estos estudios se deriva la necesidad de realizar exploraciones neuropsicológicas desde el inicio de la enfermedad. Por último, desde el punto de vista quirúrgico, los pacientes jóvenes con reducción importante o libres de crisis, y con un deterioro de memoria preoperatorio moderado son los que presentarán más posibilidades de mejoría cognitiva postoperatoria. Los sujetos de edad avanzada con sus funciones cognitivas preservadas y con una resección amplia tendrán más posibilidades de deterioro posquirúrgico [REV NEUROL 1999; 28: 793-8].

Palabras clave. Cirugía de la epilepsia. Epilepsia. Memoria. Neuropsicología.

NEUROPSICOLOGIA E DETERIORAÇÃO COGNITIVA NA EPILEPSIA

Resumo. *Objectivo.* Realizar uma apreciação crítica sobre a bibliografia internacional sobre neuropsicologia da epilepsia, assim como das variáveis implicadas na deterioração cognitiva na epilepsia e as consequências que as distintas alternativas terapêuticas (farmacológica, cirúrgica) têm sobre as funções cognitivas. *Desenvolvimento.* Avaliou-se a influência de distintas variáveis neurológicas sobre as funções superiores (etiologia, idade de início, tipo de crise, duração da doença, frequência, fármacos anti-epilépticos). *Por outro lado, se descreveram-se as funções cognitivas mais alteradas na epilepsia (memória, atenção, funções executivas, linguagem). Os estudos sobre a cirurgia da epilepsia mostraram como esta pode produzir efeitos benéficos e prejudiciais sobre as funções cognitivas. Conclusões.* As variáveis que, em linhas gerais, mais afetam as funções superiores são a duração da doença, frequência e tipo de crise. As alterações neuropsicológicas mais frequentes são os défices de memória. *Destes estudos ressalta a necessidade de realizar avaliações neuropsicológicas desde o início da doença. Por último, desde o ponto de vista cirúrgico, os doentes jovens com redução importante ou ausência de crises, com uma deterioração de memória pré-operatória moderado são os que apresentam mais possibilidades de melhoria cognitiva pós-operatória. Os indivíduos de idade avançada com as funções cognitivas preservadas e com uma ressecção ampla teriam mais possibilidades de deterioração pós-cirúrgica [REV NEUROL 1999; 28: 793-8].*

Palavras chave. Cirurgia da epilepsia. Epilepsia. Memória. Neuropsicologia.