



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

PROGRAMA DE DOCTORADO DE NEUROCIENCIAS

***DESARROLLO DE UNA BATERÍA DE
MEMORIA SEMÁNTICA PARA PACIENTES
CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL***

Tesis doctoral

ASIER GÓMEZ IBÁÑEZ

Directores

Dr. D. Vicente Villanueva Haba

Dr. Dña. Maya Visser

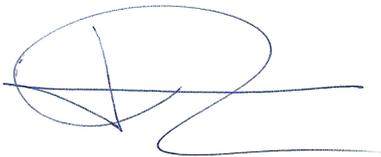
Febrero 2022

Memoria presentada por D. Asier Gómez Ibáñez para aspirar al grado de Doctor por la Universitat de València

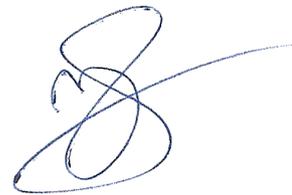
El presente trabajo ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Hospital Politécnico y Universitario La Fe, en colaboración con el Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología de la Universitat Jaume I de Castellón, y autorizamos su presentación ante el Tribunal que lo ha de juzgar.

Valencia, 9 de abril de 2021

Dr. Vicente Villanueva Haba

A handwritten signature in blue ink, consisting of a large, stylized 'V' followed by a horizontal line and a long, sweeping tail.

Dra. Maya Visser

A handwritten signature in blue ink, featuring a large, stylized 'M' with a long, sweeping tail.

A mis padres y Aintzane

A Carmen, Asier y Pedro

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo de tesis doctoral no hubiera sido posible sin la ayuda y el interés mostrado por numerosas personas, a las que debo gran parte del mismo.

A los pacientes y personas participantes como controles que, voluntariamente, han permitido la realización de las distintas evaluaciones y pruebas necesarias para el desarrollo de este trabajo, en el deseo de que el mismo ayude a entender mejor sus padecimientos y avanzar en sus tratamientos.

Al Dr. Vicente Villanueva, quien me dio la confianza y la oportunidad de iniciar una carrera profesional en el ámbito de la epilepsia en una Unidad de referencia. Modelo de luchador incansable, me ha honrado con su amistad. Gracias por tus enseñanzas profesionales y personales.

A la Dra. Maya Visser, ejemplo de investigadora y neurocientífica, quien me ha introducido en el mundo de la neuropsicología, por su tiempo, paciencia y dedicación durante el desarrollo de este trabajo de tesis doctoral. Gracias por tu comprensión y consejos.

Al Dr. César Ávila, por el interés mostrado en colaborar con los clínicos poniendo la ciencia al servicio de los pacientes y por darme la oportunidad de desarrollar el trabajo de tesis con su equipo.

A la Dra. Cristina Forn, por tu esfuerzo y trabajo durante el desarrollo de este trabajo de tesis, sin el cual no hubiera sido posible sacarlo adelante.

Al Dr. César Viteri, quien con su sabiduría y trabajo despertó en mí el interés por la epilepsia hace ya unos cuantos años en la Clínica Universidad de Navarra.

A toda la Unidad de Epilepsia del Hospital Universitario y Politécnico de La Fe, especialmente, además de Vicente Villanueva, a Merche, Kevin y María. Gracias por todo lo aprendido y los momentos vividos juntos.

A mis padres Pedro María y Mila, así como mi hermana Aintzane, por todo lo que me habéis dado y seguís dándome, siempre con una palabra o gesto de aliento cuando más lo he necesitado. Nunca podré agradecerlo lo suficiente.

A Carmen, compañera de vida ejemplar y mamá entrañable, a la vez que excelente investigadora y clínica. Gracias por escuchar, comprender y tener confianza en mí, fundamental para haber llevado a cabo este trabajo.

A Asier y Pedro, quienes, aunque aún no tengáis todavía edad para comprenderlo, sois el faro que ilumina el presente y futuro que nos queda por recorrer juntos.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	16
1.CONCEPTOS BÁSICOS ACERCA DE LA EPILEPSIA	18
2.NEUROPSICOLOGÍA EN PACIENTES CON EPILEPSIA	23
3.MEMORIA EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL TRAS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	29
HIPÓTESIS	46
METODOLOGÍA	50
1. SUJETOS A ESTUDIO	52
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	53
3. EVALUACIÓN CLÍNICA.....	54
4. ESTUDIO DE MEMORIA SEMÁNTICA.....	55
5.ESTUDIO DE OLVIDO A LARGO PLAZO ACELERADO	67
RESULTADOS	77
1. ESTUDIO DE MEMORIA SEMÁNTICA.....	79
2.ANÁLISIS DEL OLVIDO A LARGO PLAZO ACELERADO.....	92
DISCUSIÓN	103
1. ESTUDIO DE MEMORIA SEMÁNTICA.....	106
2. ESTUDIO DE OLVIDO A LARGO PLAZO ACELERADO	118
3. RELEVANCIA CLÍNICA	127
4. LIMITACIONES.....	128
CONCLUSIONES	131
BIBLIOGRAFÍA	137

INTRODUCCIÓN

1. CONCEPTOS BÁSICOS ACERCA DE LA EPILEPSIA

1.1. Aspectos generales

La epilepsia es descrita como un trastorno cerebral que asocia alguna de las siguientes condiciones: a) la aparición de al menos dos crisis epilépticas no provocadas o reflejas ocurridas con una diferencia mayor de 24 horas; b) una crisis epiléptica no provocada o refleja asociada a una probabilidad de recurrencia de crisis en los siguientes 10 años similar a la de dos crisis no provocadas, es decir, del 60%; c) diagnóstico de un síndrome epiléptico (Fisher, Acevedo et al. 2014).

La manifestación clínica característica de la epilepsia son las crisis epilépticas. Una crisis epiléptica es definida como el conjunto de signos y/o síntomas que tiene un paciente secundarios a una actividad neuronal cerebral anormal excesiva o hipersíncrona. Además de las crisis epilépticas, hay que tener en cuenta las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales asociadas a dicho trastorno (Fisher, van Emde Boas et al. 2005).

La epilepsia es una de las entidades nosológicas más antiguas conocidas por la humanidad y afecta a todos los grupos de edad. Su prevalencia a lo largo de la vida está estimada en 7.6 casos por 1000 habitantes y una incidencia de 67.77 casos por 100.000 habitantes (Fiest, Sauro et al. 2017). La incidencia sigue una distribución bimodal en cuanto a la edad, con dos picos, uno en la adolescencia y otro en la senectud (Beghi, Giussani 2018). El riesgo de mortalidad en personas con epilepsia se multiplica entre 1.4 y 6.9 respecto de la población general (Thurman, Logroschino et al. 2017) y está relacionado fundamentalmente con la causa de la epilepsia, como

enfermedad vascular cerebral y neoplasias (Lhatoo, Sander 2005). La causa más frecuente directamente relacionada con la epilepsia es la muerte súbita inesperada (SUDEP en su acrónimo en inglés, "sudden unexpected death in epilepsy"), responsable de hasta 500 muertes al año en el Reino Unido (Duncan, Sander et al. 2006) y 24 veces más frecuente que en la población general (Surges, Thijs et al. 2009). Además, como enfermedad neurológica, es una de las causas más frecuentes de discapacidad ajustada por años de vida, que es una medida de la carga global de enfermedad (Global Burden of Disease 2017).

Las causas varían según la edad y la localización geográfica. En los países desarrollados, las principales son las epilepsias de origen genético y secundarias a patología perinatal en la infancia, los traumatismos craneoencefálicos en el adulto joven, los tumores del sistema nervioso central entre los 40-60 años y la patología vascular cerebral en mayores de 65 años. Sin embargo, a nivel mundial, las parasitosis endémicas como la malaria y la cisticercosis son la causa más frecuente de epilepsia (Duncan, Sander et al. 2006; Singh, Trevick 2016; Leppik 2006).

El diagnóstico de epilepsia es clínico, basado en la descripción semiológica de las crisis y apoyado por exploraciones complementarias neurofisiológicas como la electroencefalografía (EEG) o la magnetoencefalografía (MEG), radiológicas como la resonancia magnética (RM) estructural o funcional y pruebas funcionales con isótopos para valorar flujo sanguíneo como la tomografía computarizada con emisión de fotones únicos (SPECT) o metabolismo cerebral como la tomografía computarizada con emisión de positrones (PET).

Las alteraciones neuropsicológicas en pacientes con epilepsia afectan tanto a niños como adultos y pueden ser más limitantes que las propias crisis epilépticas, apareciendo hasta en el 50% de pacientes con epilepsia, especialmente problemas de memoria (Salas-Puig, Gil-Nagel et al. 2009). Existen varios factores que van a influir en su aparición y evolución, como el tipo de epilepsia, la etiología de la misma, la edad de inicio, el tipo de crisis epiléptica, la frecuencia de crisis, el tiempo de evolución y el tratamiento aplicado (Leeman-Markowski 2015).

Los fármacos antiepilépticos (FAE) son la piedra angular del tratamiento, controlando las crisis aproximadamente en el 60-70% de los pacientes (Kwan, Arzimanoglou et al. 2010). En pacientes seleccionados y cuando fallan los FAE, se utilizan otros procedimientos terapéuticos más agresivos como técnicas quirúrgicas resectivas (Wiebe, Blume et al. 2001), implantación de dispositivos neuromoduladores (Sisterson, Wozny et al. 2018) o dieta cetogénica (Martin-MacGill, Jackson et al. 2018).

1.2. Epilepsia focal temporal medial secundaria a esclerosis del hipocampo

La epilepsia focal con origen en el lóbulo temporal es uno de los tipos más frecuentes de epilepsia, englobando alrededor del 24% de todos los pacientes con esta enfermedad y hasta el 66% de aquellos diagnosticados de una epilepsia focal (Semah, Picot et al. 1998). Esta epilepsia comprende dos entidades clínicas según la localización del área epileptógena dentro del propio lóbulo temporal, con manifestaciones clínicas, etiología y pronóstico diferentes: a) epilepsia del lóbulo temporal medial (ELTM), que ocurre en alrededor de dos tercios de pacientes con

epilepsia del lóbulo temporal, y b) epilepsia del lóbulo temporal lateral o neocortical en el tercio restante (Panayiotopoulos, 2005). Respecto a la ELTM, la esclerosis del hipocampo (EH) es su causa más frecuente (Varoglu, Saygi et al. 2009).

En la clasificación de las epilepsias publicada en el año 2010, la ELTM con EH fue considerada una “constelación distintiva”, es decir, un síndrome epiléptico con lesión y evolución específica que lo hace reconocible por sí mismo (Berg, Berkovic et al. 2010). La expresión clínica característica son crisis de inicio focal sin alteración de nivel de conciencia (sensación intensa de miedo, síntomas vegetativos, déjà vu, jamais vu, afasia global) o con afectación del mismo (detención de actividad, mirada perdida, arreactividad), asociado a automatismos (oroalimentarios y/o de extremidades superiores habitualmente). La duración de estas crisis es de pocos minutos, quedando en ocasiones el paciente con un periodo confusional tras la crisis durante varios minutos. Asimismo, también pueden aparecer crisis focales que progresan a movimientos tónico-clónicos bilaterales. Estas crisis suelen ser resistentes al tratamiento con FAE, especialmente si existe el antecedente de convulsiones febriles (Stephen, Kwan et al. 2001; Pittau, Bisulli et al. 2009).

La EH aparece en el 50-70% de las series quirúrgicas tras lobectomías temporales (Wolf, Campos et al. 1993). Su característica histológica principal es la atrofia asociada a pérdida neuronal y gliosis del hipocampo (Spencer 2002). El mecanismo fisiopatológico subyacente no está bien establecido (Berg 2008; Varoglu, Saygi et al. 2009), pero la consecuencia es un daño específico de estructuras mediales temporales (Cendes, Andermann et al. 1993). Asimismo, la EH parece ser tanto causa como consecuencia de las crisis epilépticas: a) causa, porque puede

aparecer antes de que haya una crisis epiléptica, y b), consecuencia porque hay evidencias clínicas y experimentales de daño neuronal progresivo y reorganización sináptica secundarias a crisis epilépticas (Mathern, Adelson et al. 2002; Cendes 2005).

La RM cerebral es la prueba de imagen más valiosa para el diagnóstico de ELTM con EH (Theodore, Katz et al. 1990; Dowd, Dillon et al. 1991). El hipocampo presenta dos características fundamentales que permiten el diagnóstico en el 80-90% de los pacientes, que son atrofia y aumento de señal en secuencias potenciadas en T₂ con disminución de señal en secuencias potenciadas en T₁ (Jackson, Connelly et al. 1993). Asimismo, hay descrita disminución de volumen de sustancia gris en áreas extratemporales de estos pacientes, especialmente aquellos fármacorresistentes, como región frontal periorbital bilateral o cíngulo (Bilevicius, Yasuda et al. 2010).

La cirugía resectiva mediante lobectomía temporal anterior incluyendo amigdalohipocampectomía es el tratamiento de elección en los pacientes farmacorresistentes (Wiebe, Blume et al. 2001), consiguiendo la libertad de crisis a largo plazo en alrededor del 70% de los casos (Mathon, Bédos-Ulvin et al. 2015), por lo que hay que plantearse la cirugía para evitar secuelas neuropsicológicas y sociales (Tellez-Zenteno, Dhar et al. 2005). A pesar de que alrededor del 50% de pacientes con ELTM con EH no operados pueden tener periodos libres de crisis superiores a un año, la mayoría de ellos sufren recaídas en algún momento, especialmente aquellos con afectación del lóbulo temporal izquierdo y un comienzo tardío de las crisis (Gómez-Ibañez, Gasca-Salas et al. 2012).

2. NEUROPSICOLOGÍA EN PACIENTES CON EPILEPSIA

2.1. Memoria: definición y tipos

La memoria es una función cerebral cognitiva mediante la que un sujeto puede codificar, almacenar y recuperar la información recibida (Atkinson, Shiffrin 1968). Esta información pasa por un primer filtro, que es el análisis cortical sensorial, en áreas específicas del cerebro según el tipo de información tratada (visual, auditiva, verbal,...). Este análisis es realizado de forma muy rápida (200-300 ms). Después la información pasa al siguiente nivel, que es la memoria a corto plazo o de trabajo. Un tercer nivel es la denominada memoria a largo plazo, con capacidad ilimitada de almacenamiento, persistencia y recuperación de la información (Gil, 2006). Dentro de esta memoria se encuadran tanto la memoria episódica como la memoria semántica (Tulving, 1983).

La memoria episódica permite al sujeto recordar hechos o episodios de su propia historia personal, familiar o social, así como su referencia temporo-espacial (Tulving, 1972). Existe una amplia cantidad de literatura al respecto, que además identifica topográficamente el hipocampo, localizado en la región medial de ambos lóbulos temporales, como una estructura clave para su correcto funcionamiento (Travis, Huang et al. 2014; Buzsáki 2015; Mullally & Maguire 2014). En cambio, la memoria semántica hace referencia a los conocimientos generales sobre el mundo que rodea al sujeto, el cuerpo de conocimientos de esa persona, sin referencias espaciotemporales. Esto es, el significado de las palabras, dibujos o sonidos, así como la información general que recibe el sujeto (Tulving, 1972). La memoria episódica y la semántica están relacionadas entre sí tanto durante la codificación

como en el proceso de recuperación de la información (Greenberg & Verfaellie, 2010).

2.2. Aspectos neuropsicológicos específicos en pacientes con epilepsia

Las manifestaciones clínicas de la epilepsia no se pueden circunscribir únicamente a las crisis que los pacientes puedan sufrir, sino también a otro tipo de alteraciones asociadas como, por ejemplo, déficits cognitivos. Estos comenzaron a despertar interés en los clínicos a partir fundamentalmente del conocido caso de H.M., quien fue sometido a una lobectomía temporal bilateral tras detectarle crisis provenientes de ambos lóbulos temporales. Después de la cirugía, este paciente sufrió una amnesia anterógrada muy incapacitante (Scoville & Milner 1957). A partir de entonces, se comenzaron a realizar estudios neuropsicológicos prequirúrgicos, encaminados a prevenir un deterioro de las funciones cognitivas después de la cirugía.

El déficit de memoria a largo plazo, especialmente la declarativa, es la afectación cognitiva más frecuente en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Helmstaedter 2002). Dentro de la memoria declarativa, los pacientes con ELTM padecen un déficit más marcado de memoria episódica (Helmstaedter, Grunwald et al. 1997; Jokeit & Schacher 2004). La localización de la memoria episódica en la región medial del lóbulo temporal explica las alteraciones de esta memoria que han sido bien documentadas en estos pacientes, tanto tratados únicamente con FAE como aquellos tratados mediante lobectomía temporal con amigdalohipocampectomía (Bell, Lin et al. 2011; Moscovitch, Cabeza et al. 2016).

Asimismo, los pacientes con lesión en el lóbulo temporal del hemisferio dominante, que habitualmente es el izquierdo, tienden a realizar peor tareas de memoria verbal; en cambio, si la afectación interesa al lóbulo del hemisferio no dominante, en la mayoría de pacientes localizado en el hemisferio derecho, es la memoria visuoespacial la más deficitaria (Helmstaedter, Gleissner et al. 1997; Gleissner, Helmstaedter et al. 1998). Esta disociación, no obstante, ha sido cuestionada en algún estudio, ya que no tiene en cuenta posibles reorganizaciones funcionales asociadas a un proceso probablemente dinámico como son las epilepsias focales (Raspall, Doñate et al. 2005).

Aparte de la memoria, en los pacientes con ELTM hay descritos déficits en otras esferas cognitivas como el lenguaje, principalmente en denominación y fluidez verbal (Bell, Hermann et al. 2001), función ejecutiva y atención (Drake, Allegri et al. 2000), dadas las relaciones anatomo-funcionales del lóbulo temporal con otras áreas corticales (Dabbs, Becker et al. 2012; Caciagli, Bernasconi et al. 2017), como el lóbulo frontal (Jokeit, Seitz et al. 1997) o subcorticales, como el tálamo (Bonilha, Edwards et al 2010). Esto conlleva una disminución global del rendimiento cognitivo y académico (Hermann, Seidenberg et al. 1997). Este rendimiento es aún inferior en pacientes con afectación del lóbulo temporal izquierdo (Baxendale, Heaney et al. 2010); esta lateralización es más evidente en adolescentes y adultos jóvenes (Helmstaedter & Elger 2009). Respecto a la influencia de los años de evolución de enfermedad sobre la función cognitiva global, algunos trabajos realizados en pacientes con ELTM han observado una progresión de los problemas cognitivos con el tiempo, siendo éste clásicamente el factor principal (Jokeit & Ebner 2002; Hermann, Seidenberg et al. 2006; Seidenberg, Pulsipher et al. 2007). No obstante, un

estudio más reciente no evidenció diferencias al comparar los resultados de diversas pruebas neuropsicológicas en pacientes diagnosticados de ELTM con EH fármacorresistentes de inicio en la edad infantil en distintos grupos de edad (18-30, 31-45 y 46-65 años); esto les llevó a hipotetizar que el daño se establece durante la infancia y adolescencia, estabilizándose durante la vida adulta de los pacientes (Baxendale, Heaney et al. 2010). Por ello, es importante un buen control de las crisis en la infancia, ya que es un momento clave en la maduración cerebral y el desarrollo cognitivo de las personas (Helmstaedter & Elger 2009). Asimismo, aunque hay estudios que apuntan a que los pacientes con epilepsia tienen más riesgo de sufrir demencia, especialmente aquellos con ELTM y enfermedad de Alzheimer (Breteler, van Duijn et al. 1991; Breteler, de Groot et al. 1995), este asunto está actualmente en discusión, ya que los datos no parecen ser suficientemente sólidos al respecto (Höller & Trinka 2014; Subota, Pham et al. 2017).

2.3. Efecto de los FAE sobre la función cognitiva

La acción de los FAE en general va encaminada a mantener un tono inhibitorio global de todo el cerebro, favoreciendo la neurotransmisión inhibitoria, fundamentalmente a través de GABA y contrarrestando la hiperexcitabilidad neuronal, realizada por medio fundamentalmente de glutamato, de los circuitos epileptógenos. Esta inhibición generalizada afecta tanto a neuronas hiperexcitables como a neuronas sanas, pudiendo por tanto interferir en la función de estas últimas. Como consecuencia de esta acción, puede haber una disfunción cognitiva en pacientes con epilepsia bajo tratamiento con FAE, aspecto que determina un empeoramiento de su calidad de vida (Carpay, Aldenkamp et al. 2005). Este efecto de los FAE sobre la función cognitiva global es más evidente en pacientes en

politerapia, con niveles plasmáticos de fármaco por encima del rango terapéutico o en aquellos que intentan alcanzar rápidamente la dosis diana de mantenimiento (Salas-Puig, Gil-Nagel et al. 2009).

Un dato a tener en cuenta a este respecto es que no todos los FAE afectan en el mismo grado al rendimiento cognitivo de los pacientes con epilepsia. Los fármacos de primera generación (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, etosuximida y benzodiazepinas) provocan una afectación global que podríamos resumir en inatención, disminución del nivel de vigilancia, enlentecimiento psicomotor, problemas en toma de decisiones y afectación de la memoria a corto plazo; de todos ellos, el fenobarbital es el que mayor efecto nocivo ha demostrado (Salas-Puig, Gil-Nagel et al. 2009). En cambio, la mayoría de FAE de segunda o tercera generación no presenta la afectación cognitiva como efecto adverso frecuente. No obstante, entre todos los FAE nuevos el que sobresale negativamente es el topiramato, que ha demostrado afectar a la atención, memoria, funciones ejecutivas y, de manera específica, la producción del lenguaje y evocación de palabras, tanto en fluidez como en denominación (Baeta, Santana et al. 2002; Mula, Trimble et al. 2003; Lee, Jung et al. 2006). Un estudio con RM cerebral funcional encontró una disminución significativa de los niveles de activación en áreas relacionadas con la producción oral dentro del córtex prefrontal, cerca del área de Broca, en pacientes en tratamiento con topiramato (Jansen, Aldenkamp et al. 2006). Existe una hipótesis acerca de la influencia sobre la fluidez verbal de un componente de sulfato presente en la estructura química del topiramato, ya que éste forma parte también de la estructura de otros fármacos como la zonisamida o la risperidona, que comparten con topiramato el mismo efecto adverso de dificultad en

la producción del lenguaje (Ojemann, Ojemann et al 2001). Esta circunstancia es importante tenerla en cuenta a la hora de realizar estudios neuropsicológicos en pacientes con epilepsia u otras patologías en las que estos fármacos sean usados, como la migraña, ya que pueden interferir en el resultado, por lo que es recomendable excluirlos.

2.4. Evaluación neuropsicológica en pacientes con epilepsia

Una evaluación neuropsicológica consiste en el estudio de la función cognitiva de una persona mediante la administración de una serie de test. Estos test están normalizados, es decir, comparan los resultados obtenidos por un sujeto con la media de un grupo de sujetos con sus mismas características, típicamente la edad y los años de escolaridad. Las áreas que miden estas pruebas son: habilidades intelectuales generales, memoria, función ejecutiva, lenguaje y función visuoperceptiva.

Como hemos indicado previamente, en pacientes con epilepsia el estudio de las funciones cognitivas es importante, con implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Desde el punto de vista diagnóstico, puede ayudar para determinar la capacidad mental de un sujeto, hacer sospechar la presencia de eventos no epilépticos de origen psicógeno, localizar áreas funcionales como lenguaje o memoria verbal, monitorizar efectos secundarios de FAE o predecir secuelas cognitivas derivadas de una cirugía de epilepsia. En cuanto a su papel terapéutico, puede proporcionar las bases para el establecimiento ulterior de un programa de rehabilitación cognitiva a medida del paciente, según las carencias detectadas (Baxendale, 2018).

Recientemente se ha llegado a un consenso entre diferentes Unidades de Cirugía de Epilepsia de 26 hospitales europeos acerca de los dominios cognitivos que deben ser evaluados en pacientes con epilepsia. Han acordado que estos son memoria, atención, funciones ejecutivas, lenguaje función visuoespacial, inteligencia, depresión, ansiedad y calidad de vida, remarcando además la necesidad de una evaluación neuropsicológica completa en todos los pacientes con epilepsia (Vogt, Äikiä et al. 2017). Asimismo, el rendimiento en estas pruebas cognitivas puede estar influido por numerosos factores como la localización del área epileptógena, la etiología de la epilepsia, la edad de inicio, el género, el tipo de crisis, la actividad epileptiforme intercrítica, la medicación que toma, la calidad del sueño o el tiempo transcurrido entre la última crisis y la realización del estudio (Baxendale, Heaney et al. 2010).

3. MEMORIA EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL TRAS TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

3.1. Aspectos generales

El tratamiento quirúrgico de la ELTM con EH mediante lobectomía temporal con amigdalohipocampectomía puede afectar a las funciones cognitivas, especialmente a la memoria episódica. Durante el año posterior a la cirugía ésta puede reducirse hasta un 40% en pacientes con lobectomía temporal izquierda y un 20% si la lobectomía es en hemisferio derecho (Sherman, Wiebe et al. 2011). Los tres factores más importantes que determinan el estado cognitivo tras la cirugía son,

en orden de importancia, la funcionalidad del área epileptógena que va a ser resecada (Chelune, 1995; Stroup, Langfitt et al. 2003), la capacidad de reserva funcional de las áreas que no van a ser resecadas (Helmstaedter, 1999) y el control de crisis tras la cirugía (Helmstaedter, May et al. 2013). Otros factores de riesgo para un empeoramiento de la memoria son la resección del lóbulo temporal del hemisferio dominante y la presencia en RM de lesiones asociadas a la esclerosis medial temporal (Stroup, Langfitt et al. 2003). Asimismo, el tipo de resección que se realiza influye en la conectividad de la sustancia blanca del lóbulo temporal, lo que tiene consecuencias clínicas. Un estudio reciente mediante mapas de conectividad anatómica determinó que la lobectomía temporal anterior clásica en bloque ocasionaba alteraciones de la conectividad en el fascículo arcuato, fascículo longitudinal inferior, fascículo fronto-occipital inferior y fascículo uncinado (Busby, Halai et al. 2019). No obstante, a largo plazo hay datos que indican que esa pérdida de memoria inicial se estabiliza pasados unos años y que incluso puede recuperarse con el tiempo, especialmente si el paciente está libre de crisis y puede reducir los FAE (Helmstaedter, Elger et al. 2018).

Sin embargo, existe habitualmente una discordancia entre las quejas subjetivas del paciente acerca de su memoria y los resultados objetivos de los test que la evalúan. Muchos pacientes con ELTM se quejan de importantes problemas de memoria en la consulta, pero después realizan de forma correcta las pruebas destinadas a la evaluación objetiva de la misma (Butler & Zeman 2008; Piazzini, Canevini et al. 2001). Esta paradoja sugiere que los test de memoria episódica estándar no son lo suficientemente sensibles como para detectar el rango completo de problemas de memoria que aparecen en este tipo de pacientes.

Por esto, en este trabajo se investigarán dos tipos de memoria que podrían verse afectadas en esos pacientes y no forman parte de la evaluación neuropsicológica habitual que se les realiza, por lo que podrían explicar esta paradoja: la memoria semántica y el olvido a largo plazo acelerado.

3.2. Memoria semántica

Existen estudios que han identificado la región anterior del lóbulo temporal como un área clave en el sustrato neural de la memoria semántica (Lambon Ralph 2014, Hickok & Poeppel 2004; Simmons & Martin 2009). Un daño bilateral de esta región produce alteraciones semánticas en pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia semántica o encefalitis infecciosa por virus herpes zóster (Lambon Ralph 2014; Lambon Ralph, Jefferies et al. 2017; Rogers, Lambon Ralph et al. 2004). El papel semántico de esta región ha sido corroborado además en diversos estudios de neuroimagen funcional realizados en personas sanas (Devlin, Rusell et al. 2000; Hoffman, Binney et al 2015; Humphreys, Hoffman et al. 2015; Vandenberghe, Price et al. 1996; Visser, Embleton et al. 2010).

Los pacientes con ELTM también tienen daños en la región anterior del lóbulo temporal. En esta enfermedad existe una afectación por diferentes causas que conlleva a la formación de un área epileptógena capaz de producir crisis epilépticas originadas en la región temporal medial, además de afectar a redes neuronales más extensas que alcanzan la región temporal anterior (Maccotta, He et al. 2013). Estudios realizados con pacientes con lesiones epileptógenas han objetivado una alteración específica de la denominación en aquellos sujetos cuyas lesiones afectaban al polo anterior, con una participación menor del hipocampo en ese proceso (Bell,

Hermann et al. 2001; Poch, Toledano et al 2016). Con los test convencionales, no obstante, pueden pasar desapercibidas disfunciones más sutiles de la memoria semántica, lo que ha puesto en duda el papel de la región temporal anterior en la fisiología de este tipo de memoria. Por ello, es importante diseñar estudios más específicos que analicen en profundidad dicha memoria semántica. Si además tenemos en cuenta que las alteraciones de memoria más evidentes en pacientes con ELT son los de la memoria episódica, ésta ha centrado el interés de los investigadores, relegando al estudio de la memoria semántica a un plano más secundario. Incluso algunos artículos de revisión de autores influyentes han considerado que las lobectomías temporales anteriores unilaterales no producen alteraciones semánticas, restando por tanto importancia al papel del polo temporal anterior en el procesamiento de la memoria semántica (Hickok & Poeppel 2004; Simmons & Martin 2009).

El paso siguiente a realizar para el estudio de la memoria semántica sería analizar esa memoria en pacientes con ELT a los que se les haya resecado quirúrgicamente la región anterotemporal como tratamiento para sus crisis. Ese tratamiento quirúrgico, que incluye la resección de todo el polo anterior del lóbulo temporal, incluyendo amígdala e hipocampo (cabeza y cuerpo) ha sido ampliamente utilizado en pacientes con ELT, especialmente aquellos con ELTM, cuyas crisis se mantienen a pesar de llevar un tratamiento adecuado, es decir, con una epilepsia farmacorresistente (Kwan, Arzimanoglou et al. 2010). La eficacia de este tratamiento quirúrgico resectivo fue avalada por un ensayo clínico a principios de este siglo (Wiebe, Blume et al. 2001). Además, como este tratamiento se realiza únicamente de forma unilateral para evitar una amnesia anterógrada total (Scoville & Milner 1957),

nos puede teóricamente servir para identificar diferencias entre hemisferio izquierdo y derecho. Como cabe esperar resultados diferentes según si el lado reseado es el derecho o el izquierdo, decidimos analizar a los pacientes en subgrupos diferentes según el lado reseado.

Sin embargo, la literatura sobre el estudio de la memoria semántica en estos pacientes intervenidos es escasa; únicamente algunos estudios analizaron problemas de memoria remota utilizando caras o escenas famosas y por tanto, a través de la memoria semántica (Barr, Goldberg et al.1990; Drane, Ojemann et al. 2013; Lah, Grayson et al. 2004). Los estudios tanto de Barr y cols. como de Lah y cols. describieron que únicamente aquellos pacientes con resección del lóbulo temporal izquierdo, y no los del derecho, tenían significativamente afectada la capacidad de recordar nombres de personajes famosos (Barr, Goldberg et al. 1990; Lah, Grayson et al. 2004). La región temporal anterior izquierda tiene mayor conectividad con redes neuronales relacionadas con el lenguaje, localizadas en la mayor parte de la población en el hemisferio izquierdo (Rice, Hoffman et al. 2015). En esta misma línea, un metaanálisis que incluyó casi un centenar de estudios utilizando neuroimagen funcional mostró que, aunque ambas regiones temporales anteriores realizaban todas las tareas y modalidades, la localizada en el hemisferio izquierdo tenía más peso en tareas de lenguaje, tanto en la producción como en la comprensión (Rice, Lambon Ralph et al. 2015).

Por otro lado, cuando hablamos de tareas verbales, es necesario diferenciar unas tareas relacionadas con la expresión y denominación de aquellas tareas relacionadas con la comprensión. Los datos de los test neuropsicológicos en

pacientes diagnosticados de DS muestran una dominancia de hemisferio izquierdo durante tareas de expresión de lenguaje, debido a conexiones con regiones relacionadas con la fonología; en cambio, las tareas de comprensión verbal tienen una representación más bilateral (Lambon Ralph, McClelland et al. 2001). Estos hallazgos son concordantes con estudios en pacientes con ELT en los que se evidenció que aquellos con afectación de hemisferio izquierdo tenían mayor alteración de la denominación que los que tenían dañado el derecho; en cambio, en las tareas de comprensión esta diferenciación no estaba tan clara (Barr, Goldberg et al. 1990; Drane, Ojemann et al. 2013; Giovagnoli, Erbetta et al. 2005; Lah, Grayson et al. 2004; Lambon Ralph, Ehsan et al. 2012; Voltzenlogel, Despres et al. 2006; Voltzenlogel, Hirsch et al. 2015). Por tanto, la concordancia entre estudios neuropsicológicos en enfermedades tan diferentes como una demencia neurodegenerativa y una epilepsia focal, así como con los estudios de neuroimagen mencionados previamente, sugiere que ambas tareas verbales, denominación y comprensión, están lateralizadas hacia el hemisferio izquierdo, especialmente la denominación. No obstante, estos datos hay que interpretarlos con cautela, ya que ninguno de estos estudios incluye un grupo control comparable en términos de tres aspectos importantes como son la edad, el nivel educacional y el coeficiente intelectual (CI), aspecto sobre el que se ha hecho énfasis en la literatura (Butler, Zeman 2008; Elliott, Isaac et al 2014).

Un estudio más reciente de Drane y cols mostró una nueva visión y proporcionó una doble disociación: a) los pacientes con lobectomía temporal derecha tenían problemas para el reconocimiento de caras de personas famosas pero, una vez que las reconocían, eran capaces de decir siempre el nombre y; b) los pacientes

sometidos a lobectomía temporal izquierda eran capaces de reconocer las caras, pero, en cambio, tenían problemas para decir su nombre. Basados en estos hallazgos, los autores sugirieron que el polo temporal anterior derecho juega un papel fundamental en el acceso a la información a través de una vía visual, mientras que el polo temporal anterior izquierdo sirve para poner en comunicación la información semántica con áreas de lenguaje, aspecto que es necesario para la denominación (Drane, Ojemann et al. 2013).

Los estudios mencionados previamente se limitaron a estudiar la memoria remota a través de caras y eventos conocidos. Sin embargo, un trabajo realizado en 2012 por Lambon-Ralph et al. fue un paso más allá y estudió las alteraciones de la memoria semántica en pacientes con ELT tratados mediante lobectomía temporal utilizando una nueva batería semántica e introduciendo el término de "conceptos de baja frecuencia". Este término hace referencia a palabras u objetos que utilizamos de forma poco habitual en nuestro vocabulario cotidiano. El estudio objetivó que los pacientes realizaban de forma correcta los test semánticos habituales, en los que utilizaban conceptos de un nivel básico, es decir, con una alta frecuencia de uso; no obstante, vieron que estos pacientes empleaban más tiempo que los controles en completar los test. Sin embargo, cuando estos mismos test se realizaban con conceptos más complejos referidos a información abstracta o específica de menor frecuencia de utilización, los pacientes fallaban. Además, los pacientes con lobectomía temporal izquierda mostraron más afectación de la expresión, con anomia, mientras que la comprensión semántica estaba afectada en pacientes operados tanto en hemisferio izquierdo como derecho, sin clara lateralización. Por tanto, este estudio resaltó que los test estándar para estudio de memoria semántica no

son suficientemente sensibles como para detectar alteraciones semánticas leves, pero que afectan a la vida cotidiana de pacientes con ELT, ya que las pruebas utilizan conceptos básicos o de alta frecuencia de uso (Lambon Ralph, Ehsan et al. 2012).

Se ha sugerido que tras un daño unilateral de uno de los polos temporales, el del otro hemisferio puede asumir sus funciones, por lo que alteraciones semánticas leves pueden fácilmente pasar desapercibidas en los test semánticos estándar (Bell, Giovagnoli 2007; Rice, Hoffman et al. 2015; Rogers, Lambon Ralph et al. 2004; Schapiro, McClelland et al. 2013). De esto podemos inferir también que el sistema semántico remanente en el polo temporal anterior preservado es todavía capaz de construir y administrar conceptos de alta frecuencia, pero falla cuando se trata de conceptos de baja frecuencia, más específicos. No obstante, hasta el momento no se ha investigado la alteración de memoria semántica en lo relativo a conceptos de baja frecuencia utilizando como comparativa un grupo control ajustado por edad o CI; tampoco asimismo se ha tenido en cuenta en los estudios previos la exclusión de pacientes en tratamiento con topiramato o zonisamida.

En resumen, los pacientes con ELTM tienen problemas de memoria semántica, pero estos no se suelen detectar en las evaluaciones neuropsicológicas habituales. Esto puede explicar que algunos pacientes sigan presentando quejas de memoria a pesar de tener repetidas valoraciones cognitivas normales.

3.3. Olvido a largo plazo acelerado

Como hemos mencionado previamente, el olvido a largo plazo acelerado puede ser otro factor que explique las quejas de memoria de personas con ELTM

intervenidas. Según los modelos tradicionales, la fijación de la información en la memoria a largo plazo ocurre alrededor de los primeros 30 minutos (Jansari, Davis et al. 2010; Wilkinson, Holdstock et al. 2012; Hoefeijzers, Dewar et al. 2015). En base a esto, tanto los estudios clínicos como los de investigación han desarrollado test para la evaluación de la memoria episódica en los que dejaban un intervalo de 30 minutos con el objetivo de dar margen para la fijación; estos test han sido útiles para identificar alteraciones de la memoria episódica de forma satisfactoria (Kilpatrick, Murrie et al. 1997; Lencz, McCarthy et al. 1992; Pauli, Hildebrandt et al. 2006; Rausch & Babb 1993; Reminger, Kaszniack et al. 2004).

3.3.1. Olvido a largo plazo acelerado en pacientes con ELT

Entre los años finales de la década de los 90 y los primeros años del siglo actual, fueron publicados varios trabajos comunicando casos individuales y estudios grupales de pacientes con ELT que no habían sido tratados quirúrgicamente, que habían superado perfectamente los test de memoria estándar realizados en la práctica clínica, pero que seguían refiriendo problemas de la memoria a largo plazo (Blake, Wroe et al. 2000; Helmstaedter, Hauff et al. 1998; Jansari, Davis et al. 2010; Kapur, Millar et al. 1997; Kemp, Illman et al. 2012; Lucchelli, Spinnler 1998; Mameniskiene, Jatuzis et al. 2006; Martin, Loring et al. 1991; Mayes, Isaac et al. 2003; McGibbon, Jansari 2013; O'Connor, Sieggreen et al. 1997; Ricci, Mohamed et al. 2015; Wilkinson, Holdstock et al. 2012). Estos estudios fueron realizados, tanto con los test estándar de 30 minutos de margen como con otros con intervalos más largos, que iban desde 24 horas a ocho semanas. En estos casos se vio que los pacientes realizaban de forma correcta los test estándar con el intervalo de 30 minutos, pero sin embargo no ocurría lo mismo en aquellos con intervalos más

largos. Este fenómeno fue llamado inicialmente "amnesia a largo plazo" (Kapur, Millar et al. 1997), que de forma más reciente ha sido denominado "olvido a largo plazo acelerado" (ALF por sus siglas en inglés de "Accelerated long-term forgetting"; Butler & Zeman 2008; Blake, Wroe et al. 2000).

Para el estudio del olvido a largo plazo acelerado, a los pacientes se les presenta un material de forma repetida durante una fase de aprendizaje. En un segundo tiempo se les solicita que recuerden los máximos ítems posibles del material previamente mostrado. Mientras que algunos estudios han utilizado listas de palabras (Bell, Fine et al. 2005; Martin, Loring et al. 1991), otros autores se han valido de historias o relatos (Bell 2006; Blake, Wroe et al. 2000; Wilkinson, Holdstock et al. 2012). Además, algunos investigadores han completado el análisis con estudio también de la memoria no verbal, mediante la copia de dibujos sencillos (Giovagnoli, Casazza et al. 1995) o el Test de la Figura Compleja de Rey-Osterrieth (Mameniskiene, Jatuzis et al. 2006; Wilkinson, Holdstock et al. 2012).

El olvido a largo plazo acelerado ha sido analizado en varios estudios de pacientes con epilepsia, especialmente del lóbulo temporal, encontrándose en algunos (Blake, Wroe et al. 2000; Cassel, Morris et al. 2016; Martin, Loring et al. 1991; Wilkinson, Holdstock et al. 2012), pero no en otros (Bell 2006; Bell, Fine et al. 2005; Giovagnoli, Casazza et al. 1995); esto podría estar causado porque el grupo de pacientes y el grupo control no estaban bien ajustados por variables que podían ser factores de confusión, como la edad o la cantidad de palabras que el sujeto sea capaz de memorizar en la primera fase de la prueba de aprendizaje inicial. (Wilkinson, Holdstock et al. 2012). Esta última parte se explica porque hay que tener

en cuenta que, si un sujeto recuerda más información en la fase inicial que otro, después del periodo largo es probable que recuerde también más ítems, pero el porcentaje de olvido puede haber sido similar entre los dos sujetos (Wilkinson, Holdstock et al. 2012).

3.3.2. Sustrato anatómico del olvido a largo plazo acelerado

El fenómeno del olvido a largo plazo acelerado plantea un desafío para las mediciones clínicas estándar de los test de memoria, así como para los supuestos teóricos subyacentes (Butler & Zeman 2008b; Jansari, Davis et al. 2010). El clásico e influyente modelo de consolidación de la memoria de Álvarez y Squire consiste en dos estadios. En el primero, todas las piezas de información recibida se agrupan para formar un componente de memoria y son inicialmente almacenadas en la región medial del lóbulo temporal. En un segundo paso, esta memoria se desplaza lateralmente hacia el neocórtex del lóbulo temporal (Álvarez & Squire 1994; Squire & Alvarez 1995). Aunque este proceso de consolidación de la memoria puede continuar durante periodos más largos de tiempo, la mayor parte de él es completado en un intervalo corto y teóricamente puede ser analizado en test que tengan un decalaje de 30 minutos entre el aprendizaje de la información y la solicitud de recuerdo (Butler & Zeman 2008b; Jansari, Davis et al. 2010; Wilkinson, Holdstock et al. 2012). Basados en este modelo, Mayes y cols. sugirieron que el olvido a largo plazo acelerado aparecía fundamentalmente en pacientes que habían sufrido un daño en la región neocortical del lóbulo temporal, mientras que era menos habitual que ocurriera en pacientes con daño en la región medial. Ellos hipotetizaron que los pacientes con ELT neocortical y que, por tanto, mantienen aparentemente intacta la región medial, tienen una adecuada consolidación inicial de los componentes de

información por parte de esa región medial temporal; sin embargo, los procesos más dependientes de regiones neocorticales, como la transferencia y el almacenamiento de la información a largo plazo, estaban afectados (Mayes, Isaac et al 2003). No obstante, estudios más recientes han objetivado que el perfil clínico de los pacientes que tienen olvido a largo plazo acelerado está más asociado a alteraciones estructurales de la región temporal medial (Zeman, Butler et al 2013), por lo que ha cambiado el paradigma. Asimismo, existen trabajos de RM cerebral que han relacionado el olvido a largo plazo acelerado con incremento de los tiempos de relajación en las secuencias T2 en el hipocampo (Wilkinson, Holdstock et al. 2012) y reducción de volumen hipocampal (Butler, Bhaduri et al. 2009; Muhlert, Milton et al. 2010); además, un estudio mediante tomografía por emisión de positrones que utilizó ^{18}F -fluorodeoxiglucosa (PET-FDG¹⁸) encontró un hipometabolismo en la región medial temporal de estos pacientes (Tramoni, Felician et al. 2011).

Si asumimos, como sugirieron Álvarez y Squire en 1994, que el papel de la región medial temporal se circunscribe únicamente al primer estadio de la consolidación de la memoria, su rol en la segunda parte de ese proceso de consolidación (a partir de los 30 minutos de la adquisición de la información), sería más importante que lo que previamente se pensaba, además de fundamental para un almacenamiento adecuado de la información. De forma alternativa, esto podría significar que la memoria episódica va a mantenerse siempre dependiente de la región medial temporal, mediante continuas reactivaciones durante el proceso de estabilización y recuperación de la información, como fue sugerido en la teoría de las múltiples trazas (Nadel & Moscovitch 1997).

El daño estructural en el hipocampo parece ser uno de los factores que llevan a los pacientes con ELT a desarrollar olvido a largo plazo acelerado, pero probablemente no sea el único (Wilkinson, Holdstock et al. 2012; Zeman, Butler et al. 2013). Por ejemplo, en un estudio de Blake y cols., estos comprobaron que pacientes diagnosticados de ELT con olvido a largo plazo acelerado no tenían ningún daño estructural en el hipocampo en las RM que se les había realizado (Blake, Wroe et al 2000). Un factor sobre el que se ha especulado ha sido la influencia de las crisis epilépticas, sobre lo que existen datos contradictorios. Algunos estudios han hallado una relación entre la presencia de crisis y el desarrollo de olvido a largo plazo acelerado (Mameniskiene, Jatuzis et al. 2006; O'Connor, Sieggreen et al. 1997; Wilkinson, Holdstock et al. 2012), pero hay otro en que no han objetivado dicha relación (Muhlert, Milton et al. 2010). Asimismo, la actividad epileptiforme intercrítica, que traduce y supone una disfunción cortical del lóbulo temporal, podría también influir en el olvido a largo plazo acelerado (Mameniskiene, Jatuzis et al. 2006; Butler, Graham et al. 2007; Butler & Zeman 2008b; Butler, Bhaduri et al. 2009).

En resumen, parece que el origen del trastorno que desemboca en el olvido a largo plazo acelerado puede estar tanto en un daño estructural como en un daño funcional manifestado como actividad epileptiforme, bien de forma independiente como en combinación; por ejemplo, puede observarse en pacientes con actividad epileptiforme sin daño estructural o viceversa, con daño estructural, pero sin actividad epileptiforme (Zeman, Butler et al. 2013).

3.3.3. *Lateralización hemisférica en el olvido a largo plazo acelerado*

Desde hace bastantes años es conocida la lateralización de tipos específicos de memoria, observando diferencias en las funciones del lóbulo temporal izquierdo y derecho (Milner 1971). Una revisión extensa de los datos obtenidos por neuroimagen objetivaron que la memoria episódica verbal y no verbal estaban localizadas preferentemente en los lóbulos temporales izquierdo y derecho, respectivamente (Cabeza & Nyberg 2000). De forma congruente con estos hallazgos, se ha comprobado la influencia de la localización del foco epiléptico en el tipo de memoria predominantemente afectada. Así, aquellos pacientes con ELT izquierda tienen mayores déficits en la memoria verbal (Baxendale, van Paesschen et al. 1998; Delaney, Rosen et al. 1980; Hermann, Seidenberg et al. 1997; Mungas, Ehlers et al. 1985) y los diagnosticados de ELT derecha, aunque de forma menos consistente, presentan mayores alteraciones de la memoria visuoespacial (Barr, Goldberg et al. 1990; Baxendale, van Paesschen et al. 1998; Gleissner, Helmstaedter et al. 1998; Lee, Yip et al. 2002). De forma alternativa, se ha propuesto que la memoria visuoespacial depende de una interacción bilateral y dinámica entre las estructuras mediales de ambos lóbulos temporales (Glikmann-Johnston, Saling et al. 2008).

Respecto al olvido a largo plazo acelerado, no está tan claro el efecto de la lateralización (Butler & Zeman 2008a; Butler & Zeman 2008b; Elliott, Isaac et al. 2014). De hecho, algunos de los estudios mencionados previamente sobre olvido a largo plazo acelerado en pacientes con ELT no han incluido la lateralización hemisférica como factor de estudio (Martin, Loring et al. 1991; Mameniskiene, Jatuzis et al. 2006). Además, los estudios que han diferenciado pacientes con ELT derecha e izquierda mostraron resultados contradictorios al respecto. Blake y cols.

describieron el desarrollo de un olvido a largo plazo acelerado específico en los test de historias verbales en pacientes con ELT izquierda, pero no en aquellos con ELT derecha (Blake, Wroe et al. 2000). Sin embargo, Wilkinson y cols. encontraron olvido a largo plazo acelerado para la información de historias verbales tanto en pacientes con ELT izquierda como derecha (Wilkinson, Holdstock et al. 2012).

En síntesis, el efecto de lateralización respecto a los tipos específicos de memoria afectados por el olvido a largo plazo acelerado no queda claro en la literatura, lo que se explica por la falta de investigación en este campo. Por tanto, y en base a los estudios mencionados previamente, es importante estudiar de forma diferenciada aquellos pacientes con ELT derecha e izquierda.

3.3.4. Olvido a largo plazo acelerado en pacientes con ELT intervenidos quirúrgicamente

En general, al basarse en los modelos tradicionales, la fijación en la memoria a largo plazo de la información recibida ocurre unos 30 minutos después de su entrada. Sin embargo, en los últimos años se ha ido observando que son necesarios procesos posteriores de consolidación de esa información para asegurar una adecuada preservación de la misma. Estas observaciones revelan la necesidad de ampliar las baterías de test de memoria episódica para poder identificar de forma más completa el espectro completo de problemas de memoria que padecen los pacientes con ELT, ya que actualmente solamente comprueban el olvido después de 30 minutos, excluyendo periodos más largos

En la búsqueda realizada en la literatura, únicamente se encontraron dos

trabajos que hayan incluido pacientes con ELT refractaria tratados con resección quirúrgica en los estudios de olvido a largo plazo acelerado (Martin, Loring et al. 1991; Ricci, Mohamed et al. 2015). Sin embargo, estos estudios mezclaron resultados tanto de pacientes operados como no operados, sin valorar los resultados por separado. Por lo tanto, la segunda parte de este trabajo de tesis doctoral se enfocará en los problemas de olvido a largo plazo en pacientes con ELTM intervenidos quirúrgicamente mediante resección de la región anterotemporal con amigdalohipocampectomía.

HIPÓTESIS

1. La alteración de las funciones semánticas en pacientes con ELT intervenidos aparecen de forma más evidente cuando son estudiadas mediante conceptos de baja frecuencia.
2. Estas alteraciones pueden tener un valor localizador, con mayor alteración de pacientes con afectación del hemisferio izquierdo, tanto para tareas de expresión como de comprensión verbal.
3. Los pacientes con afectación temporal de hemisferio izquierdo van a tener un aumento del tiempo de reacción al emitir las respuestas.
4. Los pacientes con ELT intervenidos van a presentar olvido a largo plazo acelerado.
5. El olvido a largo plazo acelerado tiene un valor localizador, con mayor afectación en los pacientes con ELT izquierda.
6. La presencia de alguna crisis tras la intervención quirúrgica puede influir en la presencia de olvido a largo plazo acelerado.

METODOLOGÍA

Este trabajo de tesis doctoral fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Politécnico y Universitario La Fe de Valencia.

El diseño del estudio es observacional, transversal, comparando casos (pacientes con ELT secundaria a esclerosis medial temporal, intervenidos quirúrgicamente mediante lobectomía temporal anterior con amigdalohipocampectomía) y controles.

1. SUJETOS A ESTUDIO

La muestra de pacientes fue obtenida de las consultas externas de la Unidad Multidisciplinar de Epilepsia del Hospital La Fe de Valencia. Todos los pacientes que cumplían los criterios requeridos para este estudio fueron informados de la posibilidad de participar en el mismo y los que así lo decidieron firmaron el documento de consentimiento informado.

Se incluyó además un grupo control formado por personas sanas, sin enfermedades sistémicas ni neuropsiquiátricas. Los participantes en este grupo control realizaron el estudio de forma voluntaria tras ser informados de la posibilidad de participación en el mismo. Tenían una edad, nivel educacional (medido por años de escolarización) y CI de características similares a los pacientes, de forma que no hubiera diferencias significativas con el grupo de pacientes, para poder realizar una comparativa adecuada que evitara sesgos por diferencia de inteligencia o años de educación, que puede ser importante y que está presente en estudios previos con pacientes (Butler, Zeman 2008b; Elliott, Isaac et al. 2014; Miller, Flanagan et al. 2015). En definitiva, se hizo una cuidadosa selección de los sujetos a incluir en el

grupo control para que fueran comparables con los pacientes y así evitar diferencias intergrupales aparecidas únicamente por discrepancias entre la inteligencia o nivel educacional entre los grupos. Éste es, por tanto, el primer estudio del que tengamos conocimiento acerca de memoria semántica y olvido a largo plazo estudiando un periodo mayor de 30 minutos en pacientes con ELT intervenidos quirúrgicamente que los pacientes y los controles están ajustados por todos esos factores mencionados previamente.

La mayoría de los pacientes realizaron las pruebas tanto de la parte que estudiaba la memoria semántica como el olvido a largo plazo. Sin embargo, dos pacientes en los que se realizó el estudio de memoria semántica, que fue el primero, no pudieron ser contactados después para el análisis del olvido a largo plazo; asimismo, para realizar la parte del olvido a largo plazo, se pudieron incorporar dos pacientes más que no habían participado con anterioridad en el estudio de memoria semántica, que ya estaba cerrado.

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

2.1 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: diagnóstico de ELT secundaria a esclerosis medial temporal farmacorresistente intervenidos quirúrgicamente mediante el tratamiento estándar de lobectomía temporal anterior con amigdalohipocampectomía (Wiebe, Blume et al. 2001), seis meses o más desde la intervención quirúrgica y edad mínima de 18 años. Todos los pacientes habían sido considerados buenos candidatos quirúrgicos después de haber realizado una

evaluación prequirúrgica completa que incluyó: monitorización vídeo-EEG de al menos 5 días de duración en régimen de hospitalización, una RM cerebral en un equipo de 3-Teslas con protocolo de secuencias específicas de epilepsia, una evaluación psiquiátrica para descartar psicopatología activa que supusiera una contraindicación para la cirugía y un estudio neuropsicológico para evaluar las funciones cognitivas previas a la cirugía. Respecto a las características de la cirugía, la extensión de las resecciones temporales varió dependiendo del hemisferio en el que se realizaron. En el hemisferio dominante la resección se realizó desde la punta del lóbulo temporal hasta 4.5 cm en sentido dorsal, mientras que en el no dominante ésta fue ampliada hasta los 5.5 cm. En todas las resecciones se incluyó la amígdala, así como la cabeza y el cuerpo del hipocampo; asimismo, el giro temporal superior y la cola del hipocampo fueron respetados.

2.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: tratamiento en el momento del estudio con topiramato o zonisamida, presencia de patología sistémica grave o psiquiátrica activa y antecedentes de otra cirugía cerebral, incluida la colocación de electrodos intracraneales durante la evaluación prequirúrgica.

3. EVALUACIÓN CLÍNICA

Los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista clínico mediante una entrevista semiestructurada en la que se recogieron las principales características de su epilepsia. Estas características fueron:

- Edad actual
- Género

- Edad de inicio de la epilepsia
- Años de evolución de la epilepsia, desde la edad de inicio hasta el momento de la evaluación.
- Lateralización del foco epiléptico, es decir, localizado en hemisferio izquierdo o derecho.
- Tratamiento farmacológico en el momento de la evaluación
- Tiempo transcurrido desde la cirugía
- Evolución clínica tras la cirugía, utilizando la clasificación de Engel (Engel, van Ness et al. 1993) (Tabla 1).

Tabla 1

Clasificación de Engel de resultado quirúrgico tras cirugía de epilepsia

Clase 1: libre de crisis incapacitantes

Clase 2: crisis incapacitantes aisladas

Clase 3: reducción significativa del número de crisis

Clase 4: no reducción significativa o aumento del número de crisis

4. ESTUDIO DE MEMORIA SEMÁNTICA

4.1. Evaluación neuropsicológica

4.1.1. Características clínicas y demográficas de los pacientes

Para esta parte del estudio fueron reclutados 32 pacientes (17 varones y 15 mujeres), todos diestros, excepto uno. Diecisiete pacientes tenían el origen de la epilepsia en el hemisferio izquierdo y 15 en el derecho.

La edad media de inicio de la epilepsia fue de 11.4 años (rango 1-40) y la cirugía fue realizada como media después de 28.6 años (rango 1-59) desde el inicio de la misma. En el momento del estudio, los pacientes tenían una edad media de 43.4 años (rango 20-65). Los pacientes fueron evaluados una media de 51.6 meses después de la cirugía; 7 de ellos habían sido operados entre 6-12 meses antes de las pruebas y 25 llevaban más de un año ya intervenidos. Respecto al resultado de la cirugía, todos habían mejorado significativamente: 20 pacientes estaban libres de crisis (Engel clase I), 3 tenía alguna crisis muy ocasionalmente (Engel clase II) y 9 habían tenido una reducción significativa del número de crisis (Engel clase III).

Los datos clínicos y demográficos individualizados vienen reflejados en la siguiente tabla (Tabla 2):

Tabla 2.*Datos clínicos y demográficos del grupo de pacientes*

Paciente	Género	Edad actual	Edad inicio de epilepsia	Edad cirugía	Hemisferio	Resultado	Tratamiento
1	Varón	37	1	28	Derecho	I	OXC, CZP
2	Varón	59	14	58	Derecho	I	LTG, VPA, LCM
3	Varón	62	5	58	Derecho	I	LCM, CBZ
4	Mujer	47	1	46	Derecho	I	CZP, CBZ
5	Varón	39	3	32	Derecho	I	CBZ
6	Mujer	39	19	33	Derecho	II	LEV, OXC, VPA
7	Mujer	29	1	26	Derecho	I	LEV, LCM, CBZ
8	Varón	54	14	49	Derecho	II	LTG
9	Varón	50	18	42	Derecho	III	CBZ, CLB
10	Varón	44	4	36	Derecho	I	CBZ, LEV
11	Varón	50	18	49	Derecho	I	LCM, VPA, LEV
12	Mujer	33	27	32	Derecho	III	CBZ
13	Mujer	45	2	38	Derecho	II	PB, LCM, LTG, CLB
14	Mujer	42	29	35	Derecho	III	CBZ, LCM, BRV
15	Varón	47	12	46	Derecho	I	OXC, LCM
16	Varón	20	5	16	Izquierdo	III	LTG, LCM, PER
17	Varón	34	1	30	Izquierdo	I	LEV, LTG
18	Varón	65	5	64	Izquierdo	I	OXC, LEV, LCM
19	Mujer	22	15	16	Izquierdo	I	CBZ, CLB
20	Varón	34	1	27	Izquierdo	I	VPA, LTG
21	Mujer	24	1	19	Izquierdo	I	LTG
22	Varón	57	14	51	Izquierdo	I	LCM, LTG, CLB
23	Mujer	49	1	45	Izquierdo	III	CBZ, LEV, LCM
24	Varón	49	40	43	Izquierdo	III	VPA, LEV, PHT
25	Mujer	58	17	54	Izquierdo	I	LEV, LCM
26	Mujer	48	10	40	Izquierdo	I	CBZ, CZP
27	Mujer	34	19	29	Izquierdo	III	CBZ, CLB
28	Mujer	30	11	29	Izquierdo	I	VPA, LCM
29	Varón	59	8	56	Izquierdo	III	LEV, LCM, CLB
30	Mujer	43	15	42	Izquierdo	I	VPA, LCM
31	Mujer	30	9	25	Izquierdo	III	CBZ, LCM, LEV, CLB
32	Varón	36	24	34	Izquierdo	I	VPA, CLB, ESL

OXC: oxcarbazepina; CZP: clonazepam; LTG: lamotrigina; VPA: ácido valproico; LCM: lacosamida; CBZ: carbamazepina; LEV: levetiracetam;

CLB: clobazam; PB: fenobarbital; BRV: brivaracetam; PER: perampanel; PHT: fenitoína; ESL: eslicarbazepina

4.1.2 Edad, nivel educativo y CI del grupo control

Los pacientes fueron comparados con un grupo control de 26 participantes, con una edad media de 40.6 años (desviación estándar de 7.77). De estos, el número de varones era igual al de mujeres (13) y 25 tenían dominancia manual derecha, mientras que uno presentaba la dominancia en el lado izquierdo. Ninguno de ellos tenía antecedentes ni patología neurológica o psiquiátrica activa en el momento del estudio. También nos aseguramos que los pacientes con ELT izquierda, ELT derecha y los sujetos control no difirieran en la edad, nivel educacional, dominancia ni género (edad: $F(2,55) = 1.14$, $p = 0.33$; nivel educacional: $F(2,55) = 0.16$, $p = 0.85$; dominancia: $F(2,55) = 0.02$, $p = 0.98$; género $F(2) = 0.93$, $p = 0.63$). Esto minimiza las posibilidades de que los resultados estén influenciados por cualquiera de estos factores, evitando así un sesgo de selección. Además, incluimos el test de Matrices de inteligencia no verbal [un subtest de la escala de WAIS (Wechsler adult intelligence Scale) III] que nos permitiera obtener el valor del CI, basado en ítems no verbales (Kaufman, Lichtenberger 2006). Un test-F entre los pacientes con ELT izquierda, ELT derecha y los sujetos del grupo control confirmaron que el CI, de acuerdo a esta escala, no difería significativamente entre los tres grupos ($F(2,55) = 1.96$, $P = 0.15$; ELT izquierda: $M = 98.1 \pm 12$; ELT derecha: $M = 104.77 \pm 13$; controles: $M = 105.34 \pm 10$).

4.1.3. Pruebas realizadas

Todos los participantes en el estudio, tanto pacientes como sujetos control, fueron evaluados por una neuropsicóloga con experiencia en la realización de los test neuropsicológicos. Tras una entrevista inicial, realizaron los siguientes test:

4.1.3.1 Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT)

El Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT; Rey, 1958) evalúa fundamentalmente la memoria episódica verbal a corto plazo. Su función es medir la habilidad para codificar, almacenar, retener y recuperar información verbal recibida por la persona. Para su realización, el evaluador lee inicialmente a los participantes una lista de 15 palabras no relacionadas entre sí, a un ritmo de una palabra por segundo, con el objetivo de que las aprendan. Cuando termina la lectura, el participante debe repetir las palabras que recuerde de la lista, sin tener en cuenta el orden en que se han leído previamente, anotando el examinador los aciertos. A continuación se hará una nueva lectura de las mismas palabras, tras la que se solicitará de nuevo un recuerdo libre de las mismas; esta operación se volverá a realizar sucesivamente hasta un total de cinco repeticiones. Con estos resultados se mide fundamentalmente la curva de aprendizaje. En una segunda parte realizada 30 minutos después, se solicita de nuevo al sujeto que diga las palabras que recuerde de forma libre; a continuación, el evaluador presenta una lista de 30 palabras que incluyen las 15 palabras presentadas previamente junto con otras 15 palabras nuevas. Los participantes deben elegir las palabras que recuerdan que estaban en la lista original; con esto se obtiene el denominado recuerdo diferido. Durante los 30 minutos de demora entre la primera y la segunda parte del RAVLT se pidió a los pacientes que realizaran el Test de Matrices de CI no verbal. Esto permitía también distraer la atención de los participantes y evitar que estuvieran intentando recordar continuamente las palabras del RAVLT durante el periodo de demora, aspecto éste que puede interferir en los resultados (Elliott, Isaac et al. 2014).

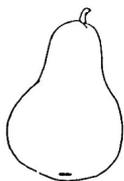
4.1.3.2. Test de denominación

La Batería de Memoria Semántica de Cambridge es usada habitualmente para valorar alteraciones semánticas en pacientes con DS (Bozeat, Lambon Ralph et al. 2000). El test contiene 64 dibujo en blanco y negro, la mayor parte de ellos referidos a conceptos básicos (Figura 1A). Aparte de este test, para este trabajo se añadieron otras 40 fotografías a color obtenidas de Internet, que hacían referencia a conceptos más complejos. (Figura 1B). Este subtest fue llamado "test de denominación específica".

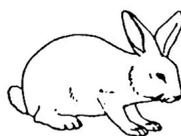
Figura 1.

Representación de ítems utilizados en los tests de denominación

A) Batería semántica de Cambridge



Pera



Conejo



Avión

B) Test de denominación específica



Espantapájaros



Albarcas



Escarabajo

La frecuencia media de utilización de los objetos representados en estos dos

tests (por una parte el de los dibujos en blanco y negro y por otra el de las fotografías a color) era significativamente diferente e indicaba que el segundo incluía representaciones de objetos más específicos y menos cotidianos ($t(97) = 4.6$; $p < 0.001$). Batería de Memoria Semántica de Cambridge: $M=3.2 \pm 0.8$; test de denominación específica: $M=2.5 \pm 0.6$: analizado con la base de datos Espal: www.bcbl.eu/databases/espal/). Si durante la realización de los test quedaba claro que el participante era incapaz de dar una respuesta, el evaluador le facilitaba una pista fonética, que consistía en la primera letra de la palabra del objeto mostrado. En caso de que siguieran sin responder, le decía la segunda letra y, si fuera necesario y como máximo, la tercera letra. Esto permitía también recoger la influencia que tenía el administrar pistas sobre el nombre de los objetos.

4.1.3.3. Tarea de asociación de sinónimos (Synonym Judgement Task)

La tarea de asociación de sinónimos (Synonym Judgement Task; Jefferies, Patterson et al, 2009) es un test de comprensión semántica que evalúa dos aspectos importantes en el estudio de la semántica. El primero es la frecuencia de uso de las palabras en la vida diaria (alta si se usan habitualmente; baja en caso de ser palabras poco utilizadas en el vocabulario diario). El segundo clasifica las palabras según su facilidad para ser representadas mentalmente, es decir, su representatividad (alta, media y baja; alta para ítems fáciles de representar, como objetos concretos, por ejemplo un "abrigo"; baja para ítems difícil de representar, tipo conceptos abstractos, por ejemplo la "esperanza"). Para la realización de esta prueba, se presenta una palabra "problema" junto a tres palabras alternativas, mostradas en la parte de abajo. Posteriormente, se pide al participante que decida cuál de las tres palabras de abajo tiene el significado más parecido a la palabra "problema". Sólo una de las tres

palabras es correcta, siendo las otras dos únicamente distractores. La versión original presentaba un diseño de 2x3 combinando frecuencia y representatividad de forma ortogonal, esto es, había palabras de frecuencia alta o baja con representatividad alta, media o baja. En el test original había 16 pruebas de cada variante (frecuencia alta/representatividad alta, frecuencia alta/representatividad media,...), por lo que constaba de un total de 96 pruebas. Por tanto, este test tiene la ventaja de que evalúa simultáneamente ambas características de la semántica de las palabras, tanto la frecuencia de uso como la representatividad mental, así como la interacción entre ambas características.

Sin embargo, la versión traducida al idioma castellano realizada por Sierpowska y cols. consta de un diseño 2x2, ya que incluye únicamente dos niveles de representatividad (alta y baja), por lo que se reduce el total de las pruebas a 64 (16x4) (Sierpowska, Gabarrós et al. 2015). En esta versión utilizaron una escala de likert de 7 puntos, que se pasó a 25 sujetos sanos para obtener los valores de representatividad. Los valores medios de la representatividad en las pruebas fueron significativamente diferentes comparando las palabras de alta y baja representatividad ($t(62) = 36.89; p < 0.001$; Condición de Alta Representatividad: $M=261.7, +41.8$; Condición de Baja Representatividad: $M=623.9+36.6$). Además, también calculamos los valores de la frecuencia de uso de las palabras con la base de datos EsPal (www.bcbl.eu/databases/espal/). Como en el caso de la representatividad, también había diferencias estadísticamente significativas entre las palabras de alta y baja frecuencia de uso ($t(62) = 20.07; p < 0,001$. Condición de Alta Frecuencia: $M=4.28, +0.24$; Condición de Baja Frecuencia: $M=3.04+0.26$). Asimismo, la frecuencia de uso de las palabras fue ajustada por la representatividad

($t(62) = 0.66$; $p = 0.51$) y viceversa ($t(62) = 0.21$; $p = 0.83$). De forma complementaria, ambas condiciones fueron ajustadas por la longitud de las palabras.

Finalmente, la tarea de asociación de sinónimos incluye una tarea no semántica que se realiza con números de dos dígitos, pero usando el mismo formato que la tarea semántica, esto es, un ítem "problema" en la parte superior y tres en la inferior (Lambon Ralph, Ehsan et al. 2012; Pobric, Jefferies et al. 2007). En este caso, los participantes tienen que elegir que número de los presentados en la parte inferior tiene el valor más cercano al número "problema" representado en la parte superior. Esto permite teóricamente evaluar otras alteraciones no semánticas. El objetivo de esta tarea es evaluar la presencia de déficits no semánticos adicionales que pudieran interferir en la realización de la tarea de asociación de sinónimos.

Tanto los test de denominación como la tarea de asociación de sinónimos fueron realizadas a través de un ordenador portátil. Durante las tareas de denominación, las respuestas fueron obtenidas mediante expresión verbal, que fueron grabadas y analizadas posteriormente tras haber completado toda la prueba. El análisis incluyó tanto los aciertos como el tiempo de reacción, definido para cada ítem desde la presentación del mismo hasta la obtención de la respuesta. La presentación de las tareas fue realizada mediante el programa E-prime (www.pstnet.com); para el análisis posterior de los resultados se utilizó matlab (www.mathworks.com) y SPSS (www.ibm.com).

4.1.4. Tiempo de reacción

Además de analizar los resultados en función de los aciertos o errores en los

test, también se valoró la velocidad con la que los participantes los realizaban. Estudios previos han evidenciado que, aunque puedan mantener un buen porcentaje de aciertos, los pacientes con ELT tienen una disminución en la velocidad de procesamiento semántico, reflejado en unos tiempos de reacción más lentos (Lambon Ralph, Ehsan et al. 2012). Por tanto, podría ocurrir que los pacientes con ELT obtuvieran resultados en las tareas semánticas que no difirieron de los control es en cuanto a aciertos, pero invirtieran más tiempo en realizar las tareas, evidenciando así una alteración más sutil del procesamiento semántico.

Los datos del tiempo de reacción son difíciles de interpretar porque éste puede verse interferido por la toma de FAE, que pueden producir un enlentecimiento generalizado añadido en los dos grupos de pacientes. Precisamente ésta es una de las razones de incluir una tarea numérica no semántica dentro del test de comprensión de sinónimos. Si el enlentecimiento en la realización de esta tarea es un dato específico sugestivo de disfunción semántica, deberíamos encontrar una interacción entre la tarea semántica y la no semántica numérica.

4.2. Análisis estadístico

En primer lugar, se estudiaron los resultados del RAVLT. La fase de codificación de la información en este test consiste en cinco repeticiones de una lista de palabras dada. El análisis de las diferencias entre los dos grupos de pacientes y el grupo control fue realizado teniendo en cuenta los resultados de la quinta repetición, obteniendo así el resultado del recuerdo inmediato. Esto permite valorar las diferencias en la capacidad específica del aprendizaje, dentro de esa fase de codificación. Asimismo, se utilizaron los resultados de la fase de recuerdo diferido

en 30 minutos después de las repeticiones para evaluar hipotéticos problemas de memoria episódica. Sin embargo, es probable que los participantes del grupo control aprendieran más palabras que los pacientes durante la primera fase de codificación, lo cual puede influir en los resultados del recuerdo diferido; lógicamente, cuantas más palabras haya aprendido un sujeto, más palabras va a ser capaz de recordar de forma diferida. Por tanto, para obtener el porcentaje de palabras recordadas, se compararon el número de palabras recordadas en la fase de recuerdo diferido con el número de palabras aprendidas en la quinta repetición de la fase de recuerdo inmediato.

En segundo lugar, se analizaron las alteraciones semánticas mediante los test de denominación. El análisis fue realizado buscando diferencias de grupo entre los dos grupos de pacientes y los controles, tanto en el subtest de la Batería de Memoria Semántica de Cambridge como en el test de denominación específica, de forma separada. Además, también se midió el efecto de las pistas fonéticas en esos test. Sin embargo, el mayor interés del estudio estaba centrado en mostrar que los pacientes realizaban peor el test de denominación específica que el subtest de la Batería de Memoria Semántica de Cambridge, ya que éste contiene conceptos más básicos. Para ello se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) mixto de $3_{(\text{grupo})} \times 2_{(\text{denominación})}$. La hipótesis era encontrar una interacción significativa, lo que significaría que los pacientes tendrían un peor rendimiento en el test de denominación específica. De forma adicional, fue analizado el efecto de la frecuencia de uso de las palabras con mayor detalle. Para ello, se combinaron las representaciones de los ítems (dibujos y fotografías) de los dos test de denominación, que hacían un total de 104 ítems, en cuatro categorías: frecuencia baja, frecuencia media-baja, frecuencia media-alta y

frecuencia alta; para realizar esta categorización nos servimos de los valores de frecuencia de uso de palabras validados en la base de datos EsPal (<http://www.bcbl.eu/databases/espal/>). Esto permitió evaluar el rendimiento en la prueba de los grupos de pacientes y controles para las palabras de cada frecuencia de uso.

En tercer lugar, los participantes realizaron la tarea de asociación de sinónimos y la prueba no semántica de los números. Hubo dos pacientes que no realizaron estas tareas (uno operado del lado derecho y otro del izquierdo). Como en los test de denominación, realizamos un ANOVA mixto de $3_{(\text{grupo})} \times 2_{(\text{denominación})}$. La hipótesis era encontrar una interacción significativa debido a un peor rendimiento de los grupos de pacientes en la prueba puramente semántica que en la tarea no semántica de los números. Asimismo, se analizó el efecto de la frecuencia de uso de las palabras y la representatividad mediante un ANOVA mixto de $3_{(\text{grupo})} \times 2_{(\text{frecuencia de uso})} \times 2_{(\text{representatividad})}$. La hipótesis de trabajo era que los pacientes tuvieran un rendimiento especialmente bajo en los ítems de baja frecuencia de uso y baja representatividad.

Finalmente, como había tres grupos de participantes (ELT derecha, ELT izquierda y controles), se realizó un test post hoc para todos los resultados significativos tras el ANOVA, en este caso el test de Bonferroni para los efectos de una vía. Sin embargo, este test no tiene en cuenta las interacciones intergrupales, por lo que en los casos que detectamos interacciones significativas entre los tres grupos, se realizó nuevamente el ANOVA, pero esta vez comparando todos los grupos entre sí de forma individual, con el objetivo de verificar el origen de la interacción.

5. ESTUDIO DE OLVIDO A LARGO PLAZO ACELERADO

5.1. Evaluación neuropsicológica

5.1.1. Características clínicas y demográficas de los pacientes

Treinta pacientes adultos fueron reclutados de forma retrospectiva, de los que la mitad (n=15) eran varones y la mitad mujeres. Asimismo, 28 de ellos tenían una dominancia manual derecha y 2 dominancia manual izquierda. A 17 pacientes se les había realizado una resección en hemisferio derecho y a los 13 restantes en el izquierdo. En el momento de realizar el estudio, la edad media de los participantes fue de 41.3 años (rango 19-62). La edad media de inicio de la epilepsia fue de 8.9 años (rango 1-40), habiéndose realizado la cirugía 27.8 años (rango 1-59) después del inicio de la misma. Veintiséis pacientes se encontraban en una fase post-operativa tardía, es decir, habían transcurrido al menos 12 meses desde que fueron intervenidos, mientras que cuatro estaban en una fase temprana, entre 6 y 12 meses desde la intervención (meses desde la cirugía $M=55.9 \pm 30.3$). Todos los pacientes habían experimentado una reducción en el número de crisis desde que fueron operados: 16 estaban libres de crisis desde entonces (Engel tipo I), 4 habían tenido alguna crisis de forma aislada (Engel tipo II) y 10 habían notado una mejoría significativa en el número de crisis (Engel tipo III).

Los datos clínicos y demográficos individualizados vienen reflejados en la siguiente tabla (Tabla 3):

Tabla 3.*Datos clínicos y demográficos de los pacientes*

Paciente	Género	Edad actual	Edad inicio de epilepsia	Edad cirugía	Hemisferio	Resultado	Tratamiento
1	Varón	37	1	28	Derecho	I	OXC, CZP
2	Varón	59	14	58	Derecho	I	LTG, VPA, LCM
3	Varón	62	5	58	Derecho	I	LCM, CBZ
4	Mujer	47	1	46	Derecho	I	CZP, CBZ
5	Varón	39	3	32	Derecho	I	CBZ
6	Mujer	39	19	33	Derecho	II	LEV, OXC, VPA
7	Mujer	29	1	26	Derecho	I	LEV, LCM, CBZ
8	Varón	44	4	36	Derecho	I	CBZ, LEV
9	Varón	54	14	49	Derecho	II	LTG
10	Varón	50	18	42	Derecho	III	CBZ, CLB
11	Mujer	33	27	32	Derecho	III	CBZ
12	Varón	50	18	49	Derecho	I	LCM, VPA, LEV
13	Mujer	47	2	38	Derecho	II	PB, LCM, LTG, CLB
14	Mujer	43	29	35	Derecho	III	CBZ, LCM, BRV
15	Varón	47	12	46	Derecho	I	OXC, LCM
16	Mujer	33	5	30	Derecho	II	ESL, LCM, PER
17	Mujer	50	1	45	Derecho	III	LCM, CLB
18	Varón	19	5	16	Izquierdo	III	LTG, LCM, PER
19	Varón	33	1	30	Izquierdo	I	LEV, LTG
20	Mujer	22	15	16	Izquierdo	I	CBZ, CLB
21	Varón	34	1	27	Izquierdo	I	VPA, LTG
22	Mujer	24	1	19	Izquierdo	I	LTG
23	Varón	57	14	51	Izquierdo	I	LCM, LTG, CLB
24	Mujer	49	1	45	Izquierdo	III	CBZ, LEV, LCM
25	Mujer	34	19	29	Izquierdo	III	CBZ, CLB
26	Varón	49	40	43	Izquierdo	III	VPA, LEV, PHT
27	Mujer	48	10	40	Izquierdo	I	CBZ, CZP
28	Mujer	29	11	29	Izquierdo	I	VPA, LCM
29	Varón	59	8	56	Izquierdo	III	LEV, LCM, CLB
30	Mujer	30	9	25	Izquierdo	III	CBZ, LCM, LEV, CLB

OXC: oxcarbacepina; CZP: clonazepam; LTG: lamotrigina; VPA: ácido valproico; LCM: lacosamida; CBZ: carbamazepina;

LEV: levetiracetam; CLB: clobazam; PB: fenobarbital; BRV: brivaracetam; ESL: eslicarbazepina; PER: perampanel; PHT:

fenitoína

5.1.2 Características del grupo control

Los pacientes que participaron en este estudio fueron comparados con un grupo control de 30 sujetos sanos sin ninguna patología neurológica ni psiquiátrica de base, entre los que había 16 mujeres y 14 varones; asimismo, 24 tenían una dominancia manual hemisférica derecha y 6 dominancia manual hemisférica izquierda. Además, para tener un grupo control lo más comparable posible, se valoraron los resultados en la prueba de recuerdo inmediato, equiparando los resultados de estos con los del grupo de pacientes en el quinto intento, lo que significó la exclusión de 12 sujetos del grupo control para el análisis posterior. Los 18 sujetos controles restantes cuyos resultados eran comparables con los de los pacientes también eran equiparables respecto a la edad, dominancia manual y género (edad: $F(2,46) = 2.15$, $p = 0.13$; dominancia manual $X^2(2) = 0.369$, $p = 0.83$; género $X^2(2) = 0.49$, $p = 0.78$).

Asimismo, se obtuvieron los años de educación en los grupos control, pacientes con ELT izquierda y pacientes con ELT derecha. El análisis estadístico evidenció diferencias significativas ($F(2,46) = 4.02$, $p = 0.045$) porque el grupo de sujetos sanos tenía menos años de educación (ELT izquierda: $M = 11.38 \pm 3.0$; ELT derecha: $M = 11.23 \pm 3.3$; sujetos control: $M = 9.22 \pm 2.9$). Sin embargo, éste no es un factor de confusión, porque la alteración de memoria en los pacientes es poco probable que esté relacionada con tener un nivel de educación mayor. Por otra parte, se incluyó el test de Matrices de inteligencia no verbal para obtener el valor del CI, basado en ítems no verbales (Kaufman, Lichtenberger 2006). Un análisis mediante F-test de los grupos de pacientes y controles confirmó que no había diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las matrices de razonamiento ($F(2,46) =$

0.372, $p = 0.70$; ELT izquierda: $M = 99.00 \pm 17$; ELT derecha: $M = 101.77 \pm 15$; sujetos control: $M = 102.22 \pm 8$).

En resumen, para el grupo control se eligieron participantes equiparables en edad, nivel educativo e inteligencia no verbal para evitar sesgos relacionados con estas características, que es uno de los principales inconvenientes en estudios previos.

Todos los participantes en el estudio fueron evaluados por un neuropsicólogo con experiencia en este campo. Tras una entrevista previa, los participantes realizaron el RAVLT. Además del recuerdo inmediato tras el quinto intento y el recuerdo diferido tras 30 minutos, se realizó la misma secuencia de evaluación una semana después y vía telefónica. Los participantes no fueron informados de que ese recuerdo se iba a realizar para evitar que realizaran ensayos para acordarse de las palabras el día que se les preguntara (Elliott, Isaac, et al. 2014).

Existen en la literatura varios artículos científicos acerca de olvido a largo plazo acelerado que han reparado en la importancia de confeccionar grupos comparables en cuanto al aprendizaje inicial, con el objetivo de evitar problemas de escala en relación con diferencias en cuanto al rendimiento en esa prueba, incluyendo el efecto suelo y el efecto techo (Butler, Zeman 2008b; Elliott, Isaac et al. 2014; Isaac, Mayes 1999a; Wilkinson, Holdstock et al. 2012). Se han sugerido varios métodos para equiparar el rendimiento en la prueba de recuerdo inmediato, como el apareamiento caso a caso, la extensión de los tiempos de exposición y el aprendizaje por criterios (Butler, Zeman 2008b; Elliott, Isaac et al. 2014).

La mayoría de esos métodos requieren bien la creación de test nuevos o bien la adaptación de nuevos test de memoria episódica. Sin embargo, en este estudio se decidió utilizar el test original RAVLT, ya que este mismo test nos sirvió para la realización de la parte de memoria semántica. Tras la realización del mismo, y para realizar esa equiparación entre grupos, fueron excluidos del análisis aquellos sujetos del grupo control que en el recuerdo inmediato consiguieron retener más del 90% de ítems en el quinto y último intento del RAVLT. Además, esta forma aseguraba que los datos del grupo control no presentan un factor de confusión debido al efecto techo. No obstante, este método tiene la desventaja de que los participantes del grupo control representan a personas de nivel más bajo y no al total de la población, disminuyendo por tanto la representatividad de ésta (Butler & Zeman, 2008b). Sin embargo, tiene la ventaja de poder utilizar el RAVLT estandarizado sin ningún tipo de adaptación, excepto la ya mencionada del recuerdo diferido en 7 días. Así también hace más factible implementar el estudio del olvido a largo plazo acelerado en la práctica clínica habitual, dentro de las baterías neuropsicológicas estándar, sin necesidad de aumentar el tiempo de exploración.

5.2. Análisis estadístico

Inicialmente, todos los pacientes fueron analizados como si fuera un solo grupo combinado. Posteriormente, se dividió a los pacientes en dos subgrupos en función del hemisferio afectado por la epilepsia: pacientes con ELT izquierda y pacientes con ELT derecha. Una vez divididos, se realizaron los análisis por subgrupos, de forma separada, manteniendo el esquema realizado en estudios previos (Blake, Wroe et al. 2000; Wilkinson, Holdstock et al. 2012). Además, también fue

analizado el rendimiento en las pruebas de los pacientes en función de la evolución clínica, dividiendo a los pacientes entre los que quedaron libres de crisis tras la cirugía y los que se mantenían con crisis tras la misma, permitiendo así visualizar las diferencias entre pacientes con esos dos perfiles clínicos diferentes.

Dentro del RAVLT, la fase de codificación o aprendizaje incluyó cinco repeticiones de la lista de palabras, seguidas de dos fases de recuerdo diferido tras 30 minutos y una semana de decalaje. De esta forma, para estudiar el olvido a largo plazo acelerado se analizó el empeoramiento de la memoria episódica diferida tras 30 minutos y una semana, así como las interacciones entre los grupos en lo que respecta a ese parámetro.

Por otro lado, el test de Kolmogorov-Smirnov realizado en varios análisis reveló que algunos de ellos siguieron una distribución no normal. El grupo control mostró una distribución no normal tanto en el quinto intento de la fase de aprendizaje, es decir en el recuerdo inmediato ($D(18) = 0.22, p = 0.025$), como en las tareas de recuerdo diferido tras 30 minutos ($D(18) = 0.25, p = 0.004$) y una semana ($D(18) = 0.27, p = 0.001$). En cuanto al grupo de pacientes con ELT izquierda, estos mostraron una distribución no normal en la tarea de recuerdo diferido de una semana ($D(13) = 0.27, p = 0.01$). Por su parte, el grupo de pacientes con ELT derecha obtuvo unos resultados con una distribución no normal en la tarea de recuerdo diferido de 30 minutos ($D(16) = 0.22, p = 0.04$). Estos hallazgos, unidos a un tamaño muestral relativamente pequeño, llevó a decidir analizar los resultados mediante test no paramétricos. Por tanto, se utilizó el test de Mann-Whitney para analizar diferencias intergrupales. Finalmente, los análisis de

interacción fueron realizados utilizando un método de clasificación no paramétrico descrito por Leys y Schumann (Leys y Schumann 2010).

RESULTADOS

1. ESTUDIO DE MEMORIA SEMÁNTICA

1.1. Resultados de la evaluación neuropsicológica

A continuación detallaremos los resultados obtenidos por los pacientes y los sujetos del grupo control en los diferentes test con los que se evaluó la memoria semántica.

1.1.1 RAVLT

Los resultados de este test quedan resumidos en la tabla 4, en la que se expone el porcentaje medio y desviación estándar (D.E.) de palabras recordadas por cada grupo de forma inmediata tras la quinta repetición (recuerdo inmediato) y de forma diferida tras 30 minutos (recuerdo diferido); en la última columna se muestra el resultado del análisis con su significación estadística.

Tabla 4.

Resultados del test RAVLT en los grupos de pacientes y controles

	ELT izquierda (%±D.E)	ELT derecha (%± D.E)	Controles (%± D.E)	Sig. estadística (<i>p</i>)
Recuerdo inmediato	63% ± 17	69%± 16	86% ± 13	F(2,55) = 12.74; <i>p</i> < 0.001
Recuerdo diferido	60% ± 33	80% ± 13	81% ± 13	F(2,55) = 5.64; <i>p</i> < 0.001

ELT: epilepsia del lóbulo temporal; D.E.: desviación estándar; Sig.: significación

Respecto al recuerdo inmediato, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes y controles en el porcentaje de palabras aprendidas. El test post hoc de Bonferroni mostró que en esta fase de codificación tanto los pacientes diagnosticados de ELT izquierda como ELT derecha rindieron significativamente peor que los controles, sin que hubiera diferencias en el acierto entre los dos grupos de pacientes.

En cuanto al recuerdo diferido, medido como el porcentaje de palabras recordadas en la primera fase de recuerdo inmediato, también mostraba diferencias significativas entre los grupos. En este caso, el test de Bonferroni evidenció que los pacientes con ELT izquierda realizaron esta prueba significativamente peor que el grupo de ELT derecha y los sujetos controles. Además, no hubo diferencias en el rendimiento de los pacientes con ELT derecha y controles. Este resultado muestra que los pacientes con ELT derecho tienen un problema sobre todo de codificación de información, pero no en el recuerdo diferido. En contraste, los pacientes con ELT izquierda objetivaron alteraciones tanto en la codificación como el recuerdo diferido.

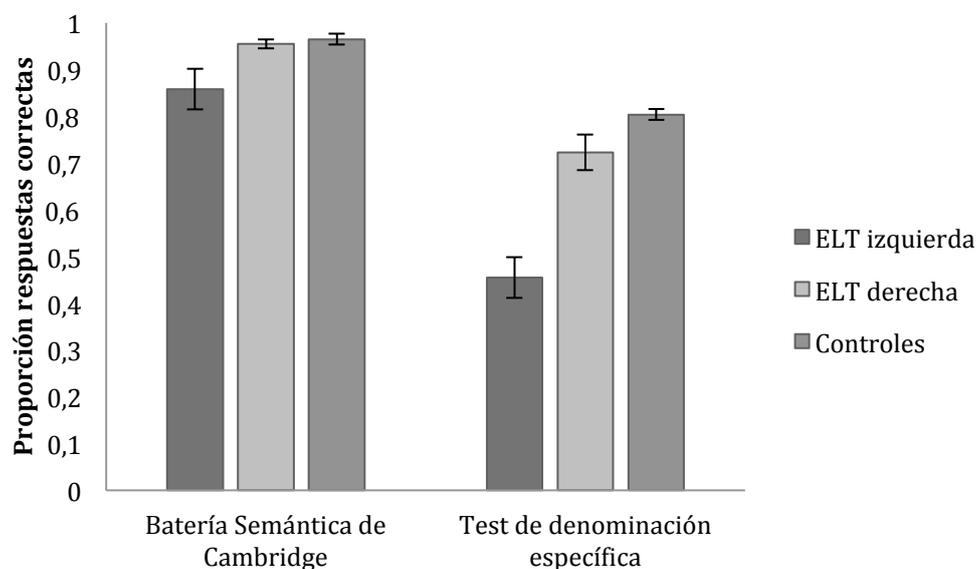
1.1.2 Test de denominación

El análisis mediante ANOVA de una vía de los resultados tanto del test de denominación de la Batería de Memoria Semántica de Cambridge ($F(2,55) = 8.91$, $p < 0.001$) como y del test de denominación específica ($F(2,55) = 28.89$, $p < 0.001$) mostró diferencias significativas entre los grupos. El test post hoc de Bonferroni evidenció que los pacientes con ELT izquierda tenían un rendimiento significativamente peor que aquellos con ELT derecha y los controles en ambos test de denominación ($p < 0.007$); en cambio, los pacientes con ELT derecha obtuvieron

resultados similares a los sujetos del grupo control ($p > 0.3$) (Figura 2).

Figura 2

Resultados de los tests de denominación (Batería de Memoria semántica de Cambridge y test de denominación específica) en cada grupo de pacientes y controles



ELT: epilepsia del lóbulo temporal

De forma añadida, fue analizada también la influencia de las pistas fonéticas a la hora de realizar tanto la Batería de Memoria Semántica de Cambridge como el test de denominación específica. Esto se midió evaluando el porcentaje de palabras recuperadas correctamente tras dar al sujeto una pista fonética cuando éste no era capaz de denominarla. El análisis del resultado de cada grupo para las dos pruebas de denominación con pistas fonéticas viene reflejado en la Tabla 5.

Tabla 5.

Análisis de los resultados de los diferentes test de denominación en cada grupo de pacientes y controles tras añadir pistas fonéticas

	ELT izquierda	ELT derecha	Controles	Sig. estadística (<i>p</i>)
Cambridge	M = 0.1 ± 0.1	M = 0.04 ± 0.04	M = 0.03 ± 0.02	F(2,55) = 5.3; <i>p</i> < 0.001
Denominación específica	M = 0.2 ± 0.1	M = 0.17 ± 0.11	M = 0.14 ± 0.07	F(2,55) = 2.71; <i>p</i> = 0.08

ELT: epilepsia del lóbulo temporal; Sig.: significación

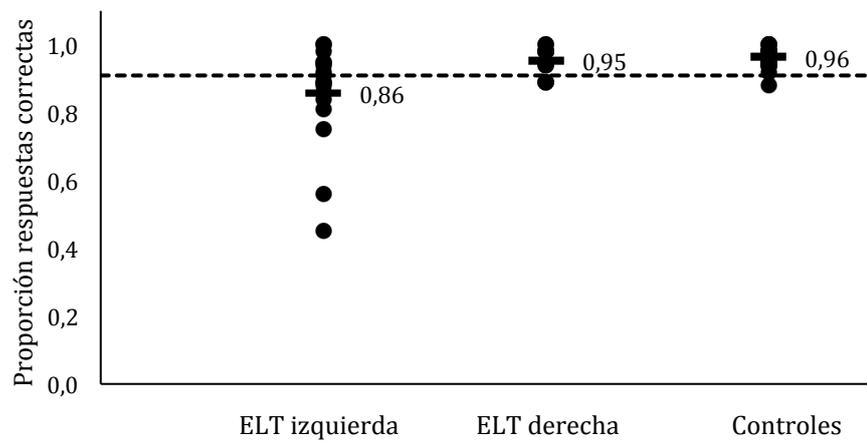
El test post hoc de Bonferroni mostró que la mejoría en la Batería de Memoria Semántica de Cambridge con pistas fonéticas fue producida a expensas fundamentalmente del mejor rendimiento de los pacientes con ELT izquierda en comparación con los pacientes con ELT derecha y los controles ($p=0.019$ y $p=0.001$ respectivamente). Es decir, los pacientes con ELT izquierda fueron los que más se beneficiaron del apoyo de pistas fonéticas para la denominación de dibujos en el test de denominación que utiliza ítems más conocidos.

Asimismo, se analizaron los resultados de cada individuo en las dos pruebas de denominación (Figura 3). Catorce de los 17 pacientes con ELT izquierda tuvieron puntuaciones por debajo de dos desviaciones estándar (D.E.) de la media en el test de denominación específica, evidenciando que este test es sensible a nivel individual. Sin embargo, esta sensibilidad individual no se alcanza en la Batería de Memoria Semántica de Cambridge.

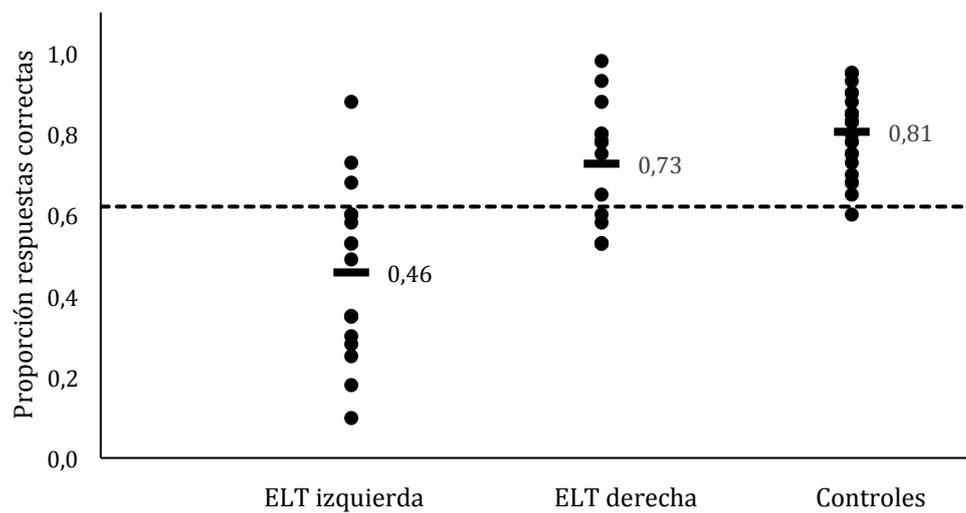
Figura 3

Resultados individuales de los tests de denominación (Batería de Memoria semántica de Cambridge y test de denominación específica) en cada grupo de pacientes y controles.

A) Batería de Memoria semántica de Cambridge



B) Test de denominación específica



ELT: epilepsia del lóbulo temporal

Nota. Los números indican la media de aciertos de cada grupo. La línea de puntos marca las 2 D.E. por debajo de la media del grupo control.

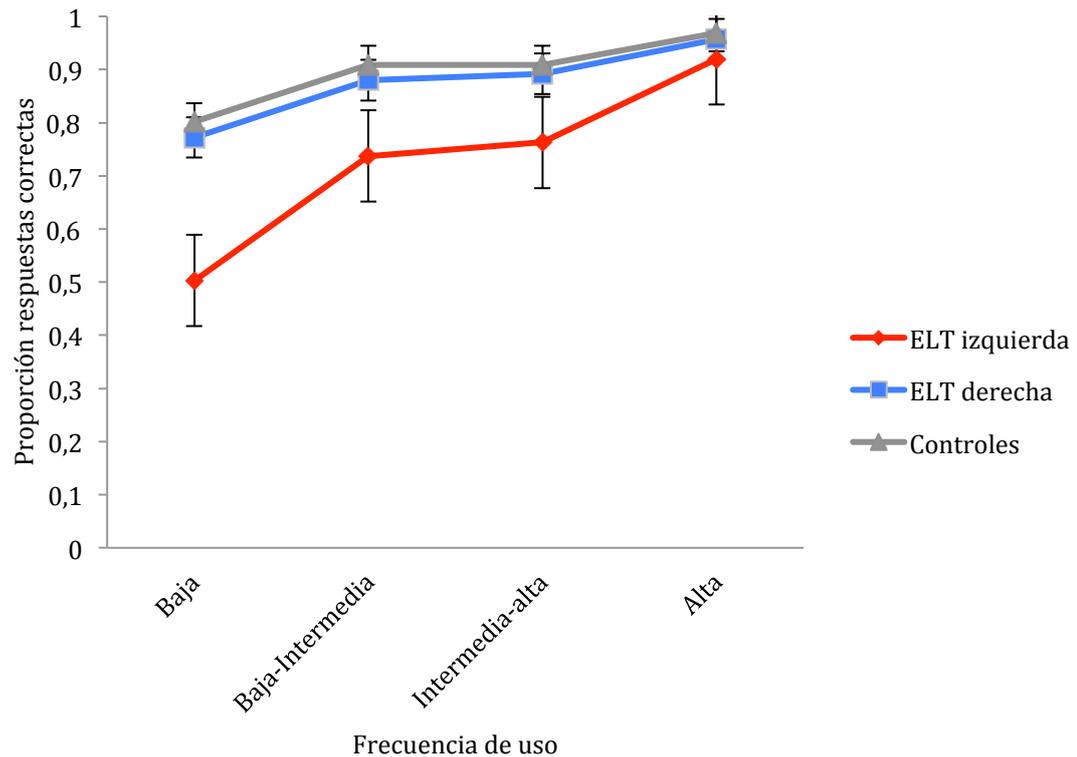
En el siguiente paso fueron categorizados todos los ítems de ambos test en cuatro grupos según su frecuencia de uso (baja, media-baja, media-alta y alta). El ANOVA mixto $3_{(\text{grupo})} \times 4_{(\text{frecuencia de uso})}$ mostró un efecto principal significativo tanto de grupo ($F(2,55) = 21.27, p < 0.001$), causado por el peor rendimiento del grupo de pacientes con ELT izquierda comparado con los otros dos grupos, como de frecuencia de uso de palabras ($F(3,165) = 158.5, p < 0.001$), originado en más errores con las palabras de baja respecto de las de alta frecuencia de uso. Un análisis más detallado evidenció diferencias de grupo en las cuatro frecuencias de uso analizadas ($F(2,55) = 34.97, p < 0.001$; $F(2,55) = 16.19, p < 0.001$; $F(2,55) = 12.06, p < 0.001$; $F(2,55) = 4.68, p < 0.013$ respectivamente de baja a alta frecuencia de uso). El test post-hoc de Bonferroni mostró que los pacientes con ELT izquierda tenían diferencias significativas respecto de los pacientes con ELT derecha en los niveles de baja, media-baja y media-alta frecuencia de uso, sin que se vieran diferencias dentro del nivel de alta frecuencia de uso ($p = 0.11$). Asimismo, hubo diferencias significativas del grupo de pacientes con ELT izquierda respecto del grupo control en los cuatro niveles de frecuencia de uso. Finalmente, los resultados de los pacientes con ELT derecha no difirieron significativamente respecto del grupo control en ninguno de los niveles de frecuencia de uso ($p > 0.5$).

Además, se encontró una interacción significativa entre grupo y frecuencia de uso de palabras ($F(2,55) = 38.58, p < 0.001$). Las comparaciones planificadas mostraron un incremento más pronunciado de aciertos según los niveles de frecuencia de uso en los pacientes con ELT izquierda comparado con aquellos con ELT derecha ($p < 0.001$) y el grupo control ($p < 0.001$). En cambio, este incremento no fue significativo al comparar los pacientes con ELT derecha y los participantes del

grupo control ($p=0.256$) (Figura 4).

Figura 4

Resultados de los test de denominación según la frecuencia de uso de los ítems presentados.



ELT: epilepsia del lóbulo temporal

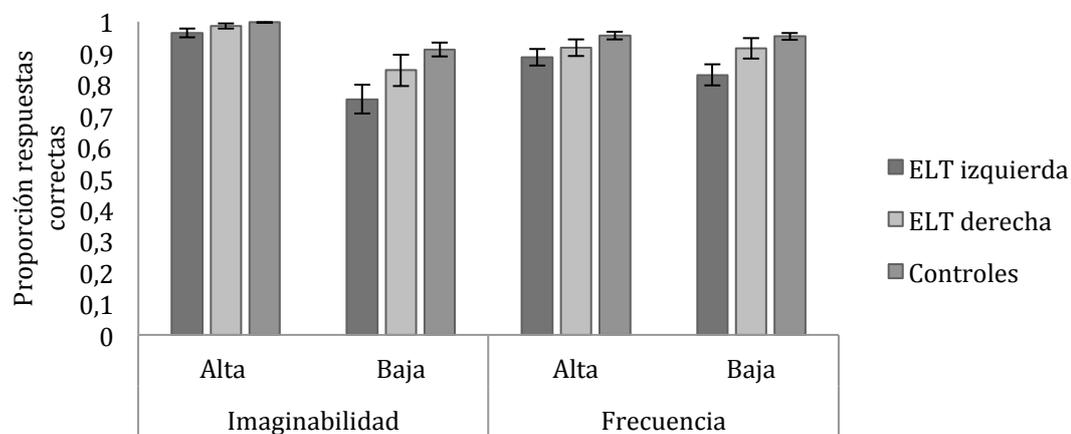
En resumen, estos resultados mostraron que los fallos en la denominación eran especialmente detectables al presentar ítems de frecuencia de uso baja, incrementándose los aciertos a medida que aumenta la frecuencia de uso de los mismos. Además, parece que únicamente los pacientes con ELT izquierda tuvieron problemas de denominación.

1.1.3 Tarea de asociación de sinónimos (SJT)

Para analizar el efecto de la frecuencia de uso y el grado de imaginabilidad (capacidad de una palabra, ítem u objeto de suscitar una imagen) se realizó un test ANOVA mixto de $3_{(\text{grupo})} \times 2_{(\text{frecuencia})} \times 2_{(\text{imaginabilidad})}$ (Figura 5). Este análisis mostró un efecto principal de grupo ($F(1,53) = 7.46, p = 0.001$) debido a un bajo rendimiento de los pacientes con ELT izquierda comparados con los controles. El grupo de pacientes con ELT derecha no difirió significativamente con ninguno de los otros dos grupos ($p < 0.15$). Asimismo, también se objetivo un efecto principal de frecuencia de uso ($F(1,53) = 5.32, p = 0.025$) y de imaginabilidad ($F(1,53) = 61.17, p < 0.001$). Asimismo, la interacción $3_{(\text{grupo})} \times 2_{(\text{frecuencia})} \times 2_{(\text{imaginabilidad})}$ no fue estadísticamente significativa ($F(2,53) = 0.68, p = 0.51$). Sin embargo, sí hubo significación estadística en las interacciones grupo x frecuencia de uso ($F(2,53) = 4.35, p = 0.018$) y grupo x imaginabilidad ($F(2,53) = 4.25, p = 0.019$). Las comparaciones planeadas mostraron diferencias entre las palabras de alto y bajo uso de frecuencia al comparar los pacientes con ELT izquierda con los sujetos del grupo control ($p < 0.001$) y los pacientes con ELT derecha ($p < 0.05$). De forma similar, las comparaciones planeadas evidenciaron diferencias significativas entre los ítems de alta y baja imaginabilidad en los pacientes con ELT izquierda respecto a los controles ($p < 0.001$) y los del grupo con ELT derecha ($p < 0.05$).

Figura 5

Análisis de la tarea de asociación de sinónimos según imaginabilidad y frecuencia de uso de las palabras en cada grupo.



ELT: epilepsia del lóbulo temporal

En definitiva, estos resultados muestran que el efecto tanto de la frecuencia de uso como de la imaginabilidad de las palabras era mayor en pacientes con ELT izquierda que en los sujetos de los otros grupos.

Respecto a la tarea numérica no semántica, el análisis mediante ANOVA de una vía mostró diferencias de grupo ($F(53) = 3.67, p=0.03; M=0.89, DE=0.03$ en pacientes con ELT izquierda; $M=0.86, DE=0.08$ en pacientes con ELT derecha; $M=0.9, DE=0.03$ en controles). El análisis post-hoc de Bonferroni mostró que pacientes con ELT derecha tuvieron un rendimiento significativamente peor que los controles ($p=0.03$), mientras que los pacientes con ELT izquierda no mostraron diferencias respecto a los controles ($p=1$). En la comparativa entre ambos grupos de pacientes, en cambio, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con ELT derecha e izquierda ($p=0.24$). Esto indica que los pacientes con ELT derecha mostraron déficits no semánticos generales que no apreciamos en

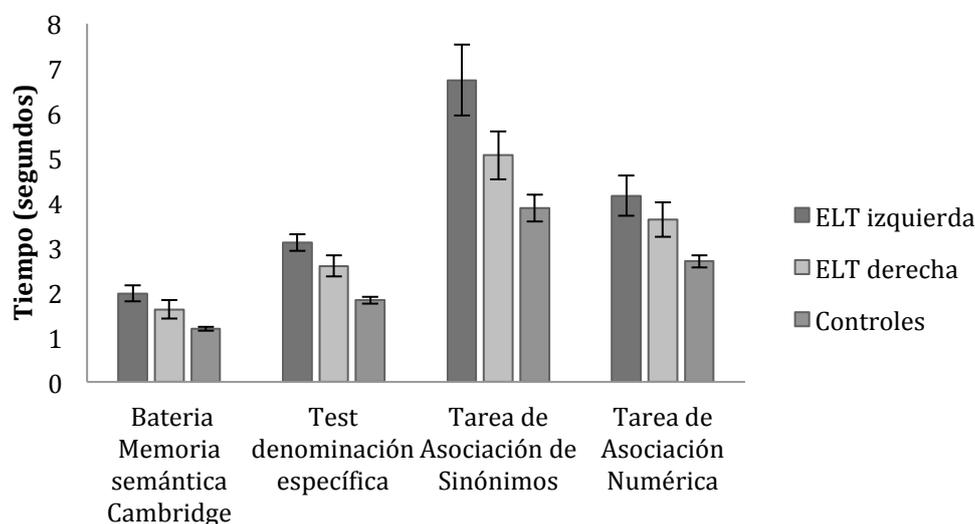
aquellos con ELT izquierda, por lo que parece que estos últimos tienen alteraciones semánticas específicas que no dependen de otros problemas cognitivos más generales.

1.2 Tiempo de reacción

En este apartado se analizó el tiempo de reacción de los participantes en los diferentes tests, teniendo en cuenta únicamente las respuestas correctas. Los test F realizados para el estudio de cada tarea mostró diferencias de grupo significativas (Figura 6). El resultado de los test F por separado para cada tarea mostró diferencias de grupo significativas para la Bateria de Memoria Semántica de Cambridge [$F(2,50) = 10.60, p < 0.001$], el subtest de denominación específica [$F(2,50) = 21.81, p < 0.001$], la tarea de asociación de sinónimos [$F(2,55) = 8.73, p = 0.001$] y la tarea de asociación numérica [$F(2,55) = 7.17, p = 0.002$]. El test post hoc de Bonferroni mostró que, en comparación con los controles, los pacientes con ELT izquierda presentaban un mayor tiempo de reacción en todas las tareas; sin embargo, los pacientes con ELT derecha evidenciaron un retraso significativo de la respuesta únicamente en la tarea de denominación específica, es decir, para ítems de baja frecuencia de uso, en la comparación con los controles ($p > 0.10$ para el resto de las tareas).

Figura 6

Tiempos de reacción para cada tarea en los grupos de pacientes y grupo control.



ELT: epilepsia del lóbulo temporal

Con el objetivo de evaluar si el enlentecimiento en la realización de la tarea de asociación es un dato específico sugestivo de disfunción semántica, se analizó la posible interacción entre la tarea semántica y la tarea no semántica numérica mediante un test de ANOVA mixto $2_{(tarea)} \times 3_{(grupo)}$. Esto mostró un efecto principal de tarea ($F(1, 53) = 64.57, p < 0.001$) y de grupo ($F(2, 53) = 9.35, p < 0.001$), así como una interacción ($F(2, 53) = 4.1, p = 0.022$) estadísticamente significativos. Las comparaciones planeadas entre los tres grupos evidenciaron un peor rendimiento de los pacientes con ELT izquierda respecto de los controles ($p < 0.001$) en la tarea de asociación semántica. Además, los pacientes con ELT derecha no mostraron diferencias significativas en esta tarea respecto del grupo control ($p = 0.5$) ni del grupo de ELT izquierda, aunque respecto a éste último se aproximaba ($p = 0.06$).

En definitiva, estos resultados en los tiempos de reacción sugieren un trastorno de la función semántica medida con una tarea de asociación de sinónimos en los pacientes únicamente con ELT izquierda, sin afectación de esa función en aquellos con ELT derecha. Además, ambos grupos mostraron un aumento en el tiempo de reacción comparado con los controles en la tarea de denominación específica, para palabras de baja frecuencia de uso. Sin embargo, con estas tareas no podemos determinar si este fenómeno es una alteración específica de la función motora o está causado por una reducción global de la velocidad de procesamiento, ya que, a diferencia de la tarea de asociación de sinónimos, no tenemos una tarea no semántica para comparar con el test de denominación específica.

1.3 Análisis de correlación

Tanto los test de denominación como los de asociación de sinónimos requieren un procesamiento semántico. Por lo tanto, deberíamos obtener alteraciones semánticas en las tres tareas (Batería de Memoria Semántica de Cambridge, test de denominación específica y Tarea de asociación de sinónimos) y que además éstas estuvieran correlacionadas. Para estudiar esto hicimos una matriz de correlación de Pearson, cuyos resultados presentamos en la Tabla 6.

Tabla 6

Matriz de correlación de Pearson para la realización de las tareas y variables demográficas para los grupos de pacientes y grupo control.

Variables	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Edad								
	ELT izquierda	-							
	ELT derecha	-							
	Controles	-							
2	Edad al diagnóstico								
	ELT izquierda	.12	-						
	ELT derecha	-.00	-						
	Controles	-	-						
3	Meses post-cirugía								
	ELT izquierda	-.13	-.02	-					
	ELT derecha	-.11	-.20	-					
	Controles	-	-	-					
4	Batería de Cambridge								
	ELT izquierda	-.30	-.24	.74**	-				
	ELT derecha	-.16	-.25	.08	-				
	Controles	-.03	-	-	-				
5	Denom. específica								
	ELT izquierda	-.25	-.35	.64**	.79**	-			
	ELT derecha	-.04	.05	-.04	.56*	-			
	Controles	.25	-	-	.66**	-			
6	Asociación sinónimos								
	ELT izquierda	-.12	-.72*	.38	.56**	.72**	-		
	ELT derecha	-.62*	.40	-.02	-.08	.41	-		
	Controles	.08	-	-	-.03	-.12	-		
7	Recuerdo inmediato								
	ELT izquierda	-.53*	-.01	.52*	.57*	.54*	.22	-	
	ELT derecha	-.63*	-.10	-.26	.28	.32	.48	-	
	Controles	-.42*	-	-	.29	.17	.25	-	
8	Recuerdo diferido								
	ELT izquierda	-.61*	-.20	.22	.59*	.45	.28	.64*	-
	ELT derecha	.28	-.60*	.31	.49	.40	-.12	-.07	-
	Controles	-.08	-	-	.13	.08	-.11	.32	-
9	Asociación numérica								
	ELT izquierda	-.26	-.33	.16	-.01	.13	.50	-.05	-.04
	ELT derecha	-.47	-.12	.06	.08	.55*	.76**	.38	-.02
	Controles	-.39*	-	-	.06	.02	-.06	.18	.25

ELT: epilepsia del lóbulo temporal; Denom.: denominación; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

El hallazgo más importante es que los datos en las pruebas de denominación y en la Tarea de asociación de sinónimos en el grupo de pacientes con ELT izquierda mostró una correlación. Asimismo, la edad del diagnóstico de la epilepsia

correlacionaba de forma negativa con la tarea de asociación de sinónimos en los pacientes con ELT izquierda y el recuerdo diferido obtenido en el RAVLT en los pacientes con ELT derecha. En lo que respecta al RAVLT, se analizaron los resultados tanto del recuerdo inmediato tras los cinco intentos iniciales como del recuerdo diferido 30 minutos después. El recuerdo inmediato correlacionaba de forma negativa con la edad en los tres grupos, lo que significa que los participantes jóvenes obtuvieron mejores resultados en esta tarea. Por el contrario, la tarea del recuerdo diferido tras 30 minutos mostró una correlación negativa con la edad únicamente en los pacientes con ELT izquierda. Además, esta tarea tenía una correlación positiva con los resultados en la Batería de Memoria Semántica de Cambridge en los pacientes con ELT izquierda, lo que sugiere que esta tarea y el recuerdo diferido podrían tener algún factor en común. Finalmente, en el grupo de pacientes con ELT izquierda, los meses que habían transcurrido tras la cirugía tenían una correlación positiva con el resultado en la Batería de Memoria Semántica de Cambridge, el test de denominación específica y el recuerdo inmediato en el RAVLT.

2. ANÁLISIS DEL OLVIDO A LARGO PLAZO ACELERADO

En esta parte del estudio fueron incluidos 60 participantes, de los cuales 30 eran pacientes diagnosticados de ELT que habían sido tratados quirúrgicamente y 30 fueron sujetos control sanos.

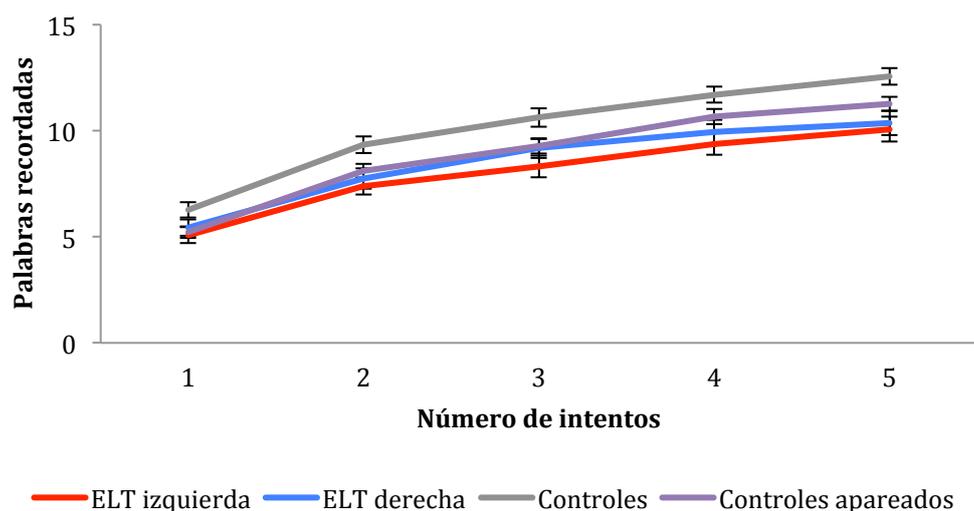
2.1. Curva de aprendizaje verbal

La primera parte del RAVLT consiste en cinco intentos de aprendizaje de una

lista de 15 palabras. El test de Kruskal-Wallis realizado a posteriori mostró que los controles realizaron mejor el test que los pacientes con ELT izquierda y ELT derecha en los niveles del 2 al 5 ($p < 0.005$). Sin embargo, tal como se explicó en la sección de Metodología, equiparamos los sujetos control y los pacientes según su rendimiento en el aprendizaje inmediato. Para llevar a cabo esto, fueron excluidos del análisis aquellos sujetos control que eran capaces de recordar más del 90% de las palabras de la lista en el quinto intento, quedándose para el análisis 18 pacientes, denominados controles apareados. Un test de Kruskal-Wallis realizado a posteriori mostró que esos 18 sujetos del grupo control eran comparables en cuanto al rendimiento en el recuerdo inmediato con los grupos de pacientes ($H(2) = 3.01$, $p = 0.22$) (Figura 7).

Figura 7

Curva de aprendizaje en el test de RAVLT para cada grupo de pacientes, grupo control completo y grupo de controles apareados



ELT: epilepsia del lóbulo temporal

Esto quiere decir que el rendimiento respecto al aprendizaje inmediato estaba

igualado en los tres grupos y, por tanto, no influiría en el análisis de olvido a largo plazo acelerado. ya que en ese punto de corte los resultados eran equiparables al resto de grupos.

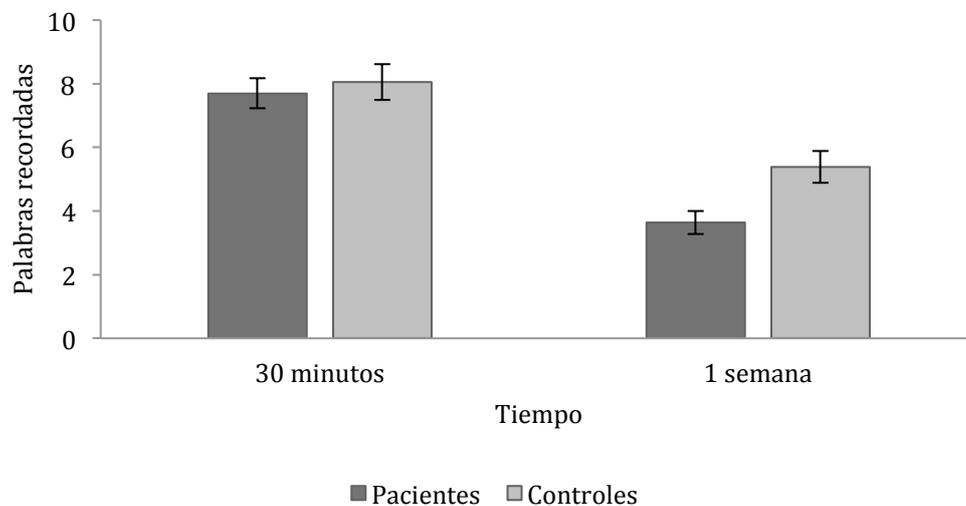
2.2. Olvido a largo plazo acelerado en el grupo de pacientes con ELT

En primer lugar, se analizó el recuerdo diferido a los 30 minutos de la presentación de la lista de palabras, realizando después la comparativa entre todos los pacientes con ELT y el grupo control. El test de Mann-Whitney mostró que el recuerdo diferido no estaba afectado en el grupo de pacientes y no había diferencias respecto al grupo control ($U = 193.00$, $p = 0.10$, $r = -0.04$). Además, se estudió la pérdida de palabras entre el último intento y el recuerdo diferido a los 30 minutos. La interacción grupo (2) x decalaje (2) no fue estadísticamente significativa ($F(1,46) = 1.38$, $p = 0.25$, $r = 0.17$). Este resultado indica que los pacientes no tenían un resultado significativamente peor en el recuerdo inmediato que en el recuerdo diferido a los 30 minutos.

En segundo lugar, se evaluó el recuerdo diferido una semana después de realizar el test, de forma telefónica y sin que los participantes supieran de antemano que se les iba a llamar. En este caso, sí había diferencias significativas entre pacientes y controles ($U = 147$, $p = 0.008$, $r = 0.39$). Además, y lo que es más importante, se encontró una interacción grupo (2) x decalaje (2) estadísticamente significativa entre el recuerdo a los 30 minutos y a los 7 días ($F(2,46) = 3.835$, $p = 0.029$, $r = 0.28$) (Figura 8).

Figura 8

Resultados del recuerdo diferido en los pacientes y el grupo control



Finalmente, también se estudiaron los aciertos en la prueba de reconocimiento de las palabras. No fueron encontradas diferencias estadísticamente significativas ni en el recuerdo diferido tras 30 minutos ($U = 202$, $p = 0.18$, $r = -0.19$) ni a los siete días ($U = 178.00$, $p = 0.067$, $r = -0.27$). Sin embargo, sí se encontró una interacción grupo (2) x decalaje (2) estadísticamente significativa ($F(2,46) = 4.788$, $p = 0.013$, $r = 0.31$).

En la tabla 7 se muestran los datos completos de recuerdo inmediato, recuerdo diferido y reconocimiento de palabras de todos los grupos.

Tabla 7

Resultados de test RAVLT en ambos grupos de pacientes, controles apareados y controles

	ELT (media ±D.E)	izquierda (media ±D.E)	ELT (media ±D.E)	derecha (media ±D.E)	Controles apareados (media ±D.E)	Controles (media ±D.E)
Recuerdo intento nº 5	10.08 (2.1)		10.38 (2.31)		11.28 (1.81)	12.57 (2.14)
Recuerdo tras 30 minutos	7.15 (2.94)		8.12 (2.23)		8.06 (2.41)	
Recuerdo tras 1 semana	3.23 (1.74)		3.94 (2.16)		5.39 (2.12)	
Reconocimiento tras 30 minutos	13.23 (1.74)		12.81 (2.43)		13.28 (3.29)	
Reconocimiento tras 1 semana	10.08 (3.45)		11.13 (3.14)		11.01 (3.88)	

nº: número; ELT: epilepsia del lóbulo temporal; D.E: desviación estándar

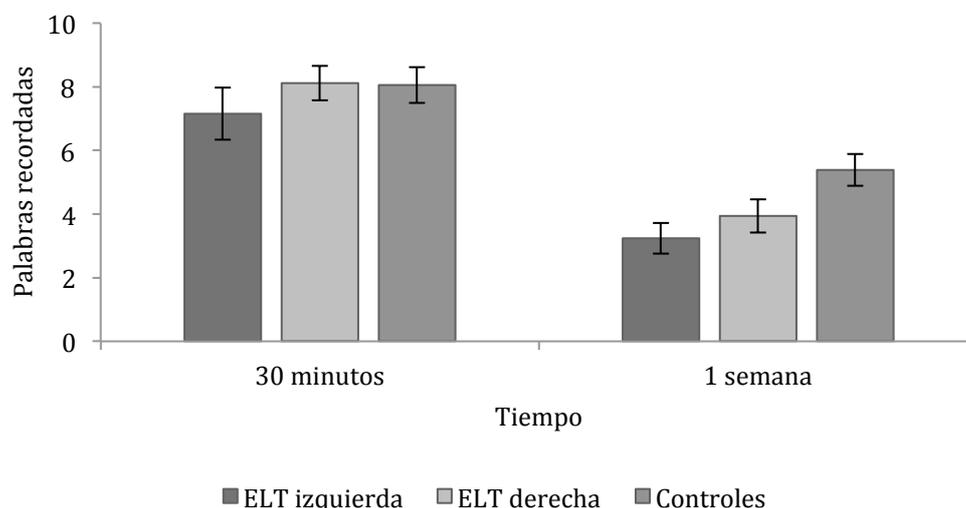
2.3. Olvido a largo plazo acelerado en pacientes con ELT izquierda

En esta parte el análisis del olvido a largo plazo acelerado se realizó en los pacientes con ELT izquierda. El test de Mann-Whitney evidenció que el recuerdo diferido a los 30 minutos no estaba afectado en comparación con los sujetos del grupo control ($U = 99.50$, $p = 0.48$, $r = -0.13$). Además, la interacción grupo (2) x decalaje (2) entre el recuerdo inmediato y el diferido en 30 minutos no fue estadísticamente significativa ($F(1,29) = 1.06$, $p = 0.31$, $r = 0.19$).

Respecto al recuerdo diferido en una semana, sí se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con ELT izquierda y los controles ($U = 51.00$, $p = 0.008$, $r = - 0.48$). También objetivamos diferencias significativas en la interacción grupo (2) x decalaje (2) ($F (1,29) = 4.33$, $p = 0.047$, $r = 0.36$), lo que es indicativo de la presencia de olvido acelerado en este grupo de pacientes en el recuerdo a largo plazo (Figura 9).

Figura 9

Resultados del recuerdo diferido entre los diferentes grupos de pacientes y controles.



ELT: epilepsia del lóbulo temporal

Asimismo, se analizó el porcentaje de respuestas correctas en la tarea de reconocimiento verbal. No se encontraron diferencias entre pacientes con ELT izquierda y controles en el recuerdo diferido a los 30 minutos ($U = 92.20$, $p = 0.30$, $r = - 0.19$), pero sí en el diferido una semana ($U = 70.00$, $p = 0.057$, $r = - 0.34$). También fueron halladas diferencias significativas en la interacción grupo (2) x decalaje (2) ($F (1,29) = 9.220$, $p = 0.005$, $r = 0.49$).

2.4. Olvido a largo plazo acelerado en pacientes con ELT derecha

Esta parte del trabajo analizó el olvido a largo plazo en pacientes con ELT derecha. Estos pacientes no mostraron tampoco diferencias significativas respecto al recuerdo diferido a los 30 minutos ($U = 148.5$, $p = 0.79$, $r = - 0.04$); asimismo, tampoco encontramos una interacción significativa grupo (2) x decalaje (2) ($F (1,32) = 1.01$, $p = 0.32$, $r = 0.17$) (Figura 9).

En cuanto al recuerdo diferido tras una semana, sí se objetivaron diferencias estadísticamente significativas ($U = 96.00$, $p = 0.057$, $r = - 0.46$) y se detectó una interacción significativa grupo (2) x decalaje (2) ($F (1,32) = 6.59$, $p = 0.015$, $r = 0.41$). Estos datos sugieren la existencia de olvido acelerado a largo plazo en los pacientes con ELT derecha.

En tercer lugar, también se evaluó el porcentaje de respuestas correctas en la tarea de reconocimiento verbal. No había diferencia con los controles en el recuerdo a los 30 minutos ($U = 148.50$, $p = 0.88$, $r = - 0.03$) ni, a diferencia de los pacientes con ELT izquierda, en el recuerdo diferido a una semana ($U = 108,00$, $p = 0.21$, $r = - 0.21$). Asimismo, tampoco la interacción grupo (2) x decalaje (2) fue estadísticamente significativa ($F (1,32) = 0.987$, $p = 0.328$, $r = 0.17$).

2.5. Comparación entre pacientes libres de crisis y pacientes con crisis

En este apartado se muestra la comparativa de los resultados obtenidos entre aquellos pacientes que quedaron totalmente libres de crisis tras la cirugía ($N = 16$; 7 con ELT izquierda; 9 con ELT derecha) y los que han tenido alguna crisis desde

entonces (N = 14; 6 con ELT izquierda; 8 con ELT derecha) (Tabla 8).

Tabla 8

Resultado del test RAVLT según presencia de crisis epilépticas

	Pacientes con crisis	Pacientes sin crisis	Controles apareados
Recuerdo intento nº 5	9.86 (2.38)	10.63 (1.93)	11.28 (1.81)
Recuerdo 30 minutos	6.71 (2.13)	8.56 (2.66)	8.06 (2.41)
Recuerdo 1 semana	2.86 (2.44)	4.5 (1.75)	5.39 (2.12)

nº: número

Inicialmente se analizó en ambos grupos el recuerdo inmediato y curva de aprendizaje, comparándolo con el grupo de sujetos control. Comparativamente, el grupo de pacientes con crisis alcanzaba diferencias significativas respecto del grupo control, mientras que no lo hacía el grupo de pacientes libres de crisis ($U = 80.5$, $p = 0.08$, $r = - 0.31$ en pacientes con alguna crisis; $U = 112.5$, $p = 0.28$, $r = - 0.19$ en pacientes libres de crisis). Asimismo, no hubo diferencias con los sujetos control en lo que respecta al recuerdo a los 30 minutos en ninguno de los grupos de pacientes ($U = 120$, $p = 0.40$, $r = 0.14$ en pacientes sin crisis; $U = 89$, $p = 0.16$, $r = 0.25$ en pacientes con crisis). Además, no hubo una interacción significativa grupo (2) x decalaje (2) entre el recuerdo inmediato y el diferido a los 30 minutos en los pacientes con crisis ($F(1,33) = 3.27$, $p = 0.08$, $r = 0.30$), ni en aquellos libres de crisis ($F(1,29) = 1.08$, $p = 0.31$, $r = 0.18$); no obstante, en pacientes con crisis se estuvo cerca de alcanzar la significación estadística. Por tanto, estos resultados muestran que los pacientes que aún tenían alguna crisis presentaban cierta alteración de la memoria episódica en la fase temprana del recuerdo inmediato.

En lo que respecta al recuerdo diferido de una semana, éste estaba afectado en pacientes que mantenían alguna crisis ($U = 40.50$, $p = 0.001$, $r = - 0.58$), a diferencia de los que no tenían ninguna crisis ($U = 106.50$, $p = 0.19$, $r = - 0.22$). Además, existía una interacción estadísticamente significativa grupo (2) x decalaje (2) para el grupo de pacientes sin crisis ($F (1,34) = 4.33$, $p = 0.05$, $r = 0.34$), pero no respecto el grupo de pacientes con crisis ($F (1,32) = 2,36$, $p = 0.135$, $r = 0.26$). Por tanto, esto indica que fue el grupo de pacientes libres de crisis el que mostraba un olvido acelerado en el recuerdo diferido a una semana.

Finalmente, se realizó la comparación directa del rendimiento entre los dos grupos de pacientes. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el recuerdo inmediato después del quinto intento en el RAVLT ($U = 92.5$, $p = 0.41$, $r = - 0.15$). Sin embargo, sí evidenciaron diferencias estadísticamente significativas las pruebas de recuerdo diferido, tanto a los 30 minutos ($U = 63.00$, $p = 0.04$, $r = - 0.37$) como a los 7 días ($U = 56.5$, $p = 0.018$, $r = - 0.43$). Asimismo, no se objetivó interacción grupo (2) x decalaje (2) ni se manifestaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes ($F (1,28) = 0.073$, $p = 0.79$, $r = 0.05$).

DISCUSIÓN

Este trabajo de tesis doctoral ha examinado de forma transversal aspectos neuropsicológicos relacionados con la memoria verbal a largo plazo, tanto semántica como episódica, en una muestra de pacientes diagnosticados de ELT secundaria a esclerosis medial temporal farmacorresistente, tratados quirúrgicamente mediante lobectomía temporal anterior con amigdalohipocampectomía. En el estudio han sido diferenciados pacientes con el foco epiléptico localizado en el hemisferio dominante (izquierdo) y, por tanto, intervenidos de ese lado, con pacientes con epilepsia localizada en hemisferio no dominante (derecho) con resección quirúrgica del lóbulo temporal derecho. Asimismo, los resultados del grupo de pacientes han sido comparados con un grupo control de sujetos sanos cuyos características basales (edad, nivel educativo y CI) eran similares a la del grupo de pacientes.

El hallazgo más relevante y original de este trabajo consiste en la identificación de un patrón de disfunción de la memoria a largo plazo que incluye aspectos tanto de memoria semántica como de memoria episódica verbal en pacientes con ELT operados, no identificada en los estudios neuropsicológicos habituales y que pueden explicar las dificultades expresadas por estos pacientes en su actividad diaria. Por un lado, se ha identificado una disfunción del proceso semántico en aquellos pacientes con ELT izquierda, y no derecha, especialmente aparente para palabras con baja frecuencia de uso. De forma complementaria, el tiempo de reacción en la realización de tareas de denominación específica era significativamente mayor en ambos grupos de pacientes con epilepsia, mientras que únicamente estaba alargado en aquellos con epilepsia del hemisferio izquierdo en las tareas de asociación semántica. Por otro lado, se ha detectado la presencia de olvido a largo plazo acelerado en los pacientes con ELT, independientemente del hemisferio

afectado; de forma adicional, se ha objetivado que este fenómeno no parece estar relacionado con la presencia de crisis epilépticas tras la cirugía.

A continuación se discutirán los hallazgos de este trabajo de tesis doctoral de forma pormenorizada.

1. ESTUDIO DE MEMORIA SEMÁNTICA

El primer aspecto que analiza este trabajo de tesis doctoral es el rendimiento de la memoria semántica en pacientes diagnosticados de ELT con esclerosis medial intervenidos mediante lobectomía temporal anterior con amigdalohipocampectomía respecto a un grupo de controles sanos comparables por edad, nivel educativo y CI. Asimismo, analiza también las diferencias entre los dos grupos de pacientes, según el hemisferio intervenido en función de la localización del foco epileptógeno. Los pacientes con ELT izquierda mostraron alteraciones semánticas en relación con la información verbal, especialmente para los ítems u objetos de baja frecuencia de uso en la vida cotidiana. Por el contrario, no se detectó ninguna alteración en el grupo de pacientes con ELT derecha. Este mismo patrón fue objetivado tanto para tareas de denominación como de comprensión. Estos hallazgos consideramos que pueden tener implicaciones no sólo desde un punto de vista teórico en relación con los modelos actuales de memoria semántica, sino también desde un punto de vista clínico para el manejo de pacientes con epilepsia.

1.1. Neuroanatomía funcional del sistema semántico

La memoria semántica es un tipo de memoria que se refiere a conceptos

relacionados con el conocimiento general que tenemos del mundo que nos rodea. Varios modelos teóricos han sugerido que el sustrato neural de la memoria semántica engloba un sistema multimodal sustentado por redes neuronales que conectan diferentes áreas cerebrales. Los estudios previos realizados mediante neuroimagen cerebral funcional y pruebas neurofisiológicas otorgan un papel preponderante a la región anterior del lóbulo temporal, especialmente su porción ventral y lateral que comprende los giros fusiforme y temporal inferior (Patterson, Nestor et al. 2007; Shimotake, Matsumoto et al. 2015; Grilli, Bercel et al. 2018). El hipocampo también tiene un papel importante para recuperar información semántica almacenada en áreas neocorticales del lóbulo temporal (Davies, Bell et al. 1998). Otras regiones corticales implicadas son la corteza prefrontal, cíngulo anterior, parte posterior del giro temporal medio, el giro angular y el surco intraparietal (Thompson-Schill, D'Esposito et al. 1997; Noonan, Jefferies et al. 2013). Finalmente, tractos de sustancia blanca como los fascículos inferior fronto-occipital, inferior longitudinal y uncinado han sido identificados como participantes en el proceso semántico (Petrides & Pandya 1988; Sierpowska, Gabarrós et al. 2019).

Respecto a la lateralización del sistema semántico, diversos estudios han objetivado una activación bilateral de la región temporal anterior en el procesamiento semántico multimodal (Vandenberghe, Rice et al. 1996; Sharp, Scott et al. 2004; Visser, Lambon Ralph 2011). No obstante, este sistema tiene un grado de especialización variable, que va a depender de sus conexiones con otras áreas cerebrales, fundamentalmente localizadas en su mismo hemisferio. Así, la región anterior del lóbulo temporal izquierdo tiene un papel dominante en la memoria semántica relacionada con tareas verbales ya que está conectada con redes

neuronales implicadas en el lenguaje (Giovagnoli 1999; Trimmel, Sachsenwenger et al. 2017), mientras que, por ejemplo, el procesamiento de caras implica en mayor medida al hemisferio derecho, donde está conectada con el área fusiforme (Plaut, 2002). También se ha objetivado un mejor rendimiento de la memoria semántica en sujetos sanos cuanto mayor conectividad hay entre el hipocampo izquierdo y el cortex temporoparietal (Sormaz, Jefferies et al. 2017). No obstante, también hay estudios que sugieren que es necesario o bien un daño de ambos lóbulos temporales o bien de las conexiones entre uno y otro lóbulo para producir una alteración significativa de la memoria semántica (Lambon Ralph, Cipolotti et al. 2010; Schapiro, McClelland et al. 2013).

1.2. Memoria semántica en pacientes con ELT

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto relativo a la neuroanatomía del sistema semántico, es esperable objetivar alteraciones de este sistema en pacientes con ELT, ya que el lóbulo temporal ejerce un papel protagonista para su correcto funcionamiento. Los déficits más frecuente son de fluencia verbal y de denominación y los más afectados son los pacientes con afectación izquierda (Giovagnoli, Erbetta et al. 2005), aunque también puede haber alteraciones en aquellos con daño en el lóbulo temporal derecho (Messas, Mansur et al. 2008), fundamentalmente para manejo de información no verbal como el reconocimiento facial (Seidenberg, Griffith et al. 2002). Sin embargo, la alteración de la memoria semántica en estos pacientes no refleja tan claramente la dicotomía hemisférica verbal-visual como en la memoria episódica (Giovagnoli&Avanzini 1999).

Las redes neuronales también se han ido adaptando en los pacientes con ELT

crónica, reclutando otras áreas dependiendo del lado afectado. Así, aquellos con ELT izquierda, sin perder la dominancia izquierda, presentan una mayor participación comparativa de estructuras frontales y temporales del hemisferio derecho y activación de estructuras subcorticales como el tálamo y el putamen, mientras que aquellos con ELT derecha muestran un patrón muy similar al de controles sanos, con fuerte lateralización izquierda, aunque con mayor activación de regiones cerebrales posteriores (Köylü, Trinka et al. 2006).

Teniendo en cuenta lo anterior, la memoria semántica estaría a priori afectada en los pacientes con ELT intervenidos mediante resección de la región anterior del lóbulo temporal. De hecho, es frecuente que los pacientes expresen quejas de anomia, además de amnesia. Sin embargo, las evaluaciones neuropsicológicas postoperatorias, si bien identifican fácilmente las alteraciones de la memoria episódica, no lo hacen respecto de la memoria semántica. Esto llevó hace años a pensar que el sistema semántico estaba bastante preservado a pesar de la resección (Hickok and Poeppel 2004), entre otras razones por la plasticidad neuronal que ocurre en pacientes con una ELT de larga evolución, lo que ocasiona, como hemos visto previamente, una redistribución del sistema semántico en otras áreas extratemporales (Hammers, Koepp et al. 2003; Powell, Parker et al. 2007). Sin embargo, en años y estudios posteriores se ha visto que este rendimiento va a depender del grado de dificultad de los test con que midamos esa función semántica: tareas semánticas sencillas son resueltas sin dificultad, excepto por algunos pacientes con resección del lóbulo temporal izquierdo, mientras que items más complicados muestran un déficit del proceso semántico en la mayoría de los pacientes intervenidos (Lambon Ralph, Ehsan et al. 2012).

A continuación comentaremos los resultados obtenidos en este trabajo comparándolo con los resultados de trabajos previos.

1.3 Rendimiento del procesamiento semántico básico

Los resultados obtenidos en este trabajo muestran una afectación del sistema semántico básico en los pacientes con ELT izquierda intervenidos, manteniendo en cambio un rendimiento similar a los controles en aquellos con ELT derecha.

El rendimiento normal de los pacientes con ELT derecha podría explicarse a través de dos mecanismos complementarios. En primer lugar, dada la cronicidad de la epilepsia, la función de procesamiento verbal experimenta una remodelación por plasticidad neuronal, quedando más lateralizada hacia el hemisferio izquierdo, por lo que la región temporal anterior derecha aparece más prescindible. En segundo lugar, las regiones temporales anteriores parecen funcionar como un sistema bilateral, en el cual la alteración unilateral de un hemisferio es compensada por una regulación al alza del hemisferio contralateral, como han demostrado estudios mediante estimulación magnética transcortical repetitiva (EMTr) y RM funcional (Binney, Hoffman et al. 2015; Jung y Lambon Ralph 2016). Sin embargo, estos estudios están realizados en sujetos sanos, con ambos lóbulos temporales intactos y con una lateralización del lenguaje menos acusada. En el caso de los pacientes con ELT izquierda, la plasticidad neuronal no es suficiente para compensar todas las funciones de lenguaje, dada la potente lateralización del lenguaje en ese hemisferio.

En resumen, los resultados de esta parte del trabajo sugieren que una

resección del área temporal anterior izquierda en pacientes con ELT puede ocasionar una alteración de la función semántica básica, de forma similar a estudios previos (Wilkins y Moscovitch 1978; Antonucci, Beeson et al. 2008; Drane, Ojemann et al. 2008; Lambon Ralph, Ehsan et al. 2012). En cambio, en los pacientes con resección del área temporal anterior derecha, con una alta lateralización del lenguaje hacia el hemisferio izquierdo, existen unos mecanismos compensatorios que permiten al sistema semántico básico mantener una función adecuada.

En los siguientes apartados se discuten los hallazgos en cuanto a la lateralidad del sistema semántico en lo que se refiere a expresión verbal, comprensión verbal y relación de dicho sistema con la memoria episódica.

1.4. Lateralización del sistema semántico en tareas de expresión verbal

En esta parte del trabajo se analizaron las diferencias interhemisféricas en la parte de la memoria semántica relacionada con la expresión verbal, mediante tareas de denominación de figuras. Para ello fueron utilizados: a) un test de denominación básica incluido en la Batería de Memoria Semántica de Cambridge, que hace referencia a conceptos más generales y habitualmente utilizados en el lenguaje diario (frecuencia de uso alta); b) un test de denominación específica, referidos a conceptos muy específicos y poco usados en la actividad rutinaria del día a día (frecuencia de uso baja). Esta división de los ítems según su frecuencia de uso en la vida diaria permitió, además de evaluar el rendimiento en cada test por separado, combinar ambos test para ir variando los niveles de frecuencia de los ítems y así poder evaluar el efecto de la frecuencia en el sistema semántico con más detalle.

Confirmando la hipótesis inicial de este trabajo, los pacientes con ELT izquierda obtuvieron los peores resultados en los ítems de frecuencia de uso baja, mejorando progresivamente su rendimiento en la medida en que esa frecuencia de uso aumentaba, aunque siempre significativamente peor que los controles y los pacientes con ELT derecha. Sin embargo, este patrón de rendimiento no lo observamos en los pacientes con ELT derecha ni en los controles sanos. Por tanto, aunque los problemas de denominación, incluso para ítems de alta frecuencia de uso, ya fueron observados en estudios previos de pacientes con ELT (Bell, Hermann et al. 2001; Davies, Bell et al. 1998; Gabrieli, Cohen et al. 1988; Hamberger 2015; Hermann 2015; Ives-Deliperi y Butler 2012; Lou Smith, Elliott et al. 2006), la inclusión de diferentes niveles de frecuencia de uso puede contribuir a dibujar un perfil clínico determinado en un grupo de pacientes. Además, el test de denominación específica fue capaz de identificar alteraciones sutiles en la denominación que no hubieran sido descubiertas de otra forma, especialmente en aquellos pacientes con ELT izquierda. Aunque desde un punto de vista experimental esto puede no ser muy relevante, desde una vertiente clínica, donde es más importante el paciente que el grupo, es un aspecto de suma relevancia ya que, además de identificar un problema que el paciente nota en su vida diaria, puede intentarse darle solución con técnicas de rehabilitación cognitiva, que han demostrado eficacia en pacientes con ELT, intervenidos o no, en lo que respecta a los déficits cognitivos (Helmstaedter, Loer et al. 2008; Joplin, Stewart et al. 2018).

El efecto de lateralización hacia el hemisferio izquierdo en la denominación ha sido objetivado en varios trabajos con pacientes con ELT, tanto intervenidos quirúrgicamente como no intervenidos (Drane, Ojemann et al. 2013; Lah y Smith

2015; Lambon Ralph, Ehsan et al. 2012; Rice, Caswell et al. 2018; Voltzenlogel, Hirsch et al. 2015), aunque otros con pacientes no operados no encontraron ese efecto (Giovagnoli, Parente, et al. 2016; Messas, Mansur et al. 2008; Seidenberg, Griffith et al. 2002; Smith y Lah 2011). Este patrón parece apuntar a que el efecto de lateralización en las tareas de denominación es robusto en los pacientes con ELT tratados con lobectomía temporal anterior, mientras que en los no operados esta lateralización no es tan consistente.

Se pueden describir un par de factores de interacción para explicar esta discrepancia. El primero es cuantitativo, es decir, la cantidad de tejido cerebral dañado en el lóbulo temporal. El efecto de lateralización es consistente en los pacientes con ELT sometidos a una lobectomía temporal anterior, donde el daño de esa zona es máximo, ya que es resecada. Además, habitualmente también se reseca el hipocampo, al que se atribuye las funciones de asociar estímulos con información semántica almacenada en el neocórtex, además de recuperar esa información (Squire 1992; Davies, Bell et al. 1998) En otras palabras, la extensión del daño tras una lobectomía anterior del lóbulo temporal izquierdo provoca alteraciones severas de la denominación, facilitando la aparición de efectos de lateralización en las pruebas realizadas. Un estudio en pacientes de edad pediátrica objetivó alteraciones en la expresión verbal a los que se resecó la región anterior del lóbulo temporal izquierdo (Lah y Smith 2015). Un segundo factor potencialmente influyente en la lateralización puede ser que la presencia de crisis y actividad epileptiforme interfiera en el funcionamiento normal del cerebro durante la tarea de denominación (Javidan 2012; Semah, Picot et al. 1998).

Finalmente, y con respecto a la aportación de pistas durante la tarea de denominación, las únicas diferencias de grupo fueron encontradas para la Batería de Memoria Semántica de Cambridge, que mostró un aumento del rendimiento de la prueba en los pacientes con ELT izquierda. La hipótesis más plausible es que los participantes del grupo con ELT derecha y los del grupo control tuvieron un rendimiento muy alto, cercano al techo, por lo que el hecho de aportar pistas no mejoraba significativamente su acierto, ya que apenas tenían margen para la mejora.

Por tanto, los resultados de esta parte del trabajo sugieren una lateralización hacia el hemisferio izquierdo de la memoria semántica estudiada mediante tareas de expresión verbal.

1.5. Lateralización del sistema semántico en tareas de comprensión verbal

En esta parte del trabajo fueron evaluadas las diferencias interhemisféricas a la hora de realizar tareas de comprensión verbal relacionadas con la memoria semántica. Investigaciones previas en pacientes con DS no han mostrado una lateralización izquierda de la memoria semántica tan clara como en tareas de expresión verbal (Lambon Ralph, McClelland et al. 2001). Como se detalla a continuación, tampoco en pacientes con ELT se ha objetivado claramente esta lateralización. (Lambon Ralph, Ehsan et al. 2012; Rice, Caswell et al. 2018).

Para el estudio de la comprensión verbal fue utilizada la tarea de asociación de sinónimos, con variaciones en la frecuencia de uso y la representatividad de los conceptos. Los resultados mostraron que únicamente en los pacientes con ELT izquierda, y no en aquellos con ELT derecha ni en sujetos control, se objetivó un

efecto de la frecuencia de uso y la representatividad (peor rendimiento en los ítems con frecuencia de uso y representatividad bajas). Estos resultados coinciden con los de un trabajo reciente en el que también fueron estudiados pacientes con ELT intervenidos quirúrgicamente con la misma técnica quirúrgica que los pacientes de nuestra muestra (Rice, Caswell et al. 2018). Sin embargo, en un trabajo previo, tanto pacientes con ELT izquierda como ELT derecha intervenidos evidenciaron alteraciones en esta tarea de comprensión (Lambon Ralph, Ehsan et al. 2012).

Un posible factor influyente en los hallazgos de este estudio puede ser que los participantes elegidos para el grupo control tuvieron peores resultados que los sujetos del grupo control del estudio de Lambon Ralph y cols, lo que acercó los resultados de estos controles a los de los pacientes. Los sujetos control del presente estudio estaban ajustados, y por tanto no diferían de los pacientes, en edad, años de escolaridad y CI; por tanto, tenían probablemente menos años de escolaridad que los analizados en el estudio previo de Lambon Ralph y cols. En este estudio, además, los pacientes realizaron los test de forma más lenta que los controles, incluso en los test semánticos estándar; los autores atribuyeron estos hallazgos a problemas semánticos subyacentes en los pacientes (Lambon Ralph, Ehsan et al. 2012). Este fenómeno subraya la importancia de estudiar no sólo la tasa de aciertos en las pruebas, sino también el tiempo de reacción y la velocidad a la que las realizan los participantes. Por ello, se incluyó el tiempo de reacción en los parámetros de estudio en nuestro trabajo, observando diferencias entre los pacientes con ELT izquierda y ELT derecha, concretamente un mayor tiempo de reacción en los primeros en la tarea de asociación de sinónimos. Este hallazgo parece reforzar la idea de que los pacientes con ELT derecha no tienen alteraciones en esta tarea de comprensión verbal.

En definitiva, los resultados de esta parte de nuestro trabajo sugieren también una lateralización hacia el hemisferio izquierdo de la memoria semántica estudiada mediante tareas de comprensión verbal.

1.6. Comparación de la lateralización entre el sistema semántico y la memoria episódica

Los resultados de esta parte mostraron una alteración asociada de la memoria episódica verbal en el grupo de pacientes con ELT izquierda, pero no en el grupo de ELT derecha. Las alteraciones de la memoria episódica y los efectos de lateralización hemisférica según tipos específicos de memoria han sido previamente descritos en la literatura (Sherman, Wiebe et al. 2011; Sidhu, Stretton et al. 2013; Witt, Coras et al. 2015; Zhao, Kang et al. 2014). En este trabajo, además de confirmar esos hallazgos, se ha encontrado una correlación entre la memoria episódica y la memoria semántica medida con la Batería de Memoria Semántica de Cambridge en el grupo de pacientes, en la línea de otros trabajos previos (Kazui, Hashimoto et al. 2003; Ratcliff and McKoon, 1986; Snowden, Griffiths et al. 1996; Tulving, 1986). Asimismo, hay un estudio que sugiere que la denominación de dibujos no sólo tiene un componente semántico, sino también, aunque menos evidente, de memoria episódica (Small, Sandhu 2008). Además, los resultados del presente estudio mostraron que la correlación del rendimiento entre el recuerdo diferido que evalúa la memoria episódica y la Batería de Memoria Semántica de Cambridge fue objetivada sólo en el grupo de los pacientes con ELT izquierda, lo que sugiere que en ambos procesos hay una participación del lóbulo temporal izquierdo. No obstante, consideramos que son necesarios más estudios para una

visión más global de este fenómeno.

1.7. Función semántica y tiempo de evolución de epilepsia

En lo que respecta a esta parte del trabajo, los resultados mostraron que la edad de diagnóstico de la epilepsia se correlacionaba de una forma negativa con el rendimiento en la Batería de Memoria Semántica de Cambridge y en la tarea de asociación de sinónimos, en el grupo de pacientes con ELT izquierda. Es decir, los pacientes diagnosticados a edades tempranas obtenían un mejor rendimiento en esas pruebas. Estos hallazgos son opuestos a lo descrito habitualmente en la literatura, donde una edad de inicio temprana de la epilepsia suele estar unida a un peor funcionamiento cognitivo en general (Giovagnoli 1999; Breuer, Boon et al. 2016). Sin embargo, si nos fijamos únicamente en la función semántica, hay estudios que han objetivado un patrón similar al nuestro (Goldmann y Golby, 2005). Este fenómeno puede explicarse por una transferencia temprana de las funciones del lenguaje hacia el hemisferio derecho, preservando de esa forma la función del lenguaje intacta; además, cuanto más temprano sea el inicio de la epilepsia, esta reorganización de redes neuronales va a ser más extensa por la mayor plasticidad cerebral a esas edades y, por tanto, mejor va a desempeñar su tarea (Springer, Binder et al. 1999).

De forma adicional, los resultados de la Batería de Memoria Semántica de Cambridge mostraron una correlación positiva con el tiempo transcurrido desde que la cirugía fue realizada, es decir, el mejor rendimiento lo tenían los pacientes que más tiempo llevaban operados. Esto indica que la denominación mejora con el tiempo tras la cirugía. Estos resultados van en la misma línea que estudios

precedentes, en los que analizaron a los mismos pacientes antes de la cirugía y en diferentes momentos tras la cirugía y que objetivaron una mejoría progresiva con el tiempo tras un empeoramiento transitorio justo después de la intervención (Giovagnoli, Parente et al. 2016). Este hallazgo también puede estar relacionado con que estos pacientes fueron diagnosticados a edades más tempranas, que, como hemos comentado en el párrafo anterior, en nuestra muestra tenían un mejor rendimiento en las pruebas de denominación. Además, los pacientes que más tiempo llevaban intervenidos son los que más jóvenes fueron operados. Estudios previos han demostrado que cuanto más edad tienen los pacientes en el momento de ser intervenidos más riesgo tienen de presentar alteraciones cognitivas tras la cirugía (Grivas, Schramm et al. 2006; Thompson, Baxendale et al. 2015; Punia, Abdelkader et al. 2017; Lang, Grell et al. 2018; Gómez-Ibáñez, Garcés-Sánchez et al. 2020).

2. ESTUDIO DE OLVIDO A LARGO PLAZO ACELERADO

El segundo aspecto que aborda este trabajo es el estudio del olvido a largo plazo acelerado en los pacientes con ELT tratados mediante lobectomía temporal anterior con amigdalohipocampectomía. En primer lugar se analizó la presencia de esta disfunción en los grupos de pacientes y el grupo control de sujetos sanos, valorando también un posible efecto de lateralización hemisférica; en segundo lugar se valoró su relación con la memoria de reconocimiento; finalmente, se consideró el papel de la presencia de crisis epilépticas clínicas en este fenómeno.

2.1. Olvido a largo plazo acelerado en pacientes con ELT

En estudios previos, los pacientes con olvido a largo plazo acelerado

típicamente realizaban bien el test de recuerdo diferido a los 30 minutos, pero mostraban un bajo rendimiento después de intervalos más largos, entre 24 horas y 8 semanas según los diferentes estudios (Butler, Zeman 2008b; Fitzgerald, Mohamed et al. 2013; McGibbon y Jansari 2013). El patrón de alteración encontrado en los pacientes de este trabajo cumpliría los criterios de olvido a largo plazo acelerado. Es decir, después de equiparar los grupos de pacientes y sujetos control con respecto a la curva de aprendizaje, los pacientes mostraron un rendimiento normal en el recuerdo diferido a los 30 minutos, pero un recuerdo significativamente menor comparado con los controles en la prueba de recuerdo diferido una semana después.

Hasta ahora, la mayoría los estudios realizados sobre olvido a largo plazo acelerado en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal se habían realizado con sujetos que no habían sido tratados quirúrgicamente (Wilkinson, Holdstock et al. 2012; Fitzgerald, Mohamed et al. 2013; Lah, Mohamed et al. 2014; Cassel, Morris et al. 2016; Miller, Mothakunnel et al. 2017; Helmstaedter, Winter et al. 2019; Audrain y McAndrews 2019). Respecto a pacientes quirúrgicos, han sido publicados un paciente con lesionectomía de una displasia temporal anterior izquierda, con preservación de hipocampo (Gallassi, Sambati et al. 2011), un estudio con 7 pacientes tratados mediante amígdalohipocampectomía (Evans, Elliott et al. 2014) y otro reciente de 51 pacientes también con resección selectiva de amígdala e hipocampo (Polat, Yilmaz et al. 2020). Los dos primeros recogían datos de antes y después de la cirugía y después de la cirugía ((Gallassi, Sambati et al. 2011; Evans, Elliott et al. 2014), mientras que el último sólo recogía datos postquirúrgicos (Polat, Yilmaz et al. 2020). El primero objetivó olvido a largo plazo acelerado antes de la cirugía, que recuperó tras la misma (Gallassi, Sambati et al. 2011); en el segundo

estudio 3 de los 5 que lo presentaban antes de la cirugía mejoraron (Evans, Elliott et al. 2014); en el último estudio detectaron olvido a largo plazo acelerado en los pacientes con ELT izquierda (Polat, Yilmaz et al. 2020). El presente trabajo fue realizado en pacientes tratados con una resección clásica que incluye, a diferencia de los anteriores, la región anterior del lóbulo temporal además de la amígdala e hipocampo. Esta lobectomía temporal anterior asociada a amigdalohipocampectomía es la intervención más frecuentemente realizada en nuestro entorno, por lo que probablemente refleje mejor lo que ocurre en la mayoría de los pacientes.

2.2 Sustrato neuroanatómico del olvido a largo plazo acelerado

Desde un punto de vista neuroanatómico, el hipocampo y sus interacciones con el neocórtex temporal parecen ser las estructuras clave en este fenómeno. Varios estudios objetivan una relación entre el daño hipocampal y la presencia de olvido a largo plazo acelerado (Narayanan, Duncan et al. 2012; Wilkinson, Holdstock et al. 2012), incluso como principal factor predictivo (Miller, Mothakunnel et al. 2017) y en algún estudio independientemente del lado afectado (Ricci, Mohamed et al. 2015). No parece ser tan relevante la causa del daño hipocampal (Fitzgerald, Mohamed et al. 2013). Esto no quiere decir que los que no tengan alteración hipocampal no vayan a tener problemas de olvido acelerado a largo plazo, como algunos con epilepsia focal extratemporal (Lah, Mohamed et al. 2012; Ricci, Mohamed et al. 2015; Miller, Mothakunnel et al. 2017); otro estudio encontró que en pacientes con ELT y el hipocampo intacto el olvido a largo plazo acelerado aparece más tardíamente (Lah, Mohamed et al. 2014). Un estudio reciente con RM funcional objetivó una reducción de la conectividad entre la región anterior del hipocampo afectado y el neocórtex temporal contralateral, sugiriendo una disrupción de la consolidación a largo plazo a

través de una interacción hipocampo-neocortex alterada (Blake, Wroe et al. 2000; Butler, Zeman et al. 2008; Audrain y McAndrews 2019). No se ha objetivado olvido a largo plazo acelerado en pacientes con epilepsia generalizada idiopática (Muhlert, Grünewald et al. 2011; Beilharz, Thayer et al. 2020). En resumen, no es sorprendente que en el presente estudio, en el que los pacientes tenían el hipocampo resecaado con una técnica estándar que garantiza un daño hipocampal comparable entre ellos, objetiváramos un olvido a largo plazo acelerado significativamente mayor que en el grupo control.

2.3. Lateralización del olvido a largo plazo acelerado

El material que fue utilizado en este trabajo consistió en una lista de palabras, por lo que estaba más centrado en la memoria verbal. Los estudios previos han objetivado alteraciones específicas en la memoria episódica para material verbal en pacientes con ELT izquierda, pero no con ELT derecha (Baxendale, van Paesschen et al. 1998; Delaney, Rosen et al. 1980; Hermann, Seidenberg et al. 1997; Mungas, Ehlers et al. 1985). Sin embargo, la literatura actual muestra datos contradictorios acerca de si el olvido a largo plazo acelerado presenta ese patrón de lateralización. Por una parte, Blake y cols. estudiaron pacientes diagnosticados de ELT no intervenidos quirúrgicamente, objetivando que sólo los que tenían afectación del lado izquierdo mostraban un olvido acelerado para los test verbales (Blake, Wroe et al. 2000). Por otro lado, en un trabajo más reciente de Wilkinson y cols. que estudiaron el mismo tipo de pacientes, detectaron olvido a largo plazo acelerado tras 6 semanas, tanto para material verbal como no verbal, en pacientes con afectación tanto izquierda como derecha (Wilkinson, Holdstock et al. 2012). Asimismo, un estudio de 14 pacientes con ELT unilateral mostró que los pacientes con lesión temporal

izquierda presentaban olvido a largo plazo acelerado, medido tras 4 semanas, para tareas verbales y no verbales, más evidente para las primeras; además, los que tenían lesión temporal derecha presentaban una tendencia no significativa para olvido a largo plazo de material no verbal. Otro dato interesante de este estudio es que los 8 pacientes que presentaban una alteración estructural del hipocampo visible por RM, independientemente del lado afectado, presentaban olvido a largo plazo acelerado para tareas tanto verbales como no verbales, más acusado cuanto más severo era el daño (Narayanan, Duncan et al. 2012). Una diferencia del estudio de Blake y cols. es que para la lateralización de la epilepsia de los pacientes se basó en el área epileptógena, sin tener en cuenta el daño del hipocampo que, como hemos comentado antes, tiene especial relevancia. Además, estos trabajos fueron realizados en pacientes no operados. Si se analizan los trabajos en su conjunto, los resultados de los dos realizados con pacientes que tienen afectación hipocampal obtienen resultados similares, siendo a su vez diferente del que no tuvo en cuenta ese dato. Asimismo, hay diferencias en el tiempo en que aparece el olvido: de forma lenta y progresiva a lo largo de la primera semana para tareas verbales y de forma más rápida, en los primeros 10 minutos, para las tareas visuoespaciales (Cassel, Morris et al. 2016). Por tanto, los hallazgos de estos estudios nos permiten hipotetizar que el hipocampo, como ya se ha comentado previamente, es una estructura fundamental para los efectos del olvido a largo plazo acelerado para tareas verbales y no verbales.

Sin embargo, respecto al el tipo de material hay que tomar los resultados con cautela ya que utilizar una lista de palabras o una historia, puede influir en los resultados. De hecho, la falta de métodos estandarizados para el estudio del olvido a largo plazo acelerado está probablemente detrás de la variabilidad de resultados

encontrados en los pacientes con ELT (Elliot, Isaac, et al. 2014). Por tanto, son necesarios más estudios con materiales estandarizados para que los resultados sean más fácilmente comparables y poder estudiar de forma más fiable este fenómeno.

De una forma global, los resultados de este trabajo sugieren que el efecto de lateralización sobre el olvido a largo plazo acelerado en el sistema de la memoria episódica es mínimo en pacientes con ELT tratados con resección estándar del lóbulo temporal. Parece que el daño de la región medial del lóbulo temporal, ya sea del hemisferio derecho como del izquierdo, provoca un olvido a largo plazo acelerado para la información verbal. Estos hallazgos van en la línea de una interacción bilateral y dinámica entre las estructuras de la región medial temporal durante los eventos relacionados con la memoria episódica, con una ligera preponderancia del hemisferio izquierdo para las tareas verbales (Glikmann-Johnston, Saling et al. 2008). Este sistema sería similar al comentado previamente en relación a la memoria semántica (Lambon Ralph, Ehsan, et al. 2012; Rice, Hoffman, et al. 2015). Es evidente que si se afecta el lóbulo temporal izquierdo va a haber afectación para el olvido a largo plazo acelerado para tareas verbales. La alteración para material verbal en pacientes con ELT derecha intervenidos se podría explicar por esa bilateralidad, es decir, si el daño de las estructuras mediales del lóbulo temporal derecho es de una intensidad suficiente, como es el caso tras una resección quirúrgica, también puede producir un daño de la información verbal, y por tanto la presencia de olvido a largo plazo acelerado, subrayando ese carácter bilateral.

2.4. Efecto de la curva de aprendizaje sobre el olvido a largo plazo

acelerado

Tanto los pacientes con ELT izquierda como con ELT derecha evidenciaron alteraciones en la adquisición y memorización de información verbal nueva, algo esperable ya que, además de tener el hipocampo resecaado, todos ellos tenían ya una atrofia hipocampal previa a la cirugía. Para limitar problemas de escala que pudieran minimizar los efectos del olvido a largo plazo acelerado, tal como se había comentado en estudios previos (Butler y Zeman, 2008a; Butler y Zeman 2008b; Elliott, Isaac et al. 2014; Isaac y Mayes, 1999b; Wilkinson, Holdstock et al. 2012), se equipararon los grupos de pacientes y sujetos control en lo que respecta al aprendizaje inmediato, excluyendo los controles con un rendimiento mayor del 90% de aciertos en la prueba de recuerdo inmediato, es decir, muy cerca del nivel techo alcanzable. Además, se obtuvo una ventaja añadida utilizando un test muy estandarizado como el RAVLT, sin ningún tipo de adaptación importante, excepto la adición de la fase de recuerdo diferido al cabo de siete días. Este formato además es sencillo y flexible, lo que facilita en gran medida su utilización en la práctica clínica.

No obstante, este método que utilizamos presenta la desventaja de que el grupo control no es tan representativo de la población general. Esto puede estar ejerciendo una influencia en los resultados del estudio, cuyo alcance desconocemos.

2.5. Olvido a largo plazo acelerado en relación con la memoria de

reconocimiento

La memoria de reconocimiento es definida como la capacidad de identificar si un evento o ítem ha sido presentado previamente, lo que permite evaluar esa

experiencia previa y actuar en consecuencia (Aggleton y Brown, 2006). La memoria de reconocimiento incluye dos componentes: recuperación y familiaridad. La recuperación se refiere al proceso de recuperar el momento y contexto exacto en que fue presentado un estímulo u ocurrió un evento. La familiaridad se refiere a la capacidad de saber que el evento o ítem fue presentado, sin necesidad de acordarse del momento o el contexto (Isaac, Mayes 1999a; Manns, Hopkins et al. 2003).

El sustrato anatómico de la memoria de reconocimiento está localizado fundamentalmente en el hipocampo (Wixted y Squire 2010), mientras que la parte de la memoria de familiaridad abarca la región temporal lateral neocortical (Wolk y Dickerson 2011; Köhler y Martin 2020) y, en menor medida, la ínsula (Zhao y Wang 2018). Debido a esta localización, se estimó interesante estudiar el olvido a largo plazo acelerado para este tipo de memoria en nuestros pacientes.

En el presente trabajo no se encontró ninguna alteración de la memoria de reconocimiento en diferido ni a los 30 minutos ni a los 7 días, en ninguno de los grupos de pacientes estudiados por separado. Sin embargo, los pacientes con ELT izquierda mostraron una interacción grupo-decalaje, orientando hacia una aceleración del olvido en lo que respecta a la memoria de reconocimiento, si son comparados con los resultados obtenidos por los sujetos del grupo control. Este hallazgo coincide con el de un estudio previo en pacientes con ELT no quirúrgicos, en el que sí hubo una diferencia importante con el grupo control en el recuerdo después de una semana (Hoefjeijzers, Dewar et al. 2013).

2.6. Impacto de las crisis epilépticas clínicas en el olvido a largo plazo acelerado

La presencia de crisis epilépticas en pacientes con epilepsia ha sido asociada previamente con el olvido a largo plazo acelerado (Mameniskiene, Jatuzis et al. 2006; O'Connor, Sieggreen et al. 1997; Wilkinson, Holdstock et al. 2012). Otro estudio que comparaba pacientes antes y después de la cirugía encontraron una relación entre libertad de crisis y mejoría del olvido a largo plazo acelerado que habían identificado antes de la cirugía en los pacientes que quedaron sin crisis después de la misma, aunque reconocían que tiene que haber más factores, ya que no todos los que estaban libres de crisis mejoraron (Evans, Elliott et al. 2014).

Estos antecedentes llevaron a que en el presente trabajo se comparara el patrón de olvido a largo plazo acelerado de forma separada entre aquellos pacientes que mantenían crisis clínicas con los que no. Los resultados mostraron que, en la muestra del presente estudio, fue el grupo de los pacientes que no tenían crisis clínicas los que mostraron un olvido a largo plazo acelerado en el test diferido de una semana, por lo que este olvido a largo plazo acelerado no podía ser achacable a la presencia de crisis epilépticas. Estos resultados son similares a otros estudios previos (Bergin, Thompson et al. 1995; Blake, Wroe et al. 2000; Butler, Graham et al. 2007; Muhlert, Grünewald et al. 2011; Polat, Yilmaz et al. 2020). Así, podemos hipotetizar que es el daño producido en las estructuras de la región medial del lóbulo temporal la razón principal para la aparición del olvido a largo plazo acelerado, más que la concurrencia de crisis clínicas. Sin embargo, no podemos descartar que la presencia de actividad epileptiforme intercrítica o de crisis subclínicas pueda influir sobre ello, por lo que futuros estudios deberían tener este aspecto en cuenta (Fitzgerald,

Mohamed et al. 2013). Asimismo, los pacientes del presente estudio no tuvieron crisis generalizadas, que en un estudio se objetivó que sí producían mayor olvido a largo plazo acelerado (Narayanan, Duncan et al. 2012).

Por otra parte, los pacientes que permanecían con crisis tuvieron un peor rendimiento en el recuerdo diferido a 30 minutos que aquellos que se encontraban libres. Además, la diferencia de los resultados en la prueba del recuerdo inmediato y el recuerdo diferido a 30 minutos mostraban una tendencia cerca de la significación estadística cuando se comparaba con el grupo control. Esto apoya la idea de la presencia de un problema en la memoria relativa al recuerdo inmediato, más que a largo plazo, en los pacientes con crisis. En estudios precedentes la frecuencia de crisis ha estado ligada a alteraciones en la memoria episódica tanto en el recuerdo inmediato como en el recuerdo diferido a 30 minutos (Veltzenlogel, Vignal et al. 2014). No obstante, son necesarios estudios con un mayor número de pacientes para corroborar estas hipótesis.

3. RELEVANCIA CLÍNICA

Los resultados obtenidos en este trabajo suponen un avance en el estudio de las funciones cognitivas de pacientes con epilepsia. Con este trabajo hemos detectado alteraciones tanto en el aspecto semántico como episódico que pueden estar detrás de quejas de memoria habituales de un grupo de pacientes concreto, como son aquellos con ELT por esclerosis medial del lóbulo temporal intervenidos quirúrgicamente, y que las baterías actuales no son capaces de detectar, generando desazón tanto en el paciente como en el médico.

Desde un punto de vista de práctica clínica diaria, se sugiere la inclusión tanto de test de denominación específica con ítems de frecuencia de uso baja como valoración de olvido a largo plazo acelerado mediante realización de test de recuerdo diferido a más largo plazo, como una semana, en la valoración neuropsicológica de estos pacientes.

La identificación de estos problemas además implica que deban ser advertidos a los pacientes antes de ser intervenidos quirúrgicamente. Asimismo, abre la posibilidad de un abordaje terapéutico mediante programas de rehabilitación cognitiva adecuados.

4. LIMITACIONES

La principal limitación de este estudio es que está realizado en pacientes con ELT secundaria a esclerosis del hipocampo ya tratados quirúrgicamente. Estos pacientes ya tenían problemas de memoria antes de la intervención, pero en las baterías neuropsicológicas realizadas en la evaluación prequirúrgica no fueron estudiados ni los aspectos semánticos ni el olvido a largo plazo, por lo que no sabemos en qué medida estas disfunciones ya estaban presentes antes de la cirugía y, por tanto, no podemos valorar el efecto de la resección quirúrgica sobre dichos aspectos.

Asimismo, aunque dicha resección está muy estandarizada y circunscrita a la región temporal anterior, amígdala e hipocampo, es muy probable que afecte también a las regiones adyacentes y a circuitos neuronales en que esas áreas esté implicadas,

lo que puede contribuir a alterar el rendimiento de las pruebas. Asimismo, como en cualquier estudio de función cognitiva en pacientes con epilepsia, hay que tener en cuenta la influencia de los fármacos antiepilépticos y neurolépticos, que pueden reducir el rendimiento global en estas pruebas. Para minimizar este efecto, uno de los criterios de exclusión fue la toma topiramato o zonisamida, que, como hemos explicado previamente, se han visto implicados en una disfunción específica de producción del lenguaje.

Finalmente, no podemos descartar completamente que los pacientes no hubieran tenido alguna crisis subclínica durante la realización de las pruebas; no obstante, la gran mayoría de ellos estaba bien controlado, ninguno informó de que estuviera teniendo ninguna en ese momento ni se objetivó por el personal que estaba dirigiendo la prueba.

CONCLUSIONES

A. Memoria semántica

1. En este grupo de pacientes con ELT secundaria a esclerosis del hipocampo y tratados quirúrgicamente mediante lobectomía temporal anterior con amigdalohipocampectomía, la batería semántica objetivó una disfunción de la memoria semántica únicamente en aquellos pacientes cuyo foco epiléptico estaba localizado en el hemisferio izquierdo.

2. Estas alteraciones de memoria semántica se pusieron de manifiesto cuando se exploraron palabras o conceptos de uso poco frecuente; ocurrió tanto en tareas de expresión como de comprensión verbal.

3. Los pacientes con ELT secundaria a esclerosis del hipocampo y tratados quirúrgicamente mediante lobectomía temporal anterior con amigdalohipocampectomía de hemisferio derecho obtuvieron una puntuación similar a los sujetos control en las tareas de memoria semántica tanto de expresión como de comprensión verbal.

4. El tiempo de reacción desde la exposición de los ítems hasta la respuesta fue mayor en el grupo de pacientes con ELT izquierda que en aquellos con ELT derecha y los controles, independientemente de la frecuencia de uso; en los pacientes con ELT derecha, este tiempo de reacción era significativamente más largo respecto de los controles exclusivamente para ítems de baja frecuencia de uso.

5. En los pacientes con ELT izquierda el tiempo de reacción fue mayor para realizar tareas de asociación semánticas que para completar tareas de asociación no

semánticas.

B. Olvido a largo plazo acelerado

6. El recuerdo verbal diferido en una semana estaba significativamente disminuido en ambos grupos de pacientes con ELT intervenidos comparado con el grupo control, por lo que detectamos olvido a largo plazo acelerado en los dos grupos de pacientes.

7. El olvido a largo plazo acelerado no mostró diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes, por lo que no parece estar influido por la lateralización del foco epileptógeno.

8. La persistencia de crisis epilépticas tras la cirugía afectaba al recuerdo inmediato, pero no apareció como un factor determinante respecto al olvido a largo plazo.

C. Implicaciones clínicas

9. Tanto el estudio de aspectos de la memoria semántica como del recuerdo verbal diferido en pacientes con ELT intervenidos quirúrgicamente observamos alteraciones objetivas que pueden explicar las quejas subjetivas de los pacientes respecto a la memoria en su día a día.

10. Estas pruebas deberían incorporarse a la batería neuropsicológica habitual que realizamos a pacientes con ELT intervenidos quirúrgicamente.

BIBLIOGRAFÍA

Aggleton JP, Brown MW. Interleaving brain systems for episodic and recognition memory. *Trends Cogn Sci* 2006 Oct;10(10):455-63.

Álvarez P, Squire LR. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 Jul 19;91(15):7041-5

Antonucci SM, Beeson PM, Labiner DM, Rapcsak SZ. Lexical retrieval and semantic knowledge in patients with left inferior temporal lobe lesions. *Aphasiology* 2008 Mar 1;22(3):281-304

Atkinson, RC, and Shiffrin, RM (1968). "Human memory: a proposed system and its control processes," in *The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory* (Vol. 2), eds K. W. Spence and J. T. Spence (New York: Academic Press), 89–195.

Audrain S, McAndrews MP. Cognitive and functional correlates of accelerated long-term forgetting in temporal lobe epilepsy. *Cortex* 2019 Jan;110:101-114

Baeta E, Santana I, Castro G, Gonçalves S, Gonçalves T, Carmo I, et al. Efectos cognitivos del tratamiento con topiramato en pacientes con epilepsia parcial refractaria. *Rev Neurol* 2002 Apr 16-30;34(8):737-41

Barr WB, Goldberg E, Wasserstein J, Novelly RA. Retrograde amnesia following unilateral temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 1990;28(3):243–55.

Baxendale S. Neuropsychological assessment in epilepsy. *Pract Neurol* 2018 Feb;18(1):43-8

Baxendale S, Heaney D, Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive consequences of childhood-onset temporal lobe epilepsy across the adult lifespan. *Neurology* 2010 Aug 24;75(8):705-11

Baxendale SA, van Paesschen W, Thompson PJ, Connelly A, Duncan JS, Harkness, WF, et al. (1998). The relationship between quantitative MRI and neuropsychological functioning in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998;39(2):158-66.

Beghi E, Giussani G. Aging and the epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology* 2018;51(3-4):216-23.

Beilharz JE, Thayer Z, Nikpour A, Lah S. Accelerated long-term forgetting is not evident in adults with genetic generalized epilepsy irrespective of the paradigm used. *Epilepsy Behav* 2020 Mar;104(Pt A):106920

Bell BD. WMS-III Logical Memory performance after a two-week delay in temporal lobe epilepsy and control groups. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 2006;28(8):1435-43.

Bell BD, Fine J, Dow C, Seidenberg M, Hermann BP. Temporal lobe epilepsy and the selective reminding test: The conventional 30-minute delay suffices. *Psychological Assessment* 2005;17(1):103-9

Bell BD, Giovagnoli AR. Recent innovative studies of memory in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychol Rev* 2007;17(4):455-76.

Bell BD, Hermann BP, Woodard AR, Jones JE, Rutecki PA, Sheth R, et al. Object naming and semantic knowledge in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology* 2001;15(4):434-43.

Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nat Rev Neurol* 2011;7(3):154-64

Berg AT. The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2008 Apr;21(2):173-8

Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010 Apr;51(4):676-85.

Bergin PS, Thompson PJ, Fish DR, Shorvon SD. The effect of seizures on memory for recently learned material. *Neurology* 1995 Feb;45(2):236-40

Bilevicius E, Yasuda CL, Silva MS, Guerreiro CA, Lopes-Cendes I, Cendes F. Antiepileptic drug response in temporal lobe epilepsy: a clinical and MRI morphometry study. *Neurology*. 2010 Nov 9;75(19):1695-701

Binney RJ, Hoffman P, Lambon Ralph MA. Mapping the Multiple Graded Contributions of the Anterior Temporal Lobe Representational Hub to Abstract and Social Concepts: Evidence from Distortion-corrected fMRI. *Cereb Cortex* 2016 Oct 1;26(11):4227-4241

Blake RV, Wroe SJ, Breen EK, McCarthy RA. Accelerated forgetting in patients with epilepsy: Evidence for an impairment in memory consolidation. *Brain: A Journal of Neurology* 2000;123(Pt 3): 472-83.

Bonilha L, Edwards JC, Kinsman SL, Morgan PS, Fridriksson J, Rorden C, et al. Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2010 Apr;51(4):519-28.

Bozeat S, Lambon Ralph MA, Patterson K, Garrard P, Hodges JR. Nonverbal semantic impairment in semantic dementia. *Neuropsychologia* 2000;38 (9):1207-15.

Breteler MM, de Groot RR, van Romunde LK, Hofman A. Risk of dementia in patients with Parkinson's disease, epilepsy, and severe head trauma: a register-based follow-up study. *Am J Epidemiol* 1995 Dec 15;142(12):1300-5

Breteler MM, van Duijn CM, Chandra V, Fratiglioni L, Graves AB, Heyman A. Medical history and the risk of Alzheimer's disease: a collaborative re-analysis of case-control studies. EURODEM Risk Factors Research Group. *Int J Epidemiol* 1991;20 Suppl 2:S36-42

Breuer LEM, Boon P, Bergmans JWM, Mess WH, Besseling RMH, de Louw A, et al. Cognitive deterioration in adult epilepsy: does accelerated cognitive ageing exist? *Neurosci. Biobehav. Rev* 2016;64:1-11

Busby N, Halai AD, Parker GJM, Coope DJ, Lambon-Ralph MA. Mapping whole brain connectivity changes: the potential impact of different surgical resection approaches for temporal lobe epilepsy. *Cortex* 2019;113:1-14

Butler CR, Bhaduri A, Acosta-Cabronero J, Nestor PJ, Kapur N, Graham KS, et al. Transient epileptic amnesia: Regional brain atrophy and its relationship to memory deficits. *Brain* 2009;132(2):357-68

Butler CR, Graham KS, Hodges JR, Kapur N, Wardlaw JM, Zeman AZJ. The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol* 2007;61(6):587-98

Butler CR, Zeman AZJ. A case of transient epileptic amnesia with radiological localization. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(9):516-21.

Butler CR, Zeman AZJ. Recent insights into the impairment of memory in epilepsy: transient epileptic amnesia, accelerated long-term forgetting and remote memory impairment. *Brain: A Journal of Neurology* 2008;131(Pt 9):2243-63.

Buzsáki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus*. 2015 Oct;25(10):1073-188.

Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosc* 2000;12(1):1-47.

Caciagli L, Bernasconi A, Wiebe S, Koepp MJ, Bernasconi N, Bernhardt BC. A meta-analysis on progressive atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: Time is brain? *Neurology* 2017 Aug 1;89(5):506-16

Carpay JA, Aldenkamp AP, van Donselaar CA. Complaints associated with the use of antiepileptic drugs: results from a community-based study. *Seizure* 2005 Apr;14(3):198-206

Cassel A, Morris R, Koutroumanidis M, Kopelman M. Forgetting in temporal lobe epilepsy: when does it become accelerated? *Cortex* 2016;78:70-84

Cendes F. Progressive hippocampal and extrahippocampal atrophy in drug resistant epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2005 Apr;18(2):173-7.

Cendes F, Andermann F, Gloor P, Lopes-Cendes I, Andermann E, Melanson D, et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol* 1993 Dec;34(6):795-801

Chelune GJ. Hippocampal adequacy versus functional reserve: predicting memory functions following temporal lobectomy. *Arch Clin Neuropsychol* 1995 Oct;10(5):413-32.

Dabbs K, Becker T, Jones J, Rutecki P, Seidenberg M, Hermann B. Brain structure and aging in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2012 Jun;53(6):1033-43

Davies KG, Bell BD, Bush AJ, Hermann BP, Curtis Dohan F, Jaap AS. Naming decline after left anterior temporal lobectomy correlates with pathological status of resected hippocampus. *Epilepsia* 1998;39(4):407-19.

Delaney RC, Rosen AJ, Mattson RH, Novelly RA. Memory function in focal epilepsy: A comparison of nonsurgical, unilateral temporal lobe and frontal lobe samples. *Cortex* 1980; 16(1):103-17.

Devlin JT, Russell RP, Davis MH, Price CJ, Wilson J, Moss HE, et al. Susceptibility-induced loss of signal: comparing PET and fMRI on a semantic task. *NeuroImage* 2000;11(6):589-600.

Dowd CF, Dillon WP, Barbaro NM, Laxer KD. Magnetic resonance imaging of intractable complex partial seizures: pathologic and electroencephalographic correlation. *Epilepsia* 1991 Jul-Aug;32(4):454-9

Drake M, Allegri RF, Thomson A. Alteración cognitiva ejecutiva de tipo prefrontal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial. *Medicina (B Aires)* 2000;60(4):453-6.

Drane DL, Ojemann GA, Aylward E, Ojemann JG, Johnson LC, Silbergeld DL, et al. Category-specific naming and recognition deficits in temporal lobe epilepsy surgical patients. *Neuropsychologia* 2008 Apr;46(5):1242-55

Drane DL, Ojemann JG, Phatak V, Loring DW, Gross RE, Hebb AO, et al. Famous face identification in temporal lobe epilepsy: support for a multimodal integration model of semantic memory. *Cortex* 2013;49(6):1648-67

Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *Lancet* 2006 Apr 1;367(9516):1087-1100

Elliott G, Isaac CL, Muhlert N. Measuring forgetting: A critical review of accelerated long-term forgetting studies. *Cortex* 2014;54(100):16-32

Evans SJ, Elliott G, Reynders H, Isaac CL. Can temporal lobe epilepsy surgery ameliorate accelerated long-term forgetting? *Neuropsychologia* 2014 Jan;53:64-74

Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: A systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology* 2017 Jan 17;88(3):296-303

Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014 Apr;55(4):475-82

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005 Apr;46(4):470-2

Fitzgerald Z, Mohamed A, Ricci M, Thayer Z, Miller L. Accelerated long-term forgetting: a newly identified memory impairment in epilepsy. *J Clin Neurosci* 2013 Nov;20(11):1486-91

Gabrieli JDE, Cohen NJ, Corkin S. The impaired learning of semantic knowledge following bilateral medial temporal-lobe resection. *Brain Cogn* 1988;7 (2):157-77.

Gallassi R, Sambati L, Poda R, Stanzani Maserati M, Oppi F, Giulioni M, et al. Accelerated long-term forgetting in temporal lobe epilepsy: evidence of improvement after left temporal pole lobectomy. *Epilepsy Behav* 2011 Dec;22(4):793-5

Gil R. *Neuropsicología*. 2007. Barcelona: Elsevier Masson

Giovagnoli AR. Verbal semantic memory in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1999 Jun;99(6):334-9

Giovagnoli AR, Avanzini G. Learning and memory impairment in patients with temporal lobe epilepsy: relation to the presence, type, and location of brain lesion. *Epilepsia* 1999 Jul;40(7):904-11

Giovagnoli AR, Casazza M, Avanzini G. Visual learning on a selective reminding procedure and delayed recall in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36(7):704-11.

Giovagnoli AR, Erbetta A, Villani F, Avanzini G. Semantic memory in partial epilepsy: verbal and non-verbal deficits and neuroanatomical relationships. *Neuropsychologia* 2005;43(10):1482-92

Giovagnoli, AR, Parente A, Didato G, Manfredi V, Deleo F, Tringali G, et al. The course of language functions after temporal lobe epilepsy surgery: a prospective study. *Eur. J. Neurol* 2016;23 (12):1713-21.

Gleissner U, Helmstaedter C, Elger CE. (1998). Right hippocampal contribution to visual memory: A presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurol, Neurosurg Psych* 1998;65(5):665-9.

Glikmann-Johnston Y, Saling MM, Chen J, Cooper KA, Beare RJ, Reutens DC. Structural and functional correlates of unilateral mesial temporal lobe spatial

memory impairment. *Brain* 2008;131(11):3006-18.

Goldmann RE, Golby AJ. Atypical language representation in epilepsy: implications for injury-induced reorganization of brain function. *Epilepsy Behav* 2005; 6(4):473–87.

Gómez-Ibáñez A, Garcés-Sánchez M, Hampel KG, Cano-López I, Conde-Sardón R, Gutiérrez-Martín A, et al. Epilepsy surgery beyond 50 years: Long-term seizure and cognitive outcomes. *J Neurol Sci* 2020 Jul 15;414:116872

Gomez-Ibañez A, Gasca-Salas C, Urrestarazu E, Viteri C. Clinical phenotypes within non-surgical patients with mesial temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis based on response to antiepileptic drugs. *Seizure* 2013 Jan;22(1):20-3

Greenberg DL, Verfaellie M. Interdependence of episodic and semantic memory: evidence from neuropsychology. *J Int Neuropsychol Soc* 2010 Sep;16(5):748-53

Grilli MD, Berceel JJ, Wank AA, Rapcsak SZ. The contribution of the left anterior ventrolateral temporal lobe to the retrieval of personal semantics. *Neuropsychologia* 2018 Aug;117:178-187.

Grivas A, Schramm J, Kral T, von Lehe M, Helmstaedter C, Elger CE, et al. Surgical treatment for refractory temporal lobe epilepsy in the elderly: seizure outcome and neuropsychological sequels compared with a younger cohort. *Epilepsia* 2006 Aug;47(8):1364-72

Hamberger MJ. Object naming in epilepsy and epilepsy surgery. *Epilepsy Behav* 2015;46, 27–33.

Hammers A, Koepp MJ, Richardson MP, Hurlemann R, Brooks DJ, Duncan JS. Grey and white matter flumazenil binding in neocortical epilepsy with normal MRI. A PET study of 44 patients. *Brain* 2003 Jun;126(Pt 6):1300-18

Helmstaedter C. Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Prog Brain Res* 2002;135:439-53

Helmstaedter C, Elger CE. Chronic temporal lobe epilepsy: a neurodevelopmental or progressively dementing disease? *Brain* 2009 Oct;132(Pt 10):2822-30

Helmstaedter C, Elger CE, Vogt VL. Cognitive outcomes more than 5 years after temporal lobe epilepsy surgery: Remarkable functional recovery when seizures are controlled. *Seizure* 2018 Nov;62:116-23

Helmstaedter C, Gleissner U, Di Perna M, Elger CE. Relational verbal memory processing in patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex* 1997 Dec;33(4):667-78

Helmstaedter C, Grunwald T, Lehnertz K, Gleissner U, Elger CE. Differential involvement of left temporolateral and temporomesial structures in verbal declarative learning and memory: evidence from temporal lobe epilepsy. *Brain Cogn* 1997 Oct;35(1):110-31

Helmstaedter C, Hauff M, Elger CE. Ecological validity of list-learning tests and self-reported memory in healthy individuals and those with temporal lobe epilepsy. *J Clin Exper Neuropsych* 1998;20(3):365-75.

Helmstaedter C, Loer B, Wohlfahrt R, Hammen A, Saar J, Steinhoff BJ, et al. The effects of cognitive rehabilitation on memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2008 Apr;12(3):402-9

Helmstaedter C, May TW, von Lehe M, Pfaefflin M, Ebner A, Pannek HW, et al. Temporal lobe surgery in Germany from 1988 to 2008: diverse trends in etiological subgroups. *Eur J Neurol* 2014 Jun;21(6):827-34.

Helmstaedter C, Winter B, Melzer N, Lohmann H, Witt JA. Accelerated long-term forgetting in focal epilepsies with special consideration given to patients with diagnosed and suspected limbic encephalitis. *Cortex* 2019 Jan;110:58-68.

Hermann B. Object naming in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;46:10–1.

Hermann BP, Seidenberg M, Schoenfeld J, Davies, K. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol* 1997;54(4):369-76.

Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, Jones J, Rutecki P, Bhattacharya A, et al. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2006 Jul;60(1):80-7

Hickok G, Poeppel D. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition* 2004;92 (1–2):67–99.

Hoefijzers S, Dewar M, Della Sala S, Zeman AZJ, Butler C. Accelerated long-term forgetting in transient epileptic amnesia: An acquisition or consolidation deficit? *Neuropsychologia* 2013;51(8):1549-55

Hoefijzers S, Dewar M, Della Sala S, Butler C, Zeman, AZJ. Accelerated long-term forgetting can become apparent within 3-8 hours of wakefulness in patients with transient epileptic amnesia. *Neuropsychology* 2015;29(1):117-25.

Hoffman P, Binney RJ, Lambon Ralph MA. Differing contributions of inferior prefrontal and anterior temporal cortex to concrete and abstract conceptual knowledge. *Cortex* 2015;63:250–66.

Höller Y, Trinkka E. What do temporal lobe epilepsy and progressive mild cognitive impairment have in common? *Front Syst Neurosci* 2014 Apr 16;8:58

Humphreys GF, Hoffman P, Visser M, Binney RJ, Lambon Ralph MA. Establishing task- and modality-dependent dissociations between the semantic and default mode networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2015;112 (25):7857–62.

Isaac CL, Mayes AR. Rate of forgetting in amnesia: I. Recall and recognition of

prose. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1999;25(4):942-62

Isaac CL, Mayes AR. Rate of forgetting in amnesia:II. Recall and recognition of word lists at different levels of organization. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1999;25(4):963-77.

Ives-Deliperi VL, Butler JT. Naming outcomes of anterior temporal lobectomy in epilepsy patients: a systematic review of the literature. *Epilepsy Behav* 2012;24(2):194–8.

Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, Grünewald RA, Gadian DG. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology* 1993 Sep;43(9):1793-9

Jansari AS, Davis K, McGibbon T, Firminger S, Kapur N. When long-term memory no longer means forever?:Analysis of accelerated long-term forgetting in a patient with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2010;48(6):1707-15.

Jansen JF, Aldenkamp AP, Marian Majoie HJ, Reijs RP, de Krom MC, Hofman PA, et al. Functional MRI reveals declined prefrontal cortex activation in patients with epilepsy on topiramate therapy. *Epilepsy Behav* 2006 Aug;9(1):181-5

Javidan M. Electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012:637430.

Jefferies E, Patterson K, Jones RW, Lambon Ralph MA. Comprehension of concrete and abstract words in semantic dementia. *Neuropsychology* 2009;23(4):492–9.

Jokeit H, Ebner A. Effects of chronic epilepsy on intellectual functions. *Prog Brain Res* 2002;135:455-63

Jokeit H, Schacher M. Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy Behav* 2004 Feb;5 Suppl 1:S14-20

Jokeit H, Seitz RJ, Markowitsch HJ, Neumann M, Witte OW, Ebner A. Prefrontal asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive impairment in patients with temporal lobe epilepsy. *Brain* 1997 Dec;120(Pt 12):2283-94.

Joplin S, Stewart E, Gascoigne M, Lah S. Memory Rehabilitation in Patients with Epilepsy: a Systematic Review. *Neuropsychol Rev* 2018 Mar;28(1):88-110.

Jung J, Lambon Ralph MA. Mapping the dynamic network interactions underpinning cognition: a cTBS-fMRI study of the flexible adaptive neural system for semantics. *Cereb. Cortex* 2016;26(8):3580–90.

Kapur N, Millar J, Colbourn C, Abbott P, Kennedy P, Docherty, T. Very long-term amnesia in association with temporal lobe Epilepsy: Evidence for multiple-stage consolidation processes. *Brain Cogn* 1997;35(1):58-70.

Kaufman AS, Lichtenberger EO. Assessing adolescent and adult intelligenc.

Hoboken: Wiley 2006.

Kazui H, Hashimoto M, Hirono N, Mori E. Nature of personal semantic memory: evidence from Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 2003;41(8):981–8.

Kemp S, Illman NA, Moulin CJA, Baddeley AD. Accelerated long-term forgetting (ALF) and transient epileptic amnesia (TEA): Two cases of epilepsy related memory disorder. *Epilepsy Behav* 2012;24(3):382-8.

Kilpatrick C, Murrie V, Cook M, Andrewes D, Desmond P, Hopper J. Degree of left hippocampal atrophy correlates with severity of neuropsychological deficits. *Seizure* 1997;6(3):213-8.

Köhler S, Martin CB. Familiarity impairments after anterior temporal-lobe resection with hippocampal sparing: Lessons learned from case NB. *Neuropsychologia* 2020 Feb 17;138:107339

Köylü B, Trinkka E, Ischebeck A, Visani P, Trieb T, Kremser C, et al. Neural correlates of verbal semantic memory in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2006 Dec;72(2-3):178-91

Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010 Jun;51(6):1069-77

Lah S, Grayson S, Lee T, Miller L. Memory for the past after temporal lobectomy: impact of epilepsy and cognitive variables. *Neuropsychologia* 2004;42(12):1666–79.

Lah S, Mohamed A, Thayer Z, Miller L, Diamond K. Accelerated long-term forgetting of verbal information in unilateral temporal lobe epilepsy: Is it related to structural hippocampal abnormalities and/or incomplete learning? *J Clin Exp Neuropsychol* 2014;36(2):158-69

Lah S, Smith, ML. Verbal memory and literacy outcomes one year after pediatric temporal lobectomy: a retrospective cohort study. *Epilepsy Behav* 2015;44:225–33.

Lambon Ralph MA. Neurocognitive insights on conceptual knowledge and its breakdown. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci* 2014;369(1634):20120392.

Lambon Ralph MA, Cipolotti L, Manes F, Patterson K. Taking both sides: do unilateral anterior temporal lobe lesions disrupt semantic memory? *Brain* 2010 Nov;133(11):3243-55

Lambon Ralph MA, Ehsan S, Baker GA, Rogers, TT. Semantic memory is impaired in patients with unilateral anterior temporal lobe resection for temporal lobe epilepsy. *Brain* 2012;135(Pt 1):242-58.

Lambon Ralph MA, Jefferies E, Patterson K, Rogers TT. The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat Rev Neurosci* 2017;18(1):42–55.

Lambon Ralph MA, McClelland JL, Patterson K, Galton CJ, Hodges JR. No right to speak? The relationship between object naming and semantic impairment: neuropsychological evidence and a computational model. *J Cogn Neurosci* 2001;13(3):341-56.

Lang JD, Grell L, Hagge M, Onugoren MD, Gollwitzer S, Graf W, et al. Long-term outcome after epilepsy surgery in older adults. *Seizure* 2018 Apr;57:56-62.

Lee HW, Jung DK, Suh CK, Kwon SH, Park SP. Cognitive effects of low-dose topiramate monotherapy in epilepsy patients: A 1-year follow-up. *Epilepsy Behav* 2006 Jun;8(4):736-41

Lee TMC, Yip JTH, Jones-Gotman, M. Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: A meta-analytic review. *Epilepsia* 2002;43(3):283-91.

Leeman-Markowski BA, Schachter SC. Treatment of Cognitive Deficits in Epilepsy. *Neurol Clin* 2016 Feb;34(1):183-204

Lencz T, McCarthy G, Bronen RA, Scott TM, Inserni JA, Sass KJ, et al. Quantitativemagnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: Relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Ann Neurol* 1992;31(6):629-37.

Leppik IE. Epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 2006;47 Suppl 1:65-70

Leys C, Schumann S. A nonparametric method to analyze interactions: The adjusted rank transform test. *J Exp Soc Psychol* 2010;46(4):684-8.

Lhatoo SD, Sander JWAS. Cause-specific mortality in epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 11:36-9.

Lou-Smith M, Elliott IM, Lach L. Memory outcome after pediatric epilepsy surgery: objective and subjective perspectives. *Child Neuropsychol* 2006;12(3):151-64.

Lucchelli F, Spinnler H. Ephemeral new traces and evaporated remote engrams: a form of neocortical temporal lobe amnesia? A preliminary case report. *Neurocase* 1998;4(6):447-59.

Maccotta L, He BJ, Snyder AJ, Eisenman LN, Benzinger TL, Ances BM, et al. Impaired and facilitated functional networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage Clin* 2013 Jun 25;2:862-72

Mameniskiene R, Jatuzis D, Kaubrys G, Budrys V. The decay of memory between delayed and long-term recall in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;8(1):278-88.

Manns JR, Hopkins RO, Squire LR. Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron* 2003;38(1):127-33.

Martin RC, Loring DW, Meador KJ, Lee GP, Thrash N, Arena JG. Impaired long-

term retention despite normal verbal learning in patients with temporal lobe dysfunction. *Neuropsychology* 1991;5(1):3-12.

Martin-McGill KJ, Jackson CF, Bresnahan R, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 Nov 7;11(11):CD001903.

Mathern GW, Adelson PD, Cahan LD, Leite JP. Hippocampal neuron damage in human epilepsy: Meyer's hypothesis revisited. *Prog Brain Res* 2002;135:237-51.

Mathon B, Bédos Ulvin L, Adam C, Baulac M, Dupont S, Navarro V, et al. Surgical treatment for mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2015 Mar;171(3):315-25.

Mayes A, Isaac C, Holdstock J, Cariga P, Gummer A, Roberts N. Long-term amnesia: a review and detailed illustrative case study. *Cortex* 2003;39(4-5):567-603.

McGibbon T, Jansari AS. Detecting the onset of accelerated long-term forgetting: evidence from temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2013;51(1):114-22.

Messas CS, Mansur LL, Castro LHM. Semantic memory impairment in temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2008;12(2):311-316.

Miller LA, Flanagan E, Mothakunnel A, Mohamed A, Thayer Z. Old dogs with new tricks: detecting accelerated long-term forgetting by extending traditional measures. *Epilepsy Behav* 2015;45:205-11.

Miller LA, Mothakunnel A, Flanagan E, Nikpour A, Thayer Z. Accelerated Long Term Forgetting in patients with focal seizures: Incidence rate and contributing factors. *Epilepsy Behav* 2017 Jul;72:108-13

Milner B. Interhemispheric differences in the localization of psychological processes in man. *Br Med Bull* 1971;27(3):272-7.

Moscovitch M, Cabeza R, Winocur G, Nadel L. Episodic memory and Beyond: the hippocampus and neocortex in transformation. *Annu Rev Psychol* 2016;67:105-34.

Muhlert N, Grünewald RA, Hunkin NM, Reuber M, Howell S, Reynders H, et al. Accelerated long-term forgetting in temporal lobe but not idiopathic generalised epilepsy. *Neuropsychologia* 2011 Jul;49(9):2417-26.

Muhlert N, Milton F, Butler CR, Kapur N, Zeman AZJ. Accelerated forgetting of real-life events in transient epileptic amnesia. *Neuropsychologia* 2010;48(11):3235-44

Mula M, Trimble MR, Thompson P, Sander JW. Topiramate and word-finding difficulties in patients with epilepsy. *Neurology* 2003 Apr 8;60(7):1104-7

Mullally SL, Maguire EA. Learning to remember: the early ontogeny of episodic memory. *Dev Cogn Neurosci* 2014 Jul;9:12-29

Mungas D, Ehlers C, Walton N, McCutchen CB. Verbal learning differences in epileptic patients with left and right temporal lobe foci. *Epilepsia* 1985;26(4):340-5.

Nadel L, Moscovitch M. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 1997;7(2):217-27.

Narayanan J, Duncan R, Greene J, Leach JP, Razvi S, McLean J, et al. Accelerated long-term forgetting in temporal lobe epilepsy: verbal, nonverbal and autobiographical memory. *Epilepsy Behav* 2012 Dec;25(4):622-30

Noonan KA, Jefferies E, Visser M, Lambon Ralph MA. Going beyond inferior prefrontal involvement in semantic control: evidence for the additional contribution of dorsal angular gyrus and posterior middle temporal cortex. *J Cogn Neurosci*. 2013 Nov;25(11):1824-50.

O'Connor M, Sieggreen MA, Ahern G, Schomer D, Mesulam M. Accelerated forgetting in association with temporal lobe epilepsy and paraneoplastic encephalitis. *Brain Cogn* 1997;35(1):71-84

Ojemann LM, Ojemann GA, Dodrill CB, Crawford CA, Holmes MD, Dudley DL. Language disturbances as side effects of topiramate and zonisamide therapy. *Epilepsy Behav* 2001;2(6):579-84.

Panayiotopoulos CP. *The Epilepsies: Seizures, Syndromes and Management*. Oxfordshire (UK): Bladon Medical Publishing; 2005.

Patterson K, Nestor PJ, Rogers TT. Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 2007 Dec;8(12):976-87

Pauli E, Hildebrandt M, Romstock J, Stefan H, Blumcke I. Deficient memory acquisition in temporal lobe epilepsy is predicted by hippocampal granule cell loss. *Neurology* 2006;67(8):1383-9.

Petrides M, Pandya DN. Association fiber pathways to the frontal cortex from the superior temporal region in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1988 Jul 1;273(1):52-66.

Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G, Canger R. The perception of memory failures in patients with epilepsy. *Eur J Neurol* 2001;8(6):613-20.

Pittau F, Bisulli F, Mai R, Fares JE, Vignatelli L, Labate A, et al. Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2009 Jan;50 Suppl 1:41-4.

Plaut DC. Graded modality-specific specialisation in semantics: A computational account of optic aphasia. *Cogn Neuropsychol* 2002 Oct 1;19(7):603-39

Pobric G, Jefferies E, Ralph MAL. Anterior temporal lobes mediate semantic

representation: mimicking semantic dementia by using rTMS in normal participants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007;104(50):20137–41.

Poch C, Toledano R, Jiménez-Huete A, García-Morales I, Gil-Nagel A, Campo P. Differences in visual naming performance between patients with temporal lobe epilepsy associated with temporopolar lesions versus hippocampal sclerosis. *Neuropsychology* 2016 Oct;30(7):841-52

Polat B, Yılmaz NH, Mantar N, Cadirci F, Sitrava S, Ozmansur EN, et al. Accelerated long-term forgetting after amygdalohippocampectomy in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurosci* 2020 Feb;72:43-9.

Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, et al. Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2007 May 15;36(1):209-21

Punia V, Abdelkader A, Stojic A. Breaking the age barrier: epilepsy surgery in septuagenarians. *Epilepsy Behav.* 2017 May;70(Pt A):94-6

Raspall T, Doñate M, Boget T, Carreño M, Donaire A, Agudo R, et al. Neuropsychological tests with lateralizing value in patients with temporal lobe epilepsy: reconsidering material-specific theory. *Seizure* 2005 Dec;14(8):569-76

Ratcliff R, McKoon G. More on the distinction between episodic and semantic memories. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1986 Apr;12(2):312-3

Rausch R, Babb TL. Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Arch Neurol* 1993;50(8):812-7.

Reminger SL, Kaszniak AW, Labiner DM, Littrell LD, David BT, Ryan L, et al. Bilateral hippocampal volume predicts verbal memory function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2004;5(5):687-95.

Rey A. *L'Examen Clinique en psychologie*. Paris: Press Univ 1958.

Ricci M, Mohamed A, Savage G, Miller LA. Disruption of learning and long-term retention of prose passages in patients with focal epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;51:104-11

Rice GE, Caswell H, Moore P, Hoffman P, Lambon Ralph, MA. The roles of left versus right anterior temporal lobes in semantic memory: a neuropsychological comparison of postsurgical temporal lobe epilepsy patients. *Cereb Cortex* 2018;28(4):1487–501.

Rice GE, Hoffman P, Lambon Ralph, MA. Graded specialization within and between the anterior temporal lobes. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1359(1):84-97.

Rice GE, Lambon Ralph MA, Hoffman P. The roles of left versus right anterior temporal lobes in conceptual knowledge: an ALE Meta-analysis of 97 functional

neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 2015;25(11):4374–91.

Rogers TT, Lambon Ralph MA, Garrard P, Bozeat S, McClelland JL, Hodges JR, et al. Structure and deterioration of semantic memory: a neuropsychological and computational investigation. *Psychol Rev* 2004;111(1):205–35.

Salas-Puig J, Gil-Nagel A, Serratosa JM, Sánchez-Alvarez JC, Elices E, Villanueva V, et al. Self-reported memory problems in everyday activities in patients with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2009 Apr;14(4):622-7

Schapiro AC, McClelland JL, Welbourne SR, Rogers TT, Lambon Ralph MA. Why bilateral damage is worse than unilateral damage to the brain. *J Cogn Neurosci* 2013;25(12):2107–23.

Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957 Feb;20(1):11-21

Seidenberg M, Griffith R, Sabsevitz D, Moran M, Haltiner A, Bell B, et al. Recognition and identification of famous faces in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 2002;40(4):446–56.

Seidenberg M, Pulsipher DT, Hermann B. Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychol Rev* 2007 Dec;17(4):445-54

Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51(5):1256–62

Sharp DJ, Scott SK, Wise RJ. Monitoring and the controlled processing of meaning: distinct prefrontal systems. *Cereb Cortex* 2004 Jan;14(1):1-10

Sherman EMS, Wiebe S, Fay-McClymont TB, Téllez-Zenteno J, Metcalfe A, Hernández-Ronquillo L, et al. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. *Epilepsia* 2011;52(5):857–69.

Shimotake A, Matsumoto R, Ueno T, Kunieda T, Saito S, Hoffman P, et al. Direct Exploration of the Role of the Ventral Anterior Temporal Lobe in Semantic Memory: Cortical Stimulation and Local Field Potential Evidence From Subdural Grid Electrodes. *Cereb Cortex* 2015 Oct;25(10):3802-17

Sidhu MK, Stretton J, Winston GP, Bonelli S, Centeno M, Vollmar C, et al. A functional magnetic resonance imaging study mapping the episodic memory encoding network in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2013;136(6):1868–88.

Sierpowska J, Gabarrós A, Fernández-Coello A, Camins À, Castañer S, Juncadella M, et al. Morphological derivation overflow as a result of disruption of the left frontal aslant white matter tract. *Brain Lang* 2015;142:54–64.

Sierpowska J, Gabarrós A, Fernández-Coello A, Camins A, Castañer S, Juncadella M, et al. White-matter pathways and semantic processing: intrasurgical and lesion-symptom mapping evidence. *Neuroimage Clin* 2019;22:101704.

Simmons WK, Martin A. The anterior temporal lobes and the functional architecture of semantic memory. *J Int Neuropsychol Soc: JINS* 2009;15(5):645–9.

Singh A, Trevick S. The Epidemiology of Global Epilepsy. *Neurol Clin* 2016 Nov;34(4):837-47

Sisterson ND, Wozny TA, Kokkinos V, Constantino A, Richardson RM. Closed-Loop Brain Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy: Towards an Evidence-Based Approach to Personalized Medicine. *Neurotherapeutics* 2019 Jan;16(1):119-27

Small JA, Sandhu N. Episodic and semantic memory influences on picture naming in Alzheimer's disease. *Brain Lang* 2008;104(1):1–9.

Smith ML, Lah S. One declarative memory system or two? The relationship between episodic and semantic memory in children with temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology* 2011;25(5):634–44.

Snowden JS, Griffiths HL, Neary D. Semantic-episodic memory interactions in semantic dementia: implications for retrograde memory function. *Cogn Neuropsychol* 1996;13(8):1101–39.

Sormaz M, Jefferies E, Bernhardt BC, Karapanagiotidis T, Mollo G, Bernasconi N, et al. Knowing what from where: Hippocampal connectivity with temporoparietal cortex at rest is linked to individual differences in semantic and topographic memory. *Neuroimage* 2017 May 15;152:400-10

Spencer SS. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurol* 2002 Oct;1(6):375-82

Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PSF. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects: a functional MRI study. *Brain* 1999;122(11):2033–46.

Squire LR. Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychol Rev* 1992 Apr;99(2):195-231

Squire LR, Álvarez, P. Retrograde amnesia and memory consolidation: A neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol* 1995;5(2):169-77.

Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment? *Epilepsia*. 2001 Mar;42(3):357-62

Stroup E, Langfitt J, Berg M, McDermott M, Pilcher W, Como P. Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy (ATL). *Neurology* 2003 Apr 22;60(8):1266-73

Subota A, Pham T, Jetté N, Sauro K, Lorenzetti D, Holroyd-Leduc J. The association between dementia and epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2017 Jun;58(6):962-972.

Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009 Sep;5(9):492-504

Télliez-Zenteno JF, Dhar R, Wiebe S. Long-term seizure outcomes following epilepsy surgery: a systematic review and meta-analysis. *Brain* 2005 May;128(Pt 5):1188-98

Theodore WH, Katz D, Kufta C, Sato S, Patronas N, Smothers P, et al. Pathology of temporal lobe foci: correlation with CT, MRI, and PET. *Neurology* 1990 May;40(5):797-803.

Thompson PJ, Baxendale SA, McEvoy AW, Duncan JS. Cognitive outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in older patients. *Seizure* 2015 Jul;29:41-5

Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 Dec 23;94(26):14792-7

Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017 Jan;58(1):17-26

Tramoni E, Felician O, Barbeau EJ, Guedj E, Guye M, Bartolomei F, et al. Long-term consolidation of declarative memory: Insight from temporal lobe epilepsy. *Brain* 2011 134(3), 816-31.

Travis SG, Huang Y, Fujiwara E, Radomski A, Olsen F, Carter R, et al. High field structural MRI reveals specific episodic memory correlates in the subfields of the hippocampus. *Neuropsychologia* 2014 Jan;53:233-45.

Trimmel K, Sachsenweger J, Lindinger G, Auff E, Zimprich F, Patarraia E. Lateralization of language function in epilepsy patients: A high-density scalp-derived event-related potentials (ERP) study. *Clin Neurophysiol* 2017 Mar;128(3):472-9

Tulving E. Episodic and semantic memory. In: *Organization of Memory* 1972. Academic Press, New York 1972;381-403.

Tulving E. *Elements of Episodic Memory*. Oxford University Press, New York 1983.

Tulving E. What kind of a hypothesis is the distinction between episodic semantic memory. *J Exptl Psychol Learn Mem Cogn* 1986;12:307-11.

Vandenberghe R, Price C, Wise R, Josephs O, Frackowiak RS. Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature*. 1996 Sep 19;383(6597):254-6

Varoglu AO, Saygi S, Acemoglu H, Ciger A. Prognosis of patients with mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res* 2009 Aug;85(2-3):206-11

Visser M, Embleton KV, Jefferies E, Parker GJ, Ralph MAL. The inferior, anterior temporal lobes and semantic memory clarified: novel evidence from distortion-corrected fMRI. *Neuropsychologia* 2010;48(6):1689–96.

Visser M, Lambon Ralph MA. Differential contributions of bilateral ventral anterior temporal lobe and left anterior superior temporal gyrus to semantic processes. *J Cogn Neurosci* 2011;23(10):3121–31.

Vogt VL, Äikiä M, del Barrio A, Boon P, Borbély C, Bran E, et al. Current standards of neuropsychological assessment in epilepsy surgery centers across Europe. *Epilepsia* 2017 Mar;58(3):343-55

Voltzenlogel V, Despres O, Vignal JP, Steinhoff BJ, Kehrli P, Manning L. Remote memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006;47(8), 1329–36.

Voltzenlogel V, Hirsch E, Vignal JP, Valton L, Manning L. Preserved anterograde and remote memory in drug-responsive temporal lobe epileptic patients. *Epilepsy Res* 2015;115:126–32

Voltzenlogel V, Vignal JP, Hirsch E, Manning L. The influence of seizure frequency on anterograde and remote memory in mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2014;23(9):792-8.

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. Effectiveness and Efficiency of Surgery for Temporal Lobe Epilepsy Study Group. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001 Aug 2;345(5):311-8

Wilkins A, Moscovitch M. Selective impairment of semantic memory after temporal lobectomy. *Neuropsychologia* 1978;16(1):73-9

Wilkinson H, Holdstock JS, Baker G, Herbert A, Clague F, Downes JJ. Long-term accelerated forgetting of verbal and non-verbal information in temporal lobe epilepsy. *Cortex* 2012;48(3):317-32

Witt JA, Coras R, Schramm J, Becker AJ, Elger CE, Blümcke I, Helmstaedter C. Relevance of hippocampal integrity for memory outcome after surgical treatment of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol* 2015;262(10):2214–24.

Wixted JT, Squire LR. The role of the human hippocampus in familiarity-based and recollection-based recognition memory. *Behav Brain Res* 2010 Dec 31;215(2):197-208

Wolf HK, Campos MG, Zentner J, Hufnagel A, Schramm J, Elger CE, et al. Surgical pathology of temporal lobe epilepsy. Experience with 216 cases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993 Sep;52(5):499-506

Wolk DA, Dickerson BC. Fractionating verbal episodic memory in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2011;54(2):1530-9.

Zeman A, Butler C, Muhlert N, Milton F. Novel forms of forgetting in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013;26:335-42.

Zhao F, Kang H, You L, Rastogi P, Venkatesh D, Chandra M. Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: a comprehensive review. *Ann Indian Acad Neurol* 2014;17(4):374-82

Zhao C, Wang Z. GOGO: An improved algorithm to measure the semantic similarity between gene ontology terms. *Sci Rep* 2018 Oct 10;8(1):15107.