



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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

TEORÍA DE LA MENTE Y EPILEPSIA CRIPTOGÉNICA DEL LÓBULO FRONTAL

Ángela Librada Sanabria Fernández

TESIS DOCTORAL AÑO 2016

DIRECTORES:

Dr. Xavier Salas Puig

Dr. Manuel Toledo Argany

HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D HEBRON

DEPARTAMENTO DE MEDICINA LEGAL Y PSIQUIATRÍA

TEORÍA DE LA MENTE Y EPILEPSIA CRIPTOGÉNICA DEL LÓBULO FRONTAL

El presente trabajo se ha realizado junto con el grupo de Epilepsia del Hospital Universitario Vall d'Hebron de la Universidad Autónoma de Barcelona bajo la dirección del Dr. Xavier Salas Puig y el Dr. Manuel Toledo Argany.

Memoria presentada por Ángela Sanabria para optar al grado de Doctora por la Universidad Autónoma de Barcelona.

Bellaterra (Cerdanyola del Vallés), 13 de junio de 2016

Directores

Dr. Xavier Salas Puig

Dr. Manuel Toledo Argany

Doctoranda

Ángela Sanabria

Dedicatoria

A vosotros,
que me disteis la oportunidad de
volar lejos para poder forjar un futuro

A vosotros,
que confiasteis ciegamente en mí
en un proyecto duro y escabroso

A vosotros,
que en cada lágrima derramada en un adiós,
me enseñabais el sentido de la responsabilidad

A vosotros,
que me lo disteis todo
sin pedirme nunca nada a cambio.

Sola es difícil, pero sin vosotros es imposible.

Os quiero

A tí, PADRE
A tí, MADRE

Agradecimientos

Este trabajo de tesis ha sido un esfuerzo en el cual de manera directa e indirecta, han participado distintas personas dando su opinión, consejo, ánimos o simplemente soportando momentos de crisis. Por ello, en estas líneas me gustaría dar mi reconocimiento y gratitud a esas personas con las que he compartido grandes momentos.

Gracias de corazón a mis directores de tesis, los doctores Xavier Salas Puig y Manuel Toledo Argany. Por sus conocimientos, su persistencia, su paciencia, dedicación, motivación, criterio y aliento. Han hecho fácil lo difícil. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.

Gracias a Manuel Quintana, por su mente prodigiosa con la estadística, su buen criterio, su capacidad de esfuerzo y su simpatía.

Gracias a Amanda Rodriguez que fue una de las precursoras de esta aventura de la tesis doctoral. Y una especial gratitud a quien me dio mi primera oportunidad en la investigación, el Dr. Carlos Jacas.

Gracias a los pacientes de la unidad de epilepsia del Hospital Vall d Hebron, que de manera desinteresada participaron en esta investigación y en la que sin ellos, este proyecto no se hubiera podido llevar a cabo.

Gracias a todas las personas del hospital por su atención y amabilidad, entre ellas quiero mencionar a Paqui o Amparo, que solucionaban tareas administrativas en un abrir y cerrar de ojos.

Gracias a las personas, que de una manera u otra, han sido claves en mi vida profesional y personal, amigos como Vero, Toni, Belen, Montse, Marta, Alba, Carla y Sara que de una manera u otra han conseguido recargar mi energía en los momentos más débiles.

Y por encima de todo, y con todo mi amor, gracias a los míos, por estar incondicionalmente conmigo durante estos años. Gracias, Juan, Papa, Mama, Juan Luis, Abuela, Mario y por todos aquellos que ya no nos pudieron acompañar.

Ha sido un placer compartir esta aventura con vosotros.

RESUMEN

En los últimos 25 años la Teoría de la Mente (ToM) ha recibido una considerable atención y se ha convertido en un área de investigación muy productiva en el campo de la neurociencia.

El objetivo de la presente Tesis Doctoral es analizar el funcionamiento de la Cognición Social, y en particular de la ToM en pacientes con epilepsia del lóbulo frontal (ELF) en comparación con otros tipos de epilepsia y con sujetos sanos. Para ello, se compararon treinta participantes con ELF con treinta y ocho pacientes con epilepsia generalizada idiopática (EGI) y con treinta sujetos sanos en las pruebas de ToM, flexibilidad cognitiva, toma de decisiones y repercusión en la calidad de vida.

Los resultados demuestran que pacientes con epilepsia frontal criptogénica presentan déficits generales de la cognición social. El grupo de ELF mostró mayor déficit en el reconocimiento de emociones, tareas de ToM y flexibilidad cognitiva en comparación con los otros grupos.

Por otra parte, la calidad de vida de estos pacientes se vio influenciada negativamente por la preocupación por la enfermedad y por la incertidumbre ante un nuevo evento de crisis. Además, encontramos que pacientes con epilepsia que no procedan de los lóbulos frontales (como las EGI) pueden estar en riesgo de alteraciones en la cognición social, aunque en menor medida.

Estos resultados consolidan la importancia de la región prefrontal en la cognición social, y desde el punto de vista práctico pueden ayudar a mejorar los programas de rehabilitación neurocognitiva, para dotar a este grupo de sujetos de estrategias de afrontamiento en su vida diaria.

Palabras Clave: Neurociencia, Teoría de la Mente, Epilepsia del lóbulo frontal, Cognición Social, Calidad de vida

ABSTRACT

In the last 25 years the Theory of Mind (ToM) has received considerable attention and has become a very productive area of research in neuroscience.

The objective of this doctoral thesis is to analyze the functioning of the Social Cognition and in particular the ToM in patients with frontal lobe epilepsy (FLE) in comparison with other types of epilepsy and with healthy subjects. We compared thirty participants with FLE with thirty-eight patients with idiopathic generalized epilepsy (IGE) and with thirty healthy subjects in ToM tests, cognitive flexibility, decision making and its impact on quality of life.

The results demonstrate that patients with cryptogenic FLE present general social cognition deficits. FLE group showed greater deficit in recognizing emotions in ToM tasks and in cognitive flexibility when compared with the other groups.

Furthermore, the quality of life these patients is negatively influenced by the concern about the disease and the uncertainty about a new seizure. Also, we found that patients with epilepsy who do not come from the frontal lobes (for example IGE) may be at risk of changes in social cognition, although in a lesser extent..

These findings emphasize the importance of the prefrontal regions in social cognition, and from a practical point of view can help to improve neurocognitive rehabilitation programs, in order to give this group of individuals a better management and coping strategies in their daily living.

Keywords: Neuroscience, Theory of Mind, frontal lobe epilepsy, social cognition, quality of life.

RESUM

En els últims 25 anys la Teoria de la Ment (ToM) ha rebut una considerable atenció i s'ha convertit en una àrea d'investigació molt productiva en el camp de la neurociència.

L'objectiu de la present Tesi Doctoral és analitzar el funcionament de la Cognició Social, i en particular de la ToM en pacients amb epilèpsia del lòbul frontal (ELF) en comparació amb altres tipus d'epilèpsia i amb subjectes sans. Per fer això, es van comparar trenta participants amb ELF amb trenta-vuit pacients amb epilèpsia generalitzada idiopàtica (EGI) i amb trenta subjectes sans en les proves de ToM, flexibilitat cognitiva, presa de decisions i repercussió en la qualitat de vida.

Els resultats demostren que pacients amb epilèpsia frontal criptogènica presenten dèficits generals de la cognició social. El grup d'ELF va mostrar major dèficit en el reconeixement d'emocions, tasques de ToM i flexibilitat cognitiva en comparació amb els altres grups.

D'altra banda, la qualitat de vida d'aquests pacients es va veure influenciada negativament per la preocupació per la malaltia i per la incertesa davant un nou esdeveniment de crisi. A més, trobem que pacients amb epilèpsia que no procedeixin dels lòbuls frontals (com les EGI) poden estar en risc d'alteracions en la cognició social, encara que en menor mesura.

Aquests resultats consoliden la importància de la regió prefrontal en la cognició social, i des del punt de vista pràctic poden ajudar a millorar els programes de rehabilitació neurocognitiva, per a dotar a aquest grup de subjectes, d'estratègies d'afrontament en la seva vida diària.

Paraules Clau: Neurociència, Teoria de la Ment, Epilèpsia del lòbul frontal, Cognició Social, Qualitat de vida.

ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
ACC	Cingulado Anterior
ACC	Corteza cingulada anterior
CE	Crisis epilépticas
CPF	Corteza Prefrontal
DA	Dopamina
DLPFC	Corteza Prefrontal Dorsolateral
dMPFC	Corteza Prefrontal Dorsomedial
DMPFC	Corteza prefrontal dorsomedial
DRN	Núcleo dorsal del rafe
DS	Sistema dopaminérgico-serotoninérgico
dTP	Cuerpo estriado dorsal
EGI	Epilepsia Generalizada Idiopática
ELF	Epilepsia del Lóbulo Frontal
FAE	Fármaco Antiepiléptico
FFEE	Funciones ejecutivas
GPe	Globo Pálido externo
GPI	Globo Pálido interno
HAD	Cuestionario Ansiedad-Depresión
HD	Hemisferio Derecho
HI	Hemisferio Izquierdo
ILAE	Liga Internacional contra la Epilepsia
ILFC	Corteza Prefrontal Inferolateral
ILFC	Corteza frontal inferolateral
Iowa	Iowa Gambling Task
MRNúcleo	Núcleos del rafe medios de comunicación
NAC	Núcleo Accumbens
OFC	Corteza Orbitofrontal
OFC	Corteza Orbitofrontal
PCC	Cingulado Posterior
PCun	Precuneus
PCUN	Cingulado posterior
PrCC	Corteza Paracingular
QOLIE-31	Cuestionario calidad de vida en la epilepsia
SN	Sustancia negra
SNc	Sustancia negra reticular
STN	Núcleo Subtalámico
STS	Surco Superior Temporal
STS	Corteza superior temporal
ToM	Teoría de la Mente
TP	Polo temporal

TPJ	Unión temporo-parietal
vACC	Corteza cingulada anterior ventral
vMPFC	Corteza Prefrontal Ventromedial
vmPFC	Corteza prefrontal ventromedial
VP	Pálido ventral
VTA	Área tegmental ventral
vTP	Polo temporal-ventral
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

INTRODUCCIÓN

El propósito de nuestro estudio es analizar el funcionamiento de la Teoría de la Mente en pacientes con Epilepsia del Lóbulo Frontal. Éste aportará más información sobre las consecuencias del daño funcional cerebral derivado de las crisis epilépticas y otras estructuras altamente implicadas en la capacidad humana para la interacción social.

Finalmente, el estudio ayudará a mejorar los programas de rehabilitación neurocognitiva orientados a una mejor gestión de estrategias de afrontamiento para su vida diaria y aumentar la calidad de vida de los pacientes con epilepsia.

A pesar de los recientes avances en la identificación y clasificación de las crisis con etiología frontal, se sabe menos acerca de las características clínicas de la Epilepsia del Lóbulo Frontal (ELF) que, por ejemplo la epilepsia asociada a los lóbulos temporales. Esto es así a pesar del hecho de que las crisis asociadas al lóbulo frontal representan el segundo tipo más común en la intervención quirúrgica que representa alrededor del 15% de los pacientes con epilepsias farmacoresistentes (Helmstaedter, 2001).

Ha habido pocas investigaciones neuropsicológicas referente a las características de comportamiento de la ELF. El funcionamiento intelectual general se encuentra dentro de la normalidad (Patrikelis, 2009) y la memoria no se ve claramente afectada (Centeno, 2010). Milner demostró que el funcionamiento ejecutivo podía estar alterado como muestra su estudio inicial con la batería Wisconsin Card Sorting Test (WCST), lo que sugirió un déficit en la flexibilidad cognitiva caracterizado por un importante aumento en los errores perseverativos. Helmstaedter y cols en 1996 ya describían en pacientes

con epilepsia del lóbulo frontal déficits en la inhibición de respuesta, en la velocidad de procesamiento y en la atención.

Estas alteraciones en el funcionamiento ejecutivo se observan frecuentemente en estos pacientes con epilepsia del lóbulo frontal, las cuales; pueden ir acompañadas por cambios en la personalidad y emocional. (Farrant, 2005; Beleza, 2011). Esto era de esperar dada la participación de la corteza prefrontal en la vida social cognitiva y el funcionamiento emocional. Neuroanatómicamente, el centro del foco epiléptico en FLE puede ser muy diverso, amplio, bilateral, y de una rápida propagación de actividad epiléptica que puede afectar a las funciones neurocognitivas ubicadas en la corteza prefrontal. La corteza dorsolateral, es conocida por estar involucrada en funciones ejecutivas, tales como el razonamiento abstracto o la solución de problemas y la corteza orbitofrontal ha sido implicada en la emoción específicamente relacionada con el comportamiento interpersonal y la percepción de la emoción (Poletti, 2012).

La corteza frontal medial se ha asociado con la teoría de la mente (ToM), la regulación afectiva, el procesamiento emocional, y la motivación (Mercadillo, 2007). Por lo que, daños producidos en la corteza prefrontal se traducen en múltiples déficits en comportamientos interpersonales (Stuss, 2001; Casebeer, 2003). Cambios en el comportamiento observados después de un daño prefrontal incluyen la insensibilidad a las señales sociales, el egocentrismo, la indiferencia a las opiniones de los demás, tendencia a mostrar afecto inapropiado y retraimiento social.

Como repercusión a esta alteración en la cognición social puede tener un impacto devastador en las interacciones sociales, las relaciones interpersonales, el empleo y actividades prácticas que se identifiquen como factores clave para el bienestar subjetivo y la felicidad. (Sherman y cols, 2008).

Índice

	Págs.
Resumen.....	viii
Introducción.....	xiii
Abreviaturas.....	xi
Lista de Figuras.....	xvi
Lista de Tablas.....	xvi

MARCO TEÓRICO

1. ¿Qué es la Teoría de la Mente?.....	2
1.1 Desarrollo ontogenético de Teoría de la Mente.....	5
1.2 Bases neurobiológicas de la Teoría de la Mente.....	10
1.3 Bases neuroanatómicas de la Teoría de la Mente.....	11
1.4 Teoría cognitiva y afectiva de Teoría de la Mente: Dos circuitos disociados.....	12
2. Epilepsia.....	19
2.1 Concepto de Epilepsia.....	19
2.2 ¿Qué se define como síndrome epiléptico?.....	20
2.3 Clasificación de la Epilepsia.....	21
2.3.1 Clasificación de las crisis epilépticas según el punto de vista semiológico.....	21
2.3.2 Clasificación de las crisis epilépticas según el punto de vista etiológico.....	22
3. Epilepsia del lóbulo frontal.....	24
3.1 Tipos de crisis en la epilepsia del lóbulo frontal.....	24
4. Neuropsicología de la epilepsia en el lóbulo frontal.....	26
5. Calidad de vida en el paciente con epilepsia.....	29
5.1 Factores en relación con la propia enfermedad epiléptica y con las crisis epilépticas.....	29
5.2 Factores en la relación con el tratamiento antiepiléptico.....	29
5.3 Factores de tipo psicológico y psiquiátrico.....	30
5.4 Factores de tipo social.....	30
5.5 Limitaciones sociales.....	31
5.6 Limitaciones laborales.....	32
5.7 Aspectos legales.....	33

MARCO EMPÍRICO

6. Objetivo e hipótesis de la investigación.....	35
6.1 Objetivo de la investigación.....	35
6.2 Hipótesis de la investigación.....	35
7. Metodología.....	36
7.1 Diseño del estudio.....	36
7.1.1 Participantes.....	36
7.2 Variables de la investigación.....	38
7.3 Instrumentos estandarizados, materiales y puntuaciones.....	42
7.3.1 Entrevista clínica estructurada.....	42
7.3.2 Vocabulario de la batería de inteligencia Wechler para adultos (WAIS).....	42
7.3.3 Tareas de Teoría de la Mente.....	42
7.3.4 Wisconsin Card Sorting Test.....	45
7.3.5 Iowa Gambling Task.....	46
7.3.6 Cuestionario sobre Calidad de Vida (QOLIE-31).....	46
7.3.7 Cuestionario Ansiedad-Depresión (HAD).....	47
7.3.8 Recogida y análisis de datos.....	48
7.3.9 Procedimiento.....	49

RESULTADOS

8. Descripción de la muestra según las variables sociodemográficas.....	52
9. Descripción de la muestra según el análisis de las tareas clásicas y avanzadas en Teoría de la Mente.....	57
10. Descripción de la muestra según el análisis Wisconsin Card Sorting Test.....	61
11. Descripción de la muestra según el análisis de la tarea Iowa Gambling Task.....	62
12. Descripción de la muestra según el análisis del cuestionario de calidad de vida (QOLIE-31).....	63
13. Descripción de la muestra según el análisis del cuestionario Ansiedad-Depresión (HAD).....	64

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

66

BIBLIOGRAFÍA

77

Lista de Figuras

Fig. 1. Redes Neuronales para el procesamiento afectivo y cognitivo.....	13
Fig.2. Representación esquemática de la interacción de la serotonina-dopamina dentro de las redes cognitivas y afectivas de la Teoría de la Mente.....	17

Lista de Tablas

Tabla 1: Theory of Mind brain regions.....	11
Tabla 2. Clasificación semiológica de las crisis epilépticas (ILAE 2010).....	22
Tabla 3: Epilepsia: Orientación profesional.....	32
Tabla 4: Resumen de Variables.....	41
Tabla 5: Tareas e instrumentos administrados en la evaluación neuropsicológica.....	48
Tabla 6: Aspectos demográficos de los pacientes con epilepsia y los controles sanos.....	52
Tabla 7: Rendimiento en tareas clásicas de Teoría de la Mente.....	57
Tabla 8: Rendimiento en tareas avanzadas de Teoría de la Mente.....	58
Tabla 9: Wisconsin Card Sorting Test.....	61
Tabla 10: Iowa Gambling Task.....	62
Tabla 11: Cuestionario de Calidad de Vida QOLIE-31.....	63
Tabla 12: Cuestionario Ansiedad-Depresión (HAD).....	64

Lista de Gráficos

Gráfico1: Años de estudio.....	
Gráfico 2: CI premórbido.....	53
Gráfico 3: Situación laboral.....	54
Gráfico 4: Tratamiento.....	55
Gráfico 5: Creencias de Primer orden.....	56
Gráfico 6: Creencias de Segundo orden.....	57
Gráfico 7: Puntuación media tarea Faux-Pas.....	57
Gráfico 8: Puntuación media tarea Historietas de Happé.....	59
Gráfico 9: Puntuación media preguntas control.....	59
Gráfico 10: Puntuación media Eyes-test.....	59
Gráfico 11: Puntuación media Reconocimiento emocional.....	59
	60
	60

MARCO TEÓRICO

1. ¿Qué es la Teoría de la Mente?

La teoría de la mente (ToM, del inglés Theory of Mind) es una herramienta conceptual que se vale de algunos supuestos de la psicología cognitiva para explicar la capacidad de primates y humanos para atribuir a otros individuos estados mentales distintos de los propios. Los primeros trabajos fueron los de Premack y Woodruff alrededor de los años 80 donde intentaron demostrar que los chimpancés podían comprender la mente humana, (Premack D 1978). Dichos resultados intentaron explicar los mecanismos por los cuales los chimpancés eran capaces de inferir los estados mentales de sus congéneres. Es decir, ser capaces de desarrollar una teoría, entendida como un grupo de principios que permiten explicar y predecir un fenómeno.

Esta capacidad de meta-representar es necesaria para vivir entre otras mentes y para mediar la comprensión del juego simbólico, la comprensión de la metáfora, de la ironía y, en general, de los contenidos implícitos en las situaciones comunicativas, por definición ausentes de los contenidos preposicionales declarativos (Leslie 1987; Perner 1994). Se utilizan diversos sinónimos para la Teoría de la Mente como Cognición social, ToM, mentalización o psicología intuitiva.

En un principio este término se hallaba confinado al estudio de la etiología del autismo, proponiéndose que la causa de los trastornos generalizados del desarrollo es una ausencia de teoría de la mente. La explicación del autismo más influyente desde la década de los ochenta es la del grupo Baron-Cohen a partir de los estudios realizados sobre el desarrollo de la comprensión social en niños pequeños (Tirapu, 2007). Baron-Cohen, Leslie y Frith establecieron la hipótesis de que las personas con autismo no tienen una “teoría de la mente” concepto que trataba de expresar la incapacidad de los autistas para

atribuir estados mentales independientes a uno mismo y a los demás con el fin de predecir y explicar los comportamientos (Leslie y Frith, 1985).

Desde el inicio del estudio de la ToM, diversas teorías desde la psicología evolutiva, han intentado explicar la capacidad progresiva del niño para atribuir y entender estados mentales ajenos: desde la teoría modular, la teoría simacionista y la teoría del mecanismo, las cuales proponen constructos teóricos explicativos (Brune 2001).

Una de las más importantes hoy en día es la teoría de la simulación que postula a la propia mente como modelo para explicar otra, es decir la capacidad de “ponerse en la piel del otro” con la imaginación (Brune, 2005). El niño iría desarrollando la capacidad de imaginar en el juego simbólico, y evolucionaría hacia la imaginación de estados mentales en el otro. Este enfoque no se centra en los mecanismos implicados, simplemente propone que mentalizar es imaginarse a uno mismo en el lugar del otro, y simplemente leer los estados mentales que van apareciendo ante la situación correcta. Así, se puede saber qué piensa, quiere, sabe o siente el otro. Esta teoría, ha sido mantenida con entusiasmo ante un descubrimiento importante realizado por Rizzolatti y su grupo en 1996 acerca de la capacidad para inferir estados mentales ajenos (Rizzolatti, Fadiga y cols. 1996); hallaron en cerebros de mono un grupo de células en el córtex premotor que se activaban cuando los animales observaban las acciones de otros monos. En estudios posteriores (Rizzolatti, Fogassi. 2006) se ha confirmado la existencia de estas neuronas, a las que se las ha llamado neuronas espejo (Rizzolatti and Craighero 2004; Lyons, Santos et al. 2006).

Las *neuronas espejo* son un tipo particular de neuronas que se activan cuando un individuo realiza una acción, pero también cuando él observa una

acción similar realizada por otro individuo. Las neuronas espejo forman parte de un sistema de redes neuronales que posibilita la percepción-ejecución-intención. La simple observación de movimientos de la mano, pie o boca activa las mismas regiones específicas de la corteza motora, como si el observador estuviera realizando esos mismos movimientos. Pero el proceso va más allá de que el movimiento, al ser observado, genere un movimiento similar latente en el observador. El sistema integra en sus circuitos neuronales la atribución/percepción de las intenciones de los otros, la teoría de la mente (Blakemore y Decety, 2001; Gallese, Keysers y Rizzolatti, 2004; Rizzolatti y Sinigaglia, 2007).

Las neuronas espejos posibilitan al hombre comprender las intenciones de otras personas. Le permite ponerse en lugar de otros, leer sus pensamientos, sentimientos y deseos, lo que resulta fundamental en la interacción social. La comprensión interpersonal se basa en que captamos las intenciones y motivos de los comportamientos de los demás. Para lograrlo los circuitos neuronales simulan subliminalmente las acciones que observamos, lo que nos permite identificarnos con los otros, de modo que actor y observador se halla en estados neuronales muy semejantes. Somos criaturas sociales y nuestra supervivencia depende de entender las intenciones y emociones que traducen las conductas manifiestas de los demás. Las neuronas espejo permiten entender la mente de nuestros semejantes, y no a través de razonamiento conceptual, sino directamente, sintiendo y no pensando (Rizzolatti, Fogassi y Gallese, 2001).

1.1 Desarrollo ontogenético de la Teoría de la Mente

Años después de los estudios publicados por Premack y Woodruff, 1978, el término de Teoría de la Mente fue adoptado por la psicología infantil para describir el desarrollo ontogenético del lenguaje en niños y adolescentes (Leslie, 1987).

La teoría de la mente es una función cognitiva compleja que requiere la integración de información de diferentes fuentes. Se han propuesto dos teorías para explicar los procesos psicológicos subyacentes. La ontogenia de la ToM no es muy diferente a la de otras funciones mentales o corporales. De la misma manera que para el niño es necesario gatear antes de ponerse de pie, la capacidad de captar los estados mentales sigue una secuencia de adquisición. De esta manera, a los seis meses de edad, el niño es capaz de distinguir el movimiento de objetos animados del movimiento de objetos inanimados, y a los doce, consigue mantener una atención conjunta (Brune & Brune-Cohrs, 2006; Leslie, 1987). Los niños de cinco a seis años entienden las creencias de segundo orden, es decir, que alguien puede tener creencias sobre las creencias de un tercero (Perner & Wimmer, 1985; Wimmer y Perner, 1983). La metáfora y la ironía, que requieren la capacidad de ir más allá del significado literal de las aseveraciones, comienzan a partir de los seis o siete años (Ackerman, 1981), aproximadamente la misma edad a la que pueden empezar a distinguir entre una mentira y una broma (Sullivan, Winner, y Hopfield, 1995). Hay una situación todavía más compleja que es la de la metedura de pata, o en francés, faux-pas. Un faux-pas sucede cuando una persona, en presencia de un tercero, dice algo que no debería sin percatarse de su error. Detectar una metedura de pata requiere una teoría de la mente avanzada, pues es preciso representar dos perspectivas: el de la persona que lo comente y el del tercero que puede sentirse herido o molestado. La capacidad para reconocer un faux pas comienza en torno a los siete años en las niñas y

alrededor de los nueve en los niños (Baron-Cohen, O’Riordan, Stone, & Plaisted, 1999).

Estadios en el desarrollo de la teoría de la mente y las tareas para su medida

Tellez Vargas, 2006 describe tres estadios fundamentales en el desarrollo de la ToM en el ser humano.

Primera Etapa. Se adquiere hacia los 4-5 años de edad. Durante esta fase se desarrolla en el ser humano por una parte, la habilidad para diferenciar entre los estados mentales propios y los ajenos y por otra, alguna conciencia de la capacidad de otros organismos de tener estados mentales de creencia, es decir, para entender que otras personas pueden tener creencias falsas sobre el estado del mundo, que es diferente a nuestro propio concepto del mundo. Frith y Corcoran (1996) consideran la comprensión de falsas creencias como el principal marcador de adquisición de ToM en el desarrollo.

Las tareas empleadas para su valoración vienen siendo las más usadas la tarea de “Maxi task” y la de “Sally-Anne task”. Por ejemplo, para ver si pueden atribuir falsas creencias correctamente, que es una capacidad esencial dentro de la mentalización (Frith y Frith, 1999), se suele usar la prueba de Sally y Anne (Baron-Cohen, Leslie y Frith, 1985), adaptación de una prueba similar hecha anteriormente (Wimmer y Perner, 1983). Esta prueba la protagonizan dos muñecas, Sally y Anne. Sally coloca una canica en una cesta. Luego abandona la escena y en ese momento Anne esconde la canica en una caja. Entonces, cuando Sally vuelve, el experimentador hace la pregunta crítica acerca de las creencias: ¿Dónde buscará Sally la canica?. Si el niño indica que en la cesta, pasa la prueba al haber sido capaz de apreciar la falsa creencia de Sally (el niño sabe que la muñeca no sabe donde está realmente la canica). Si indica que la buscará en la caja, no supera la prueba al no haber tenido en cuenta la creencia de Sally. Los niños menores de cuatro años no suelen pasar esta prueba.

Ambas tareas tratan de medir la inferencia mental de una persona sobre lo que piensa otro en relación a los hechos reales. El esquema de la tarea es siempre la misma: Un personaje se encuentra con un objeto situado en el lugar “a” en ausencia de ese personaje el objeto es colocado en el sitio “b”; el sujeto vuelve al escenario y trata de encontrar el objeto: ¿Dónde creerá el personaje que está el objeto?

Segunda Etapa. Se alcanza entre los 6-7 años y se denomina la fase de “creer en lo creído”. Con este tipo de tarea se pretende valorar la habilidad para reconocer que uno puede tener una creencia falsa acerca de lo que los demás creen.

La tarea utilizada para valorar la creencia de segundo orden es la creada por Perner y Wimmer, 1985 conocida como “El heladero”.

En esta tarea relata la historia de dos niños Juan y María, que están jugando en el parque, ven llegar al heladero con su camión. Como no tenían dinero, María decide ir a coger algo de dinero de su casa. El heladero le asegura que le esperará en el parque, pero al cabo del rato, Juan ve como arranca el camión para irse. Al preguntarle donde va, el heladero contesta que se va a la iglesia porque ahí en el parque apenas quedan niños. Cuando el heladero va conduciendo camino de la iglesia, María le ve por la ventana y le pregunta dónde va. Así, María también se entera que el heladero estará en la iglesia. Por su parte Juan, que no sabe que María ha hablado con el heladero, va a buscar a María a su casa, pero no la encuentra. La madre de María le dice a Juan que ella se ha ido a comprar un helado. Pregunta: ¿Dónde piensa Juan que María habrá ido a buscar los helados?

Tercera Etapa. Se alcanza entre los 9-11 años y corresponde a la capacidad de entender y reconocer situaciones (meteduras de pata, ironía, humor...) en las que alguien dice algo inapropiado, sin saber o entender que no debería

decirlo. Para alcanzar esta etapa se requiere que el individuo posea una representación mental de que la otra persona que ha afirmado algo falso, no es consciente de que no debió haber dicho lo que está expresando y una segunda representación, de que la persona que escucha puede sentirse herido con lo que la otra persona está expresando. Es necesario extraer un significado perceptual y extrapolarlo a un significado contextual.

Para valorar esta capacidad se suele usar la tarea de Faux-Pas o Metedura de Pata (Baron-Cochén, 1999). Un ejemplo de ellas:

María Delgado, gerente de la empresa Diseño de Software ABCO, preparó una reunión para todo el personal. “Tengo que decirles algo”, dijo. “Juan Presto, uno de nuestros contables, está gravemente enfermo de cáncer y está en el hospital”. Todo el mundo estaba callado, asimilando las noticias, cuando Roberto, un ingeniero de software, llegó tarde. “Hola, ¡vaya chiste me contaron anoche!”, dijo Roberto, “¿Qué dice un enfermo terminal a su doctor?” Y entonces María dijo: “Bueno, vamos a empezar a trabajar en la reunión”.

Otra tarea usada para la valoración de la Teoría de la Mente son las historietas extrañas de Happé (1994) que se crearon inicialmente para evaluar la habilidad de personas autistas a la hora de atribuir intenciones a los demás. Pousa et al (2008) tradujeron y adaptaron dicho instrumento al castellano. Cada una de las historias el personaje decía algo que no debía entenderse en sentido literal y se solicita al sujeto una explicación de por qué el personaje afirma eso.

Ejemplo de tarea:

Hoy tía Amelia ha venido a visitar a Pedro. Pedro quiere mucho a su tía pero hoy lleva un nuevo peinado que Pedro encuentra muy feo. Pedro cree que su tía está horrorosa con este pelo y que le quedaba mucho mejor el que llevaba antes. Pero cuando tía Amelia le pregunta a Pedro “¿Qué te parece mi nuevo peinado? Pedro dice: “¡Oh, estás muy guapa!

Pregunta de inferencia: ¿Por qué le dice eso Pedro?

Las tareas descritas anteriormente son las empleadas para la valoración de la ToM. La resolución de estas tareas supone una valoración sobre la capacidad para atribuir estados mentales ajenos en los demás.

Actualmente existen otros tipos de test que se usan para evaluar aspectos emocionales u empáticos. Un ejemplo de ello es la tarea de “Eyes-test” o “Test de los ojos” (Baron Cohen, 2001) en el que se incluyen 40 fotografías parciales de la región ocular de la cara expresando diferentes emociones. EL sujeto debe escoger entre cuatro palabras presentadas, cuál de ellas cree que representa mejor dicha emoción.

1.2 Bases Neurobiológicas de la ToM

La capacidad de reconocer, manipular y comportarse con respecto a una información socialmente relevante, requiere que los sistemas neuronales procesen las señales sociales y conecten esta percepción a la motivación, la emoción y la conducta adaptativa. (Adolphs, 2009; Lieberman, 2007; Tamietto y Gherlender, 2008). Resultados de una década de estudios de neuroimagen han demostrado la existencia de un sistema distribuido de red neuronal que subyace a la capacidad de comprender y predecir el comportamiento de otras personas mediante la atribución mental de estados independientes a ellos, es decir, la capacidad ToM. Esta red incluye, al menos el complejo formado por los surcos temporales superior-posterior y por las adyacentes áreas temporo-parietales, el precuneus y la corteza prefrontal (Carrington y Bailey, 2009; Ciaramidari et al, 2007; Enrici et al, 2001; Overwalle Van, 2009; Walter et al, 2004). Además, hay estudios que destacan el papel clave en habilidades ToM en pacientes que han sufrido una lesión cerebral frontal y prefrontal (Channon y Crawford, 2000; Lee et al, 2010a, 2011b; Roca et al, 2010; Stone et al, 1998; Stuss et al, 2001).

Aunque ToM es un tema que ha atraído cada vez más interés en la neurociencia cognitiva en los últimos años, recientemente es cuando se comienza a investigar los subcomponentes de las habilidades complejas que nos referimos como ToM.

Sin lugar a dudas, la investigación centrada en los procesos de Teoría de la mente se enmarcan en un modelo neurobiológico predictivo de nuestra capacidad de mentalizar. Un modelo neurobiológico que la ToM debe mínimamente explicar son los tres procesos básicos de mentalización los cuales incluyen; la capacidad de *representar* los estados mentales cognitivos y afectivos, *atribuir* estos estados mentales a uno mismo y al otro, y finalmente

aplicar estos estados mentales de una manera que le permite a uno entender correctamente y predecir el comportamiento.

1.3 Bases neuroanatómicas de la Teoría de la mente

Con la disponibilidad de técnicas de imagen y estudios de aproximación basada en la lesión, podríamos hacer un resumen de las diversas regiones que se han asociado consistentemente con el procesamiento de la ToM.

Brain Region	Brodmann's area
<i>Posterior regions</i>	
Temporo-parietal junction (including the Inferior parietal lobe) (TPJ)	39/40
Posterior cingulate/precuneus (PCC/PCun)	31/7
Superior temporal sulcus (STS)	21/22
<i>Limbic-Paralimbic regions</i>	
Orbitofrontal (OFC)	11/12/47
Ventral medial prefrontal cortex (vmPFC)	10/32
Anterior cingulate/paracingulate cortex (ACC/PrCC)	24/32
Temporal pole (TP)	38
Amygdala	Subcortical
Striatum	Subcortical
<i>Frontal regions</i>	
Dorsal medial prefrontal cortex (dMPFC)	8/9
Dorsal lateral prefrontal cortex (DLPFC)	9/46
Inferior lateral frontal cortex (ILFC)	44/45/47

Tabla 1: Theory of mind brain regions. Abu-Akel, 2003a, Brunet-Gouet and Decety, 2006, Carrington and Bailey, 2009, Frith and Frith, 2006, Saxe, 2006 and Van Overwalle and Baetens, 2009).

1.4 La teoría cognitiva y afectiva de la Teoría de la mente: dos circuitos disociados.

Un tema reciente en el campo es distinguir los diferentes roles de bases neurales ToM, al menos por lo que se refiere a la corteza prefrontal. Es ampliamente aceptado que ToM no es un proceso monolítico, estaría compuesto por un procesamiento tanto cognitivo como afectivo. Brothers and Ring (1992), se refirieron a estas dimensiones aspectos fríos y calientes de la ToM, dónde la dimensión fría o cognitiva se refiere a inferencias sobre el conocimiento y las creencias y la dimensión calor o afectiva se refiere a las inferencias sobre las emociones.

Anteriores estudios realizados por Shamay-Tsoory et al., 2005 y Shamay-Tsoory et al., 2006, mostraron que, en sujetos adultos, las tareas afectivas ToM se ven deterioradas cuando la CPF (Corteza Prefrontal) ventromedial está dañada y no cuando la lesión afecta a otras áreas de la CPF. Así la CPF ventromedial se supone que debe desempeñar un papel único en el razonamiento en tareas ToM afectiva más que un papel general de la ToM. La evidencia reciente proviene también de un estudio en el que los pacientes con lesiones en la CPF ventromedial bilateral no mostraran déficits en formas complejas de tareas ToM cognitivas que implican el uso de conocimiento común en una interacción social (Gupta et al., 2012). Mientras que el papel de la CPF ventromedial en tareas ToM afectiva está bien documentado, los sustratos neurales de ToM cognitiva no quedan del todo bien definidos. Sin embargo, Kalbe et al. (2010) proporcionan evidencia de un papel importante de la CPF dorsolateral en tareas cognitivas ToM que muestran que la estimulación magnética transcraneal repetitiva sobre esta área tiene un efecto selectivo sobre la tareas ToM cognitivas, pero no en las tareas ToM afectivas. Una importante contribución de las diferentes funciones de la ventromedial y

dorsolateral PFC en ToM fue proporcionada recientemente por Xi y cols. (2011)

Ahmad Abu-Ake y Simone Shamay-Tsoory (2011) propusieron un modelo en el que dos sistemas separados están involucrados en el procesamiento de inferencias acerca de las creencias de los demás y las intenciones (ToM cognitiva) y otra sobre las emociones y sentimientos de otras (ToM afectiva).

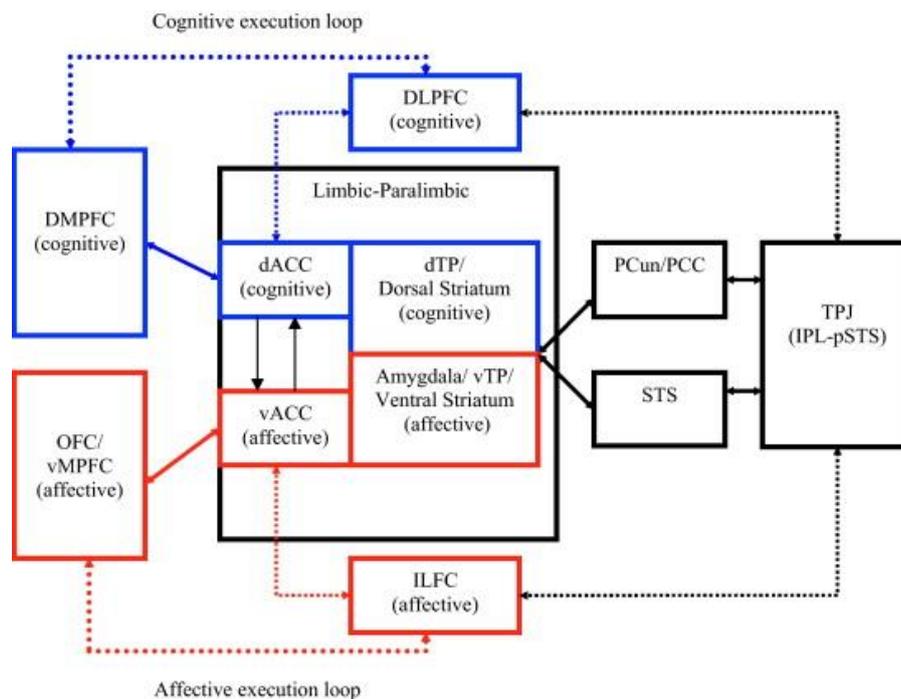


Figura 1: De redes neuronales para el procesamiento afectivo y cognitivo. Las flechas son bidireccionales. Estados mentales representados se forman en la unión temporoparietal (TPJ) que se transmite a través del surco temporal superior (STS) o el precuneus / complejo cingulado posterior posterior cingulada(PCun / PCC) regiones paralímbicas que se asignan valores cognitivos o afectivos ToM (cajas rojas-caliente) está mediada por una red que involucra el estriado ventral, la amígdala, polo temporal ventral (vTP), corteza cingulada ventral anterior (vACC), la corteza orbitofrontal (OFC), corteza prefrontal ventro-medial (vMmPFC), y corteza frontal inferolateral corteza frontal(ILFC). ToM cognitiva (cajas-azul-frio), por otro lado, está mediada por una red que se acopla con el cuerpo estriado dorsal, (dTP), corteza cingulada anterior dorsal (dACC), corteza prefrontal dorsomedialmedial prefrontal cortex (DMPFC), y corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). El ILFC y DLPFC representan las estructuras de ejecución de sus respectivas redes de ToM afectivas y cognitivas. La interacción de las dos redes podrían ser mediadas dentro de la ACC.

Según lo observado en la figura anterior podemos inferir cómo el procesamiento de ToM afectivo une a la amígdala, el estriado ventral, vTP, vACC, OFC, vMPFC y ILFC. En cambio, el procesamiento cognitivo de ToM involucra el estriado dorsal, dPT y dACC, DMPFC y córtex prefrontal dorsolateral. Si tenemos en cuenta el papel de la CPF lateral en la organización

y ejecución de la conducta, el lenguaje y el razonamiento (Fuster, 2001 y Stuss y Benson, 1986), el córtex prefrontal dorsolateral y el ILFC representan, respectivamente, los nodos de ejecución y de aplicación de las redes de ToM cognitivos y afectivos.

Siguiendo esta línea de investigación abierta, recientes estudios consolidan dicha hipótesis. Los estudios de neuroimagen se han destinado a desentrañar las redes neuronales implicadas en la comparación de la ToM afectiva vs cognitiva. En una publicación de este mismo año que comentamos (Schlaffke, L. et al. 2015) se estudiaron los correlatos neuronales de la ToM afectiva y cognitiva en 39 hombres sanos, utilizando imagen de resonancia funcional, en la que se presentó el mismo conjunto de estímulos para todas las condiciones (afectivo, cognitivo y preguntas control), asociadas a las diferentes preguntas que provocan inferencia ToM afectiva o cognitiva. Según los resultados obtenidos llega a la conclusión que ToM cognitiva estaría asociada al precuneus y cuneus, así como las regiones de los lóbulos temporales bilateralmente. Sin embargo, la ToM afectiva, implicaría a una red neuronal que comprende estructuras corticales prefrontales, así como las regiones más pequeñas en la corteza cingulada posterior y los ganglios basales.

La mayoría de modelos disponibles en mapas ToM explican el procesamiento de nivel neuroanatómico, sin embargo, son escasos los estudios que se adentran en el estudio de las bases neuroquímicas de la teoría de la mente.

Dichos estudios están limitados en no poder explicar plenamente cómo diversas patologías, tales como la esquizofrenia y el autismo (con una base de anomalías neurobiológicas presente) o el Parkinson exhiben diferentes perfiles de deterioro en ToM.

En un paso más de la investigación se plantean dos hipótesis dónde se encuentra la dopamina (DA) y la serotonina (hidroxitriptamina, 5-HT),

constituyendo el llamado sistema dopaminérgico-serotoninérgico (DS) los encargados en mediar en nuestra capacidad de mentalizar (Abu-Akel, 2003).

El papel fundamental del sistema de DS en ToM se basa principalmente en las siguientes observaciones: (1) disfunciones de ToM son consecuencias frecuentes de trastornos que se asocian con déficits graves en el sistema de DS como el autismo y la esquizofrenia, (2) el sistema DS inerva la PFC, el TPJ y la ACC, regiones que son críticas para la mentalización, y (3) el sistema DA que está involucrado en el aprendizaje y la señalización de los cambios o errores en las predicciones de futuros eventos sobresalientes y gratificantes (Schultz, Dayan, y Montague, 1997). Dicho sistema es usado como mecanismo para predecir las acciones y comportamientos de los demás.

El sistema dopaminérgico-serotoninérgico es el responsable de la liberación de DA y 5-HT los cuales modulan la flexibilidad cognitiva y la estabilidad emocional (Grace et al., 2007 y Zweifel et al., 2009). De acuerdo con esto, Brunet-Gouet y Decety (2006) sugieren que "la cognición social puede verse afectada por los niveles DS, especialmente cuando se realiza la mentalización". Siguiendo las referencias de lo anteriormente expuesto se podría concluir que esta hipótesis predice que la interrupción o alteración al sistema DA o 5-HT podría conducir a un déficit conceptual de ToM como el autismo o para la generación de predicciones erróneas acerca de los estados mentales de los otros, como ocurre en la esquizofrenia.

En un estudio reciente sobre el sistema serotoninérgico y su repercusión en el funcionamiento ToM (Bosia, 2010), investigó el efecto de la -1019 C/G polimorfismo funcional del receptor de la serotonina 1^a (5-HT_{1A}-R) en 118 pacientes con esquizofrenia. Encontraron diferencias significativas en el rendimiento ToM, comparando portadores del genotipo CC (siendo mejor su rendimiento) con portadores del alelo G. Esto sugiere que el bajo

rendimiento de portadores del alelo G puede ser atribuible a la asociación del alelo G con 5-HT1A-R la cual se ha demostrado que alteran la interacción del sistema dopaminérgico y los sistemas serotoninérgicos en e PFC.

Con respecto las intervenciones psicofarmacológicas, en particular la nombrada anteriormente, el sistema DS se ha venido realizando estudios los cuales sugieren diferentes tipos de repercusión en los procesos de ToM. Savina y Beninger (2007) investigaron el efecto de los fármacos antipsicóticos típicos y atípicos en la ToM analizando cuatro grupos de pacientes con esquizofrenia y comparándolos con controles sanos. A tres de los grupos se les administraba antipsicóticos atípicos; olanzapina, clozapina o risperidona. Al cuarto grupo se le administraba antipsicóticos típicos como flufenazina, flupentixol y el haloperidol. En los grupos que recibieron tratamiento con olanzapina o clozapina, mejoró el resultado del rendimiento en tareas de ToM en comparación con los controles después de 4 meses, pero no en los tratados con risperidona o antipsicóticos típicos. Estos resultados hacen eco a una anterior investigación realizada por Mazza y cols. 2003 los cuales encontraron que el rendimiento en tareas ToM en pacientes con esquizofrenia y tratados con risperidona no había mejora después de 3 y 6 meses de tratamiento. Tampoco hubo mejora cuando se combinó el tratamiento de risperidona con donepezilo, un medicamento anticolinesterásico. Mizrahi, Korostil, Strakstein, Zipursky y Kapur (2007).

Según los resultados obtenidos por anteriores investigaciones se puede sugerir que el rendimiento de la ToM puede mejorar después del tratamiento con clozapina u olanzapina, pero no con antipsicóticos típicos o risperidona solo.

A modo integrador se expone un modelo neuroanatómico-neuroquímico de la teoría de la Mente (Ahmad Abu-Akel, Simone Shamay-Tsoory , 2011)

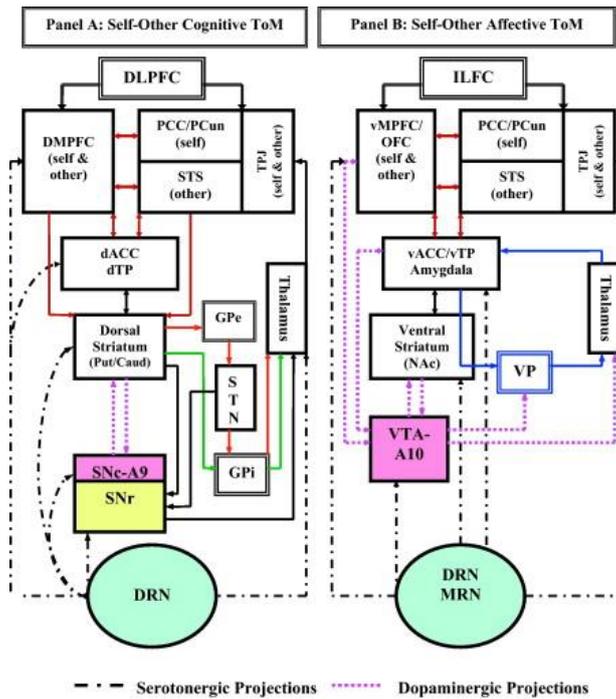


Figura 2: Representación esquemática de la interacción de la serotonina-dopamina dentro de las redes cognitivas y afectivas de Teoría de la Mente. ACC: corteza cingulada anterior; DMPFC: corteza prefrontal dorsomedial; DRN: núcleo dorsal del rafe; DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral; GPI: globo pálido interno; GPe: globo pálido externo; ILFC: corteza frontal inferolateral; MRN: núcleo del rafe medios de comunicación; NAC: núcleo accumbens; OFC: corteza orbitofrontal; PCC/PCUN: cíngulo posterior/precuneus; STS: corteza temporal superior; SN: sustancia negra; SNc: sustancia negra reticular; STN: núcleo subtalámico; Uniones TPJ: uniones temporo-parietales; vmPFC: corteza prefrontal ventromedial; VP: pallidum ventral; VTA: área tegmental ventral.

Panel A: que representa la red para la red *cognitiva* ToM, dónde se puede dividir en tres componentes principales. EL primero es el sistema DS, que se compone de la vía nigroestriatal que emana de los sustancia negra compacta (SNC) y la vía serotoninérgica que emana del núcleo dorsal del rafe.

El segundo es el cuerpo estriado dorsal y está compuesto por el núcleo caudado y el putamen, así como la directa (corteza → estriado → GPI → tálamo → corteza) e indirecta (corteza → estriado → GPe → STN → GPI → tálamo → corteza) vías, las cuales, a través del tálamo, forman las regiones de salida de los ganglios basales. La tercera parte está compuesta por regiones paralímbicas y corticales, que se divide a grandes rasgos en las regiones posterior y anterior. Las regiones de interés dentro de la corteza posterior son el TPJ, STS, y el PCC / PCUN. Estas regiones posteriores están recíprocamente conectadas con las regiones anteriores de la red e incluyen DTP, DACC, dMPFC y córtex

prefrontal dorsolateral. Dentro de esta *red cognitiva* el estriado dorsal recibe entradas de regiones corticales y límbicas-paralímbico, la superposición con el aporte de la SNC y el núcleo dorsal del rafe. Esta información bajo la influencia moduladora de DA y 5-HT se canaliza a través de la vía directa e indirecta de los ganglios basales a través del tálamo nuevo a regiones paralímbicas y corticales.

Panel B, por otro lado, que representa la red *afectiva* ToM, también se compone de tres componentes principales. El primero es el sistema DS, que implica las vías mesolímbico y mesocortical que emanan de la zona tegmental ventral (VTA), así como las vías serotoninérgicas que emanan de la dorsal y núcleos del rafe medial. El segundo es el cuerpo estriado ventral, que está compuesto por el núcleo accumbens, así como el bucle límbico que pasa por el pallidum ventral y el tálamo. La entrada de este sistema para el tálamo es modulada por las vías directas e indirectas (no mostrado). La tercera parte se compone de regiones límbicas paralímbicas y corticales. Aquí las regiones corticales posteriores, que incluyen el TPJ, STS, y el PCC / PCUN están recíprocamente conectados con las regiones paralímbicas límbicas y frontales. Estos incluyen la amígdala, VTP, VACC, OFC, CPFvm y ILFC. Dentro de esta red *afectiva*, el estriado ventral recibe entradas de regiones corticales y límbicas-paralímbicas, la superposición con el aporte de la VTA y el dorsal y núcleos del rafe medial. Esta información bajo la influencia moduladora de DA y 5-HT se canaliza a través del bucle límbico (o el sistema pallidal ventral), a través del tálamo, de nuevo a regiones paralímbicas y corticales.

2. Epilepsia

2.1 Concepto de Epilepsia

La definición clásica de epilepsia se considera como un “trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición permanente para generar crisis epilépticas (CE) y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición. (Fisher RS et al, 2005). La definición tradicional de epilepsia exigía la ocurrencia de al menos dos CE no provocadas. En la definición actual, la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia) exige al menos una CE (no necesariamente provocada) junto a una alteración duradera en el cerebro que aumenta la probabilidad de futuras CE. Una CE única se considera a una alteración anormal epileptógena del cerebro que es capaz de generar espontáneamente actividad paroxística. Esta propiedad puede ser responsable de las CE durante un periodo de tiempo relativamente corto (epilepsias idiopáticas edad dependiente), durante muchos años o durante toda la vida (Berg AT y cols, 2010). Después de serias deliberaciones de la ILAE, recomienda adoptar la siguiente definición formulada por el Grupo de Trabajo como definición práctica de Epilepsia (Fisher RS, et al, 2014): *Epilepsia es una enfermedad del cerebro definida por cualquiera de las condiciones siguientes:*

1. *Al menos dos CE no provocadas o reflejas que ocurren separadas por más de 24 horas.*
2. *Una CE no provocada (o refleja) y una probabilidad de CE posteriores (en los próximos 10 años) similar al riesgo general de recurrencia (al menos 60%) de dos CE no provocadas.*
3. *Diagnóstico de un síndrome epiléptico.*

La epilepsia se considera resuelta para individuos que tenían una epilepsia edad-dependiente y han pasado la edad de expresión y para aquellos que han permanecido libres de CE al menos 10 años, sin tratamiento farmacológico en los últimos 5 años. (Fisher RS, et al, 2014).

2.2 ¿Qué se define como síndrome Epiléptico?

Se denomina síndrome epiléptico a un “complejo de signos y síntomas que definen una condición epiléptica única” (Engel J Jr, 2001). Este concepto está influenciado por un conjunto de factores entre los que el tipo de CE es solo uno más y entre los que cabe incluir cuestiones relacionadas con la evolución y las manifestaciones paraclínicas (Fisher RS, et al 2005). Esta definición y sus connotaciones se han ido perfilando cada vez y actualmente se recomienda restringir el término síndrome epiléptico a “un grupo de entidades que se identifican con seguridad por un conjunto de características electroclínicas” y se denominan “síndromes electroclínicos” (Engel J Jr, 2006; Berg AT et al, 2009). Estas características son la edad de comienzo, características EEG específicas, tipo de CE y con frecuencia otros hallazgos como antecedentes, repercusión sobre desarrollo psicomotor o rendimiento cognitivo, factores precipitantes, repercusión neurológica, relación con el sueño que, tomados juntos, permiten un diagnóstico específico. Este diagnóstico tiene implicaciones terapéuticas, pronósticas y de manejo total del paciente. Aunque en algunos síndromes está incluido el término de benigno, éste puede ser engañoso y actualmente, aunque permanece en la lista de síndromes epilépticos, no se recomienda su uso (Engel J Jr, 2006) y la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE propone sustituirlo por autolimitado (Engel J Jr, 2006).

2.3 Clasificación de la Epilepsia

2.3.1 Clasificación de las crisis epilépticas según el punto de vista semiológico.

La última propuesta de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, en el año 2010 se establecen tres grandes grupos de CE: generalizadas, focales y otras. Se define como CE generalizadas aquellas que se originan en algún punto localizado dentro de redes distribuidas bilateralmente y que las involucra rápidamente. Estas redes bilaterales pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, pero no incluyen necesariamente la corteza entera. Aunque los inicios de las CE individuales pueden parecer localizados, la localización y lateralización no son constantes de una CE a otra. Las CE generalizadas pueden ser asimétricas (Berg AT, et al 2010). Las CE focales se originan en redes limitadas a un hemisferio. Pueden estar muy localizadas o distribuidas más ampliamente. Las CE focales pueden originarse en estructuras subcorticales. Para cada tipo de CE, el inicio ictal es constante de una CE a otra, con patrones preferentes de propagación que pueden involucrar al hemisferio contralateral. Cabe la posibilidad de que en un paciente haya más de una red neuronal implicada y, en consecuencia, más de un tipo de CE, pero cada una con un comienzo diferenciado y consistente. Las CE desconocidas son las que no pueden considerarse ni CE generalizadas ni CE focales (Tabla 2). En esta última clasificación de 2010 también se recuperan las CE neonatales y los espasmos infantiles, incluidos en la Clasificación de 1964 (Gastaut H. 1964), y no en clasificaciones posteriores, se simplifica la subclasificación de CE de ausencia, reconociéndose las CE de

ausencia mioclónico-astática y la eliminación de la distinción entre los diferentes tipo de CE focales (por ejemplo focales simples y focales complejas) expuestas en el Grupo de Trabajo del 2001. Sin embargo propone la ampliación de las características de las CE focales añadiéndoles una serie de términos descriptivos como reconocer la alteración de la conciencia u otras características cognitivas y la localización y progresión de los acontecimientos ictales, que puede ser de importancia primordial para evaluar a los pacientes individuales y para fines específicos.

CE Generalizadas	Tónico-Clónicas (en cualquier combinación)		
	<i>Ausencias</i>	Típicas	
		Atípicas	
		Con características especiales	Ausencias Mioclónicas
			Mioclónías Palpebrales
	<i>Mioclónicas</i>	Mioclónicas	
		Mioclónico-astáticas	
		Mioclónico-tónicas	
	<i>Clónicas</i>		
	<i>Tónicas</i>		
	<i>Atónicas</i>		
CE Focales			
CE Desconocidas	Espasmos epilépticos		

Tabla 2: Clasificación semiológica de las crisis epilépticas (ILAE 2010)

2.3.2 Clasificación de las crisis epilépticas según el punto de vista etiológico.

El Grupo de Trabajo de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE, en el año 2001 (Engel J Jr, 2001) establece una clara delimitación entre los términos “idiopáticos”, “genéticos” y “benignos” y el concepto de “criptogénico”. Todos estos términos revisados en el año 2010 y se establece la siguiente clasificación desde el punto de vista etiológico:

CE provocada (reactiva o sintomática aguda): una CE provocada por un factor transitorio que actúa sobre un cerebro por lo demás normal para reducir temporalmente el umbral de CE. No se considera diagnóstico de epilepsia.

CE no provocada: implica la ausencia de un factor temporal o reversible que reduzca el umbral y provoque una CE en ese momento (Fisher RS et al, 2014).

Dentro de las no provocadas se recomienda utilizar los siguientes términos:

1. *Genética*: en el que la epilepsia es el resultado directo de un defecto genético que se conoce o se supone que existe, en el que las CE son el síntoma fundamental de la alteración. El hecho de que se determine como genética la naturaleza fundamental de la alteración, no excluye la posibilidad de que factores ambientales puedan contribuir a la expresión de la enfermedad.
2. *Estructural/metabólica*: conceptualmente, existe una condición o enfermedad estructural o metabólica que, en estudios apropiadamente mayor de desarrollar epilepsia. Las lesiones estructurales incluyen trastornos adquiridos como accidente cerebrovascular, traumatismos o

infecciones. También pueden ser de origen genético, sin embargo existe una alteración diferente que se interpone entre el defecto genético y la epilepsia.

3. *Causa desconocida*: cuando la naturaleza de la causa subyace no es conocida todavía; puede tener en su núcleo un defecto fundamentalmente genético o puede ser la consecuencia de una alteración diferente y todavía no reconocida.

3. Epilepsia del Lóbulo Frontal

La epilepsia del lóbulo frontal es probablemente el mayor subgrupo dentro de las epilepsias parciales extratemporales y representa un 20-30% de todas las epilepsias parciales. Su incidencia real no se conoce pero las aportaciones de los programas de cirugía de la epilepsia refieren que son las segundas en frecuencia (después de las epilepsias temporales) y que representan el 30% de todos los procesos quirúrgicos. Últimamente existe un gran interés en las crisis y epilepsias del lóbulo frontal como lo demuestra el gran incremento publicaciones científicas descritas en la última década.

3.1 Tipos de crisis en la Epilepsia del Lóbulo Frontal

Las crisis epilépticas en la Epilepsia del Lóbulo Frontal suelen comenzar de manera rápida y con tendencia a la propagación a los dos hemisferios, siendo crisis breves con rápida recuperación. Además, no tienen aura y la incidencia es preferentemente nocturna durante el sueño. Típicamente, estas epilepsias cursan con movimientos en bisagra y vocalizaciones, movimientos clónicos contralaterales, actividad motora tónica unilateral o bilateral así como una combinación de automatismos conductuales

complejos. Según la localización del foco epiléptico, podemos hablar de las siguientes crisis epilépticas en la Epilepsia del Lóbulo Frontal:

- Corteza motora: sacudidas mioclónicas, especialmente localizadas en labios y dedos de pies y manos.
- Corteza premotora: vocalizaciones, movimientos de cabeza, desviación ocular, contracción tónica del brazo contralateral y flexión del codo.
- Corteza prefrontal: las crisis en el área dorsolateral no están muy caracterizadas en la literatura pero se ha observado desviación tónica de los ojos, movimiento de cabeza y contracciones clónicas faciales. En la región orbitofrontal se caracterizan por signos autonómicos y alucinaciones olfativas, y en la zona paralímbica manifestaciones motoras y afectivas, disminución de la conciencia y, en ocasiones, pérdida del tono muscular.

4. Neuropsicología de la epilepsia en el lóbulo frontal

Los lóbulos frontales juegan un papel fundamental en la conducta humana. No obstante, desde un punto de vista funcional se han identificado, al menos, cinco sistemas anatomofuncionales dentro de los lóbulos frontales (Tekin S, 2002). De ellos, dos estarían implicados en procesos de selección y ejecución motora (circuito premotor y motor), mientras que los tres restantes (circuito dorsolateral, orbitofrontal y cingular anterior) serían responsables de las llamadas funciones ejecutivas (planificación, iniciación, coordinación, inhibición, etc.) así como de determinados procesos de regulación afectivoemocional y de control de la personalidad. Por tanto, la semiología de las crisis frontales, así como la caracterización neuropsicológica intercrítica que puede mostrar un paciente con Epilepsia del Lóbulo Frontal (ELF), estarán condicionadas por el grado de afectación funcional de cada uno de estos sistemas neurofuncionales.

Dejando a un lado las manifestaciones motoras, los estudios que han tratado de caracterizar neuropsicológicamente este tipo de epilepsias se han diseñado y desarrollado en torno a una cuestión central. ¿Presentan los pacientes con ELF las mismas características neuropsicológicas, (por ejemplo, el déficit disejecutivo) que tradicionalmente se han observado en otros pacientes con lesiones en el lóbulo frontal de etiología deficitaria (por ejemplo, ictus, traumatismos craneoencefálicos, etc)?.

De manera general, los resultados tienden a confirmar la existencia de déficit ejecutivos y alteraciones en el control emocional en los pacientes con ELF similares a los observados en otros pacientes con lesiones frontales. Sin embargo, debido a las características propias de un proceso dinámico como la epilepsia, y a la enorme complejidad neurofuncional de los lóbulos frontales, también cabe señalar que los datos no son concluyentes, y no se puede hablar de un perfil de déficit ejecutivo uniforme y estable en todos los pacientes con ELF.

Como comentábamos anteriormente la corteza prefrontal (CPF), se encuentra relacionada con las funciones ejecutivas (FFEE), que podemos definir como un conjunto de habilidades cognitivas, emocionales y motivacionales que tienen como objetivo primordial facilitar la adaptación de los individuos a situaciones nuevas y complejas (Roselli, M., 2008, Trujillo, N., 2008). Dentro de esta especialización podemos relacionarlas con la resolución de problemas, planificación e implementación de estrategias, memoria de trabajo, concentración, fluencias verbales, etc. hay que añadir aquellas que están relacionadas con la coordinación de la cognición y la emoción (funciones emocionales) (Ardila, A., 2008). Las descritas en primer lugar estarían relacionadas neuroanatómicamente con las áreas dorsolaterales y las segundas con las áreas orbitofrontal y ventromedial. Es necesario referir que dicho sistema prefrontal estaría en muy estrecha relación con otras zonas como la corteza y las estructuras subcorticales tales como los núcleos de la base, la amígdala, el cerebelo y el diencéfalo (Lopera, F., 2008).

Si nos adentramos en la especialización hemisférica la corteza prefrontal izquierda se vincula con los procesos de planeación secuencial, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, fluidez verbal, secuencias inversas y establecimiento y consolidación de rutinas. Es de especial importancia comentar la implicación con la toma de decisiones que tienen una lógica, un espacio previamente conocido por el individuo y las condiciones específicas (Flores J., Ostrosky-Solis F., 2008). Sin embargo, la CPF derecha estaría estrechamente relacionada con la memoria de trabajo para material visual, la construcción, el diseño de objetos y figuras, la apreciación del humor, la memoria episódica, la conducta y la cognición social; como también en la detección y el procesamiento de información y situaciones nuevas. (Flores J., Ostrosky-Solis F., 2008; Levav M., 2005).

La CPF derecha abarca una de las FE más importante para el desenvolvimiento de las personas; la cognición social. (Flores J., Ostrosky-Solis F., 2008). Definida como la capacidad para entender y conferir significado de las personas a través de los procesos de atribución y formación de impresiones (Buriticá E, Pimienta H., 2007; Worcherl S., 2003; Baron A., 1998). Las capacidades incluidas en la cognición social estarían relacionadas con la interpretación no literal de los mensajes verbales, así con la interpretación del humor (Flores J., Ostrosky-Solis F., 2008).

Estudios sobre prosopagnosia o incapacidad para reconocer rostros familiares, describen la especialidad del hemisferio derecho (HD) en el reconocimiento y discriminación de rostros (Ardila A, Roselli M., 1992); Durán A, 2004; Ávila J., 2003). Sin embargo, otros estudios describen una función más vinculada al procesamiento óptimo de reconocer rostros no familiares, memorizar rostros que presentan contenido emocional y discriminar fotografías en posición invertida. El HD tendrá superioridad en el análisis holístico (contorno de la cara, relaciones espaciales entre facciones) mientras que el Hemisferio izquierdo (HI) aventajaría al HD en cuanto al análisis a realizar características particulares del rostro (Ardila A, Roselli M., 1992). Por lo tanto, el HI, desempeñaría un papel fundamental en el reconocimiento de rostros conocidos. (Ardila A, Roselli M., 1992).

5. Calidad de vida en el paciente con Epilepsia

La calidad de vida (Jacoby A, y cols. 2008) es un concepto subjetivo relativo a la impresión del propio paciente que tiene sobre su estado de salud y otros aspectos no médicos, como la repercusión de la enfermedad a nivel social, familiar, escolar, laboral y económico (Kobau R, et al. 2007). Una serie de factores influyen de manera importante en la calidad de vida del paciente epiléptico:

5.1 Factores en relación con la propia enfermedad epiléptica y con las CE:

- *Etiología*: las epilepsias idiopáticas son las que se controlan mejor y menos afectan a las funciones neuropsicológicas y por lo tanto tienen menor repercusión en la calidad de vida.
- *Edad de inicio y duración de la enfermedad*: cuanto más precoz y más tiempo de evolución, mayor repercusión.
- *Número y características de las CE*: repercuten negativamente cuando las CE son frecuentes, ocurren en vigilia, son generalizadas o provocan caídas bruscas. Sin duda, es uno de los elementos que más influye en la percepción de la calidad de vida.
- *Necesidad de controles periódicos*: clínicos, hematológicos o de otra índole.

5.2 Factores en la relación con el tratamiento antiepiléptico:

- *Toxicidad de los FAE*: aunque existen una gran variabilidad individual, todos los FAE pueden tener repercusiones físicas o cognitivas, habitualmente en relación con la dosis. Los FAE antiguos tienen mayor influencia negativa.

- *Medidas higiénico-dietéticas:* se relacionan con factores que puedan precipitar CE como la ingesta de alcohol, la falta de sueño y otras medidas. Estos factores tienen más impacto en la calidad de vida a mayor edad del paciente.
- *Rechazo a la norma y temor a consecuencias:* la necesidad de la toma regular de FAE durante años y la incertidumbre de las CE, condiciona en muchos pacientes una percepción negativa.

5.3 Factores de tipo psicológico y psiquiátrico:

- *Ansiedad y depresión:* son los factores más relevantes dentro de las comorbilidades de la epilepsia y de los que más afectan a la calidad de vida.
- *Retraso mental:* presente especialmente en niños con epilepsias sintomáticas.
- *Trastornos educativos del paciente:* cuando la epilepsia aparece en edades precoces.
- *Alteraciones de la conducta, de la personalidad y otros trastornos psiquiátricos.*
- *Baja autoestima y sentimiento de estigmatización*

5.4 Factores de tipo social

- *En el entorno familiar:* sobreprotección, rechazo, escasa autonomía personal.
- *En el entorno escolar:* sobreprotección o rechazo en el profesorado y en los compañeros
- *En las relaciones sociales:* restricción en actividades sociales y deportivas

- *En la formación profesional:* limitaciones en las expectativas laborales.
- *Expectativas personales:* reducidas para emancipación y formación de un núcleo familiar.

El diagnóstico de epilepsia causa una verdadera conmoción en una persona o en los miembros de su familia, porque su enunciado provoca aún en muchos casos, marginación, rechazo y dificultades en los ámbitos sociales, académicos y laborales. Sin embargo, en la práctica muchos epilépticos son aptos para llevar a cabo un estilo de vida y una existencia absolutamente normales y lograr una inserción social satisfactoria. Las limitaciones sociales y laborales del epiléptico dependen del tipo de CE y, si los hay, de los déficits neurológicos y psíquicos que presente y de los factores de riesgo que ambas condiciones implican.

5.5 Limitaciones sociales

Las limitaciones sociales como las laborales y legales dependen de una serie de factores, algunos en relación con la epilepsia y el paciente, y otros con el entorno. No todos los epilépticos tienen las mismas limitaciones. Muchos de los afectados con Epilepsia Generalizada Idiopática (EGI) presentan problemas psicológicos. La ansiedad y depresión tienen una mayor prevalencia que en los controles sanos y ambas patologías parecen estar relacionadas con la imprevisibilidad y la amenaza constante de una CE. La naturaleza paroxística del trastorno y el aumento de la dependencia de los demás, con frecuencia inducen a la pasividad y baja autoestima. El mayor problema de estas personas es la pobreza de contactos sociales y de amistades. Muchos de ellos nunca han tenido pareja. El miedo excesivo a ser rechazado les hace no explicar su estado a amigos, vecinos o colegas. La intervención psicológica adecuada,

individual o en grupo, disminuye el estrés, le ayuda a gestionar su ansiedad y aprende las estrategias para integrarse (Eucare, 2003).

5.6 Limitaciones laborales

Las tasas de desempleo son mayores en las personas con epilepsia que en la población general. Hay empleos que les están vedados y otros que no son recomendables, pero la gran mayoría se pueden desempeñar adecuadamente como muestra la tabla 3. Estos compartimentos tampoco son estancos, dependen del momento evolutivo y control de la enfermedad. Los expertos están de acuerdo en que los problemas de desempleo en los epilépticos no se deben solo a las CE, sino que hay otros factores que interaccionan como el nivel educativo, el déficit neuropsicológico, el aislamiento social y las actitudes negativas de familias, empresarios y sociedad en general (Eucare, 2003). El apoyo de los trabajadores y de las leyes vigentes es fundamental para incrementar el empleo.

Profesiones no permitidas	Profesiones no aconsejables
Piloto de aeronaves y helicópteros	Conducción de vehículos
Controlador aéreo	Control de máquinas
Conductor de vehículos pesados o transporte público	Uso de sustancias peligrosas
Ferrovionario	Trabajos de altura
Buzo profesional	Turnos de vigilante nocturno
Profesiones marítimas	Guardia de Seguridad
Policía o Guardia civil	Minero o Picadero
Las que precisas permiso de armas	Que requieran cambios de turnos constantes día/noche
Bombero	
Funcionario de Prisiones	

Tabla 3: Epilepsia: Orientación profesional

5.7 Aspectos Legales

Como las leyes y los decretos actuales son más garantistas que punitivos, los derechos de los epilépticos en sus diferentes aspectos están cada vez más protegidos. La epilepsia está relacionada con relativa frecuencia con problemas legales, pero no existe una norma concreta específica que aborde el problema de manera íntegra, sino que son las distintas leyes y disposiciones generales las que aluden directa o indirectamente a la enfermedad, sus limitaciones y circunstancias.

MARCO EMPÍRICO

6. Objetivos e Hipótesis de la Investigación

Debido a las emergentes publicaciones sobre Teoría de la Mente y Epilepsia, en esta tesis doctoral pretendemos hacer una aportación científica al estudio de la Teoría de la Mente en la Epilepsia de origen frontal, donde encontramos relativamente pocos resultados concluyentes. El análisis teórico anteriormente descrito es fundamental para plantear los objetivos e hipótesis de nuestro trabajo de investigación.

6.1 Objetivo de la investigación

1. El objetivo principal del estudio es describir el funcionamiento de la Teoría de la Mente en pacientes con epilepsia de origen frontal.
2. Determinar la relación entre la epilepsia frontal y el nivel de calidad de vida de los pacientes.

6.2 Hipótesis de la investigación

1. Hipótesis Principal
 - Los pacientes con epilepsia frontal mostrarán mayor alteración en los procesos de Teoría de la Mente.
2. Hipótesis Secundaria
 - Los pacientes con epilepsia frontal mostrarán mayor disfuncionalidad en cognición social y estado emocional.

7. Metodología

7.1 Diseño del estudio

El presente trabajo puede calificarse de cómo estudio observacional, descriptivo, analítico, transversal de casos y controles cuyos pacientes han sido seleccionados de forma consecutiva.

7.1.1. Participantes

Nuestra muestra objeto de estudio está formada por el grupo experimental (pacientes con epilepsia del lóbulo frontal criptogénica y pacientes con epilepsia generalizada idiopática) frente al grupo control (controles sanos).

-Cálculo Muestral:

Para realizar el cálculo del tamaño muestral nos hemos basado en los resultados hallados por Annette Farrant et al (*Epilepsy&Behavior* 2005; 7:506-516), en su estudio se comparan 14 pacientes con epilepsia frente a 14 controles y los hallados por Exner Cornelia et al (*Seizure*, 2002; 11: 20-32). En estos 2 estudios hay varios ítems neuropsicológicos que coinciden con los que queremos emplear en nuestro estudio (Performance IQ, Historietas de Happé, Faux pas,...).

Así, para conseguir una potencia del 80% para detectar diferencias mediante una prueba ANOVA de 1 factor para muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5%, y asumiendo que los valores medios y desviaciones estándar en las pruebas neuropsicológicas van a aproximarse a los obtenidos por los estudios mencionados (Tabla 3 del artículo de Annette y Tabla 2 del artículo de Exner), sería necesario incluir al menos 27 individuos en cada uno de los grupos con epilepsia (frontal y generalizada) y 27 en el grupo control, haciendo un total de 81 unidades en el estudio.

Para la realización del cálculo del tamaño de la muestra se ha utilizado el software Ene 3.0.

El diagnóstico de dichos pacientes consecutivos con epilepsia de origen frontal criptogénica y epilepsia generalizada idiopática son procedentes de las Consultas Externas de Epilepsia del Hospital Universitario Vall d'Hebron. El diagnóstico se realizó según criterios clínicos, electroencefalográficos y apoyados con una RM normal. Se valoraron en todos ellos aspectos de Teoría de la mente y calidad de vida.

Pacientes con epilepsia

Criterios de Inclusión

- A. Pacientes diagnosticados de epilepsia frontal criptogénica y epilepsia generalizada idiopática por el Servicio de Neurología del Hospital Vall d'Hebron siguiendo criterios de la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia)
- B. Edades comprendidas entre los 18 y 65 años.
- C. Pacientes con un CI premórbido estimado mayor o igual a 80.

Criterios de Exclusión

- A. Pacientes con otros tipos de epilepsias.
- B. Trastornos psiquiátrico anterior al inicio de la epilepsia
- C. Paciente con lesión cerebral demostrada en la neuroimagen.
- D. Enfermedad sistémica que curse con trastorno cognitivo.
- E. Trastorno del neurodesarrollo

Controles Sanos

Para poder definir un patrón de normalidad en lo referente a las pruebas de ToM, se consideró la necesidad de incluir una cohorte de sujetos controles. Por ello, se seleccionaron 30 personas sanas, que de manera voluntaria quisieran participar en nuestro estudio cumpliendo los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión

- A. Personas voluntarias que puedan completar una exploración neuropsicológica.
- B. Sujetos con un CI premórbido estimado mayor o igual a 80.

Criterios de Exclusión

- A. Antecedentes de tipo neurológico o psiquiátrico que curse con alteración cognitiva.
- B. Toma de fármacos o tóxicos que puedan disminuir el rendimiento cognitivo
- C. Enfermedad sistémica que curse con alteraciones cognitivas.

7.2 Variables de la Investigación

Las variables medidas fueron las siguientes:

Sociodemográficas:

- Edad (en años)
- Sexo (hombre o mujer)
- Estado civil (soltero, casado, separado o divorciado, viudo)
- Nivel educativo (en años de escolarización)

-Situación laboral (activo, desempleado, incapacidad laboral, jubilación).

Clínicas:

- Edad de la primera crisis epiléptica.
- Duración de la enfermedad epiléptica
- Tratamiento antiepiléptico
- Tratamiento con psicofármacos.

Cognitivas:

- Vocabulario de la batería de Inteligencia Wechler para adultos (WAIS)
- Wisconsin Card Sorting Test
- Iowa Gambling Task

-Tareas de la Teoría de la mente

-Tareas Clásicas: Pruebas de Creencias Falsas de Tareas Clásicas

- Teoría de la mente de primer orden (La tarea de Sally y Ana) (Baron-Cohen, 1985).

-Teoría de la mente de segundo orden (La Historia del Heladero) (Perner y Wimmer, 1985)

-Tareas Avanzadas: Pruebas de comunicación y atribución mental

-Tareas de Historietas de Happé (Happé, Brownell et al. 1999)

-Tareas de “Faux-Pas” (Stone, Baron-Cohen et al. 1998)

-Tareas relacionadas con ToM: Pruebas de conversión emocional

- Tarea de reconocimiento emocional a través de la mirada “Reading the mind in the eyes” test. (Baron-Cohen, Wheelwright et al. 2001)
- Tarea de Reconocimiento Facial de Emociones (*Baron-Cohen, 1997*)
- Cuestionario sobre calidad de vida (QOLIE-31)
- Cuestionario de ansiedad y depresión HAD

N° Variable	Nombre de la Variable	Valores y Etiquetas
Variables Sociodemográficas		
1	Edad	De 18 a 65
2	Sexo	1-Hombre 2-Mujeres
3	Estado Civil	1-Soltero 2-Casado 3-Separado o Divorciado 4-Viudo
4	Nivel Educativo	1-Primaria Completa, Bach inf. FPI 2-Bach Sup. BUP, FPII, COU 3-Carrera de grado medio o superior
5	Situación Laboral	1-Activo 2-Desempleado 3-Incapacidad laboral 4-Jubilación
6	Epilepsia vs Control	1-Epilepsia Frontal 2-Epilepsia Generalizada 3-Control
Variables Clínicas		
7	Edad Inicio de la Epilepsia	De 0 a 65
8	Tratamiento Antiepiléptico	Fármacos y dosis
9	Tratamiento con Antidepresivos	
10	Tratamiento con Benzodiazepinas	
Variables Cognitivas		
11	CI premórbido	De 80 a ∞
12	Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	De 0 a ∞
13	Iowa Gambling Task (IGT)	De 0 a ∞
14	Creencias de Primer Orden	De 0 a 1
15	Creencias de Segundo Orden	De 0 a 1
16	Historietas de Happé	De 0 a 16
17	Happé Control question	De 0 a 16
18	Faux-Pas	De 0 a 60
19	Faux-Pas Control question	De 0 a 20
20	The "eyes test"	De 0 a 10
21	Reconocimiento Facial Emocional	De 0 a 20
22	Cuestionario Qolie-31 -Preocupaciones por la Enfermedad	Suma de Ítems según manual
23	Cuestionario Qolie-31 -Calidad de vida	Suma de Ítems según manual
24	Cuestionario Qolie-31 -Estado Emocional	Suma de ítems según manual
25	Cuestionario Qolie-31 -Energía/Fatiga	Suma de ítems según manual
26	Cuestionario Qolie-31 -Estado Cognitivo	Suma de ítems según manual
27	Cuestionario Qolie-31 -Cognición Social	Suma de ítems según manual
28	Cuestionario HAD -Ansiedad	De 0 a 21
29	Cuestionario HAD -Depresión	De 0 a 21

Tabla 4: Resumen de Variables

7.3 Instrumentos estandarizados, materiales y puntuaciones

7.3.1 Entrevista Clínica estructurada

Entrevista clínica y recogida de información adecuada. No sólo se pide la participación del paciente sino también de un informador fiable para poder contrastar la información aportada. Durante la entrevista se recogen los siguientes datos: Edad, nivel de estudios, años de estudios, estado civil, antecedentes neurológicos, fármacos, inicio de la epilepsia, pérdidas de conciencia y dominancia manual mediante el test de Edimburg.

7.3.2 Vocabulario de la batería de Inteligencia Wechler para adultos (WAIS)

La prueba de Vocabulario se utiliza como la mejor medida de CI premórbido estimado (criterio de inclusión)

7.3.3 Tareas de la Teoría de la Mente

Tareas de primer y segundo Orden

Principal marcador de adquisición de ToM en el desarrollo. Este test es el “gold estándar” para valorar la comprensión de las mentes ajenas. Requiere entender que los otros pueden sostener creencias falsas que son distintas al propio conocimiento (verdadero). Su corrección se realiza atribuyendo un punto al acierto de la pregunta y cero en caso de error.

Tarea de Faux-Pas (Stone, Baron-Cohen et al 1998)

El test Faux Pas o Meteduras de pata de Baron-Cohen tiene como objetivo valorar la *sensibilidad social* a través de historias en las cuales se describe una metedura de pata por parte del protagonista en diferentes situaciones. El sujeto debe comprender la situación y tener la capacidad de ponerse en la piel del protagonista. En la tarea existen 20 historias, 10 de ellas contienen una “metedura de pata” y las otras 10 historias son de tipo control. Mediante un soporte visual, se le muestra al paciente de una en una las historias y una vez leídas se le realiza la siguiente pregunta: ¿Ha dicho alguien algo inapropiado o que no debería de hacer dicho? Una vez dada la respuesta se intenta detectar si el paciente ha identificado correctamente la situación o no. La puntuación máxima en el registro de la historia de “metedura de pata” es de 60 puntos y en las historias de control 20 puntos.

Esta prueba es eficaz para detectar pacientes que no son capaces de juzgar correctamente cuándo ha tenido lugar una situación social embarazosa o inapropiada, a pesar de que aparentan comprender perfectamente el desarrollo de las historias que se relatan. Diversos estudios proponen este test, valorado por su sensibilidad para personas con epilepsia frontal, demencia frontotemporal, lesiones bilaterales de la amígdala o pacientes con daño cerebral adquirido.

Tarea Historietas de Happé (Happé FG, 1994)

Las historias extrañas de Francesca Happé se basan en la ironía, las mentiras y las mentiras piadosas. Fueron creadas para evaluar la capacidad de los niños autistas a la hora de atribuir intenciones a los demás, éstas se centran en *la habilidad para extraer un significado según el contexto social concreto*.

Esta tarea está formada por 16 historietas, entre las que encontramos ocho historietas basadas en la ironía, en las mentiras, en las mentiras piadosas y ocho historietas control. Mediante un soporte visual se leen las historietas de una en una y a continuación se le realiza al sujeto la pregunta pertinente a cada historieta. La puntuación de esta tarea se realiza según los criterios de Happé, 1998 siendo la puntuación máxima de 16 puntos en las historias control, y 16 puntos en las historietas dirigidas a evaluar a atribución mental.

Tarea de reconocimiento emocional a través de la mirada “Reading the mind in the eyes” test. (Baron-Cohen, Wheelwright et al. 2001)

Esta tarea tiene como objetivo medir la *percepción de la emoción a través de la mirada*. Aquí el sujeto tiene que inferir los estados mentales y afectivos de las fotografías que se le muestran de la región de los ojos y emplear así tanto la vía visual como la modalidad verbal. En esta prueba el sujeto tiene que elegir cuál de las cuatro palabras es la que mejor describe lo que la persona en la foto está pensando o siente (por ejemplo, aterrorizado, divertido, arrepentido, coqueta). Se le facilita a la persona un manual donde se describe el significado de cada palabra por si no la supiera. Cada imagen muestra sólo un

par de ojos de 10 caras diferentes (masculino y femenino). Todas estas caras se estandarizaron a un tamaño (15 cm x 10 cm), todas eran en blanco y negro, con la misma región del rostro seleccionado para cada foto.

Para conocer el resultado de esta prueba debemos comprobar que la persona ha seleccionado la palabra correcta según la expresión emocional que refleja la foto. Se puntúa un punto por cada acierto con una puntuación máxima de 10 puntos.

Tarea de reconocimiento facial de emociones (Baron-Cohen, 1997)

Dicha tarea consiste en el reconocimiento de emociones a través de la expresión facial de la persona. El principal objetivo de la tarea consiste en *“convertir” las representaciones perceptuales en valores emocionales*. Para ello, se le presentan al paciente una serie de 20 fotos en la que se visualiza la expresión facial de una chica y dos alternativas de respuestas posibles. El sujeto ha de decidir qué tipo de emoción estaría mejor representada en la expresión facial. Se le adjudica un punto por cada acierto hasta un total de 20 puntos.

7.3.4 Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

La prueba de Wisconsin de Clasificación de Tarjetas, está especializada en evaluar la región prefrontal dorsolateral. La tarea implica clasificar una larga serie de tarjetas en las que hay figuras que pueden agruparse en categorías según el color (por ejemplo, rojo, verde), la forma (estrellas, círculos, cuadrados) y número (uno, dos o tres elementos). Esta prueba, se lleva a cabo mediante un programa de ordenador que una vez terminada la prueba dicho

programa reporta los resultados de la persona evaluada. Las variables que tomamos para analizar en el estudio serán la flexibilidad cognitiva y la capacidad de resolución de problemas.

7.3.5 Iowa Gambling Task

La Iowa Gambling Task tiene como objetivo medir la *toma de decisiones* en el paciente (Bechara, Damasio, Damasio y Anderson, 1994) es una prueba que se utiliza ampliamente en investigación de la cognición y la emoción. Pone a prueba la capacidad de elegir entre el favorable juego de cartas con menores ganancias y menor riesgo de pérdidas o tarjetas que contienen mayores ganancias, pero que también poseen mayores pérdidas. Esta prueba se llevará a cabo mediante un ordenador que contiene dicho programa instalado. Una vez terminada la prueba dicho programa reporta los resultados de la persona evaluada. La región neuroanatómica que evaluaremos al pasar este test será la región prefrontal ventromedial.

7.3.6 Cuestionario sobre calidad de vida Qolie-31

Qolie-31 es un cuestionario específico de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) para la epilepsia. Consta de 31 ítems distribuidos en siete áreas: preocupación por las crisis, calidad de vida en general, bienestar emocional, energía/fatiga, alteraciones cognitivas, efectos de la medicación y funcionamiento social y laboral. Ha sido validado en población española en 1999, demostrando un alto grado de validez y consistencia interna. También ha demostrado una gran sensibilidad al cambio, lo que convierte en un instrumento útil en todos aquellos estudios que comparan diferentes abordajes terapéuticos de la epilepsia, así como

para monitorizar al paciente en la práctica clínica diaria. En nuestro trabajo la variable que tendremos en cuenta a analizar será los ítems relacionados con el funcionamiento social y laboral y su repercusión sobre la calidad de vida.

7.3.7 Cuestionario Ansiedad-Depresión HAD

Es una escala cuya finalidad es analizar el estado de depresión y ansiedad en pacientes de servicios hospitalarios no psiquiátricos. Es un cuestionario autoaplicado de 14 ítems, integrado por dos subescalas de 7 ítems, una de ansiedad (ítems impares) y otra de depresión (ítems pares). Los ítems de la subescala de ansiedad están seleccionados a partir del análisis y revisión de la escala de ansiedad de Hamilton, evitando la inclusión de síntomas físicos que pueden ser confundidos por parte del paciente con la sintomatología propia de su enfermedad física. Los ítems de la subescala de depresión se ceñirán al área de la anhedonia (pérdida de placer). La intensidad o frecuencia de síntomas se evalúa en una escala Likert de 4 puntos

Dominio	Habilidad	Tarea
Teoría de la Mente	Creencias falsa de primer orden	La tarea de Sally y Ana (Baron-Cohen, 1985)
	Creencias falsa de segundo orden	Historia del Heladero (Perner y Wimmer, 1985)
	Comprensión de metáforas, sarcasmo e ironía	Historietas de Happé (Happé, 1994)
	Comprensión de Faux-pas (Metedura de pata)	Historias Faux-Pas (Stone, Baron-Cohen y Knought, 1998)
	Expresión de estados mentales a través de la mirada	El test de los ojos. (Baron-Cohen, 2001)
	Reconocimiento Facial de emociones	Test reconocimiento facial (Baron-Cohen, 1997)
Funciones Ejecutivas Lóbulo frontal Dorsolateral	Flexibilidad Cognitiva	Wisconsin Card Sorting Task
Funciones Ejecutivas Lóbulo frontal Ventromedial	Toma de Decisiones	Iowa Gambling Task
Calidad de Vida	Percepción intrínseca de calidad de vida	Cuestionario Qolie-31
Estado de ánimo	Valoración Ansiedad-Depresión	Cuestionario HAD

Tabla 5: Tareas e instrumentos administrados en la evaluación neuropsicológica

7.3.8 Recogida y análisis de los datos

El análisis estadístico se ha realizado mediante el programa estadístico SPSS versión 17.0 para Windows.

Las variables categóricas y continuas empleadas en el análisis se expresaron mediante número de casos (porcentaje) y $\text{media} \pm \text{desviación estándar}$ respectivamente. Las variables

numéricas utilizadas en la evaluación neuropsicológica fueron convertidas a puntuaciones T (estandarizadas para un valor medio de 50 y una desviación típica de ± 10) y corregidas por edad, sexo y años de estudios.

La comparación de variables categóricas se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado de Pearson o, cuando fue necesario, el test exacto de Fisher. Para comparar variables continuas se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) en la valoración de los 3 grupos (Frontal, Generalizada y Controles), empleándose el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, cuando las variables evaluadas no cumplían criterios de normalidad (comprobado mediante QQ-plot y test de Kolmogorov-Smirnov). Asimismo, se realizó un análisis de comparación múltiple (post-hoc) mediante Bonferroni para identificar diferencias significativas entre cada uno de los grupos. Las variables que sólo fueron evaluadas en los grupos de epilepsia (frontal vs. Generalizada) se compararon mediante el test de la t de Student o U de Mann-Whitney, según la variable se distribuyera de forma aproximadamente normal o no.

Se realizaron gráficos de barras y diagramas de caja para una mejor interpretación de los resultados.

Todas las pruebas se realizaron para un nivel de significación del 5%.

7.3.9 Procedimiento

Los pacientes son evaluados seguidamente al diagnóstico realizado por la Unidad de Epilepsia del Hospital Vall d'Hebron. Tanto a los pacientes como los controles sanos se les realiza una entrevista estructurada y una evaluación de su rendimiento cognitivo. Seguidamente se administra una escala para medir la calidad de vida

de los pacientes y su estado de ánimo. Previa firma del consentimiento informado.

La **batería de pruebas neuropsicológicas** es administrada por una neuropsicóloga con experiencia clínica, entrenada para llevar a cabo la valoración y la corrección de estas pruebas.

RESULTADOS

A continuación se presenta la descripción de los resultados obtenidos en pacientes y controles sanos para el estudio del rendimiento en tareas de ToM y calidad de vida.

8. Descripción de la muestra según las variables sociodemográficas

Nuestra muestra de investigación está formada por un total de 98 participantes (30 pacientes con epilepsia frontal criptogénica, 38 pacientes con epilepsia generalizada idiopática y 30 controles sanos)

Variable	Ep. Frontal (n=30) Media (SD)	Ep. Generalizada (n=38) Media (SD)	Controles Sanos (n=30) Media (SD)	P
Genero (masc; fem)	19;11	24;14	15;15	0,470
Edad en Años	37,6±11,3	35,5±13,1	38,4±12,6	0,599
Años de Estudios	13,1±5,1	14,5±5,1	15,2±4,8	0,250
Estado Civil				
Casado/pareja	15 (50%)	14 (40%)	14 (46,7%)	0,610
Soltero	12 (40%)	20 (57,1%)	14 (46,7%)	
Separado/Divorc.	3 (10%)	1 (2,9%)	2 (6,7%)	
Situación laboral				
Activo	19 (63,3%)	25 (65,8%)	24 (80%)	0,517
Desempleado	9 (30%)	11 (28,9%)	6 (20%)	
Incapac. Laboral	2 (6,7%)	1 (2,6%)	0 (0%)	
Pensionista	0 (0%)	1 (2,6%)	0 (0%)	
CI premórbido	104,7±14,9	114,6±11,1	113,7±13,1	0,005
Edad Inicio epilep.	17,7±14,5	18,3±11,9	---	0,850
Politerapia	17 (60,7%)	5(17,9%)	---	0,001
Duración de la Epilepsia en años	19,9±15,6	15,8±11,3	---	0,256

Tabla 6: Aspectos demográficos de los pacientes con epilepsia y los controles sanos.

En la tabla anterior número 6 se recogen los datos obtenidos por cada uno de los grupos clínicos y controles. Podemos analizar que tan sólo existe diferencia estadísticamente significativa en la variable politerapia y CI premórbido que a continuación describiremos. Según estos resultados se observa una correcta homogeneidad de la muestra, ya que no se observan diferencias significativas en ninguna de las otras variables sociodemográficas.

Años de Estudios

En el siguiente gráfico se recogen los resultados de la variable años de estudio. Con respecto a los años de educación en los 3 grupos no se observan diferencias significativas ($p=0,250$). Pese a no obtenerse diferencias significativas, se aprecian las siguientes tendencias: existe una mayor proporción de universitarios y estudios superiores tanto en el grupo de epilepsia generalizada idiopática como en los controles (39,5% y 36,7%, respectivamente). En cambio, los pacientes con epilepsia frontal el 70% se sitúan en estudios primarios y tan solo un 13,3% obtienen estudios superiores.

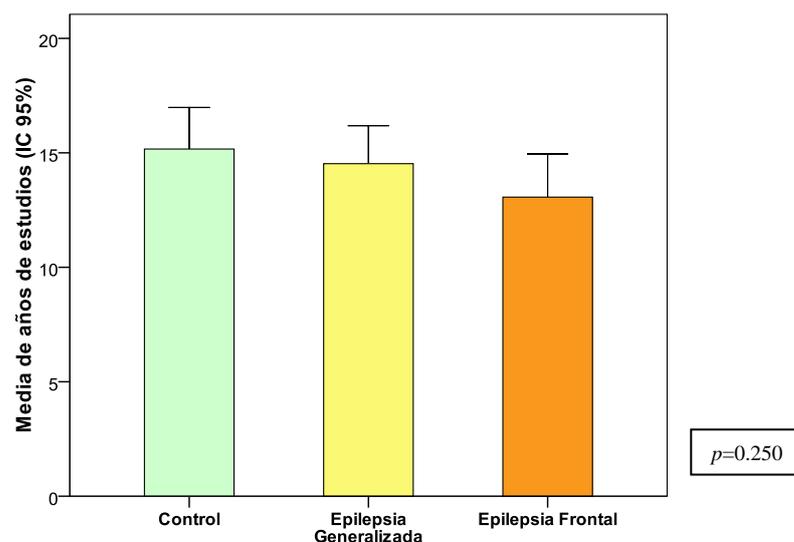
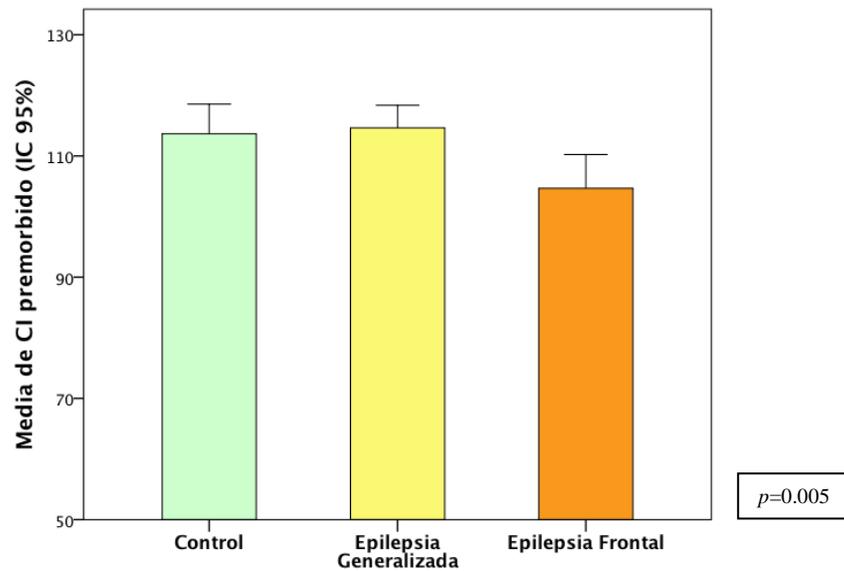


Gráfico 1: Años de Estudios

CI premórbido

En el siguiente gráfico podemos observar el rendimiento en CI premórbido. Los resultados muestran diferencia significativa en ambos grupos. ($p=0,005$).



El grupo de epilepsia frontal se situaría en el de menor rendimiento en comparación con los otros grupos, sin embargo; aunque podamos describir este dato, los resultados de las tres muestras se sitúan dentro de los límites de la normalidad ya que en los criterios de exclusión de nuestro estudio se descartan personas con un CI premórbido menor a 80.

Situación laboral

No encontramos diferencias significativas en los grupos clínicos y controles del estudio ($p=0,517$). En el grupo de epilepsia frontal observamos un 63,3% de personas activas laboralmente, respecto a un 65,8% en epilepsia generalizada y un 80% en controles sanos. La tasa de desempleo más alta corresponde para los pacientes con epilepsia frontal con un 30%, seguido de un 28,9% en las epilepsias generalizadas y tan solo un 20% en los controles sanos.

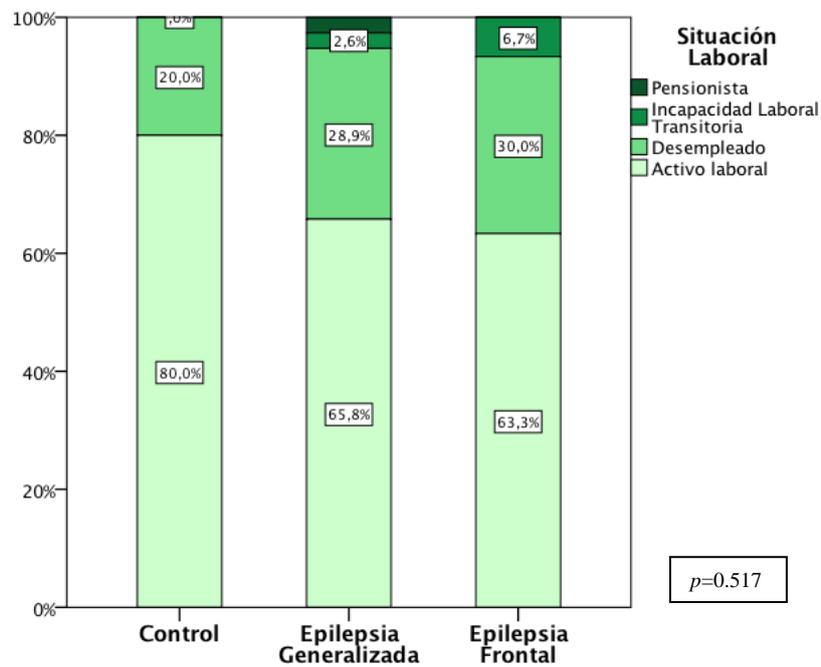


Gráfico 3: Situación Laboral

Tratamiento Farmacológico

Con respecto a la variable medicación sí encontramos diferencias significativas ($p=0,001$) ya que el grupo de pacientes con epilepsia frontal obtiene un 60,7% de politerapia frente a un 17,9% de pacientes con epilepsia generalizada.

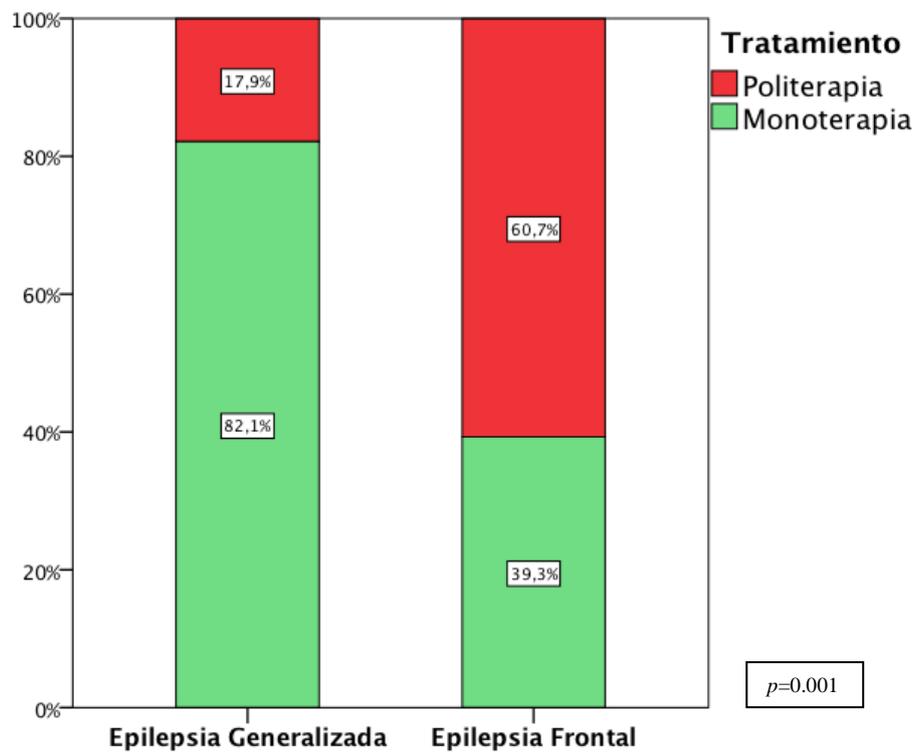


Gráfico 4: Tratamiento

9. Descripción de la muestra según el análisis de las tareas clásicas y avanzadas ToM

Análisis de las tareas clásicas de ToM

Variable	Epilepsia Frontal (n=30)	Epilepsia Generalizada (n=38)	Controles Sanos (n=30)	P χ^2 pearson	P^* F vs. G	P^* F vs. C	P^* G vs. C
Creencias 1r orden	83,3%	88,9%	100%	0,078	1,000	0,059	0,180
Creencias 2º orden	33,3%	75%	90%	<0,001	0,002	<0,001	0,348

Tabla 7: Rendimiento en tareas clásicas de ToM.

No existen diferencias significativas en las creencias de primer orden pero sí en las de segundo orden, mostrando hasta un 66,7% de error los pacientes con epilepsia frontal frente a los otros grupos 25% epilepsias generalizadas y 10% controles sanos ($p < 0,001$).

Creencias de primer orden

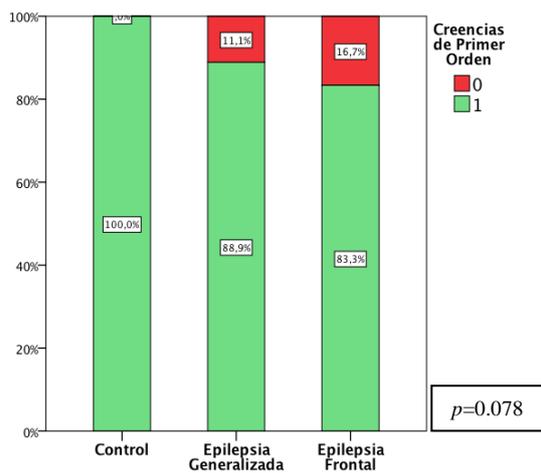


Gráfico 5: Creencias de primer orden

Creencias de segundo orden

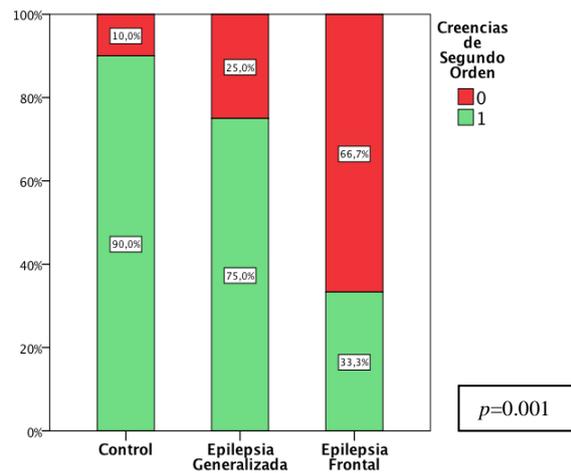


Gráfico 6: Creencias de segundo orden

Análisis de las tareas Avanzadas de ToM

Variable	Epilepsia Frontal (n=30)	Epilepsia Generalizada (n=38)	Controles Sanos (n=30)	<i>P</i> ANOVA	<i>P</i> * <i>F</i> vs. <i>G</i>	<i>P</i> * <i>F</i> vs. <i>C</i>	<i>P</i> * <i>G</i> vs. <i>C</i>
Eyes test	40,2±11,8	45,9±11,4	49,5±10,5	0,008	0,132	0,006	0,613
Faux-past	13,3±17,9	40,3±16,7	50,5±10,1	<0,001	<0,001	<0,001	0,031
Control Questions	38,5±25,6	50,5±10,2	49,8±10,9	0,010	0,017	0,035	1,000
Historietas de Happé	15,9±23,5	29,3±33,2	49,3±10,2	<0,001	0,488	<0,001	0,104
Control Happé	37,6±13,8	41,2±17,6	49,4±8,6	0,004	1,000	0,003	0,475
Reconocimiento emocional facial	40,2±13,5	46,7±12,4	51,0±8,7	0,004	0,108	0,003	0,418

Tabla 8: Rendimiento en tareas avanzadas ToM. * Ajustado por comparaciones múltiples (Bonferroni)

Al analizar las Tareas Avanzadas, es decir, las pruebas relacionadas con las comunicaciones de metáforas e historias extrañas, hemos podido observar diferencias significativas en el grupo de epilepsia frontal con respecto los otros dos grupos, epilepsia generalizada idiopática y controles sanos.

Análisis de las tareas Avanzadas en ToM

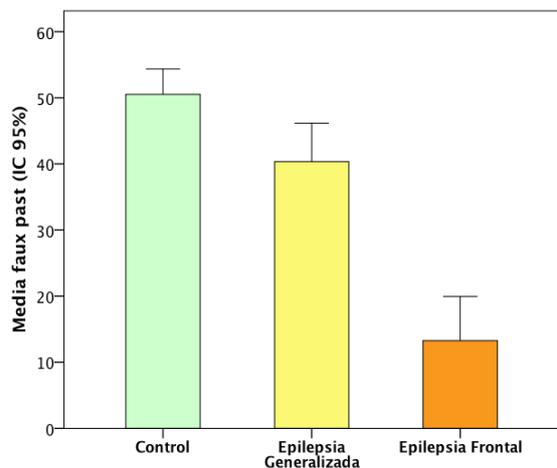


Gráfico 7: Puntuación media Faux-Pas

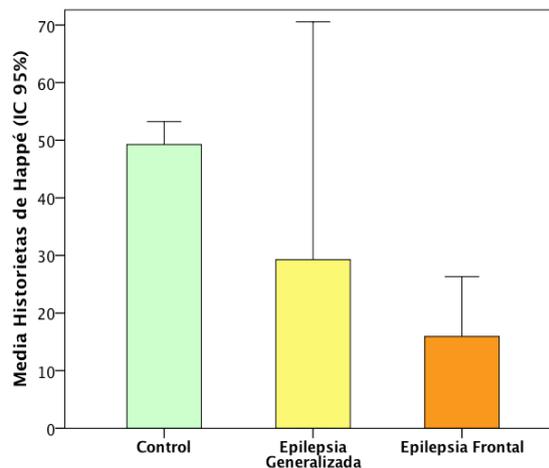


Gráfico 8: Puntuación media Historietas de Happé

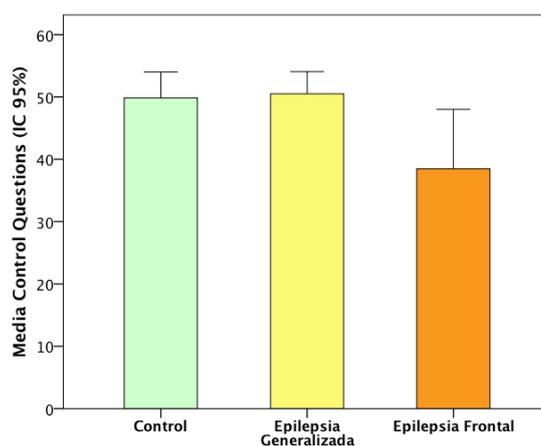


Gráfico 9: Puntuación media preguntas control

El rendimiento cognitivo en el grupo de epilepsia frontal criptogénica es mucho menor en todas las pruebas que requieren una valoración de la “sensibilidad social” o una habilidad para extraer el significado según el contexto social concreto (Faux-Pas $p=0.001$; Historietas de Happé $p=0.001$). Destacar un dato importante de nuestros grupos de investigación con respecto la valoración de la sensibilidad social, y es que los resultados en los participantes con epilepsia frontal son potencialmente muy significativos con respecto los otros grupos. (EGI y controles).

Con respecto a las tareas emocionales (reconocimiento emocional a través de la mirada y reconocimiento emocional facial) podemos observar una diferencia significativa en el rendimiento de los diferentes grupos, siendo el grupo de epilepsia frontal el de mayor alteración. Observamos diferencias significativas tanto en las tareas de “Eyes test” ($p=0,008$) como en la de “Reconocimiento Emocional” ($p=0,004$).

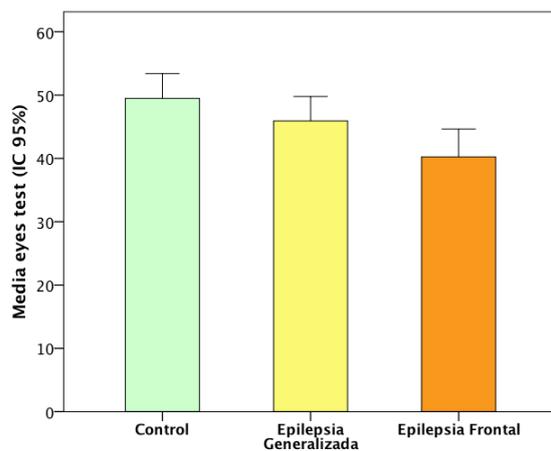


Gráfico 10: Puntuación media Eyes-Test

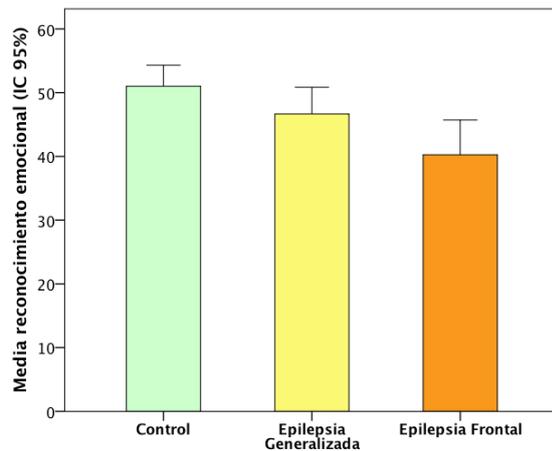


Gráfico 11: Puntuación media Reconocimiento Emocional

Con respecto a los resultados obtenidos podemos afirmar que nuestra principal hipótesis se confirma. Existen diferencias significativas en el rendimiento de la ToM entre los pacientes con epilepsia frontal, epilepsia generalizada idiopática y los controles sanos.

10. Descripción de la muestra según el análisis Wisconsin Card Sorting Test

Análisis de la tarea Wisconsin Card Sorting Test

Variable	Epilepsia Frontal (n=30)	Epilepsia Generalizada (n=38)	Controles Sanos (n=30)	<i>P</i> ANOVA	<i>P</i> * <i>F</i> vs. <i>G</i>	<i>P</i> * <i>F</i> vs. <i>C</i>	<i>P</i> * <i>G</i> vs. <i>C</i>
Conceptual level	35,1±10,3	41,3±9,9	49±17,5	0,001	0,165	0,001	0,086
Correctos	65,4±17	69,5±13,7	67,6±12,1	0,547	0,822	1,000	1,000
Errores	34±10,3	41±10,9	49±17,5	0,001	0,102	<0,001	0,084
Porcentaje total de errores	35±9,9	41,2±10,5	49±17,9	0,001	0,179	0,001	0,092
Perseveraciones	35,5±10,6	42,7±11,1	52,6±20,1	<0,001	0,135	<0,001	0,037
Porcentaje perseveraciones	35,7±11,2	42,7±10,7	53,3±22,0	<0,001	0,205	<0,001	0,032
Errores perseverativos	34,9±10	42,4±11,1	52,1±19,5	<0,001	0,098	<0,001	0,035
Porcentaje errores perseverativos	34,9±10,1	42,6±11,8	52,5±20,9	<0,001	0,109	<0,001	0,046
No errores perseverativos	36,9±10,6	41,4±10,1	46,8±15,9	0,021	0,445	0,016	0,335
Porcentaje no errores perseverativos	38,5±10,5	42,1±9,7	46,9±15,6	0,050	0,724	0,044	0,419

Tabla 9: Wisconsin Card Sorting Test

En referencia a los datos extraídos en tareas de flexibilidad cognitiva; Wisconsin Card Sorting Test (WCST) observamos diferencias significativas en el grupo de epilepsia frontal con respecto a los otros dos grupos en las variables de: categorías completadas en la tarea ($p=0.007$); aciertos de respuestas de nivel conceptual ($p=0.001$); errores de selección ($p<0.001$); errores perseverativos ($p<0.001$).

11. Descripción de la muestra según el análisis de la tarea Iowa Gambling Task

Análisis de la tarea Iowa Gambling Task

Variable	Epilepsia Frontal (n=30)	Epilepsia Generalizada (n=38)	Controles Sanos (n=30)	<i>P</i> ANOVA	<i>P*</i> F vs. G	<i>P*</i> F vs. C	<i>P*</i> G vs. C
Net 1	54,0±6,8	50,3±7,8	50,7±6,4	0,115	0,149	0,350	1,000
Net 2	46,7±6,4	44,7±4,9	43±5,4	0,085	0,551	0,083	0,847
Net 3	43,2±8,6	41,8±7,5	43,8±10,0	0,693	1,000	1,000	1,000
Net 4	44,2±9,8	43,4±8,3	43,4±8,9	0,925	1,000	1,000	1,000
Net 5	42,6±11,8	43,5±7,7	37,4±11,5	0,094	1,000	0,265	0,111
Net total	44,9±8,1	43,0±6,4	41,5±8,6	0,301	1,000	0,381	1,000

Tabla 10: Iowa Gambling Task

Con respecto esta tarea de toma de decisiones (Iowa Gambling Task), no observamos diferencias significativas en ninguna de nuestras variables a analizar entre ambos grupos.

12. Descripción de la muestra según el análisis del cuestionario de Calidad de vida (Qolie-31)

Análisis del Cuestionario Calidad de Vida Qolie-31

Con este cuestionario tratamos de confirmar nuestra segunda hipótesis. “Los pacientes con epilepsia frontal mostrarán mayor disfuncionalidad en cognición social y estado emocional.”

Variable	Epilepsia Frontal (n=30)	Epilepsia Generalizada (n=38)	P
Preocupaciones	48,1±10,8	53,1±10,3	0,071
Calidad de vida	51,8±7,4	52,3±7,1	0,823
Estado emocional	48,3±9,1	49,5±10,0	0,617
Energía/fatiga	51,1±6,6	51,1±10,6	1,000
Estado cognitivo	52,0±10,8	53,3±9,3	0,639
Medicación	51,4±9,3	53,9±9,3	0,295
Cognición social	51,5±8,9	55,4±7,4	0,078
Puntuación TOTAL	51,9±8,5	54,1±9,2	0,352

Tabla 11: Cuestionario de calidad de vida (Qolie-31)

Según los resultados obtenidos observamos una tendencia negativa en los pacientes con epilepsia frontal en las preocupaciones por la enfermedad ($p=0.071$) y en la cognición social ($p=0.078$). El resto de variables analizadas en dicho cuestionario no arrojan diferencias significativas entre los grupos de epilepsia frontal criptogénica y epilepsia generalizada idiopática.

13. Descripción de la muestra según el análisis del cuestionario Ansiedad-Depresión (HAD)

Análisis del Cuestionario Ansiedad-Depresión HAD

Variable	Epilepsia Frontal (n=30)	Epilepsia Generalizada (n=38)	<i>P</i>
Índice Ansiedad	3 (2-11)	8 (5-11)	0,189
Índice Depresión	3 (1-7)	3 (1-6)	0,775

Tabla 12: Cuestionario Ansiedad-Depresión (HAD)

Según los datos obtenidos en el cuestionario HAD, no se observan diferencias significativas entre los grupos clínicos. Esto es de relevante importancia para nuestro estudio ya que los resultados que se obtendrán no estarán sesgados por ningún tipo de alteración psicoafectiva (ansiedad u depresión).

Discusión y Conclusiones

Este estudio ha evaluado la relación existente entre percepción y atribución mental en tareas de Teoría de la Mente (ToM) y su repercusión en la calidad de vida en pacientes con epilepsia frontal criptogénica, epilepsia generalizada idiopática y sujetos sanos. El objetivo principal de este estudio es determinar si la magnitud de el déficit de ToM y calidad de vida varían según el foco de epilepsia y/o el tipo de tarea de ToM utilizado.

El creciente interés en la ToM en los pacientes con epilepsia proviene del hecho de que este perfil de pacientes experimentan un marcado déficit en las habilidades sociales se ha asociado con tasas altas de aislamiento y preocupación psicológica en adultos (Suurmeijer, 2001) y alteración de la comunicación social en niños (Caplan, 2005).

Según la literatura que examina la ToM en pacientes con epilepsia, se sostiene que: 1) la epilepsia tanto frontal como temporal pueden tener repercusión negativa en tareas ToM (Li, 2013). 2) Déficits en ToM representan un patrón específico distinto de otros déficits cognitivos. (Farrant, 2005; Shacher, 2006; Giovagnoli, 2011) 3) la capacidad de reconocer y comprender estados mentales y las interacciones interpersonales pueden contribuir a explicar las capacidades cognitivas de autovaloración, lo que nos sugiere que una adecuada ToM es importante para una correcta estimación del propio funcionamiento (Giovagnoli., 2013).

En nuestro estudio hemos observado una importante diferencia significativa entre los tres grupos analizados. Podemos describir cómo existe un rendimiento significativamente menor en las tareas que evalúan la “sensibilidad social” en los pacientes con epilepsia frontal seguidos de los pacientes con epilepsia generalizada y a continuación los controles sanos.

Estos resultados estarían apoyando a los descritos por Farrant, quien realizó un estudio que contaba con una muestra de 14 pacientes con epilepsia frontal candidatos a la cirugía y a 14 controles sanos. Se les administró un protocolo formado por una batería de pruebas para valorar el funcionamiento ejecutivo y tareas de cognición social. Sus datos reflejan diferencias no significativas en tareas de FFEE entre ambos grupos, pero sí en cognición social (Farrant, 2005). Otro estudio más reciente que consolidaría nuestros resultados es el realizado por Giovagnoli, en el que evalúa diferentes grupos con epilepsia: epilepsia frontal, epilepsia temporal y controles sanos. En sus resultados describen un menor rendimiento en las tareas de cognición social en los pacientes con epilepsia frontal a diferencia de los de epilepsia temporal o los controles sanos (Giovagnoli, 2011). Analizando detalladamente los ítems control de la tarea Faux-Pas podemos verificar que el rendimiento es menor en los pacientes con epilepsia frontal a diferencia de los otros grupos, para poder establecer esta relación se descartó previamente un posible déficit de comprensión compleja puesto que en los criterios de inclusión el CI premórbido estimado debía ser igual o mayor a 80. Esto hace que se elimine la influencia negativa de la comprensión verbal y la memoria operativa, por lo que podemos asegurar que los pacientes con epilepsia han comprendido la historieta pero sin embargo, no han realizado una correcta atribución mental. Según los datos más recientes publicados en relación al CI vs rendimiento en ToM en consistencia con otros estudios realizados en pacientes con esquizofrenia o sujetos sanos, no observan ninguna asociación significativa entre la inteligencia verbal y la ToM (Stewart et al, 2016).

Con respecto a las tareas de “Falsas creencias”, los pacientes con epilepsia frontal rindieron peor que el resto de grupos en las tareas de segundo orden. Estos datos sugieren que las graves limitaciones que presentaron en diversas áreas de competencia psicosocial podrían atribuirse a un déficit primario en

habilidades ToM, como defiende Shaw y cols. En cambio, no observamos diferencias significativas en los pacientes cuya epilepsia es generalizada idiopática o en los controles sanos. Este análisis concluiría que los pacientes con epilepsia frontal pueden resolver tareas ToM de primer orden, mientras que fallan las de segundo orden, un patrón que reflejaría un desarrollo normal de la cognición social previa al inicio del trastorno (Shaw y cols, 2004). En un estudio reciente publicado por Li y cols, donde compara pacientes con epilepsia temporal con afectación derecha vs izquierda y voluntarios sanos, describe como se observa una alteración importante en dicha tarea de falsas creencias entre los pacientes con epilepsia y los controles sanos. Estos autores valoran esta tarea junto con Faux-pas e Historietas de Happé como una parte de especial interés para incluirla en un protocolo neuropsicológico de base (Li, 2013).

La edad de inicio de las crisis y la duración de la epilepsia también se han relacionado con la gravedad y el tipo de déficit en ToM en pacientes con epilepsia focal. Giovagnoli y cols., nos describe en su estudio que pacientes con inicio temprano de epilepsia del lóbulo temporal, media de edad de inicio de la crisis entorno a los siete años de edad, se deteriora la ToM afectiva más notablemente en comparación con los pacientes cuyo inicio es tardío, con media de edad de inicio a los 24 años de edad (Giovagnoli, 2013). Sin embargo, no se han podido describir diferencias significativas con respecto a la ToM cognitiva. Dicho estudio valoró ToM cognitiva y afectiva a través de la tarea Faux-Pas la cual evalúa la capacidad para detectar acciones sociales adaptativas o moralmente correctas (ToM cognitiva) y predecir emociones de los demás (ToM afectiva). Las preguntas que valoran la ToM cognitiva en este test (¿Por qué crees que ha dicho esto/ con qué intención crees que lo dijo?), requieren que los participantes comprendan las intenciones/creencias de otras

personas. Esta habilidad se adquiere alrededor de los 4 a 6 años de edad (Pons y cols, 2004). Sin embargo, las preguntas que valoran la ToM afectiva (¿Cómo se siente/ Porqué está mal decir esto?), evalúan la capacidad de predecir las emociones de un segundo personaje basado en un evento externo. Esta habilidad se desarrolla alrededor de los 8 años de edad (Pons y cols, 2004). Es por ello que la aparición de crisis durante un periodo crítico del desarrollo de la ToM puede tener repercusiones negativas, demostradas en la ToM afectiva y aún no encontradas en la ToM cognitiva (Pons y cols, 2004). Contrariamente a las expectativas descritas, en un meta-análisis reciente (Stewart et al., 2016) se describe no haber ninguna relación significativa entre la edad de inicio de las crisis y la duración de la enfermedad con la ToM. Los tamaños de las diferentes muestras de estudios variaron entre una N de 14 a 42 participantes (cinco estudios se incluían), tan solo un único estudio encontró una asociación significativa entre la edad de inicio y la duración de la epilepsia y fue el citado anteriormente de Giovagnoli el cual incluyó a 66 participantes.

Hasta la fecha actual, es escasa la literatura científica de ToM valorada en pacientes con epilepsia generalizada idiopática. (Jiang y cols., 2014; Lew y cols, 2015). Hay estudios que demuestran que a pacientes con EGI se asocia déficit en los procesos cognitivos sociales como el reconocimiento de emociones (Gomez-Ibañez y cols. 2014) y ToM, como en las tareas de Faux-Pas (Lew y cols. 2015). Estos resultados no son asociados a un bajo CI (Nolan y cols. 2003) aunque sí a una disfunción en las funciones atencionales y ejecutivas de estos pacientes (memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, inhibición de respuestas automáticas) (Gelžinienė y cols, 2011). Actualmente, no podríamos especificar hasta qué grado el déficit en funciones atencionales y ejecutivas repercuten de manera negativa en los diferentes tipos de epilepsias. En los pacientes incluidos en nuestra muestra (epilepsia frontal criptogénica y

epilepsia generalizada idiopática) no se observan diferencias significativas en cuanto a la edad de inicio o los años de evolución de la epilepsia, lo cual permite realizar una buena comparación entre ambos grupos.

Debido a los hallazgos obtenidos se puede describir como los pacientes con epilepsia del lóbulo frontal o temporal son los que muestran mayor afectación en la ToM, aunque es de particular importancia destacar que los pacientes con EGI también están en riesgo de déficit de ToM. Recientes investigaciones apoyarían dichos resultados, donde se manifiestan que las bases de estos déficits son menos claros que en los pacientes con focos epilépticos temporales o frontales. Los déficits en pacientes con EGI no se pueden atribuir a lesiones y /o patología subyacente, al igual que no parece ser la presencia de convulsiones en sí la causante del bajo rendimiento en ToM ya que no existe ninguna asociación entre la frecuencias de las crisis y ToM (Jiang y cols. 2014; Lew y cols, 2015).

Siguiendo esta línea de investigación, hemos utilizado la tarea de Historias extrañas de Happè que se enmarcan dentro de un tercer nivel de complejidad en la ToM. Hemos observado como de manera muy significativa nuestros pacientes con epilepsia frontal tienen alterada la capacidad de superar la literalidad de la historia y no pueden generar un significado determinado en un contexto global. Estos resultados son consistentes con los obtenidos por otros autores con respecto la inhabilidad de atribuir estados mentales en pacientes con epilepsia frontal y temporal (Giovagnoli, 2011). Estudios con tomografía por emisión de positrones han demostrado que este tipo de tareas producen un incremento del flujo cerebral en el giro frontal medial izquierdo (área de Brodmann 8) (Fletcher PC, 1995). En una revisión más reciente llevada a cabo por Frith y Frith, se postula que la circunvolución medial sería la encargada de diferenciar las representaciones de estados mentales de la representación de situaciones físicas, la región temporal superior sería la

responsable de la detección y anticipación de la conducta del otro y los polos temporales guardarían más relación con el acceso al conocimiento social del argumento de la historia (Frith y Frith, 2006). Es importante destacar de nuestros resultados la no existencia de diferencia significativa entre los pacientes con epilepsia generalizada idiopática y los controles sanos en este tipo de tarea, habiendo una similitud de los resultados en ambos grupos.

Según los datos obtenidos en nuestro estudio, y en discrepancia con algunas recientes publicaciones científicas, no constatamos diferencias significativas entre el grupo de epilepsia frontal vs el grupo de epilepsia generalizada y tampoco entre los grupos de epilepsia generalizada vs controles sanos respecto al reconocimiento emocional, bien por expresión facial o por la mirada de la persona (Jiang y cols. 2014). Sin embargo, consolidamos la teoría ya descrita por Farrant, en la que los pacientes con epilepsia frontal muestran un menor rendimiento en dichas tareas de reconocimiento emocional (Farrant, 2005). Es decir, el perfil de estos participantes manifiesta una importante dificultad en la conversión inputs emocionales en valores emocionales.

El presente estudio también trató de investigar las funciones ejecutivas (FFEE) y toma de decisiones en los diferentes grupos de pacientes con epilepsia comparándolos a su vez con los controles sanos. Los resultados indicaron que el grupo con epilepsia frontal tenían un mayor déficit en el número de errores y en el mantenimiento del set en la tarea Wisconsin en comparación con los controles sanos. De igual modo, en este grupo se observa una mayor alteración en el número de perseveraciones a lo largo de toda la tarea en comparación al resto de grupos. Sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la tarea de toma de decisiones entre los grupos clínicos y los controles sanos. El análisis reveló

que los resultados de las puntuaciones en tareas de FFEE se correlacionaban de manera positiva en pacientes cuya epilepsia procede de los lóbulos frontales y no en temporales que también pueden estar en riesgo de deterioro, aunque en menor grado. En un meta-análisis publicado recientemente (Stewart, 2016) dónde se relacionan funciones ejecutivas y teoría de la mente, siete fueron los estudios que incluyeron medidas de FFEE. Todos los estudios encontraron alteraciones cognitivas de FFEE en los pacientes con epilepsia, sin embargo, sólo tres de los siete estudios pudieron informar de una correlación positiva entre FFEE y ToM. Un estudio encontró una correlación significativa entre FFEE y ToM en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Giovagnoli y cols, 2011). En cambio, los otros dos estudios no encontraron ninguna asociación significativa entre FFEE y ToM en pacientes con ELF (Farrant y cols. 2005) o EGI (Jian y cols. 2014).

Otro aspecto a considerar con especial interés es el tratamiento farmacológico, ya que puede tener repercusiones sobre la ToM. El uso a largo plazo de múltiples fármacos antiepilépticos se ha asociado con problemas atencionales, memoria de trabajo y habilidades verbales (Kwan y Brodie., 2001; Park Kwon., 2008). En nuestra muestra observamos diferencias significativas con respecto a la politerapia vs monoterapia. El grupo de pacientes con epilepsia de semiología frontal criptogénica estaba en una situación positiva estadísticamente con respecto a la politerapia, en la que gran parte de los pacientes se encontraban medicados en algunos casos con dos y tres fármacos antiepilépticos. Según la revisión reciente publicada por Stewart, no se ha encontrado asociación entre ToM y el número de FAES utilizados para el control de crisis del paciente. Con respecto a la cirugía de la epilepsia tan solo encontramos en la literatura dos estudios donde se examina el impacto de la ToM en pacientes que fueron intervenidos para una lobectomía temporal para la epilepsia farmacorresistente. (Amlerova et al. 2014; Shacher et al, 2006). No

han encontrado ningún estudio publicado hasta la fecha que hayan examinado el impacto de la cirugía del lóbulo frontal en la ToM en pacientes con epilepsia.

Estudios recientes como el publicado por la revista Lancet en 2012, por Lin, MD. y cols, describen las comorbilidades neuroconductuales de la epilepsia durante la vida. Dentro de estas comorbilidades se incluyen las psiquiátricas, las cognitivas y las sociales. Con respecto a las comorbilidades psiquiátricas, son muchas las pruebas que refieren las relaciones bidireccionales entre la epilepsia y las alteraciones neuroconductuales tanto en la edad pediátrica como en la adulta. Los trastornos psiquiátricos pueden seguir al inicio de la epilepsia, pero también puede preceder a la epilepsia incipiente y ser un factor de riesgo para desencadenarla, como es el caso de la depresión mayor, las tendencias suicidas y los trastornos psicóticos en la esquizofrenia (Lin, 2012). Son numerosos los estudios publicados que relacionan epilepsia y dichas comorbilidades y la repercusión negativa que tiene esta simbiosis (Fosgren, 1990; Hesdorffer y cols, 2006; Chang y cols, 2011; Adachi y cols, 2011). Debido a estos hallazgos nuestro estudio se planteó administrar al cuestionario HAD para poder descartar patología severa con respecto la ansiedad y la depresión en nuestros pacientes. Según los datos reportados en nuestros análisis no se observan diferencias significativas entre ambos grupos clínicos (epilepsia frontal criptogénica y epilepsia generalizada idiopática). Estos resultados tendrían un carácter positivo con respecto la valoración global del estudio, ya que las diferencias significativas que hemos encontrado en el resto de pruebas no estarían influenciadas por patologías comórbidas como la ansiedad o la depresión.

La calidad vida en el paciente con epilepsia es otro aspecto a considerar de vital importancia para su funcionalidad y su adaptación social. La epilepsia es un trastorno neurológico que puede convivir con múltiples comorbilidades

neuroconductuales, que incluyen deterioro cognitivo, trastornos psiquiátricos y problemas sociales (B. Herrman y cols, 2008). Los pacientes con epilepsia pueden experimentar problemas de comunicación y dificultades interpersonales, y se enfrentan a consecuencias negativas emocionales y psicosociales tales como la mala adaptación social, el deterioro emocional y problemas en las actividades de la vida diarias, (Gois, J, 2011) todo lo anterior se correlaciona con una alta incidencia en la calidad de vida (Kwan, P, y cols, 2001). En la muestra con la que nuestro estudio cuenta no podemos considerar diferencias significativas con respecto la situación laboral o el estado civil entre los grupos de estudio, lo cual describe una población igual de homogénea tanto para los grupos clínicos como los controles sanos.

Un factor ToM, en particular la habilidad para comprender otros estados mentales y sus interacciones, contribuye directamente a predecir qué tipo de percepción global en calidad de vida manifestarán los sujetos. Esta relación indica una influencia positiva para “lectura de la mente” en el bienestar subjetivo. Una correcta comprensión de la mente y de las interacciones de los demás hace que mejore la percepción de la calidad de vida de uno mismo. Una comprensión adecuada de los estados mentales reales podría evitar pensamientos o acciones redundantes, ayudando al comportamiento general o mejorando los sentimientos de pertenencia a un grupo social. En cambio, una influencia negativa de deterioro ToM en la calidad de vida pueden ser el estado de ánimo deprimido, la ansiedad, el estigma por la enfermedad y la baja autoestima (Gramstad y cols, 2001; Giovagnoli y cols, 2006 y Gois y cols, 2011).

Con respecto los ítems valorados en nuestro cuestionario sobre calidad de vida, hemos podido apreciar que la preocupación por la enfermedad es aquel factor que repercute más negativamente sobre la calidad de vida de los pacientes. El desconocimiento de qué es la enfermedad de epilepsia y la

incertidumbre de no saber cuándo repetirá una crisis o que efectos secundarios tendrá a largo plazo sobre su cognición son los pensamientos más recurrentes de estos pacientes.

Como limitaciones a nuestro estudio valoramos el hecho de que nuestra muestra es tan solo una representación de un subgrupo total de la epilepsia frontal existente, ya que nuestros criterios de exclusión son bastante estrictos por no permitir epilepsias frontales lesionales, ni debidas a retrasos en el neurodesarrollo, o que cursen con algún tipo de enfermedad neuropsiquiátrica o sistémica. Por ello, de una base de datos de más de dos mil quinientos pacientes con epilepsia actualmente contamos con esta pequeña representación.

En cambio, como puntos fuertes o fortalezas de nuestro estudio está el haber escogido pacientes con epilepsia criptogénica, es decir, sin lesión demostrable en la neuroimagen. En todos los sujetos se hizo uso de una resonancia de alta resolución (3 Tesla). Este hecho tiene una relevancia importante ya que la afectación de la teoría de la mente no es debida en ningún caso a una lesión cerebral sino que tiene que ver con el funcionamiento alterado debido a las crisis epilépticas.

En resumen, como hemos podido comprobar en nuestro estudio confirmamos nuestra hipótesis acerca de la influencia negativa de la epilepsia frontal en la teoría de la mente y la repercusión en la calidad de vida. En base a esto, creemos conveniente la importancia de incluir tareas de ToM en un protocolo formal de neuropsicología y poder analizar si tras la intervención mediante un programa de rehabilitación neurocognitiva orientado a la psicoeducación de la enfermedad y a una mejor gestión de las estrategias de afrontamiento para la vida diaria podríamos aumentar la calidad de vida de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Abu-Akel, A. (2003). A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Research Reviews*, 43, 29-40.
- Ackerman BP. (1981). Encoding specificity in the recall of pictures and words in children and adults. *J Exp Child Psychol.* 31 (2), 193-211.
- Adolphs, R. (2009). The Social Brain: neural basis of social knowledge. *Annual Review of psychology*, 60, 693-716.
- Ahmad, Abu-Akel., Simone, Shamay-Tsoory. (2011). Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind. *Neuropsychology*, 49 (11), 2971-2984.
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F. (2008). Desarrollo histórico de las funciones ejecutivas. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8 (1), 1-21.
- Ardila, A., Roselli, M. (1992). *Neuropsicología Clínica*. Editorial Prensa Creativa. 167-185, 187-214, 215-237, 239-256 17.
- Ávila, J., García, C., Garzón, C., Aguilar, R. (2003). Prosopagnosia, acromatopsia y paraparesia crural postraumática craneal. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 2 (4), 105-109.
- Baron, A., Byrne, B. (1998). *Psicología social*. 8va ed. España: Editorial Printice Hall, 83-122.
- Baron-Cohen, S. (1989). The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *J Child Psycho Psychiatry*, 30 (2), 285-97.
- Baron-Cohen, S., Leslie AM., Frith U. (1985) Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition*, 21, 37-46.
- Baron-Cohen, S., O'Riordan M., Stone V., Jones R., Plaisted K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children

- with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord*, 29 (5), 407-18.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright S., Hill J., Raste Y., Plumb I. (2001). The “reading the mind in the eyes” test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Child Psycho Psychiatry*, 42 (2), 241-51.
 - Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., and Jolliffe, T. (1997). Is there a "language of the eyes"? Evidence from normal adults and adults with autism or Asperger syndrome. *Visual Cognition*, 4, 311-331 (Test de reconocimiento emocional facial).
 - Beleza, P., Pinho J. Frontal lobe epilepsy. (2011). *Journal of Clinical Neuroscience*, 18 (5), 593-600.
 - Berg, A.T., Berkovic S.F., Brodie, M.J, Buchhalter J., Cross, J.H., van Emde, Boas W., Engel J., French, J., Glauser, TA., Mathern, GW., Moshé, S.L., Nordli, D., Plouin, P., Scheffer, I.E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsy*, 51 (4), 676-85.
 - Blakemore, S.J., Decety, J. (2001). From the perception of action to the understanding of intention. *Nat Rev Neurosci*, 2 (8), 561-7. Review.
 - Brothers, L., Ring, B. A. (1992). Neuroethological framework for the representation of minds. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4, 107–118.

- Brüne M, Brüne-Cohrs U. (2006). Theory of mind--evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*, 30 (4), 437-55. Review.
- Brune, M. (2001). Social cognition and psychopathology in an evolutionary perspective. Current status and proposal for research. *Psychopathology*, 34 (2), 85-94.
- Brune, M. (2005). Emotion recognition, “theory of mind”, and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 133 (2-3), 135-47.
- Brunet-Gouet, E., & Decety, J. (2006). Social brain dysfunctions in schizophrenia: A review of neuroimaging studies. *Psychiatry Research NeuroImaging*, 148 (2-3), 75–92.
- Buritica, E., Pimienta, H. (2007). Corteza frontopolar humana: Área 10. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 39 (1), 127-142.
- Caplan, R., Sagun, J., Siddarth, P., Gurbani, S., Koh, S., Gowrinathan, R., and Sankar, R. (2005). Social .Competencia in pediatric epilepsy: Knowledge of the underlying mechanisms. *Epilepsy Behav*, 6 (2), 218-228.
- Carrington, S. J., & Bailey, A. J. (2009). Are there Theory of Mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Human Brain Mapping*, 30 (8), 2313–2335.
- Casebeer, WD. (2003). Moral cognition and its neural constituents. *Nat Rev Neurosci*, 4 (10), 840-860.
- Centeno, M, Thompson, PJ, Koepp, MJ. (2010). Memory in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 91 (2-3), 123-132. Review.
- Cervo, A. L. y Brevian, P.A. (1983). *Metodologia Científica. 3 ed.* São Paulo: McGraw-Hill do Brasil.

- Channon, S., Crawford, S. (2000). The effects of anterior lesions on a performance on a story comprehension test: left anterior impairment on a theory of mind type task. *Neuropsychology*, 38 (7), 1006-1017.
- Ciaramidaro, A., Adenzato, M., Enrici, I., Erk, S., Pia, L., Bara, B.G., Walter, H. (2007). The intentional network: how the brain reads varieties of intentions. *Neuropsychology*, 45 (13), 3105-3113.
- Durán, A., Duque, S., Durán, E., et al. (2004). Confirmación de lesiones corticales de la prosopagnosia progresiva mediante la SPECT cerebral. *Revista Española de Medicina Nuclear*, 24 (1), 29-31.
- Engel, J. Jr. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsy*, 42 (6), 796-803.
- Engel, J. Jr. (2006). Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsy*, 47 (9), 1558-1568.
- Enrici, I., Adenzato, M., Cappa, S., Bara, B.G., Tettamanti, M. (2011). Intention processing in communication: a common brain network for language and gestures. *Journal of cognitive Neuroscience*, 23 (9), 2415-2431.
- EUCARE. (2003). European white paper on epilepsy. *Epilepsy*, 44 (6), 1-88.
- Farrant, A., Robin, G., Morris Russell T. (2005). Social cognition in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy y Behavior*, 7 (3), 506-516.
- Fisher, R.S., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J. Jr. (2005). Epileptic seizures and Epilepsy: definitions

proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsy*, 46 (4), 470-2.

- Fisher, R.S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J.H., Elger, C.E., Engel, J. Jr., Forsgren, L., French, J.A., Glynn, M., Hesdorffer, D.C., Lee, B.I., Mathern, G.W., Moshé, S.L., Perucca, E., Scheffer, I.E., Tomson, T., Watanabe, M., Wiebe, S. (2014). A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55 (4), 475-82.
- Fiske, S., & Taylor, S. (1991). *Social cognition*. New York: McGraw-Hill. 15-16.
- Flores, J., Ostrosky-Solis, F. (2008). Neuropsicología de los lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8 (1), 47- 58.
- Fortín, M.F. (1999). *El proceso de investigación: de la concepción a la realización*. Madrid: McGraw-Hill.
- Frith CD, Frith U. (1999). Interacting minds a biological basis. *Science*, 286 (5445), 1692-1695. Review.
- Frith, C., & Frith, U. (2006). The neural basis of mentalizing. *Neuron*, 50 (4), 531–534.
- Frith, C.D. (2007). The social brain? *Philos Transactions of the Royal Society B. Biol Sci*, 362 (1480), 671-680. Review.
- Frith, C.D. y Corcoran, R. (1996). Exploring theory of mind in people with schizophrenia. *Psychological Medicine*, 26, 521-530.
- Fuster, JM. (2001). The prefrontal cortex—An update: Time is of the essence. *Neuron*, 30 (2), 319–333.

- Gallagher, H.L., and Frith, C.D. (2003). Functional image of the "theory of mind". *Trends in Cognitive Sciences*, 7 (2), 77-83.
- Gallese, V., Keysers, C., Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends Cogn Sci*, 8 (9), 396-403.
- Gastaut, H. (1964). Proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsy*, 5, 297-306.
- Gelžinienė, G., Jurkevičienė, G., Marmienė, V., Adomaitienė, V., and Endzinienė. (2011). M. Executive functions in adolescents with idiopathic generalized epilepsy. *Medicine*, 47 (6), 313-319.
- Giovagnoli, AR, Franceschetti, S., Reati, F., Parente, A., Maccagnano, C. Villani, F., and Spreafico, R. (2011). Theory of mind in frontal lobe epilepsy and temporal: Cognitive and neural aspects. *Epilepsy*, 52 (11), 1995-2002.
- Gois, J., Valente, K., Vicentiis, S., Moschetta, S., Kuczynski, E., Fiore, L., Fuentes, D. (2011). Evaluation of psychosocial adjustment in patients with temporal lobe epilepsy using a standard measure. *Epilepsy Behav*, 20 (1), 89-94.
- Gomez-Ibanez, A., Urrestarazu, E., and Viteri, C. (2014). The recognition of facial emotions and identity of patients with mesial temporal lobe epilepsy and idiopathic generalized: A study of eye-tracking seizure of 23 years. *Seizure*, 23 (10), 892-898.

- Grace, A. A., Floresco, S. B., Goto, Y., & Lodge, D. J. (2007). Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in Neurosciences*, 30 (5), 220–227.
- Gupta, R., Tranel, D., Duff, M.C. (2012). Ventromedial prefrontal cortex damage does not impair the development and use of common ground in social interaction: implications for cognitive theory of mind. *Neuropsychology*, 50 (1), 145–152.
- Happé, FG. (1994). An advanced test of the theory of mind: understanding of story characters ‘thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J Autism Dev Disord*, 24 (2), 129-54.
- Helmstaedter, C. (2001). Behavioral aspects of frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2 (5), 384–395.
- Herrmann, B., Seidenberg, M., Jones, J. (2008). Neurobehavioral comorbidities of epilepsy can develop a natural story? *Lancet Neurol*, 7(2), 151-160.
- Jacoby, A., Baker, G.A. (2008). Quality of life trajectories in epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav*, 12 (4), 557-71.
- Jiang, YI., Hu, Y., Wang, Y. Zhou, N., Zhu, LI., And Wang, K. (2014). Empathy and emotion recognition in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 37, 139-144.
- Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A.T., Nowak, D.A., Dafotakis, M., Bangard, C., Brand, M., Shamay-Tsoory, S., Onur, O.A., Kessler, J.

- (2010). Dissociating cognitive from affective Theory of Mind: A TMS study. *Cortex*, 46 (6), 769–780.
- Kobau, R., Zahran, H., Grant, D., Thurman, D.J., Price, P.H., Zack, M.M. (2007). Prevalence of active epilepsy and health-related quality of life among adults with self-reported epilepsy in California: California Health Interview Survey 2003. *Epilepsia*, 48 (10), 1904-1913.
 - Kwan, P., Brodie, MJ. (2001). Neuropsychological effects of epilepsy and anti-epileptic drugs. *Lancet*, 20 (9251), 216-222.
 - Ladegaard, N. Larsen, ER, Videbech, P., and Lysaker, PH. (2014). Cognition higher social order in the first episode major depression. *Psychiatry Research*, 216 (1), 37-43.
 - Lee, E.Y., Cowan, N., Vogel, E.K., Rolan, T., Vallè-Inclan, F., Hackley, S.A. (2010). Visual working memory deficits in patients with Parkinson's disease are due to both reduced storage capacity and impaired ability to filter out irrelevant information. *Brain*, 133 (9), 2677–2689.
 - Lee, T.M., Ip, A.K., Wang, K., Xi, C.H., Hu, P.P., Mak, H.K., Han, S.H., Chan, C.C. (2010). Faux pas deficits in people with medial prefrontal lesions as related to impaired understanding of a speaker's mental states. *Neuropsychology*, 48 (6), 1670–1676.
 - Leslie, A.M. (1987). Presence and representation: the origins of “theory of mind”. *Psychol Rev*, 94, 412-36.

- Levav, M. (2005). Neuropsicología de la emoción. Particularidades en la infancia. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 5, 15-24.
- Lew, AR., Lewis, C., Lunn, J., Tomlin, P., Basu, H., Roach, J., and Martland, T. (2015). Social cognition in children with epilepsy in general education. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 57 (1), 53-59.
- Li, YH., Chiu, MJ., Yeh, ZT., Liou, UH., Chang, T Wen., Hua, MS. (2013). Theory of mind in patients with temporal lobe epilepsy. *J Int Neuropsychol Soc*, 19, 594-600.
- Lieberman, M.D. (2007). Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annual Review of Psychology*, 58, 258–289.
- Lin, JJ., Mula, M., Hermann, BP. (2012). Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet*, 380 (9848), 1180-92.
- Lopera, F. (2008). Funciones ejecutivas: aspectos clínicos. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8 (1), 59-76.
- Lyons, D.E, Santos, LR, Keil, FC. (2006). Reflections of other minds: how primate social cognition can inform the function as mirror neurons. *Curr Opin Neurobiol*, 16 (2), 230-240. Review.
- Martínez, M. (1985). *Nuevos métodos para la investigación del comportamiento humano*. Departamento de ciencia y tecnología del comportamiento. Caracas: USB.
- Mercadillo, R.E, Barrios, F.A, Díaz, J.L. (2007). Definition of compassion-evoking images in a Mexican sample. *Percept Mot Skills*, 105 (2), 661-676.

- Mizrahi, R., Korostil, M., Strakstein, S. E., Zipursky, R. B., & Kapur, S. (2007). The effect of antipsychotic treatment on Theory of Mind. *Psychological Medicine*, 37 (4), 595–601.
- Nolan, M.A., Redoblado, M.A., Lah, S., Sabaz, M., Lawson, J.A., Cunningham, AM., Bleasel, AF., Bye, AM. (2003). Intelligence in childhood epilepsy syndromes. *Epilepsy Research*, 53 (1-2), 139-150.
- Olson, IR., Plotzker, A., and Ezzyat, Y. (2007). The enigmatic temporal pole: a review of the results in emotional and social processing. *Brain*, 130 (7), 1718-1731.
- Park, S., & Kwon, S. Cognitive effects of antiepileptic drugs. (2008). *Journal of Clinical Neurology*, 4 (3), 99–106.
- Patrikelis, P., Angelakis, E., Gatzonis, S. (2009). Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: A review. *Epilepsy y Behavior*, 14 (1), 19-26.
- Perner, J. y Wimmer, H. (1985). «John thinks that Mary thinks that.»: attribution of second-order false beliefs by 5 to 10 year old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 39, 437-471
- Perner, J., Leekam, S., Wimmer, H. (1994). Three-years-olds´difficulty with false belief. *Br J Dev Psychol*, 5, 125-37.
- Poletti, M., Enrici, I., Adenzato, M. (2012). Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neurosci Biobehav Rev*, 36 (9), 2147-2164.
- Pons, F., Harris, P. L., & de Rosnay, M. (2004). Emotion comprehension between 3 and 11 years: developmental periods and

- hierarchical organization. *European Journal of Developmental Psychology*, 1 (2), 127-152.
- Premack, D., Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav Brain Sci*, 4, 515-526.
 - Rizzolatti, G., Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci*, 27, 169-92. Review.
 - Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., Fogassi L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor action. *Brain Res Cogn*, 3, 131-41.
 - Rizzolatti, G., Fogassi, L. (2006). Mirror of the mind. *Sci Am*, 295 (5), 54-61.
 - Rizzolatti, G., Sinigaglia, C. (2007). Mirror neurons and motor intentionality. *Funct Neurol*, 22 (4), 205-210. Review.
 - Rizzolatti, G., Fogassi, L., Gallese, V. (2001). Neurophysiological mechanisms underlying the understanding and imitation of action. *Nat Rev Neurosci*, 2 (9), 661-70.
 - Roca, M., Torralva, T., Gleichgerrcht, E., Chade, A., Arévalo, G.G., Gershanik O, Manes F. (2010). Impairment in social cognition in early medicated and unmediated Parkinson disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 23 (3), 152–158.
 - Roselli, M., Jurado, M., Matute, E. (2008). Las funciones ejecutivas a través de la vida. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8 (1), 23- 46.
 - Ruiz, A., Pousa, E., Duñó, R., Crosas, J., Cuppa, S., García, C. (2008). Spanish adaptation of the Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD). *Actas Esp Psiquiatr*, 36 (2), 111-1198.

- Savina, I., & Beninger, R. J. (2007). Schizophrenic patients treated with clozapine or olanzapine perform better on theory of mind tasks than those treated with risperidone or typical antipsychotic medications. *Schizophrenia Research*, 94 (1-3), 128–138.
- Saxe, R. Uniquely human social cognition. (2006). *Current Opinion in Neurobiology*, 16 (2), 235–239.
- Saxe, R., and Kanwisher, N. (2003). People thinking of people who think: The role of the temporo-parietal junction in the "theory of mind". *NeuroImage*, 19 (4), 1835-1842.
- Saxe, R., and Wexler, A. (2005). Make sense of another mind: The role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychology*, 43 (10), 1391-1399.
- Schlaffke, L., Lissek, S., Lenz, M., Juckel, G., Schultz, T., Tegenthoff, M., Schmidt-Wilcke, T., Brüne, M. (2015). Shared and nonshared neural networks of cognitive and affective theory-of-mind: a neuroimaging study using cartoon picture stories. *Hum Brain Mapp*, 36 (1), 29-39.
- Schultz, W., Dayan, P., & Montague, P. R. (1997). A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 14 (275), 1593–1599.
- Shamay-Tsoory, S.G., Tibi-Elhnanay, Y., Aharon-Peretz, J. (2006). The ventromedial prefrontal cortex is involved in understanding affective but not cognitive theory of mind stories. *Social Neuroscience*, 1 (3-4), 149–166.
- Shaw, P., Lawrence, E.J., Radbourne, C., Braham, J., Polkey, C.E., David, A.S. (2004). The impact of early and late damage to the human amygdale on “theory of mind” reasoning. *Brain*, 127, 1535-1548.

- Sherman, E. M., Griffiths, S. Y., Akdag, S., Connolly, M. B., Slick, D. J., & Wiebe, S. (2008). Sociodemographic correlates of health-related quality of life in pediatric epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 12 (1), 96–101.
- Sosa, JTR., Ojeda, MA., and Rosario., LR. (2011). Theory of mind, facial recognition and emotional processing in schizophrenia. *Journal of Psychiatry and Mental Health*, 4 (1), 28-37.
- Stewart, E., Catroppa, C., Lah, S. (2016). Theory of Mind in Patients with Epilepsy: a Systematic Review and Meta-analysis. *Neuropsychol Rev*, 26 (1), 3-24.
- Stone, VE., Baron-Cohen, S., Knoght, R. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci*, 10 (5), 640-656.
- Stuss, D. T., & Benson, F. D. (1986). *The frontal lobes*. New York: Raven Press.
- Stuss, D.T., Gallup Jr., G.G., Alexander, M.P. (2001). The frontal lobes are necessary for ‘Theory of Mind’. *Brain*, 124 (2), 279–286.
- Sullivan, Kate., Winner, Ellen., Hopfield, Natalie., (1995). How children tell a lie from a joke: The role of second-order mental state attributions. *The British Journal of Developmental Psychology*, 13 (2), 191-204.
- Suurmeijer, TP., Reuvekamp, MF., and Aldenkamp, BP. (2001). Social functioning, psychological functioning and quality of life in epilepsy. *Epilepsy*, 42 (9), 1160-1168.
- Tamietto, M., de Gelder, B. (2008). Affective blindsight in the intact brain: neural interhemispheric summation for unseen fearful expressions. *Neuropsychology*, 46 (3) 820–828.

- Tekin, S, Cummings, JL. (2002). Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*, 53 (2), 647-654.
- Tirapu-Ustárrroz, J., Pérez-Sayes, G., Erekatxo-Bilbao, M., Pelegrín-Valero, C. (2007). Qué es la teoría de la mente? *Rev Neurol*, 44 (8), 479-489.
- Trujillo, N., Pineda, D. (2008). Función Ejecutiva en la Investigación de los Trastornos del Comportamiento del Niño y del Adolescente. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría y Neurociencias*, 8 (1), 77-94.
- Van Overwalle, F., & Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: A metaanalysis. *NeuroImage*, 48 (3), 564–584.
- Walter, H., Adenzato, M., Ciaramidaro, A., Enrici, I., Pia, L., Bara, B.G. (2004). Understanding intentions in social interactions: the role of the anterior paracingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16 (10), 1854–1863.
- Wimmer H, Perner J. (1983). Belief about beliefs: representation and constraining function of wrong beliefs in young children's understanding of deception. *Cognition*, 13 (1), 103-28.
- Worchel, S., Cooper, J., Goethal, G., Olson, J. (2003). *Psicología social*. México: Editorial Thomson, 32, 34-58.
- Xi, C, Zhu, Y., Niu, C., Zhu, C., Lee, TM., Tian, Y., Wang, K. (2011). Contributions of subregions of the prefrontal cortex to the theory of mind and decision making. *Behav Brain Res*, 221 (2), 587-593.
- Zweifel, LS., Parker, JG., Lobb, CJ., Rainwater, A., Wall, VZ., Fadok, JP., Darvas, M., Kim, MJ., Mizumori, SJ., Paladini, CA., Phillips,

PE., Palmiter, RD. (2009). Disruption of NMDAR-dependent burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine dependent behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106 (18), 7281–7288.

