

**CONVENIO DE COLABORACIÓN ENTRE
EL INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN SANITARIA LA FE
Y
LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA, ESTUDI GENERAL**

Valencia, a ... de ... de 2017

COMPARECEN

De una parte, la **Universitat de València, Estudi General** (en adelante, la UV), con N.I.F. Q-4618001D, y domicilio en la avda. de Blasco Ibáñez nº 13, 46010 Valencia, y en su nombre y representación el Excmo. Dr. Esteban Morcillo Sánchez, Magnífico Rector de la UV, con poderes suficientes para la celebración de este acto en virtud de lo establecido en los Estatutos de la UV, poderes que no le han sido derogados ni modificados.

De otra parte, el **Instituto de Investigación Sanitaria La Fe – Fundación para la Investigación del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de la Comunidad Valenciana** (en adelante, el IIS LA FE), con N.I.F. G-97067557 y sede en la Avenida Fernando Abril Martorell, nº 106, Torre A, 7ª. 46026 Valencia, y en su nombre y representación D. Jose Mª Millán Salvador, actuando en calidad de Director General, con D.N.I., y de la cual tiene concedido poder en escritura otorgada ante el Notario de Valencia, D. Salvador Alborch Domínguez, el 17 de marzo de 2016, poder que no le ha sido derogado.

Ambas partes (en adelante denominadas conjuntamente como las PARTES), reconociéndose mutuamente capacidad jurídica suficiente, suscriben el presente documento y, al efecto,

EXPONEN

1.- Que la Ley 14/2011, de 1 de junio, de la Ciencia, la Tecnología y la Innovación, constituye un marco de referencia para promover la colaboración de los organismos públicos de investigación y las empresas, con el fin de dar una respuesta eficaz a las exigencias del cambio tecnológico.

2.- Que la UV es una entidad de Derecho Público que desarrolla actividades de formación, investigación y desarrollo científico y tecnológico, interesada en colaborar con los sectores socioeconómicos para asegurar uno de los fines de la formación y la investigación, que es la innovación y la modernización del sistema productivo.

3.- Que el IIS LA FE tiene como MISIÓN "Realizar una investigación traslacional, de calidad y excelencia contrastada, orientada a la resolución de problemas sanitarios en el entorno del Departamento de Salud Valencia La Fe, en beneficio de la salud y la mejora de la calidad de vida de la sociedad".

La VISIÓN del IIS La Fe es la de ser reconocido por "Ser uno de los cinco primeros centros de referencia en el sector biomédico español, que promueve el desarrollo de la investigación básica y clínica de excelencia, satisfaciendo las

necesidades y expectativas de investigadores, docentes, pacientes, familias y comunidad, mediante el desarrollo de sistemas de control de gestión innovadores y con un óptimo aprovechamiento de los recursos disponibles”.

DECÁLOGO DE VALORES:

- 1.- Respeto al código de recomendaciones éticas de la institución
- 2.- Compromiso con los objetivos del Hospital
- 3.- Flexibilidad, adaptabilidad para la innovación y afán de superación
- 4.- Reconocimiento personal, profesional y social, y satisfacción de las personas de la organización
- 5.- Capacitación profesional, experiencia, calidad humana y trabajo en equipo
- 6.- Relaciones con otras instituciones y grupos de investigación
- 7.- Búsqueda de la excelencia y mejora de la calidad en investigación
- 8.- Servicio orientado al paciente-cliente
- 9.- Respeto al Medio Ambiente

El Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (IIS La Fe) es una **entidad sin ánimo de lucro que gestiona la política científica y la investigación del Hospital La Fe de Valencia** y de su área de influencia (Departamento de Salud Valencia La Fe).

Entre sus objetivos principales destaca **impulsar, promover y fomentar la investigación de excelencia, el conocimiento científico y tecnológico y su posterior traslación al sector productivo**, así como la docencia y la formación en el Hospital y en los centros de Atención Primaria que forman parte del Departamento.

El IIS La Fe fue pionero en lograr la acreditación como Instituto de Investigación Sanitaria, reconocimiento que otorga el Ministerio de Ciencia e Innovación a través del Instituto de Salud Carlos III. **En 2014 se ha renovado esta acreditación tras superar una nueva y exigente evaluación de calidad** en la que se comprobó el grado de integración de las entidades y grupos de investigación que conforman el instituto, su estructura organizativa y sistema de gestión, el grado de cumplimiento de los objetivos estratégicos, los criterios de calidad y eficiencia en I+D+i, el fomento de la investigación de calidad y la innovación y el plan de formación de la institución.

4.- Que para contribuir al desarrollo social es de fundamental importancia que se establezcan relaciones de colaboración en los campos de la ciencia y la cultura.

5.- Que, por tanto, las PARTES consideran conveniente acrecentar sus relaciones estableciendo para ello los instrumentos adecuados.

Y, a tal efecto, deciden suscribir un Convenio de Colaboración de acuerdo a las siguientes,

ESTIPULACIONES

PRIMERA. - OBJETO

El objeto del presente convenio es establecer las bases para la colaboración entre el Instituto Universitario de Investigación en Psicología de los Recursos Humanos, del Desarrollo organizacional y de la Calidad de Vida Laboral (en adelante, IDOCAL) de la UV, y el IIS LA FE, para el desarrollo conjunto del proyecto **Neuropsicología de la epilepsia y el impacto del estrés sobre la calidad de vida y la funcionalidad en pacientes con epilepsia refractaria** (en adelante, el PROYECTO), descrito en la MEMORIA TÉCNICA que se incorpora como ANEXO I a este convenio, vinculado al proyecto que las PARTES vienen desarrollando conjuntamente, financiado por el Ministerio de Ciencia

e Innovación en la convocatoria de Excelencia 2015 y titulado **“Estrés, rendimiento cognitivo y calidad de vida en personas con epilepsia fármaco-resistente sometidas a cirugía”** (PSI2015-66600-P). ANEXO I (FASE I) A su vez este proyecto representa una parte del proyecto “evaluación de patrones de respuesta en pacientes con epilepsia farmacorresistente” (ANEXO-2), en el cual dentro de la valoración global de la epilepsia que no responde a fármacos subsidiaria de cirugía de epilepsia se incluirá aquellos aspectos relacionados con la respuesta en relación a la evaluación neuropsicológica e impacto en calidad de vida ANEXO I (FASE II)

SEGUNDA. - COMPROMISOS DE LAS PARTES

Con objeto de satisfacer los objetivos definidos en el artículo anterior, las PARTES se comprometen, en la medida de los medios que puedan disponer, y conforme a las normas de cada Institución, a:

- a) Intercambio recíproco de libros, publicaciones y otros materiales, siempre que no haya compromisos anteriores que lo impidan.
- b) Asesoramiento mutuo en cuestiones relacionadas con la actividad de las PARTES.
- c) Posibilidad de que el personal investigador sujeto al presente convenio pueda desempeñar sus funciones en las instalaciones de ambas instituciones, asumiendo la normativa, reglamentación y procedimiento que cada institución tenga en vigor respecto al personal investigador externo a la institución.
- d) Desarrollar cuantas acciones sean necesarias para favorecer la futura adscripción como Unidad Mixta en ambas instituciones.
- f) Cuantas otras sean consideradas de interés mutuo, dentro de las disponibilidades de las PARTES y de las actividades que constituyen el objeto del presente acuerdo.

En concreto, las PARTES se comprometen a:

Por parte del IIS LA FE:

- Aportar la metodología, los instrumentos y el personal necesario para llevar a cabo el PROYECTO en las condiciones establecidas en la memoria que se presenta en el ANEXO I adjunto a este convenio.
- Contribuir a la búsqueda de la financiación necesaria para el cumplimiento de los fines del presente convenio, sin perjuicio de lo estipulado en el Reglamento de Régimen Presupuestario y otra normativa en materia económica, vigente en ambas instituciones.
- Contribuir a la elaboración de informes acerca de los resultados de la investigación en revistas, congresos y jornadas seleccionadas en virtud de criterios de excelencia en I+D+i.
- Colaborar en tareas formativas especializadas en el ámbito del PROYECTO.

Por parte de la UV:

- Aportar la metodología, los instrumentos y el personal necesario para llevar a cabo el PROYECTO en las condiciones establecidas en la memoria que se presenta en el ANEXO I, adjunto a este convenio.
- Contribuir a la búsqueda de la financiación necesaria para el cumplimiento de los fines del presente convenio, sin perjuicio de lo estipulado en el Reglamento de Régimen Presupuestario y otra normativa en materia económica, vigente en ambas instituciones.
- Contribuir a la elaboración de informes acerca de los resultados de la investigación en revistas, congresos y jornadas seleccionadas en virtud de criterios de excelencia en I+D+i.
- El IDOCAL se compromete a colaborar en tareas formativas especializadas en el ámbito del PROYECTO, tales como becas; cursos, conferencias y seminarios; realización de tesis doctorales; promoción de encuentros nacionales e internacionales de expertos sobre temas de interés; cooperación para otros

proyectos de investigación; promoción de encuentros técnicos y científicos, así como e la realización de publicaciones sobre temas de interés.

TERCERA. - FINANCIACIÓN

Las PARTES, sobre la base de una justa reciprocidad, intentarán recabar fondos de financiación externos que serán utilizados para apoyar las actividades que se realicen en el ámbito de este acuerdo.

CUARTA. - PROPIEDAD DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL DESARROLLO DEL CONVENIO

La propiedad de los resultados obtenidos en el desarrollo de este convenio quedará en ambas instituciones.

Las publicaciones que se realicen como resultado del presente convenio, incluirán los anagramas y las referencias de ambas entidades.

QUINTA. - PERSONAL IMPLICADO

La relación de personas que participan en las actividades que se desarrollarán en el marco del presente convenio son las que figuran en el ANEXO II, siendo los responsables del seguimiento y cumplimiento, por parte de la UV, la investigadora Esperanza González Bono y D. Vicente Villanueva Haba, por parte del IIS LA FE.

SEXTA. -ESTABLECIMIENTO DE UNA COMISIÓN MIXTA

Para facilitar el desarrollo de este convenio y su seguimiento y cumplimiento, se constituirá una comisión mixta paritaria integrada por la Vicerrectora de Investigación y Política Científica de la UV y el Director General del IIS LA FE, o por personas en quienes deleguen, y un representante más por cada una de las PARTES.

Esta comisión mixta dictará sus normas internas de funcionamiento, debiéndose reunir cuando lo solicite alguna de las PARTES y, al menos, una vez al año.

SÉPTIMA. - DURACIÓN

El convenio aquí suscrito tendrá validez mínima a partir de la fecha de su firma, de 3 años, después de los cuales podrá renovarse a iniciativa de cualquiera de las PARTES, previo acuerdo que en tal sentido ha de establecerse antes de la fecha de su terminación.

OCTAVA. - AMPLIACIÓN DE LA COOPERACIÓN

Si se produjese, de común acuerdo, la realización de alguna acción concreta no prevista en este documento, dicha acción será objeto de un nuevo convenio entre las PARTES, en el que figurará el objeto de la colaboración, el plan de trabajo, los participantes y la financiación.

Dicho contrato será incorporado como adenda al presente convenio.

NOVENA. - CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN Y PUBLICACIÓN DE RESULTADOS

Cada una de las PARTES se compromete a no difundir, bajo ningún aspecto, las informaciones científicas o técnicas pertenecientes a la otra parte, a las que hayan podido tener acceso en el desarrollo de la presente colaboración.

La obligación de confidencialidad alcanza en particular a toda la información científica o técnica, así como a todo el know-how y la propiedad industrial y/o intelectual que las PARTES pongan a disposición del PROYECTO y que sean resultado de trabajos desarrollados previamente o en paralelo a la firma del presente acuerdo.

Esta obligación no será de aplicación cuando:

- a) La parte receptora pueda demostrar que conocía previamente la información recibida.
- b) La información recibida sea o pase a ser de dominio público.
- c) La parte receptora obtenga autorización previa y por escrito para su revelación.
- d) La información sea requerida judicialmente.

Las PARTES se comprometen a que todo el personal participante en el PROYECTO conozca y observe el compromiso de confidencialidad regulado por esta cláusula.

El IIS LA FE autoriza a la UV a dar información pública de la firma de este acuerdo en la que podrá incluir: título, contenido, importe y plazo de realización.

La UV podrá utilizar los resultados parciales o finales, en parte o en su totalidad, para su publicación o difusión por cualquier medio, soporte o sistema.

En caso de publicación o difusión se hará siempre referencia especial al presente acuerdo. No obstante, la utilización del nombre de la UV con fines publicitarios, requerirá la autorización previa y expresa por escrito de los órganos competentes de la misma.

Tanto en publicaciones como en patentes, se respetará siempre la mención a los autores del trabajo; en estas últimas figurarán en calidad de inventores.

Esta cláusula permanecerá en vigor tras la finalización del acuerdo.

DÉCIMA. - MODIFICACIÓN DEL CONVENIO

Las PARTES podrán modificar el presente documento por mutuo acuerdo y por escrito.

Los miembros de la comisión mixta comunicarán por escrito a la unidad de gestión competente de la UV dicha intención, con objeto de proceder a su modificación.

UNDÉCIMA. - RESOLUCIÓN DEL CONVENIO

El presente convenio podrá resolverse por las siguientes causas:

- 1.- Por mutuo acuerdo de las PARTES. Los responsables técnicos del PROYECTO comunicarán por escrito a la unidad de gestión competente de la UV dicha intención, con objeto de proceder a su resolución.
- 2.- Por caso fortuito o fuerza mayor. Si por este motivo alguna de las PARTES se viera obligada a resolver este convenio deberá comunicarlo de forma fehaciente a la otra parte.
- 3.- Por incumplimiento de las obligaciones. Cuando una de las PARTES considere que la otra está incumpliendo los compromisos adquiridos en el presente convenio, se lo notificará a ésta mediante método de comunicación fehaciente e indicará las causas que originan dicho incumplimiento. La otra parte podrá subsanar dicha situación en un plazo de 30 días, a contar desde la fecha de envío de la notificación.

Si por causas imputables a la UV no se desarrollara el PROYECTO, el IIS LA FE, una vez le sea comunicada esta circunstancia y sus causas, podrá dar por resuelto el convenio, teniendo derecho a que le sea devuelta la cantidad pagada a cuenta, y que no haya sido gastada o comprometida, en un plazo que no será superior a un mes.

Asimismo, si el IIS LA FE pretendiera unilateralmente dar por finalizado el trabajo antes de su terminación, deberá comunicar esta circunstancia y sus causas a la UV y deberá pagar a ésta el importe del valor del trabajo realizado, más todos los gastos que la misma haya hecho o tenga comprometidos hasta ese momento para el desarrollo del PROYECTO.

DUODÉCIMA. - DISCREPANCIAS

Las PARTES se comprometen a resolver de manera amistosa cualquier desacuerdo que pueda surgir en el desarrollo del presente convenio.

En caso de conflicto, las PARTES, renunciando al fuero que pudiere corresponderles, acuerdan libre y voluntariamente que todas las desavenencias, divergencias o cuestiones litigiosas que se deriven del presente convenio, serán resueltas definitivamente mediante arbitraje de acuerdo con el Reglamento de la Corte de Arbitraje de Valencia, comprometiéndose expresamente a cumplir el laudo arbitral que se dicte.

Y, en prueba de conformidad de cuanto antecede, firman por duplicado el presente documento, en el lugar y fecha arriba indicados,

POR LA IIS LA FE

POR LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Dr. JOSE M^a MILLÁN SALVADOR

Dr. ESTEBAN MORCILLO SÁNCHEZ

Director General IIS La Fe

Rector UV

Investigador responsable del IIS LA FE

Investigadora Responsable de la UV

DR. VICENTE VILLANUEVA HABA

DRA. ESPERANZA GONZÁLEZ BONO

ANEXO I

MEMORIA TÉCNICA

El proyecto de investigación se encuentra articulado en diferentes fases:

FASE I

- Antecedentes

La **epilepsia** es una afectación neurológica recurrente y repetitiva consistente en fenómenos paroxísticos ocasionados por descargas cerebrales que se producen de forma desordenada y excesiva (WHO, 2001). Epidemiológicamente, se estima que un 80% de las crisis se inician uni- o bilateralmente en el lóbulo temporal y un 20% surgen en las regiones fronto-temporales (Metternich et al., 2014). Su tratamiento incluye, principalmente fármacos antiepilépticos, aunque existen pacientes fármaco-resistentes (epilepsia refractaria) en los que se requieren procedimientos quirúrgicos, con demostrada eficacia en la remisión de las crisis (Helmstaedter, 2013).

Así, tanto por la naturaleza de la epilepsia como por los efectos colaterales de los diferentes tratamientos propuestos, son esperables alteraciones en memoria, atención, funciones ejecutivas, lenguaje, etc. (Metternich et al., 2014). De hecho, se han constatado cuadros relativamente variables de déficits cognitivos, dependiendo de factores como la edad de inicio de la enfermedad, la frecuencia de las crisis o el tipo de epilepsia (Vogt et al., 2014). Junto con las alteraciones en las funciones cognitivas, es común encontrar alteraciones en el estado de ánimo, con posibles cuadros co-mórbidos de depresión o estrés post-traumático (Bosak et al., 2015), y deterioros en la calidad de vida del paciente, su autonomía y/o la propia dinámica personal y familiar (Jacoby et al., 2015). La preocupación por la calidad de vida del paciente se ha traducido en la validación por parte de nuestro equipo de un cuestionario sobre efectos secundarios y satisfacción con la vida en pacientes con epilepsia (Villanueva et al., 2009).

En cuanto a los mecanismos explicativos de la ocurrencia de las crisis, se han propuesto factores genéticos, neuroquímicos y experienciales, éstos últimos ocurridos tanto en etapas críticas del desarrollo neural como en episodios puntuales de alta carga emocional a lo largo de la vida. Sin embargo, los datos con los que se cuenta en la actualidad sugieren la existencia un gran número de cuestiones por resolver. Entre los factores experienciales, el estrés ha adquirido relevancia recientemente como factor precipitante, predisponente y/o agravante de las crisis, ya que entre el 30-64% de los pacientes informan de estrés previo a las crisis (Allendorfer y Szaflarski, 2014; Balamurugan et al., 2013; Maguire y Salpekar, 2013; Van Campen et al., 2014).

Diversos datos apuntan a la existencia de una **interacción entre estrés y epilepsia**. En primer lugar, las estructuras neurales en las que con mayor frecuencia se inician las crisis, tales como el sistema límbico y la corteza prefrontal, también desempeñan un papel relevante en la respuesta de estrés (de Kloet et al, 2005). Además, estudios de neuroimagen corroboran que esta respuesta induce cambios metabólicos que, a su vez, modulan la actividad de la corteza prefrontal, los ganglios basales, la amígdala basolateral, el tálamo, el hipotálamo y el hipocampo (Rozendaal et al., 2009; Pruessner et al, 2010). En segundo lugar, como consecuencia de la acción en estas estructuras, tanto la respuesta de estrés como el curso de la epilepsia, implican funciones cognitivas que incluyen memoria, atención, funciones ejecutivas y lenguaje (McEwen, 2007; Metternich et al., 2014). En tercer lugar, la acción del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal, uno de los principales ejes implicados en la respuesta de estrés, parece asociarse al inicio de procesos epilépticos, ya que determinados tipos de epilepsia que aparecen en edades tempranas mejoran en respuesta a la administración de ACTH o prednisolona (Mackay et al. 2004). Por ello, se ha sugerido que el efecto anticonvulsivo de estas hormonas puede implicar la supresión de los péptidos pro-convulsivos como el CRH (Stafstrom et al., 2011). Por último, la repetibilidad, impredecibilidad e incontrolabilidad de las crisis y sus consecuencias tanto en el procesamiento cognitivo como en la calidad de vida, hacen que la epilepsia pueda considerarse un modelo de estrés crónico en seres humanos. Las consecuencias de la patología suelen afectar al ámbito familiar, laboral y afectivo, teniendo un carácter general en la vida del individuo.

Sin embargo, a día de hoy, la relación entre el estrés y la epilepsia presenta confusiones y diversas cuestiones por resolver (Maguire y Salpekar, 2013), no siendo frecuentes los estudios que abordan los correlatos fisiopatológicos de la respuesta de estrés en seres humanos y, en mucha menor medida, midiendo variables psicológicas, endocrinológicas, cognitivas y electrofisiológicas en una misma muestra, desde una perspectiva multidisciplinar.

En seres humanos, el progreso de una enfermedad neurológica de larga duración como la epilepsia lleva parejo alteraciones en el **procesamiento cognitivo** que afectan a la funcionalidad de las personas en su vida cotidiana, y en último término, a su salud y calidad de vida. Estas alteraciones pueden verse agravadas por los potenciales efectos acumulativos de la exposición al estrés continuado, asociado o no a la patología. Los dominios cognitivos que suelen verse afectados en el caso de la epilepsia, y evaluados en la mayoría de los protocolos de evaluación neuropsicológica, incluyen atención/concentración, aprendizaje y memoria, lenguaje, habilidades visuo-espaciales y visuo-perceptivas, funciones ejecutivas, además del funcionamiento intelectual global. Un detalle de las baterías más frecuentemente utilizadas para la evaluación neuropsicológica en epilepsia puede encontrarse en Pérez y Barr (2013). En el caso de pacientes fármaco-resistentes, la evolución del rendimiento cognitivo son especialmente relevantes para preservar la funcionalidad de los pacientes en su vida cotidiana tras un tratamiento quirúrgico, e incluso pueden ser buenos indicadores a considerar para decantarse por un tipo de intervención quirúrgica u otro (Helmstaedter, 2013). En este sentido, se ha propuesto que el área extirpada y la reserva cognitiva de los pacientes, aspectos afectados y preservados, pueden ser buenos predictores de su evolución tras la intervención (Helmstaedter, 1999, 2013). Aunque recientemente existen datos acerca de la existencia de cambios tras la cirugía en diferentes dominios cognitivos en estos pacientes (Vogt et al., 2014), son escasos los estudios que abordan estos aspectos de la cirugía de la epilepsia a corto y medio plazo (Helmstaedter, 2013). Además, la intervención quirúrgica afecta a regiones involucradas en la respuesta de estrés, por lo que sería previsible un desajuste en el valor adaptativo de esta respuesta, con implicaciones a largo plazo sobre la salud.

En términos de transferencia del conocimiento, la detección de factores predictores del rendimiento cognitivo, la funcionalidad y la calidad de vida tras la cirugía, puede ayudar a la identificación de áreas concretas de intervención desde un punto de vista psicosocial. En este sentido, se ha propuesto que la rehabilitación cognitiva de los problemas de memoria en pacientes con epilepsia debe abordar objetivos realistas y lo más concretos y ajustados posible a las necesidades y deseos del paciente, reconociendo que los juegos nemotécnicos (por ejemplo, el Lumosity) tienen una generalización muy limitada a la vida cotidiana del paciente (Ponds y Hendriks, 2006; Thompson et al., 2016). En los escasos estudios que abordan los cambios tras la cirugía y un programa de rehabilitación, no se encontraron mejoras para la memoria para las figuras. En funciones como la atención, las mejoras parecen independientes de la rehabilitación (Helmstaedter et al., 2008), aunque también se han asociado al tratamiento (Engelberts et al., 2002). En memoria verbal los resultados de los escasos estudios que la abordan de manera sistemática parecen confirmar una mejora tras la rehabilitación, aunque no siempre se atribuye a sus efectos. En unos casos estas mejoras se asociaron a cambios en el estado de ánimo y se han encontrado en los pacientes afectados del hemisferio izquierdo (Koorenhof et al., 2012). Mientras que, en otros casos, se asociaron al tratamiento y fueron más evidentes para las funciones corticales que para las mesiales (consolidación a largo plazo o recuperación) y en los pacientes con afectación del hemisferio derecho que en los del izquierdo (Helmstaedter et al., 2008). Los pacientes con el lóbulo temporal izquierdo afectado, que generalmente son los que más requieren de una rehabilitación eficaz en memoria verbal por tenerla más afectada, lo que sugiere que la cirugía del lóbulo temporal izquierdo puede reducir la capacidad necesaria para un eficiente entrenamiento en memoria verbal (Helmstaedter et al., 2008). A pesar de estos datos incipientes, una revisión reciente sobre el tema muestra que la evidencia sobre la eficacia de la intervención en personas con epilepsia es limitada, ya que los estudios con escasos, sin los controles adecuados, con muestras pequeñas y de características muy diversas, y heterogéneos en cuanto a la duración y tipo de intervenciones propuestas (Farina et al., en prensa).

A tenor de la experiencia previa del equipo de investigación y de los estudios de otros autores en lo relativo a los efectos de la cirugía de la epilepsia y del abordaje psicosocial, los resultados están lejos de ser homogéneos.

Esto hace plausible pensar que existen factores subyacentes que pueden explicar, al menos en parte, la divergencia en los resultados. Entre los factores asociados al estatus del paciente, cabe destacar el tipo de epilepsia, la edad de inicio, el número de crisis, los fármacos prescritos, la posible co-morbilidad con otras patologías como la depresión, entre otros (para mayor detalle, ver Campos-Castelló, 2006). Además, otros factores del individuo deben ser tenidos en cuenta a la hora de explicar, al menos en parte, las diferencias individuales. Entre ellos podemos destacar los patrones de personalidad (ansiedad rasgo o estilos de afrontamiento, por ejemplo), el posible efecto del entorno social del individuo (red familiar y social y apoyo social percibido), su estilo de vida (hábitos alimenticios, sedentarismo, tabaquismo, calidad del sueño, etc.) y las propias características del individuo (características antropométricas, edad, etc.). Entre estas últimas, el género debería ser considerado en la medida en que existe un amplio cuerpo de datos acerca de la existencia de diferencias entre hombres y mujeres tanto en la respuesta de estrés como en el procesamiento cognitivo (para revisión, respectivamente: Kudielka y Kirschbaum, 2005; Miller y Halpern, 2014). Como en otros estudios con mujeres, también la ingesta de anticonceptivos orales y la regularidad del ciclo menstrual deben ser tenidos en cuenta. Además, en el caso de los pacientes con epilepsia refractaria, se requiere información precisa acerca del alcance y localización de la intervención quirúrgica practicada.

Por todo ello, el presente proyecto se enmarca, precisamente, en el estudio del impacto de la cirugía y la intervención psicosocial, en el marco teórico de la interacción estados de estrés agudo y crónico, en personas con epilepsia refractaria desde un punto de vista integrador. Por ello, se consideraran factores intervinientes como las características de la patología y del paciente, así como variables psicofisiológicas, neuroendocrinas, neuropsicológicas y de personalidad para la detección de factores predictores de la funcionalidad y la calidad de vida de los pacientes tras el tratamiento.

Para abordarlo, se cuenta con un equipo multidisciplinar de trabajo con una amplia trayectoria en el estudio de la epilepsia, así como en el estudio del estrés y sus efectos sobre el procesamiento cognitivo.

Institucionalmente, la confluencia entre ambas líneas de investigación surgió por la concesión de un proyecto de investigación conjunto en el marco de las ayudas del VLC Campus de Excelencia del IIS La Fe y la Universidad de Valencia, titulado “Estudio de la evolución de las funciones cognitivas superiores y la funcionalidad en pacientes con epilepsia sometidos a cirugía desde una perspectiva multidisciplinar”. El objetivo de este proyecto, así como el Convenio Marco de Colaboración entre ambas entidades, era potenciar las líneas de investigación y publicaciones conjuntas. Como consecuencia, en la actualidad se cuenta con trabajos conjuntos y la concesión de un proyecto por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación en la convocatoria de Excelencia 2015, titulado “Estrés, rendimiento cognitivo y calidad de vida en personas con epilepsia fármaco-resistente sometidas a cirugía” (PSI2015-66600-P).

A nivel temático, en lo que se refiere al ámbito de la epilepsia, la documentación asociada a esta solicitud avala la experiencia del equipo investigador que propone el presente proyecto, contando con especialistas en epilepsia refractaria, coordinador y equipo de la Unidad de Epilepsia, en uno de los hospitales con mayor número de intervenciones de todo el territorio nacional. Los estudios con estos pacientes se han centrado en el rendimiento cognitivo en tareas de memoria y lenguaje (Salas-Puig et al., 2009; Sanjuán et al., 2010), y en el impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida, el apoyo social y la actividad global (Marinas et al., 2011; Villanueva et al., 2009). En cuanto a la investigación sobre estrés en seres humanos, estamos familiarizados con aspectos neuroendocrinos, electrofisiológicos y psicológicos. Respecto al sistema endocrino, la respuesta del eje HHA (cortisol) a situaciones de estrés agudo ha destacado como especialmente relevante en términos de salud en poblaciones de alto riesgo de padecer estrés crónico (González-Bono et al., 2011; De Andrés-García et al., 2013). A nivel electrofisiológico, hemos examinado la actividad del sistema nervioso simpático tanto en situaciones de reposo como en respuesta al estrés agudo (González-Bono et al., 2013). A nivel psicológico, hemos estudiado la respuesta psicológica a un estresor de laboratorio, y la asociación entre variables psicológicas y estrés crónico (De Andrés-García et al., 2013). Los resultados sugieren que la valoración cognitiva en tareas estresantes han sido mediadores relevantes de la ejecución, el resultado y el perfil endocrino asociado (De Andrés-García et al., 2011; González-Bono et al., 1999; 2000; Suay et al., 1999; Cano-López et al., 2016). Nuestros datos corroboran la

asociación entre el procesamiento cognitivo y los niveles hormonales resultantes de la actividad de los ejes hipotálamo-hipofiso-adrenal e hipotálamo-hipofiso-gonadal en muestras de sujetos adultos sanos (Gadea et al., 2003; 2005), en la línea de estudios recientes.

Metodológicamente, la experiencia acumulada en el empleo de marcadores no invasivos de estrés agudo y crónico, así como en el empleo de estresores estandarizados de laboratorio, eficaces a la hora de elicitar respuestas psicológicas, autonómicas y endocrinas en seres humanos, son dos aspectos relevantes para poder abordar el estudio propuesto. También se han llevado a cabo estudios de campo que, aunque no permiten el nivel de control de variables que posibilita el laboratorio, sí que añaden validez ecológica especialmente útil en los estudios con seres humanos. Por último, en la actualidad, se está llevando a cabo un protocolo de evaluación neuropsicológica en personas con epilepsia, en el marco del proyecto de investigación conjunta, que complementa la experiencia del equipo en valoraciones cognitivas de trabajos previos y elaborando las primeras publicaciones.

Definición del objeto.

Considerando la relevancia del tema y la escasez de estudios al respecto, el presente proyecto analizará los efectos de la cirugía y la intervención en personas con epilepsia refractaria sometidas a cirugía, sobre el procesamiento cognitivo, su funcionalidad y calidad de vida desde una perspectiva multidisciplinar. El contexto de estudio es la interacción entre los efectos del estrés agudo y crónico de la patología y las intervenciones como posible marco explicativo. Asimismo, se abordará, desde un punto de vista holístico, el desarrollo de programas de intervención personalizados y adaptados a las necesidades del paciente para optimizar su adaptación en la vida cotidiana.

Para ello, se registrarán variables cognitivas como la memoria, las funciones ejecutivas, la atención, la inteligencia, el lenguaje y la lateralización; variables del contexto del paciente, como el nivel de funcionalidad del paciente, la calidad de vida percibida o el apoyo social; variables psicológicas y de personalidad como la depresión, la ansiedad, el estado de ánimo y los estilos de afrontamiento, etc; indicadores del cuadro patológicos como el tipo de epilepsia, la edad de inicio, la frecuencia de las crisis o el número de fármacos prescritos; variables endocrinológicas como los niveles de cortisol; y aspectos electrofisiológicos. Todas las mediciones se realizarán mediante procedimientos no invasivos.

Con este planteamiento, los objetivos generales de este Proyecto de Investigación son los siguientes:

Objetivo general 1. Determinar si las personas con epilepsia refractaria muestran una respuesta de estrés a un estresor agudo diferente a la de un grupo control y conocer los factores implicados en las posibles diferencias.

Objetivo general 2. Examinar los efectos inmediatos y a medio plazo de la intervención quirúrgica en personas con epilepsia refractaria sometidas a cirugía sobre la respuesta de estrés, el rendimiento cognitivo y la calidad de vida.

Objetivo general 3. Identificar los posibles estados de estrés crónico antes y después de la cirugía, mediante marcadores endocrinos de estados desajustados de salud y registros conductuales de autonomía y acontecimientos vitales estresantes, considerando el tipo de intervención practicada y los patrones de personalidad.

Objetivo general 4. Delimitar las posibles diferencias de género, como objetivo transversal a los anteriores, en la respuesta de estrés en personas con epilepsia, el impacto de la cirugía sobre esta respuesta y la autonomía y calidad de vida de los pacientes. Para ello se considerará la regularidad del ciclo menstrual, el momento del ciclo en que se desarrollan las evaluaciones y la toma de anticonceptivos orales.

Objetivo general 5. Diseñar e implementar programas de intervención personalizados que mejoren la adaptación a la vida cotidiana del paciente y repercutan positivamente en su funcionalidad y calidad de vida.

Para el cumplimiento de los objetivos, la muestra constaría de 50 pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria a quienes se les aplica un protocolo de estrés (grupo experimental), 50 pacientes con diagnóstico de epilepsia refractaria sin protocolo de estrés (grupo control 1), todos ellos voluntariamente reclutados de la Unidad de Epilepsia Refractaria del IIS La Fe, y 50 personas sanas de características similares (grupo control 2).

A todos los participantes con un diagnóstico de epilepsia se les registrará un historial clínico exhaustivo del inicio y evolución de la alteración y su tratamiento. Por razones legales y deontológicas, la elaboración de este historial no implica la cesión de datos por parte del Hospital.

Se trata de un diseño de medidas repetidas, compuesto por 2 sesiones experimentales en el laboratorio y calidad de vida de manera ambulatoria en el entorno habitual de los participantes.

Brevemente, el procedimiento para abordar los Objetivos Generales 1 y 2 contempla la evaluación neuropsicológica de los pacientes antes y después de la necesaria intervención quirúrgica prescrita y, en el caso del grupo experimental, la evaluación incluye además un estresor agudo de laboratorio. Durante ambas sesiones, se registrarán de manera continua variables electrofisiológicas y, antes y después del estresor, variables psicológicas y hormonales en saliva, además de contemplar factores de personalidad y afrontamiento del estrés. Los aspectos cognitivos a evaluar incluyen los siguientes dominios: Lateralización manual, Coordinación viso-motora, Memoria visual, verbal y de trabajo, lenguaje (acceso léxico y fluencia verbal), Atención, Flexibilidad cognitiva, Planificación y resolución de problemas, Toma de decisiones, Praxias constructivas, ideomotoras e ideatorias y Percepción visual y auditiva. También se llevarán a cabo registros sobre funcionalidad, calidad de vida y acontecimientos de la vida cotidiana. La transversalidad del Objetivo General 4 permite que sea abordado con los procedimientos anteriores. Respecto al Objetivo General 5, que aborda la intervención psicosocial en la muestra de pacientes con epilepsia refractaria, supondrá la aplicación de diferentes protocolos de intervención y su evaluación pre- y post-intervención en los dominios cognitivos anteriormente mencionados, así como en su funcionalidad y calidad de vida.

- Indicación de las tareas e hitos y quién los realiza. Cronograma, en su caso.

Las **tareas** y actividades son las siguientes:

1. Pre-selección de los/as participantes. La muestra final estaría formada por 150 personas de ambos sexos, mayores de 18 años. De ellos, el grupo experimental y el grupo control 1 estarán compuestos por 50 personas cada grupo con un diagnóstico de epilepsia refractaria con necesidad de cirugía, determinado por un clínico competente. Para todos los participantes, los criterios de selección son los siguientes: a) ser mayor de edad, b) no tomar drogas. Para el grupo experimental, padecer epilepsia refractaria con necesidad de intervención quirúrgica de acuerdo con los criterios neurológicos establecidos en el protocolo. Además, para el grupo control: a) no tomar continuadamente medicación; b) no haber padecido una enfermedad severa en el último año; c) no padecer una enfermedad crónica; y d) no padecer ninguna psicopatología de acuerdo con el Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I., Versión en español 5.0.0). Una vez seleccionada la muestra, se contactará por teléfono para informar de las condiciones de llegada al laboratorio (no comer o cepillarse la boca una hora antes del experimento, etc). Las características del grupo control están sometidas a las del grupo experimental, por lo que no se descartan criterios adicionales en su pre-selección.

2. Entrevista telefónica inicial. Una vez aceptada su participación voluntaria en el estudio, se les realizará una breve entrevista para la comprobación de los criterios de selección, se les informará de las

instrucciones básicas para la toma de muestras de saliva para las determinaciones hormonales (comida previa, cepillado de boca, etc.) y se les citará para la primera sesión de evaluación.

3. Evaluación pre-quirúrgica. Incluye una parte de registro de datos personales (medidas antropométricas, historial médico, fármacos, estatus sociocultural y socioeconómico, datos específicos sobre ciclo menstrual y anticonceptivos orales en el caso de las mujeres, etc.); la valoración neuropsicológica; la administración de un estresor psicosocial, únicamente en el caso del grupo experimental; y una batería de cuestionarios de cumplimentación domiciliaria, que incluirá la evaluación de dimensiones tipo rasgo (Ansiedad, depresión y estilos de afrontamiento), evaluación del entorno social (red familiar y social y apoyo social percibido), acontecimientos vitales estresantes y la calidad de vida y funcionalidad. En el grupo experimental, además, se les proveerá de un cuestionario acerca de actitudes y expectativas relativas a la cirugía. Para todos los participantes, durante las sesiones de evaluación pre- y post-cirugía (pre- y post-sin cirugía en el caso del grupo control 2 de personas sanas) se recogerán muestras de saliva para las determinaciones hormonales, así como registro electrofisiológico continua asociado a cada tarea y valoración del estado de ánimo.

El estresor consistirá, de acuerdo con estudios previos del presente equipo de investigación (González-Bono et al., 2002 a; 2002 b, 2013; Kirschbaum et al., 1997), en una versión modificada del Trier Social Stress Test (Kirschbaum et al., 1993), pero sin la intervención de un tribunal para no interferir en el contexto clínico de evaluación. La versión original del test, brevemente, consiste en la realización de una tarea numérica, la preparación de un discurso frente a un tribunal y la realización del discurso. Esta versión consistirá en una tarea aritmética y un periodo de preparación/anticipación de un discurso. Ningún participante en ninguna sesión abandonará el laboratorio sin la información veraz del procedimiento estresante. El tiempo estimado de exposición al estrés es de 15 minutos.

4. Protocolo de intervención quirúrgica de los participantes del grupo experimental y control 1, de acuerdo con su diagnóstico de epilepsia farmaco-resistente y las decisiones clínicas especializadas de la Unidad de Epilepsia Refractaria del IIS La Fe. Los participantes de ambos grupos informarán de las características concretas de la intervención, si es posible, aportando documentación al respecto. La documentación permanecerá siempre en poder del paciente. En caso de que lo prefieran, pueden autorizar por escrito, a que esta información sea completada por un clínico competente.

5. Valoración post-quirúrgica. Transcurrida la fase crítica post-operatoria de los grupos experimental y control 1, todos los participantes volverán a ser evaluados en una segunda sesión. El periodo temporal entre sesiones de evaluación del grupo control 2 deberá respetar todo lo posible el intervalo de evaluación marcado para los grupos de pacientes. El objetivo de esta sesión para el grupo control 2 es tener un registro de los posibles efectos del aprendizaje de la administración repetida de baterías neuropsicológicas y de un posible efecto de habituación al estresor, a través de las sesiones. Dado que ambos aspectos pueden ser altamente dependientes del tiempo transcurrido entre evaluaciones, estos periodos deben ser similares para todos los grupos de participantes. El diseño de la sesión incluye la valoración neuropsicológica; la administración de nuevo del estresor psicosocial en el caso del grupo experimental; y el diario de actividades cotidianas y la batería de cuestionarios de evaluación de las dimensiones tipo rasgo, evaluación del entorno social, acontecimientos vitales estresantes y la calidad de vida y funcionalidad. También se recogerá el cuestionario acerca de actitudes y expectativas relativas a la cirugía de los grupos de pacientes.

6. Protocolo de intervención psicosocial. En virtud de los perfiles cognitivos de los pacientes, se diseñarán diferentes protocolos que abordarán las aptitudes concretas de cada dominio cognitivo afectadas tras la cirugía, maximizando en todo momento la generalización y demandas en su contexto cotidiano. Como control de la intervención y teniendo en cuenta por razones éticas obvias que ningún paciente que lo desee puede quedar sin tratamiento, al grupo control de pacientes sin intervención psicosocial específica se le administrará un protocolo de intervención, de acuerdo con la literatura (Prigatano, 2004).

7. Valoración intervención psicosocial. La valoración de la intervención se realizará tanto por parte del paciente como de la familia. Incluirá herramientas que evalúen la funcionalidad y la calidad de vida, así como el rendimiento en rutinas cotidianas.

La **temporalización** de las etapas e hitos del presente estudio está sujeta a los protocolos clínicos para las personas que componen los grupos de pacientes (experimental y control 1), lo que supondrá que diferentes etapas e hitos se estén dando simultáneamente en el tiempo para cada participante. Es decir, mientras un participante se encuentra en el periodo de recuperación post-operatorio, es previsible comenzar con la primera evaluación de otro participante, y así sucesivamente. Los periodos entre pacientes serían aprovechados para la valoración de los participantes del grupo control 2. Simultáneamente, pueden procesarse los datos de ciertas variables. Esto supone que las etapas del estudio sean muy generales y difícilmente sujetas a mensualidades concretas.

De acuerdo con los protocolos del Hospital, la ratio de intervención de pacientes es habitualmente de 3 ó 4 pacientes mensuales. Si se contara con una participación en el estudio del 50% de los pacientes, es previsible terminar la fase experimental en la tercera anualidad. Cabe decir en este punto que los pacientes se encuentran altamente motivados en la participación de estudios sobre el tema y que pueden disponer del informe de valoración neuropsicológica de manera totalmente gratuita.

Teniendo en cuenta lo anterior, el plan de trabajo contempla las siguientes **etapas**:

- E1: Fase experimental Grupo control 1
- E2: Fase experimental Grupo experimental
- E3: Fase experimental Grupo control 2
- E4: Elaboración e implantación del protocolo de intervención psicosocial
- E5: Evaluación del protocolo de intervención psicosocial
- E4: Procesamiento de los datos
- E5: Difusión de los resultados de la investigación

Estas etapas se ven marcadas por diferentes **hitos** en la consecución de objetivos. Estos hitos y su temporalización previstos son los siguientes:

- H1: Pre-selección de la muestra. Primera y segunda anualidad.
- H2: Obtención de datos de las sesiones de evaluación del grupo control 1 (50 participantes). Primera anualidad.
- H3: Obtención de datos de las sesiones de evaluación del grupo experimental (50 participantes). Segunda anualidad.
- H4: Evaluación de los participantes del grupo control 2. Segunda y tercera anualidad
- H5: Procesamiento de los datos de los pacientes del grupo experimental y grupos control. Tercera anualidad.
- H6: Aplicación del protocolo de intervención psicosocial. Anualidades cuarta y posteriores, si procede
- H7: Evaluación del protocolo de intervención psicosocial. Anualidades cuarta y posteriores, si procede
- H8: Plan de difusión de resultados. A partir de la segunda anualidad.

En la siguiente tabla se especifica, para cada objetivo, la programación de etapas e hitos, así como los investigadores responsables e implicados.

OBJETIVO	ETAPA	HITO	RESPONSABLE	PARTICIPANTES
Obj. Gral. 1.	E2	H1	Esperanza González Bono	Mercedes Garcés Sánchez
	E3	H3		Kevin Hampel
	E4	H4		Ferran Suay i Lerma
		H5		Irene Cano López

				Alejandro Lozano García
Obj. Gral 2.	E1 E2 E4 E5	H1 H2 H3 H5 H8	Vicente Villanueva Haba	Esperanza González Bono Kevin Hampel Mercedes Garcés Sánchez Asier Gómez Ibáñez Antonio Gutiérrez Irene Cano López
Obj. Gral 3.	E1 E2 E4 E5	H2 H3 H5 H8	Vicente Villanueva Haba Esperanza González Bono	Kevin Hampel Antonio Gutiérrez Ferran Suay i Lerma Irene Cano López Mercedes Garcés Sánchez
Obj. Gral 4.	E1 E2 E3 E4 E5	H1 H2 H3 H4 H5 H8	Esperanza González Bono Vicente Villanueva Haba	Ferran Suay i Lerma, Irene Cano López Kevin Hampel Antonio Gutiérrez Mercedes Garcés Sánchez Irene Cano López Asier Gómez Ibáñez
Obj. Gral 5.	E4 E5	H6 H7 H8	Esperanza González Bono Vicente Villanueva Haba	Ferran Suay i Lerma, Irene Cano López

La elaboración de los productos de la investigación y los informes de resultados en sus diferentes formatos (Tesis, artículos científicos y otros materiales) pueden iniciarse a partir de la segunda anualidad y prolongarse hasta el final del proyecto. Los responsables de esta fase serían los investigadores principales del presente proyecto y los participantes todos los miembros del equipo de investigación y del equipo de trabajo.

- Entregables.

De acuerdo con la experiencia previa en el desarrollo de proyectos de investigación, el nivel de productividad científica y el plan de difusión del presente proyecto puede traducirse en diversas contribuciones a congresos internacionales, publicaciones científicas de impacto ISI, así como el desarrollo de, al menos, dos Tesis Doctorales.

Dada la familiaridad del equipo de investigación con los procedimientos y del equipamiento disponible, podría agilizarse el inicio de la fase experimental e iniciar el plan de difusión en la segunda mitad de la segunda anualidad. El estudio contempla un amplio abanico de variables, algunas de ellas antropométricas y procedentes de baterías y cuestionarios de aplicación mediante lápiz y papel o informatizada. Estas variables permiten disponer de los datos en un breve espacio de tiempo después de ser recogidas. Las mediciones electrofisiológicas requieren un tiempo de procesamiento para filtrar los artefactos de la medición, por lo que su disponibilidad es posterior a las pruebas antropométricas, psicológicas y neuropsicológicas. Por último, las variables hormonales, si se pretende analizar todas las muestras de un mismo participante en un mismo ensayo clínico para aminorar las fuentes de variabilidad, no pueden obtenerse hasta concluida la fase experimental y cualquier resultado parcial implica ofrecer resultados con grupos de la muestra, pero no de la muestra total.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, la **estrategia de difusión** incluye diferentes fases.

En primer lugar, los resultados parciales de las diferentes variables conforme sean procesadas se ofrecerían en diferentes congresos y reuniones científicas de ámbito internacional. Este periodo de difusión podría comenzar

en la segunda parte de la anualidad 2 y se prolongaría durante todo el periodo de vigencia. La política de asistencia a congresos llevada a cabo en el equipo de investigación para maximizar la rentabilidad de la inversión, consiste en la asistencia de una sola persona del equipo o de varios miembros, sólo si el número y calidad de las aportaciones a una misma reunión lo justifica.

En segundo lugar, una vez el cuerpo de datos permita ofrecer resultados con la suficiente entidad como para aspirar a publicaciones internacionales con impacto ISI en el primer o segundo cuartil de su área, se iniciaría la preparación de manuscritos. Este proceso, es previsible que pueda iniciarse durante la tercera anualidad. El número previsto de publicaciones de estas características no debería ser inferior a 5.

En tercer lugar, el presente proyecto de investigación puede dar lugar, al menos, a 2 Tesis doctorales. La posibilidad de realizar Tesis Doctorales con el formato de publicaciones permite que la difusión y la formación de Doctores puedan solaparse. La becaria FPU, Dña. Irene Cano López, actualmente realizando sus estudios en el Doctorado de Neurociencias, sería una de las personas indicadas para este plan de formación junto con D. Alejandro Lozano, actualmente cursando el Máster de Neurociencias Básicas y Aplicadas.

Por último, la naturaleza social y de transferencia del estudio propuesto requiere ineludiblemente de la adecuada difusión mediante actuaciones de divulgación a un público poco especializado en nuestro país. Es previsible también la elaboración de materiales de estas características adaptados al público general y a los pacientes para promover la sensibilización a estilos de vida saludables y al desarrollo científico.

- Resultados esperados.

Además del avance del conocimiento que el presente proyecto supone, la información obtenida puede ayudar a clarificar los mecanismos subyacentes a los procesos cognitivos, con posibilidad de extrapolarse a otras poblaciones. Asimismo, los resultados pueden arrojar nuevos datos sobre la fisiopatología del estrés con seres humanos. Por último, los resultados tienen una potencial aplicabilidad y transferencia del conocimiento al ámbito clínico, en la medida que ayudan a determinar qué procesos concretos se pueden ver afectados en la epilepsia refractaria y qué factores intervienen para prevenir y optimizar el diseño de programas de intervención.

En términos de impacto, transferencia e internacionalización, el equipo de investigación que presenta este proyecto de investigación cuenta con especialistas en aspectos psicobiológicos de la respuesta de estrés y en aspectos neuropsicológicos. Además, mantiene relación con equipos europeos que muestran interés en la materia de estudio.

En el marco de la Estrategia española de ciencia y tecnología e innovación para el periodo 2013-2020, el presente proyecto encaja en los ejes que la vertebran. En primer lugar, implica la generación del conocimiento científico a través de la investigación fundamental o básica, en la medida en que aporta nuevos datos sobre el estrés y los procesos cognitivos y emocionales en una muestra poco estudiada desde esta perspectiva. En segundo lugar, permitiría consolidar el trabajo conjunto a nivel internacional, por lo que se encontraría en la línea de la internacionalización y la excelencia. En tercer lugar, aporta aspectos prácticos en el ámbito clínico asistencial como posibilidad de transferencia a la hora de prevenir futuros costes e intervenir en aspectos concretos del ámbito del paciente. En resumen, el proyecto contempla que el conocimiento científico debe responder a los retos de la sociedad, la internacionalización del sistema español y la transferencia.

El producto de transferencia que ofrece el presente proyecto tiene un carácter eminentemente clínico-asistencial. Las características innovadoras, diferenciadas de servicios existentes, incluyen conocer los efectos de la cirugía de la epilepsia sobre funciones cognitivas y conductas de las que se tiene poco conocimiento en la actualidad; evaluar el impacto de estos efectos sobre procesos adaptativos como el estrés en estos pacientes y; por último, detectar los aspectos clave que intervienen en la calidad de vida y ejecución cognitiva de estos pacientes que pueden ser útiles para el diseño de planteamientos terapéutico, especialmente aunque no únicamente, de naturaleza cognitivo-conductual. De hecho, la información sería tenida en cuenta en posteriores cirugías para toma de decisiones a la hora de minimizar efectos no deseados de la intervención. Por tanto, el presente proyecto

supone un avance en el conocimiento básico sobre la neuropsicología de las funciones cognitivas y ofrece un producto de transferencia eminentemente aplicado en la práctica clínica.

En este sentido, este proyecto aporta un avance en el conocimiento y es previsible un impacto científico relevante en el ámbito internacional, dada la relevancia y actualidad del tema, los escasos datos de que se dispone en la actualidad, así como el número y la naturaleza de las variables consideradas. Una estimación del potencial del estudio en términos de productividad científica se detalla a continuación.

- Presupuesto.

El presupuesto estimado para la ejecución de los objetivos generales 1, 2, 3 y 4 asciende a 74.657 euros. Las unidades que firman el presente convenio están actuando de facto como un único equipo de investigación en el marco del proyecto financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación en la convocatoria de Excelencia 2015, titulado “Estrés, rendimiento cognitivo y calidad de vida en personas con epilepsia fármaco-resistente sometidas a cirugía” (PSI2015-66600-P). La financiación obtenida se corresponde con el presupuesto mencionado.

Para el desarrollo y ejecución del Objetivo general 5, se requeriría un presupuesto estimado de 50.000 euros. Este objetivo está previsto para anualidades cuarta y quinta, más allá del periodo de vigencia del presente convenio. Tal y como se especifica en el presente convenio, los miembros del mismo velarán por la búsqueda de financiación adicional para cubrir este objetivo, en caso de que el presente convenio sea renovado a los tres años.

- Cualquier otra información considerada de interés.

Implicaciones éticas

El presente proyecto de investigación está formado por una fase experimental que incluye pacientes sometidos a cirugía en la Unidad de Epilepsia refractaria del IIS La Fe. Las características de esta muestra requiere contar con la participación voluntaria, informada y firmada por los participantes. Como parte de la información ofrecida a los pacientes, constará que su decisión de participar o no en el estudio no puede conllevar una modificación en el tratamiento prescrito por el especialista competente. Para acceder a la muestra del estudio, se ofrecerá información general en Asociaciones de personas con epilepsia de la Comunidad Valenciana y en el propio Hospital La Fe. No se recabarán datos personales de estas entidades, sino que todos los datos procedentes de los sujetos experimentales tendrán que ser, informada y voluntariamente, aportados por los propios participantes en el estudio.

Todos los participantes serán informados de los procedimientos experimentales (no lesivos y sin administración de fármacos) verbalmente y por escrito y su participación será voluntaria. Firmarán un consentimiento informado acorde con la normativa vigente. Uno de los investigadores principales del proyecto firmará un compromiso de confidencialidad de datos que proporcionará a los sujetos, como viene siendo habitual en nuestros estudios. En este compromiso se especifica claramente que los datos no serán cedidos bajo ninguna condición a terceros o empresas, sino que se mantendrá el anonimato y el uso de datos personales se restringe únicamente a contactar con ellos en lo que atañe al procedimiento experimental. Este consentimiento se llevará a cabo antes de poner en marcha la fase de pre-selección. La pre-selección de las personas se realizará mediante la administración de cuestionarios.

El protocolo previsto incluye datos electrofisiológicos, muestras de saliva para las determinaciones hormonales, datos personales y procedentes de cuestionarios y autoinformes. No se recabará información genómica ni de tejidos, ni se administrarán fármacos. Los tubos y cuestionarios son codificados con una signatura alfanumérica antes de ser recogidos para preservar el anonimato y su uso que limitado a los fines del estudio. El protocolo experimental ha sido sometido al Comité Ético para la Investigación en seres humanos del IIS La Fe y la Universidad de Valencia.

Las instalaciones previstas para el desarrollo del proyecto serán las instalaciones de la Unidad de Epilepsia refractaria y los laboratorios de nueva creación en el ala este de la Facultad de Psicología de la Universidad de

Valencia. Estas instalaciones cuentan con todos los permisos necesarios para la atención al público en lo relativo a planes de emergencia y seguridad, accesibilidad, cuartos de baño con y sin adaptación a personas con discapacidad, etc. Son instalaciones cómodas, con luz natural, climatización a temperatura constante y aislamiento termoacústico adecuadas para la acomodación y experimentación con seres humanos.

En resumen, la investigación propuesta respeta los principios fundamentales de la Declaración de Helsinki, del Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, así como la normativa relativa a la protección de datos.

Referencias

- Allendorfer, J.B., & Szaflarski, J.P. (2014). Contributions of fMRI towards our understanding of the response to psychosocial stress in epilepsy and psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, 35, 19-25. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.03.023
- Balamurugana, E., Aggarwala, M., Lambab, A., Dang, N., & Tripathi, M. (2013). Perceived trigger factors of seizures in persons with epilepsy. *Seizure*, 22, 743-747. doi:10.1016/j.seizure.2013.05.018
- Bosak, M., Dudek, D., Siwek, M., & Szczudlik, A. (2015). Subtypes of interictal depressive disorders according to ICD-10 in patients with epilepsy. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 49, 90-94. doi:10.1016/j.pjnns.2015.01.008
- Campos-Castelló, J. (2006). Neuropsicología de la epilepsia: ¿qué factores están implicados? *Revista de Neurología*, 43 (Supl 1), S59-S70
- Cano-López, I., Cano-López, B., Hidalgo, V. & González-Bono, E. (2016). Effects of Acute Stress on Decision Making under Ambiguous and Risky Conditions in Healthy Young Men. *Spanish Journal of Psychology*, 19, e59, 1–13.
- De Andrés-García, S., González-Bono, E., Sariñana-González, P., Sanchis-Calatayud, M.V., Romero-Martínez, A., & Moya-Albiol, L. (2011). Internal attribution of outcome moderates the cortisol response to a cooperative task in women. *Psicothema*, 23, 196-202.
- De Andrés-García, S., Sariñana-González, P., Romero-Martínez, A., Moya-Albiol, L., & González-Bono, E. (2013). Cortisol response to stress in caregivers of offspring with autism spectrum disorder is associated with care recipient characteristics. *Stress-The International Journal On The Biology Of Stress*, 16, 510-519. doi: 10.3109/10253890.2013.798294.
- De Kloet, E.R., Joëls, M., & Holsboer, F. (2005). Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6, 463-475. doi:10.1038/nrn1683
- Engelberts, N.H.J.; Klein, M.; Ader, H.J.; Heimans, J.J.; Kasteleijn-Nolst, D.G.A.; van der Ploeg, H.M. (2002). The effectiveness of cognitive rehabilitation for attention deficits in focal seizures: A randomized controlled study. *Epilepsia*, 43 (6), 587-595.
- Farina, E.; Raglio, A.; Giovagnoli, A.R. (en prensa). Cognitive rehabilitation in epilepsy: An evidence-based review. *Epilepsy research*.
- Gadea, M., Gómez, C., González-Bono, E., Espert, R., & Salvador, A. (2005) Increased cortisol and decreased right ear advantage (REA) in dichotic listening following a negative mood induction. *Psychoneuroendocrinology*, 30, 129-138. doi:10.1016/j.psyneuen.2004.06.005
- Gadea, M., Gómez, C., González-Bono, E., Salvador, A., & Espert, R. (2003) Salivary testosterone is related to both handedness and degree of linguistic lateralization in normal women. *Psychoneuroendocrinology*, 28, 274-287. doi:10.1016/S0306-4530(02)00020-3
- González-Bono, E., Rohleder, N., Hellhammer, D, Salvador, A, Kirschbaum, C (2002 a). Glucose but not protein or fat load amplifies the cortisol response to psychosocial stress. *Horm & behav*, 41, 328-333.
- González-Bono, E., De Andrés-García, S., & Moya-Albiol, L. (2011). The cortisol awakening response in caregivers of schizophrenic offspring shows sensitivity to caregiver burden and patient status. *Anxiety, Stress and Coping*, 24, 107-120. doi: 10.1080/10615806.2010.481792
- González-Bono, E., De Andrés-García, S., Romero-Martínez, A., & Moya-Albiol, L. (2013) Cardiovascular response to psychosocial repeated stress in caregivers of offspring with Schizophrenia. *Spanish Journal Of Psychology*, 16, 1-11. oi: 10.1017/sjp.2013.4.
- Gonzalez-Bono, E., Moya-Albiol, L., Salvador, A., Carrillo, E., Ricarte, J., Gomez-Amor, J.(2002b). Anticipatory autonomic response to a public speaking task in women: the role of trait anxiety. *Biological Psychology*, 2002, 60, 37-49.
- González-Bono, E., Salvador, A., Ricarte, J., Serrano, M.A., & Arnedo, M.T. (2000) Testosterone and attribution of successful competition. *Aggressive Behavior*, 26, 235-240. doi: 10.1002/(SICI)1098-2337(2000)26:3<235::AID-AB3>3.0.CO;2-L.
- Helmstaedter, C. (1999) Prediction of memory reserve capacity. *Advances in Neurology*, 81, 271-279.
- Helmstaedter, C. (2013) Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disorders*, 15, 221-239. doi: 10.1684/epd.2013.0587
- Helmstaedter, C.; Loer, B.; Wohlfahrt, R.; Hammen, A.; Saar, J.; Steinhoff, B.J.; Quiske, A.; Schulze-Bonhage, A. (2008). The effects of cognitive rehabilitation on memory outcome after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsy & Behavior*, 12, 402–409.
- Jacoby, A., Sudell, M., Smith, C.T., Crossley, J., Marson, A.G., & Baker, G.A. (2015). Quality of- life outcomes of initiating treatment with standard and newer antiepileptic drugs in adults with new-onset epilepsy: Findings from the SANAD trial. *Epilepsia*, 56, 460-472. doi: 10.1111/epi.12913
- Kirschbaum, C, Gonzalez-Bono, E, Rohleder, N, Gessner, C, Pirke, KM, Salvador, A, Hellhammer, DH (1997). Effects of Fasting and Glucose Load on Free Cortisol Responses to Stress and Nicotine. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 1101–1105
- Kirschbaum, C, Pirke, KM, Hellhammer, DH (1993). The 'Trier Social Stress Test'—a tool for investigating psychobiological stress responses in a laboratory setting. *Neuropsychobiology* 28, 76–81.

- Koorenhof, L.; Baxendale, S.; Smith, N.; Thompson, P. (2012). Memory rehabilitation and brain training for surgical temporal lobe epilepsy patients: A preliminary report. *Seizure*, 21, 178–182.
- Kudielka, B.M. y Kirschbaum, C. (2005). Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biological Psychology* 69 (2005) 113–132
- Mackay, M.T., Weiss, S.K., Adams-Webber, T., Ashwal, S., Stephens, D., Ballaban-Gill, K., Baram, T.Z., Duchowny, M., Hirtz, D., Pellock, J.M., Shields, W.D., Shinnar, S., Wyllie, E., & Snead, O.C. (2004). *Neurology*, 62, 1668-1681.
- Maguire, J., & Salpekar, J.A. (2013). Stress, seizures, and hypothalamic-pituitary-adrenal axis targets for the treatment of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 26, 352-362. doi: 10.1016/j.yebeh.2012.09.040.
- Marinas, A., Elices, E., Gil-Nagel, A., Salas-Puig, J., Sánchez, J.C., Carreño, M., Villanueva, V., Rosendo, J., & Porcel, J. (2011). Socio-ocupational and employment profile of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 21, 223-237. oi: 10.1016/j.yebeh.2011.01.025.
- McEwen, B.S. (2007). Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological Reviews*, 87, 873-904.
- Metternich, B., Buschmann, F., Wagner, K., Schulze-Bonhage, A., & Kriston, L. (2014) Verbal fluency in focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology Review*, 24, 200-218. doi: 10.1007/s11065-014-9255-8.
- Miller, D.I. y Halpern, D.F. (2014). The new science of cognitive sex differences. *Trends in Cognitive Sciences*, 18 (1), 37-45.
- Pérez, C. y Barr, W.B. (2013). Neuropsicología en epilepsia. *Revista Medicina Clínica condes*, 24(6) 987-994.
- Ponds, R.W.H.M.; Hendriks, M. (2006). Cognitive rehabilitation of memory problems in patients with epilepsy. *Seizure*, 15, 267—273.
- Prigatano, G.P. (2004). *Neuropsychologische rehabilitation*. Berlin: Springer-Verlag.
- Pruessner, J.C., Dedovic, K., Pruessner, M., Lord, C., Buss, C., Collins, L., Dagher, A., & Lupien, S.J. (2010) Stress regulation in the central nervous system: evidence from structural and functional neuroimaging studies in human populations- 2008 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*, 35, 179-191. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.02.016.
- Roosendaal, B., McEwen, B.S., & Chattarji, S.. (2009) Stress, memory and the amygdala. *Nature Reviews Neuroscience*, 10, 423–433. doi: 10.1038/nrn2651.
- Salas-Puig, J., Gil-Nagel, A., Serratos, J.M., Sánchez-Álvarez, J.C., Elices, E., Villanueva, V., Carreño, M., Álvarez-Carriles, J., & Porcel, J. (2009). Self-reported memory problems in everyday activities in patients with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*, 14, 622-627. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.01.015.
- Sanjuán, A., Bustamante, J.C., Forn, C., Ventura-Campos, N., Barrós-Loscertales, A., Martínez, J.C., Villanueva, V., & Ávila, C. (2010). Comparison of two fMRI tasks for the evaluation of the expressive language function. *Neuroradiology*, 52, 405-415. doi: 10.1007/s00234-010-0667-8.
- Stafstrom, C.E., Arnason, B.G.W., Baram, T.Z., Catania, A., Cortez, M.A., Glauser, T.A., Pranzatelli, M.R., Riikonen, R., Rogawski, M.A., Shinnar, S., & Swann, J.W. (2011). Treatment of infantile spasms: Emerging insights from clinical and basic science perspectives. *Journal of Child Neurology*, 26, 1411–1421. doi: 10.1177/0883073811413129
- Suay, F., Salvador, A., González-Bono, E., Sanchis, C., Martínez, M., Martínez-Sanchis, S., Simón, V.M., & Montoro, J.B. (1999) Effects of competition and its outcome on serum testosterone, cortisol and prolactin. *Psychoneuroendocrinology*, 24, 551-566. doi:10.1016/S0306-4530(99)00011-6
- Thompson, P.J.;Conn, H.; Baxendale, S.A.; Donnachie, E.; McGrath, K.; Gerald, C.; Duncan, J.S. (2016). Optimizing memory function in temporal lobe epilepsy. *Seizure*, 38, 68–74.
- Van Campen, J.S., Janse, F.E., de Graan, P.N.E., Braun, K.P.J., & Joels, M. (2014). Early life stress in epilepsy: A seizure precipitant and risk factor for epileptogenesis. *Epilepsy & Behavior*, 38, 160–171. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.09.029
- Villanueva, V., Gil-Nágel, A., Elices, E., Serratos, J.M., Sánchez-Álvarez, J.C., Carreño, M., Salas-Puig, J., & Porcel, J. (2009). Validation of the Spanish version of the Side Effect and Life Satisfaction Inventory in patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 14, 96-101. doi: 10.1016/j.yebeh.2008.09.003
- Vogt, V.L., Witt, J., Malter, M.P., Schoene-Bake, J., von Lehe, M., Elger, C.E., & Helmstaedter, C. (2014) Neuropsychological outcome after epilepsy surgery in patients with bilateral Ammon's horn sclerosis. *Journal of Neurosurgery*, 121, 1247-1256. doi: 10.3171/2014.7.JNS132037
- World Health Organization (WHO) (2001). *International classification of functioning, disability and health*. Geneva: World Health Organization Press.

FASE II

Nº referencia IIS La Fe:

Fecha entrada:

MEMORIA DE SOLICITUD: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PROPIO¹

Título del proyecto:

“Evaluación de patrones de respuesta en pacientes con epilepsia farmacoresistente”

Datos del Investigador principal:

Nombre y apellidos: *Vicente E Villanueva Haba*

Servicio/ Grupo de investigación: Unidad Multidisciplinar de Epilepsia

Pertenece a un grupo:

☐ Acreditado ☐ Unidad Mixta ☐ CIBER ☐ Retic ☐ Otros grupos

Indicar el nombre del grupo del que es integrante:

Valencia a 22 de Diciembre de 2014

Firma Investigador Principal

Fdo:...Vicente Villanueva...

¹Proyectos de Investigación básica-clínica (no equiparables a ensayos clínicos), por iniciativa de los grupos de investigación del IIS La Fe