



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA

ANORMALIDADES DE LA SUSTANCIA GRIS CEREBRAL Y LA COGNICIÓN
EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

TESIS PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)

PRESENTA:
José Rafael Moreno Salazar

TUTOR PRINCIPAL:
Dr. Luis Concha Loyola
Instituto de Neurobiología, UNAM

COMITÉ TUTOR:
Dr. Érick Humberto Pasaye Alcaraz
Instituto de Neurobiología, UNAM
Dra. Josefina Ricardo Garcell
Instituto de Neurobiología, UNAM

MÉXICO, AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por José Rafael Moreno Salazar, cuyo título es: “Anormalidades de la sustancia gris cerebral y la cognición en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal”, se presenta como uno de los requisitos para obtener el grado de Maestría en Ciencias (Neurobiología) y cumple con los criterios de originalidad y calidad requeridos por la División de Estudios de Posgrado de la Universidad Nacional Autónoma de México.

Firma

Presidente

Dra. María Magdalena Giordano Noyola

Secretario

Dr. Luis Concha Loyola

Vocal

Dr. David Trejo Martínez

Suplente

Dr. Érick Humberto Pasaye Alcaraz

Suplente

Dr. Víctor Hugo de Lafuente Flores

Aprobado por el Comité Académico

Dr. Alfredo Varela Echavarría
Coordinador del Programa
Maestría en Ciencias (Neurobiología)

“когда вдруг, среди грусти, душевного мрака, давления, мгновениями как бы воспламенялся его мозг, и с необыкновенным по-рывом напрягались разом все жизненные силы его...”

Федор М. Достоевский
(Идиот, 1869)¹

¹ *“En medio del abatimiento, melancolía, oscuridad y opresión de ánimo que experimentaba el enfermo en tales ocasiones, parecía, a trechos, surgir en su cerebro un rayo de luz y se dijera que todas sus energías vitales se esforzaban de pronto, trabajando al máximo de intensidad...”*, extraído del libro “El idiota” de Fiódor M. Dostoyevski.

Agradecimientos

Porque la tesis es parte del proyecto de investigación, y éste a su vez de toda la maestría, quisiera agradecer a todos aquellos que de alguna manera estuvieron conmigo a lo largo de estos dos años:

A mi mamá, mi papá y mis hermanas, que a pesar de a veces encontrarse lejos, siempre han estado a mi lado apoyando mis decisiones y sonriéndome.

A mi tutor, el Dr. Luis Concha, quien siempre me mostró su apoyo durante mi estancia en su laboratorio, así como en aquellas dificultades presentadas durante la realización del proyecto.

A mi comité tutorial (Dr. Erick Pasaye, Dra. Josefina Ricardo) y revisores de tesis (Dr. Víctor de Lafuente, Dr. David Trejo, Dra. Magdalena Giordano) por sus valiosos comentarios y aportaciones a mi proyecto y escrito de tesis.

A mis amigos que se encuentran aquí (Ricardo S, Antonio L, Arturo G, Gabriel, José Antonio) y hasta allá (Kevin M, Ian H, Jörg S, Niko B).

A mis compañeros de maestría (Circe, Itzamná, Marina, Julio, Janet, Anaí) que a través de horas interminables de estudio, comida y risas, hicieron de la maestría un momento ameno.

A aquellos que hicieron mi estancia en la Ciudad de Santiago de Querétaro muy grata (Osmin, Francisco C, Kevin C, Aron J, Oary C, Sergio F, Juan Carlos, Marcos C).

A todo el laboratorio C-13 (Canek, Édgar, Arafat, Guadalupe, Laura, Luis Octavio, Raúl, Vicente, Francis) por sus consejos, ayuda técnica y académica, y compañía; y claro, también a nuestros vecinos del C-12.

Y a todos aquellos que también estuvieron durante esta experiencia y no logré mencionar.

Agradecimientos institucionales

A la Universidad Nacional Autónoma de México, en especial al Instituto de Neurobiología.

Por el financiamiento de este proyecto de investigación, al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, No.181508) y, al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT, IB201712).

Además por la beca recibida (No. 296495) a lo largo de la maestría, también otorgada por el CONACYT, y al Programa de Apoyo a los Estudios de Posgrado (PAEP, UNAM) por el financiamiento otorgado para diversas actividades.

A la Unidad de posgrado, especialmente a la jefa de la Unidad de Enseñanza, M. en C. Leonor Casanova, por su increíble y constante apoyo facilitando información y asistencia administrativa.

Se agradece la colaboración y apoyo de todo el personal que brindó su apoyo tanto técnico como administrativo de la Unidad de Resonancia Magnética de la UNAM, Juriquilla, en particular al M.C. Juan José Ortiz Retana y al Dr. Érick Humberto Pasaye Alacarez.

Al Hospital General de México (HGM), al Hospital General de San Luis Potosí y al Hospital General de Querétaro por apoyo con los pacientes.

Al Centro de Salud Mental (CESAM) del Hospital General de Querétaro y a la Clínica de Neuropsicología del Hospital General de México (CN-HGM); particularmente a la Lic. Leticia Velázquez (CESAM), al Dr. David Trejo (CN-HGM) y a Diego Manjarrez (CN-HGM) por su apoyo con las evaluaciones neuropsicológicas.

Contenido

Resumen	vii
Summary	viii
1. Introducción	1
2. Antecedentes	2
2.1. Corteza cerebral	2
2.1.1. Estructura de la corteza	3
2.2. Cognición	6
2.2.1. Cognición y encéfalo	6
2.2.2. Funciones cognitivas	7
2.2.3. Otros aspectos cognitivos	9
2.3. Epilepsia	10
2.3.1. Epilepsia del lóbulo temporal.	11
2.4. Resonancia magnética	14
2.4.1. Imágenes potenciadas T1	15
2.5. Grosor cortical	16
2.5.1. Medición de grosor cortical	17
2.5.2. Grosor cortical y epilepsia del lóbulo temporal	19
3. Justificación	22
4. Hipótesis	23
5. Objetivos	23
6. Sujetos, material y métodos	24
6.1. Sujetos	24
6.2. Valoración clínica	25
6.3. Bioética	26
6.4. Imágenes de resonancia magnética (IRM)	26
6.5. Procesamiento de imágenes	26
6.6. Evaluación neuropsicológica	27
6.7. Diseño del estudio y análisis	28
6.8. Análisis estadístico	29
7. Resultados	31
7.1. Comparación del grosor cortical entre grupos	31
7.2. Volumetría de estructuras subcorticales	32
7.3. Correlación del grosor cortical con datos clínicos	32
7.4. Correlación de la volumetría con datos clínicos	33

7.5 Correlación de la volumetría con el grosor cortical	34
7.6 Evaluación neuropsicológica	34
7.7 Correlación de la evaluación neuropsicológica con datos clínicos y volumetría	36
7.8 Correlación del grosor cortical con la evaluación neuropsicológica	37
8. Discusión	40
8.1 Sustancia gris y ELT	40
8.2 Cognición y ELT	45
8.3 Comentarios finales	49
9. Conclusiones	50
10. Limitaciones	51
11. Perspectivas	52
12. Referencias	53
13. Lista de figuras	66
14. Lista de tablas	67
15. Abreviaturas	68
16. Anexos	69
16.1 Figuras suplementarias	69
16.2 Tablas suplementarias	71

Resumen

Una crisis epiléptica consiste en un evento transitorio de hiperactividad sincrónica e intermitente de grupos de células cerebrales; la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), de tipo focal, es de las más comunes. Se ha sugerido que existe una relación entre el deterioro de la corteza cerebral y daño en funciones cognitivas como la memoria, planeación ejecutiva, atención, entre otras en ELT; ambos aparentemente como una consecuencia de la actividad epiléptica crónica. El objetivo de este trabajo fue describir el estado morfológico de la sustancia gris cerebral y evaluar el desempeño cognitivo en pacientes con ELT. El análisis estructural, grosor cortical y volumen de estructuras subcorticales, fue realizado usando IRM de alta resolución y pos-procesamiento con la plataforma *FreeSurfer*. Después se hizo la evaluación neuropsicológica a los pacientes utilizando la batería de pruebas WAIS-IV y WMS-IV. Los resultados del análisis estructural de la corteza muestran atrofia en diversas regiones de cortezas frontal, medial frontal y cingulada bilaterales. La evaluación neuropsicológica arroja puntajes que colocan a los pacientes dentro de percentiles medio bajo y bajo. Analizando los dos resultados anteriores, se observa una correlación principalmente positiva, pero también negativa entre diferentes regiones corticales y funciones cognitivas. Estos resultados sugieren que efectivamente existe un cambio cortical en pacientes con ELT y que el deterioro cognitivo observado presenta una correlación con la disminución del grosor cortical.

Summary

An epileptic seizure is a brief episode of signs and symptoms due to abnormal excessive or synchronous neuronal activity in the brain; temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common form of partial or localization related epilepsy. It has been suggested that in TLE, there is a relationship between structural changes in the cerebral cortex and impairment of cognitive abilities such as memory, attention, executive functioning among others; both apparently are consequence of the chronic epileptic activity. The objective of this investigation was to characterize gray matter morphology and cognitive skills in patients with TLE. Structural analysis was done using high resolution MRI scans and processing them with the *Freesurfer* software to measure cortical thickness and volume of sub-cortical gray matter structures. The instruments used to make the neuropsychological assessment were the WAIS-IV and the WMS-IV. The structural analysis revealed atrophy in various regions in bilateral frontal, medial frontal and cingulate cortex. The scores of the neuropsychological evaluations placed patients into medium and low percentiles. Analyzing the two previous results, we found both positive and negative correlations observed between cortical thickness of different regions and cognitive spheres. These results suggest that there are regions of cortical atrophy which are correlated with cognitive impairment in patients with TLE.

1. Introducción

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT), enmarcada dentro de las epilepsias focales, es la más común de todas además de ser la más estudiada; por lo mismo, gran parte del presupuesto destinado a salud y a investigación se ha concentrado en estudios de ELT. Aunque el conocimiento acerca de este padecimiento se ha incrementado de manera importante, sigue sin ser suficiente. Por otra parte, los pacientes con epilepsia se ven comúnmente sujetos a una estigmatización social a causa de las crisis epilépticas (que en algunos casos pueden ser identificadas por terceros).

Estudios anteriores han demostrado que personas con epilepsia de diferente tipo presentan un deterioro en el desempeño cognitivo, siendo diferentes los aspectos afectados (Dodrill, 2004). Este panorama aunque bien sabido, no está bien claro: no se sabe con certeza exactamente cuáles son los factores que desencadenan este deterioro cognitivo; sobresale al respecto que no todos los pacientes con el mismo padecimiento tienen las mismas manifestaciones y son sólo en algunos en quienes se observa mayor deterioro.

Según la Liga Internacional contra La Epilepsia (I.L.A.E.) la resonancia magnética (RM) es la técnica de imagen que aporta la información más relevante en el proceso diagnóstico y terapéutico de estos pacientes. Particularmente en pacientes con crisis focales es importante detectar y tipificar una lesión estructural que sea congruente con los datos electroclínicos para poder tomar decisiones terapéuticas sin necesidad de acudir a otros medios diagnósticos más costosos e invasivos; el principal aporte de la RM es pronóstico (Álvarez-Linera Prado, 2012). Las técnicas de análisis de imágenes cada vez permiten conocer más a detalle la estructura anatómica de los pacientes, se pueden realizar estudios longitudinales o transversales de los sujetos para así conocer, por ejemplo, como es la evolución de una patología. Es el caso del análisis del grosor cortical que permite una observación macroscópica del estado de la corteza cerebral y obtener datos cuantitativos de la misma.

Al tener mayor información sobre los cambios estructurales y de su relación con funciones cognitivas será posible obtener un diagnóstico más preciso y elegir un mejor tratamiento tanto farmacológico como neuropsicológico para cada paciente en particular.

2. Antecedentes

2.1. Corteza cerebral

Los hemisferios cerebrales se encuentran cubiertos por una capa de cuerpos neuronales llamada corteza cerebral. La palabra “corteza” proviene del latín *cortex*, que se refiere a la cubierta de un árbol. Ha sido denominada y reconocida como el más grande logro de la evolución biológica, así como el sustrato de las habilidades mentales como el raciocinio, pensamiento, creatividad, lenguaje (Rubenstein & Rakic, 1999), también se le denomina neocorteza.

Existen otras dos cortezas que son anteriores evolutivamente hablando, la capa más profunda es la arquicorteza que está constituida por la formación del hipocampo; comúnmente se le denomina como la parte instintiva o animal (parte del llamado “complejo reptiliano”), se encarga de funciones como la reproducción, reacciones automáticas como la conducta agresiva y la territorialidad, y procesos fisiológicos como la respiración, el ritmo cardiaco, etc. Después sigue la paleocorteza, que se origina en la corteza olfativa y el sistema límbico; está relacionada con el procesamiento de estímulos agradables y desagradables, interpretación de olores, memoria y comportamiento (Kolb & Whishaw, 2008).

La corteza es la estructura con mayor área en el cerebro, si se pudiera desplegar cubriría una superficie de 1470 a 2275 cm², el volumen cortical varía entre 517 cm³ en hombres y 440 cm³ en mujeres, considerando ambos hemisferios (Pakkenberg & Gundersen, 1997). El grosor de la corteza cerebral varía entre 1.5 y 4.5 mm, siendo generalmente más gruesa en la cresta de las circunvoluciones y más fina en la zona profunda de los surcos. El grosor no se mantiene estable a lo largo del tiempo, existe un adelgazamiento general al llegar a la vejez, sobre todo en lóbulos frontales y parietales (Resnick, Pham, Kraut, Zonderman, & Davatzikos, 2003). Sin embargo, el sexo (Luders et al., 2006) y otros factores como la plasticidad y el entrenamiento (May, 2011) intervienen en cambios en la corteza cerebral.

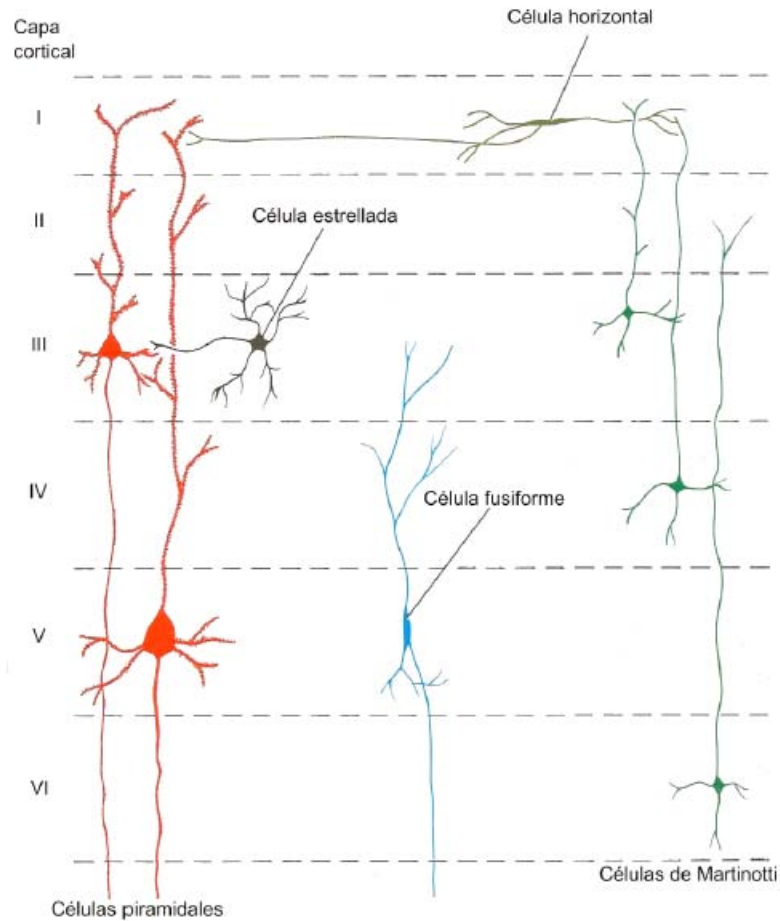


Figura 1. Esquema de los cuerpos neuronales principales y su localización en las seis diferentes capas que de forma general se presentan en la corteza cerebral (Modificado de Snell, 2009).

2.1.1. Estructura de la corteza

La corteza cerebral está compuesta por cuerpos neuronales, además de neuroglia y vasos sanguíneos. Se calcula que aproximadamente hay unas 20,000 millones de neuronas entre las que hay diferentes tipos, siendo las principales (Figura 1):

- a) Células piramidales: reciben su nombre por la forma de su cuerpo, teniendo un tamaño aproximado de 10 a 50 μm , sin embargo, en la corteza motora se encuentran las células de Betz que tienen aproximadamente un tamaño de 120 μm . Estas células se caracterizan por tener una dendrita que se extiende a la superficie de la corteza, mientras que el resto se extiende de forma horizontal al soma.
- b) Células estrelladas: tienen una forma poligonal y su soma mide alrededor de 8 μm ,

además poseen una gran cantidad de dendritas, también se les conoce como células granulares.

- c) Células fusiformes: su largo axón se conecta con capas profundas de la corteza, llegando incluso a sustancia blanca; sus dendritas se conectan de forma horizontal con otras células, a excepción de una dendrita superficial que asciende.
- d) Células horizontales de Cajal: son pequeñas células que se encuentran en las capas corticales superiores, sirven como intermediarias entre células piramidales.
- e) Células de Martinotti: son células multipolares con dendritas cortas que con ayuda de su largo axón alcanza capas superficiales.

La corteza cerebral se encuentra organizada en capas, las cuales difieren por el tipo de células que hay, así como la densidad y organización de éstas. Las seis capas corticales reconocidas son (Figura 2):

- I. Capa molecular (capa plexiforme): siendo la más superficial de todas, contiene algunos cuerpos de células nerviosas, no obstante aquí se concentra una gran cantidad de sinapsis entre dendritas y axones provenientes de células localizadas en capas inferiores. Algunas células horizontales de Cajal se pueden encontrar aquí.
- II. Capa granular externa: hay una densa población de células piramidales, pero principalmente por células granulares; algunas conexiones sinápticas pueden ser encontradas aquí.
- III. Capa piramidal externa: predominan los cuerpos de células piramidales y células de Martinotti. Las neuronas ubicadas en el fondo de esta capa son más grandes que aquellas encontradas en la superficie de ésta.
- IV. Capa granulosa interna: hay una gran cantidad de células granulares empaquetadas, además de células piramidales y horizontales.
- V. Capa ganglionar (capa piramidal interna): las células piramidales encontradas en esta capa son de un soma muy grande, cuyos largos axones apicales se dirigen hacia la capa molecular, hay también algunas células estrelladas y de Martinotti.
- VI. Capa multiforme (capa de células polimorfas): aquí muchos tipos celulares son encontrados, aquí se encuentra la unión con la sustancia blanca donde pasan los axones desde y hacia la corteza.

Además de las capas, la corteza también presenta una organización vertical en columnas, en

cortezas sensorial y visual, estas columnas miden aproximadamente 0.5 a 1 mm de ancho. Las neuronas que forman parte de una columna cortical en especial son activadas por el mismo estímulo periférico, es por eso que se describe que constituyen unidades funcionales elementales.

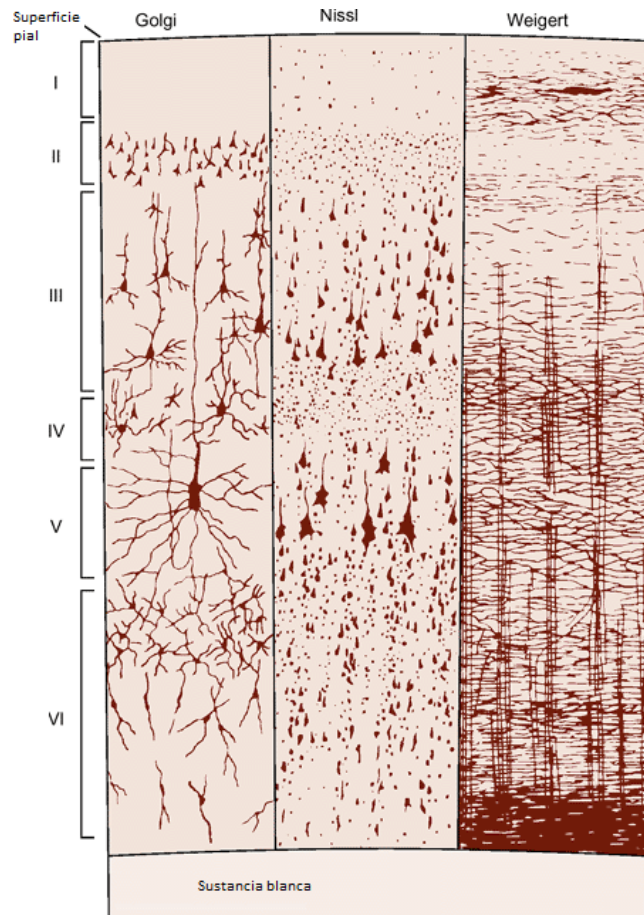


Figura 2. Diferentes aspectos de la estructura cortical son revelados gracias a diferentes tipos de tinciones: A. La tinción de Golgi permite observar cuerpos neuronales y árboles dendríticos; B. La tinción de Nissl muestra los cuerpos neuronales y sus dendritas proximales; C. La tinción de Weigert es utilizada para revelar fibras mielinizadas. (Modificado de Kandel et al., 2012).

Las células en las capas medias constituyen un área de análisis sensorial ya que reciben proyecciones de otras áreas de la corteza y de resto cerebro. Existen dos tipos de aferencias corticales, las específicas y las inespecíficas. Las específicas son aquellas que llevan principalmente información sensorial, llegan del tálamo a la capa IV y de la amígdala a capas más superficiales. Las inespecíficas cumplen funciones generales, como el mantenimiento del tono o el nivel de alerta para que la corteza pueda procesar esta información, éstas terminan

de forma difusa a toda la corteza y pueden provenir del tronco encefálico, el prosencéfalo basal y de algunos núcleos del tálamo (Kolb & Whishaw, 2008).

Las capas V y VI son parte principal de la salida de información pues envían axones fuera de la corteza, mientras que la conectividad dentro de la misma corteza se concentra en las capas II y III. Las eferencias de la corteza llegan a otras áreas corticales de ambos hemisferios, a los núcleos basales, al tálamo, los núcleos pontinos, la amígdala y la médula espinal. La disposición en capas de la corteza permite una manera eficiente de organización de la relación entrada-salida de las neuronas corticales.

La corteza cerebral se ha podido estudiar también a nivel citoarquitectónico, esto quiere decir que se han observado las diferencias que existen en las diferentes áreas de la corteza cerebral respecto a las células que hay, la forma en como están organizadas, el grosor de las láminas corticales, etc. Las áreas descritas coinciden muy poco con los surcos y giros presentes en la superficie cerebral. Han sido numerosos los análisis que han empleado este tipo de abordaje, sin embargo el más popular y usado como referencia es el propuesto por Korbinian Brodmann en 1909 (Geyer, Weiss, Reimann, Lohmann, & Turner, 2011).

2.2 Cognición

La cognición, proviene del latín *cognitio* que significa conocimiento, se ha utilizado con el mismo significado etimológico. Ha sido concebida como un conjunto de procesos que selecciona, transforma, elabora, guarda, recupera y utiliza la información proveniente de estímulos externos e internos permitiendo una adaptación al medio y la generación de una respuesta. La importancia de las funciones cognitivas radica en que permite, junto con otros aspectos psicológicos como las emociones, la relación que tenemos con el exterior y con nosotros mismos. Al conjunto de estos procesos se le conoce como funciones cognitivas (Lezak, Howieson, Bigler, & Tranel, 2012; Neisser, 1976).

2.2.1. Cognición y encéfalo

Las funciones cognitivas no están ubicadas ni en una zona particular ni están bien definidas en la corteza. Se describen como actividad mental compleja ya que están conformadas por redes funcionales ubicadas en el cerebro, en la que cada una de las estructuras involucradas

aporta una tarea particular (Solís-Vivanco, 2006). Este concepto de sistema funcional (Luria, 1976) o modular (Ellis & Young, 1996) de las funciones cognitivas es definido bajo lo siguiente:

- El sistema consiste en trabajo de un conjunto unificado de muchos sectores cerebrales, no necesariamente cercanos.
- Los sectores cerebrales están relacionados funcionalmente durante la resolución de una tarea.
- Cada sector lleva a cabo su tarea particular, si bien el sistema funcional nunca manifiesta sus componentes individuales.
- La presencia de una tarea constante (invariable) ejecutada por mecanismos variables (variantes) puede llevar a un proceso o a un resultado constante (invariable).

Lo anterior coincide con lo establecido por Öngür y colaboradores (2003), quienes basándose en un análisis citoarquitectónico de la corteza, sugieren que cada una de las distintas áreas corticales es un módulo con relaciones específicas de aferencias y eferencias con un papel particular en el procesamiento de información, considerando que gran parte de la corteza consiste en módulos estructurales y funcionales separados. Así también con Roland & Zilles (1998) que describen los llamados campos corticales funcionales, los cuales son regiones corticales amplias en las que existen neuronas y sinapsis que realizan una computación cooperativa (Nieuwenhuys, Voogd, & Huijzen, 1980).

Las cortezas de asociación involucran a la mayor parte de la superficie cerebral del encéfalo humano y son responsables del procesamiento cognitivo, el resto de la corteza tiene que ver con áreas sensoriales y motora primarias (Purves, 2008).

2.2.2. Funciones cognitivas

Atención

Es la habilidad que controla el procesamiento de la información proveniente de nuestros sentidos, memoria u otros procesos cognitivos, permite potenciar ciertas entradas limitada de estímulos e inhibe otras; sus componentes son: la selectividad, la capacidad y la concentración sostenidas (Sadock & Sadock, 2012). Se han descrito estructuras importantes que están relacionadas con la atención, como son el colículo superior, el pulvinar en el tálamo y el lóbulo parietal.

Percepción

La sensación es la mera recepción de estímulos provenientes del exterior en formas distintas de energía (mecánica, térmica, electromagnética y química), formando experiencias inmediatas y meramente básicas. La percepción es una compleja transformación de la información recibida a través de los sentidos, una interpretación de la realidad en la cual intervienen ideas preconcebidas, aprendizajes y otros factores psicológicos.

Memoria

Es el proceso por medio del cual se codifica y almacena información para posteriormente poder evocarla. No existe consenso acerca de una sola clasificación de la memoria, sin embargo el criterio más habitual es el que se basa en función del tiempo transcurrido para su almacenamiento: memoria a corto plazo y a largo plazo (Portellano, 2006; Squire et al., 2012):

- Memoria a corto plazo: es la retención inicial de la información durante un breve espacio de tiempo que oscila desde algunas fracciones de segundo hasta varios minutos.
 - Memoria sensorial: es el registro inmediato de información por medio de los receptores sensoriales. Se sugieren dos procesos en este tipo memoria, el primero consiste en la impresión instantánea del estímulo, y el segundo mantiene la huella sensorial durante un periodo inferior a un segundo.
 - Memoria inmediata: permite el archivo sensorial de la información por algunos segundos, con capacidad limitada y engloba el análisis de información a nivel sensorial en áreas corticales particulares.
 - Memoria de trabajo: permite el almacenamiento de información necesaria para la ejecución inmediata o procesamiento de alguna tarea en específico, a la par de otras tareas cognitivas.
- Memoria a largo plazo: es el almacenamiento de información durante periodos más prolongados de tiempo o de forma permanente.
 - Memoria declarativa o explícita: se refiere a experiencias, hechos o acontecimientos que pueden ser constantemente recuperados por los sujetos. Suele referirse a aspectos semánticos, episódicos o autobiográficos.
 - Memoria no declarativa o implícita: es la que no puede explorarse de una manera consciente y tampoco puede evaluarse por medio de un sistema simbólico, permite la adaptación al medio con el uso de automatismos.

Lenguaje

Es aquella capacidad de los seres humanos para comunicarse por medio de signos (secuencias sonoras, gestos, gráficos, etc.) en un contexto determinado de uso y cuenta con ciertos principios combinatorios formales, existen contextos tanto naturales como artificiales. Este sistema de códigos, a través del cual nos comunicamos, ayuda a designar objetos del mundo exterior, acciones, cualidades y relaciones con ellos mismos (Luria, 1976).

Funciones ejecutivas (FE)

Se definen como procesos cognitivos que asocian ideas, movimientos y acciones simples, y los orientan a la resolución de conductas complejas (Shallice, 1982). Así también, Lezak (1982) define las FE como habilidades mentales para llevar a cabo una conducta eficaz, creativa y aceptada socialmente. Mateer (1999) sugiere que las FE consisten en los siguientes componentes: dirección de la atención, reconocimiento de los patrones de prioridad, formulación de la intención, plan de consecución o logro, ejecución del plan y reconocimiento del logro.

2.2.3. Otros aspectos cognitivos

Velocidad de procesamiento

Es una medida de la habilidad de la persona para procesar la información sensorial, como la visual o auditiva. Establece una relación entre la ejecución cognitiva y el tiempo invertido en realizar una tarea, se relaciona esta velocidad con la eficiencia de aprender. La velocidad de procesamiento incrementa durante la adolescencia llegando a su punto máximo durante la adultez, posteriormente existe un declive lento hasta la vejez (Kail & Salthouse, 1994).

Inteligencia

Wechsler (1944) define la inteligencia como la capacidad de una persona para actuar con una finalidad, pensar racionalmente y desenvolverse con eficacia dentro de su ambiente. Se relaciona a la inteligencia con otras funciones cognitivas como la percepción y la memoria (Moore & Jefferson, 1996). Han existido muchos esfuerzos para definir a la inteligencia en un sentido operacional, una forma de llegar a esta definición es a través de su medición con ayuda de evaluaciones neuropsicológicas, uno de los más frecuentes es el coeficiente intelectual. Fue por primera vez acuñado a W. Stern en 1912, este cociente define un nivel de inteligencia al comparar la ejecución de un sujeto de cualquier edad con los puntajes obtenidos por sujetos

de su mismo grupo etario. Entonces, inteligencia se define como una razón entre el rendimiento logrado por un sujeto y el esperado, que es el promedio logrado en la estandarización o adaptación del instrumento que se usa para medirlo.

2.3. Epilepsia

Una crisis epiléptica consiste en un evento transitorio de hiperactividad sincrónica e intermitente de grupos de células cerebrales. Comúnmente la epilepsia se describe como una repetición de crisis epilépticas no provocadas, sin causa aguda responsable. La Liga Internacional Contra la Epilepsia en su nueva definición publicada en 2005 propone que la epilepsia es una alteración cerebral caracterizada por la predisposición permanente para generar crisis y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales derivadas de esta condición (Fisher et al., 2005). Para su diagnóstico se ha recomendado que debe haber más de dos crisis no provocadas, éste debe ser corroborado por un estudio electroencefalográfico; incluso un estudio de neuroimagen, como la resonancia magnética, en algunos casos puede complementar el diagnóstico (King et al., 1998).

Está estimado que existen alrededor de 50 millones de personas con epilepsia en el mundo, de las cuales sólo tres cuartas partes recibe tratamiento farmacológico y sólo el 70% responde a este tratamiento. De igual manera, se calcula que la prevalencia de la epilepsia en países desarrollados va desde los 4 a 10 casos por cada 1000 (World Health Organization, 2012). Son 5 millones aproximados los que viven en Latinoamérica, en México son 18 personas de cada 1000.

La epilepsia ha sido clasificada tomando diferentes criterios, en 1989 la I.L.A.E. estableció tres principales: el origen de la crisis, la etiología y la edad de inicio de la crisis. Desde entonces instituciones y otros agrupamientos han utilizado la clasificación que se adecue mejor a sus necesidades (Berg et al., 2010). Una de las principales es aquella elaborada de acuerdo al origen de la crisis epiléptica (Engel, 2001):

- a) Crisis generalizada: surge e involucra rápidamente a redes distribuidas bilateralmente
- b) Crisis parcial o focal: se origina en algún punto dentro de una red limitada de un hemisferio.

- c) Crisis de origen desconocido: no existe una evidencia suficiente para caracterizarla como focal, generalizada o ambas.

2.3.1. Epilepsia del lóbulo temporal.

Particularmente, la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es un síndrome caracterizado por crisis de tipo focal cuyo origen se encuentra en el lóbulo temporal. El foco epiléptico es aquella región en la corteza cerebral necesaria y suficiente para la generación de las crisis. De acuerdo con Engel (1989) es el síndrome epiléptico focal más frecuente y es el que actualmente ha sido estudiado de forma más amplia. Está caracterizada por la presencia de crisis parciales que pueden ser simples (sin alteración del nivel de conciencia) o complejas (con alteración de la conciencia), o generalizadas de forma secundaria (con fenómenos motores) (I.L.A.E., 1989). Se ha descrito que las crisis inician con un aura (Quesney, 1986), que puede consistir en un síntoma víscero-sensorial (sensación epigástrica, torácica o una sensación de calor ascendente), ilusiones sensoriales (visceralas o auditivas), alucinaciones (gustativas, olfativas o auditivas) o fenómenos cognitivos (miedo, ansiedad, *déjà-vu* y *jamais-vu*). Las crisis parciales complejas que se pueden presentar incluyen automatismos, síntomas motores (positivos o negativos) y pérdida de la conciencia (Blair, 2012).

La patología histológica más frecuente en los pacientes con ELT es la lesión particular llamada esclerosis mesial temporal (EMT), en la que existe muerte de neuronas y gliosis en áreas como la corteza entorrinal, hipocampo, giro dentado y amígdala (Blümcke et al., 2013); esta alteración ha sido encontrada a partir de tejido resecado a través de cirugía en la ELT. Esta patología también es conocida como esclerosis hipocampal (EH), sin embargo este término se refiere de forma más específica a anomalías en las áreas CA1-CA4, giro dentado y el subíulum.

Los cambios patológicos principales de la EMT incluyen dispersión de células granulares, brotamiento de fibras musgosas y alteraciones de las interneuronas (Malmgren & Thom, 2012), (Figura 3). La EMT trae como consecuencia un daño y disminución del volumen del hipocampo principalmente, en los pacientes con EMT se ha descrito que el hipocampo participa en la

génesis de las crisis epilépticas (DeFelipe-Oroquieta, Arellano, Alonso, & Muñoz, 2002).

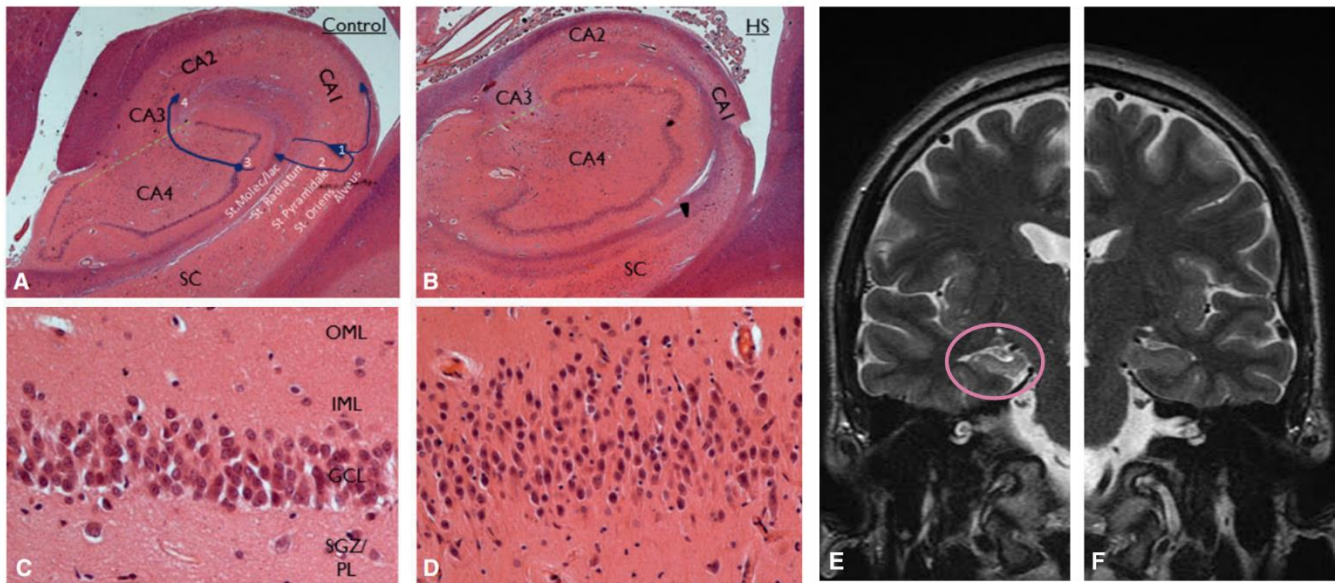


Figura 3. Esclerosis hipocámpal (HS) en epilepsia del lóbulo temporal. Corte histológico *post-mortem* del hipocampo de un paciente neurológicamente sano (A) y del hipocampo esclerótico de un paciente con ELT (B). Se puede observar la dispersión de las células granulares en el hipocampo esclerótico (D), en comparación con las capas bien diferenciadas del hipocampo en el sujeto control (C). Por el otro lado en una imagen T2 de resonancia magnética, se observa el hipocampo hiperintenso (en el círculo) por la esclerosis mesial temporal (E), y el hipocampo sin lesión (F). Las flechas azules indican la dirección de las fibras perforantes excitatorias. GCL: capa granular; IML: capa molecular intermedia; OML: capa molecular externa; SGZ: zona subgranular; PL: capa celular polimórfica, (Tomado y modificado de Malmgren & Thom, 2012).

A finales del siglo XX fue reconocido el valor de la resonancia magnética en la detección de la EMT, ya que en algunos casos permitió la resección quirúrgica del hipocampo esclerótico; este procedimiento permite que en gran parte de los casos las crisis epilépticas cesen, sin embargo no siempre es exitoso. No se tiene certeza de las razones por las que la cirugía falla, no obstante se presume que es el resultado de la resección incompleta del foco epiléptico o porque existe un foco secundario. Esto es un indicio de que la ELT (y en general el resto de las epilepsias) tiene una gran red neuronal que involucra no sólo a su estructura focal sino a otras tantas. Cuando se presenta daño cognitivo en algunos pacientes, este daño no sólo corresponde al área primaria del tipo de epilepsia parcial, sino también involucra otras funciones cognitivas que parecerían ajenas a la estructura (Bernhardt, Hong, Bernasconi, & Bernasconi, 2013).

El daño cognitivo ha sido reconocido como una de las principales afectaciones relacionadas con epilepsia crónica (Elger, Helmstaedter, & Kurthen, 2004; Hermann, Seidenberg, Lee, Chan, & Rutecki, 2007). Entre las posibles causas del deterioro cognitivo, puede deberse a lesiones estructurales subyacentes, excitotoxicidad o efectos secundarios de los medicamentos. Se toma incluso en cuenta la frecuencia y la duración de las crisis como un factor importante en el deterioro cognitivo (Dodrill, 2004; Pitkänen & Sutula, 2002).

El hipocampo es una estructura estrechamente involucrada en la memoria y la afectación de esta estructura en la EMT asociada a la ELT trae como consecuencia un declive en procesos de memoria, sobre todo en la memoria episódica (Helmstaedter, 2002). Sin embargo, sabiendo que una estructura en particular puede estar involucrada en varias funciones cognitivas y que por ende éstas están intervenidas por diversas redes corticales, tractos y fascículos, existen otras estructuras que se ven afectadas en la ELT más allá del hipocampo como la sustancia blanca y la sustancia gris en la corteza cerebral. Se ha reportado que la sustancia gris en la ELT se ve afectada en regiones subcorticales (amígdala, tálamo), cerebelo, corteza entorrinal y giro hipocampal; la disminución del grosor cortical también sobresale entre estos reportes, tanto en regiones del lóbulo temporal, frontal y del cíngulo posterior (Bernhardt et al., 2008). En relación con lo anterior, se ha observado que existe otro tipo de deterioro cognitivo en los pacientes con ELT, como en lenguaje, la función ejecutiva y la velocidad de respuesta motora (Bell, Lin, Seidenberg, & Hermann, 2011).

En un trabajo de Hermann, Seidenberg, Lee, Chan, & Rutecki (2007) se realizó un conjunto de evaluaciones neuropsicológicas con las cuales se describieron tres fenotipos cognitivos teniendo en cuenta el grado de daño en diferentes funciones cognitivas (inteligencia, lenguaje, percepción, memoria inmediata, memoria demorada, funciones ejecutivas y velocidad de respuesta psicomotora). El Grupo 1 (o fenotipo 1), que fue el 47% de los evaluados presentaron una cognición en su mayoría intacta y fue mínimo el daño en alguna esfera, sin ser realmente significativos respecto al grupo control; Grupo 2 con el 27% presentaron daño primario en la memoria tanto inmediata como retardada; y el Grupo 3 con el 24% de los pacientes presentó un daño considerable en los dos tipos de memoria, la función ejecutiva y la velocidad de respuesta psicomotora (Figura 4). Sugiriendo que el deterioro cognitivo en la ELT no es igual entre todos los pacientes (Dabbs, Jones, Seidenberg, & Hermann, 2009).

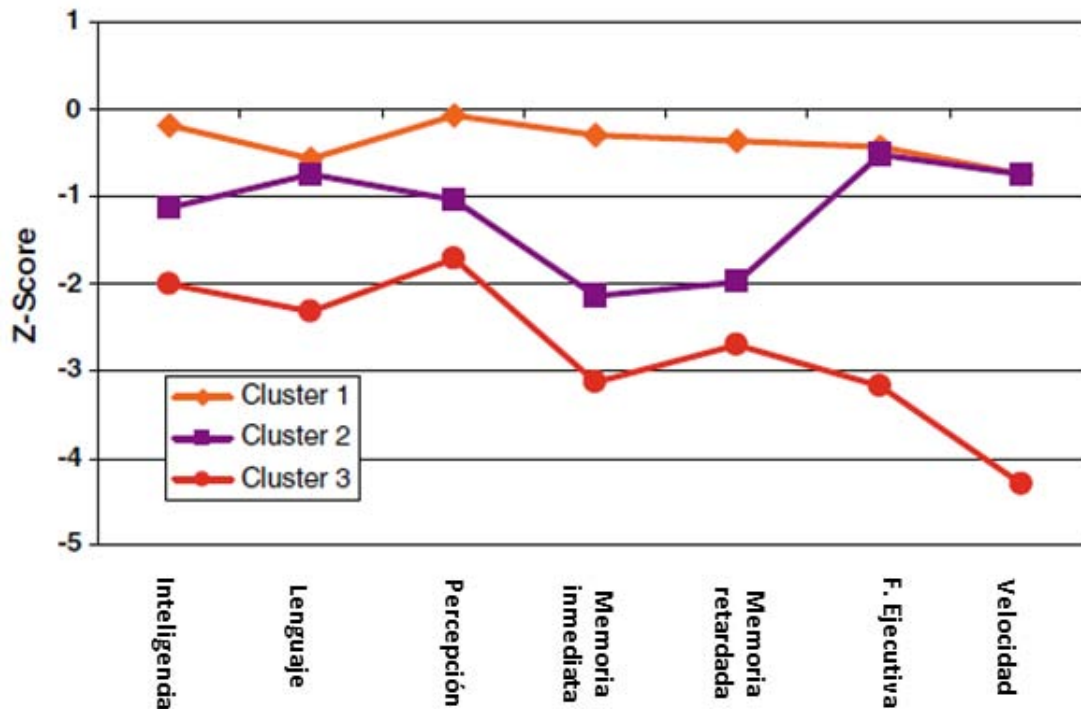


Figura 4. Tres diferentes fenotipos cognitivos descritos a partir de la variabilidad existente del daño cognitivo en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. (Modificada de Dabbs et al., 2009)

2.4. Resonancia magnética

La manera de conocer a detalle cómo estas estructuras son afectadas de una manera *in vivo*, es a través de técnicas de neuroimagen que permiten ver imágenes del sistema nervioso en general y del cerebro en particular como la Tomografía Axial Computarizada y la Resonancia Magnética (RM). Ésta última es una técnica para la adquisición de imágenes de tejidos blandos y de procesos metabólicos. Se basa en el principio de resonancia magnética nuclear en la cual los átomos son sometidos a un campo magnético que a través de la alteración de su estado de precesión son capaces de emitir ondas electromagnéticas que son captadas e interpretadas como imágenes.

Las imágenes por resonancia magnética (IRM) han sido de gran ayuda para la evaluación y el tratamiento de pacientes con epilepsia, el conocimiento acerca del estado estructural del cerebro se puede obtener un mejor diagnóstico apoyando al historial clínico y a la semiología descrita por el paciente. Inicialmente en pacientes con ELT se comenzó a utilizar para conocer

cuál era el estado del hipocampo y así saber si existía esclerosis mesial temporal (EMT); estos resultados servirían para realizar una intervención quirúrgica (Bernhardt et al., 2013). Con el paso del tiempo nuevas técnicas para procesar las IRM han comenzado. Las IRM han sido ampliamente usadas en personas con epilepsia y esta tendencia va en aumento.

Una gran ventaja que presenta este tipo de neuroimagen es que no se conoce ningún efecto adverso en el organismo luego de ser sometido a un estudio de RM. Se considera una técnica segura.

2.4.1. Imágenes potenciadas T1

El protón de hidrógeno (H^+) se comporta como un imán que gira, es decir, un dipolo; normalmente los protones de los átomos de hidrógeno se distribuyen al azar, de modo que el tejido no tiene una carga neta. En el estudio de RM, los protones son sometidos a cierto campo magnético que los hace alinearse de forma vertical, posteriormente un pulso de radiofrecuencia es aplicado sobre el tejido de interés e impulsa a los protones a sus lados haciendo que oscilen alrededor de sus ejes, haciéndolos absorber energía. Esta oscilación que se llama precesión y produce dos componentes del campo magnético medibles: uno vertical y otro horizontal. Cuando el pulso de radiofrecuencia desaparece, los protones que se encuentran girando comienzan a relajarse y se observa que su componente horizontal decae y el vertical aumenta, en ambos procesos se libera energía y es lo que induce una señal eléctrica que será captada por una antena para la adquisición de una imagen.

La relajación longitudinal es el proceso que provoca la pérdida de energía relacionada con la magnetización nuclear longitudinal y se le denomina T1 cuando se describe en una escala de tiempo. Las imágenes potenciadas en T1 se obtienen a partir de un tiempo de repetición y tiempo de eco cortos, la información es obtenida antes de la relajación transversal (T2), dado lo anterior las diferencias en el componente de la magnetización longitudinal entre los tejidos aparecen como las diferencias en la intensidad de señal (Rivera, Puentes, & Caballero, 2011), es decir, el T1 varía en función de las moléculas a las cuales el átomo esté enlazado y en el tejido que este se encuentre. Si se mira una imagen T1, se pueden observar hipointensas las regiones en donde hay fluidos corporales como el líquido cefalorraquídeo (que tiene una baja señal por su alto contenido de agua), al contrario de la sustancia blanca cerebral, por su cantidad alta de grasa, que se miran hiperintensos.



Figura 5. Imagen T1 3D de alta resolución con un tamaño de voxel de 1 mm^3 , muestra un corte coronal de cráneo realizado a una paciente con ELT parte del protocolo de investigación. Se observa la sustancia blanca más clara (hiperintensa) en comparación a la sustancia gris y las cavidades con líquido que se observan hipointensas.

2.5. Grosor cortical

La medición del grosor cortical ha demostrado ser de gran importancia tanto para la evaluación del neurodesarrollo normal, así como para una variedad de desórdenes neurodegenerativos y psiquiátricos, como la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica y la epilepsia. Permite conocer la evolución de alguna patología a nivel estructural, en este caso, la afectación en la corteza cerebral (Fischl & Dale, 2000; Clarkson et al., 2011).

Idealmente, uno quisiera medir el grosor cortical *in-vivo* de forma manual y directa con el tejido, sin embargo no es posible hacerlo, lo más cercano han sido estudios *post mortem* y presenta múltiples complicaciones como fallas e inexactitudes en las mediciones.

Se han desarrollado una gran cantidad de estrategias para realizar procesamiento de las imágenes obtenidas por RM. Entre aquellas utilizadas para un análisis morfológico de las estructuras a nivel macroscópico se encuentra el grosor cortical. Este estudio tiene como objetivo conocer cuál es la distancia desde la superficie de la sustancia blanca hasta la

superficie pial; esta distancia es el grosor de la sustancia gris, es decir, de la corteza cerebral (Han et al., 2006).

Afortunadamente la técnica de medición de grosor cortical obtenidas de IRM permite un análisis de un sujeto vivo de forma precisa en todas las mediciones en la corteza cerebral. Esta medición se lleva a cabo mediante procesamiento computacional y tiene la ventaja de que se logra obtener un valor directo de la estructura en milímetros.

2.5.1. Medición de grosor cortical

La técnica usa un procedimiento que es automático denominado análisis basado en superficie cortical, es una serie de varios pasos que utilizan imágenes de resonancia magnética de alta resolución imagen potenciada T1 3-D, el tamaño del voxel no debe ser mayor a 1.5 mm^3 , siendo de 1 mm^3 lo ideal, además se recomienda obtener el máximo contraste entre sustancia blanca y sustancia gris (Álvarez-Linera Prado, 2012).

Una plataforma disponible que permite el desarrollo de este procesamiento es *FreeSurfer* (Bruce Fischl, 2012), básicamente los pasos que se llevan a cabo son:

- Normalización espacial: se lleva a cabo una corrección de movimiento realineando las coordenadas del sujeto escaneado con las coordenadas de un espacio estandarizado previamente (Talairach). Además del movimiento, el tamaño y la forma general del cerebro también son escaladas al sujeto promedio.
- Normalización de intensidad: corrige las variaciones de intensidad del contraste que muchas veces son causadas por inhomogeneidades del campo magnético al que el tejido es sometido o bien a la presencia de artefactos en las antenas de radiofrecuencia, provocando que tejidos similares muestren intensidades distintas. La corrección se ejecuta a partir de un algoritmo estadístico que hace que la señal de un tejido en específico sea similar en todo el volumen (Sled, Zijdenbos, & Evans, 1998).
- Extracción del cerebro: quita el cráneo y otros elementos que no se consideran parte del encéfalo (S. M. Smith, 2002).
- Segmentación: los voxeles resultantes se clasifican en función de su intensidad. Usando un mapa probabilístico (tomando en cuenta un atlas previamente segmentado) se clasifica la sustancia blanca y la sustancia gris de cada uno de los hemisferios. Esto

permite diferenciar de forma más específica la imagen de acuerdo a los diferentes tipos de tejido.

- Identificación de hemisferios: se separan ambos hemisferios cortando a lo largo del cuerpo caloso, además se lleva a cabo un rellenado de ventrículos y corrección de espacios que pertenecen a la sustancia blanca. La resultante es un par de masas sólidas de voxeles conectados, cada uno representando a un solo hemisferio.
- Teselado: se forma una superficie compuesta por triángulos sobre la superficie blanca de cada hemisferio. Los puntos donde los triángulos se unen son llamados vértices.
- Suavizado y deformación de superficies: a causa del teselado, la superficie presenta muchas irregularidades porque los triángulos están al borde de las caras de cada voxel formando ángulos rectos unos contra los otros. La posición, entonces, de los vértices es ajustada levemente para reducir este ángulo. Después de esta serie de pasos, se puede considerar que el grosor cortical está formado por la distancia que recorre la red de triángulos de la sustancia blanca a la superficie pial (Dale, Fischl, & Sereno, 1999).
- El grosor es una propiedad de cada voxel a lo largo de la superficie cortical, y cada voxel en la corteza debe tener sólo un valor de grosor asociado con él, además las líneas del grosor entre dos superficies no deben intersectarse (Lerch, 2001) (Figura 6).

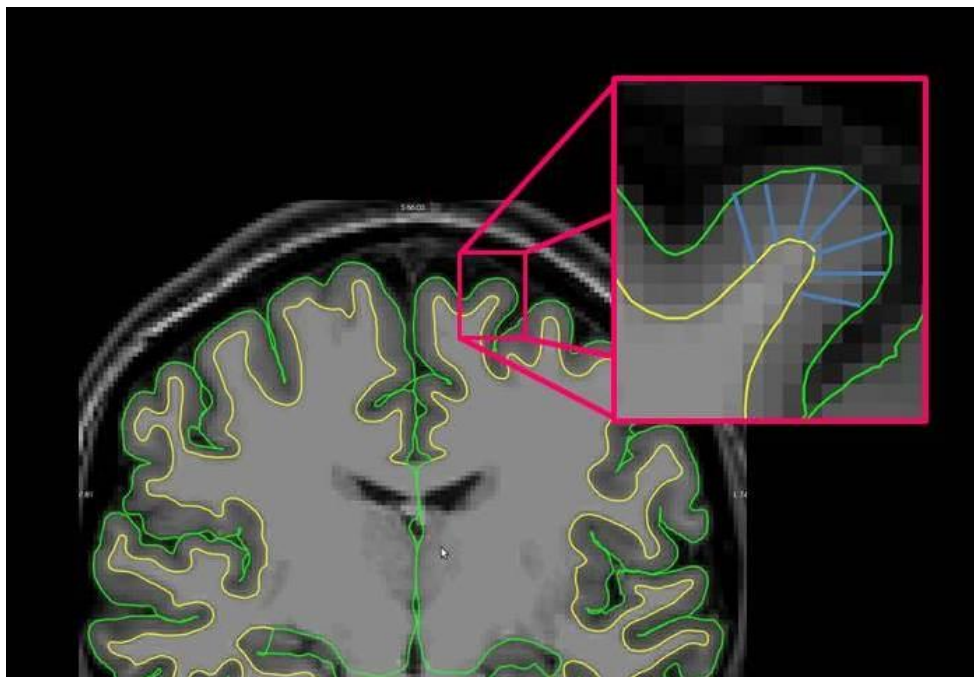


Figura 6. El grosor cortical está dado por la distancia existente (líneas azules) entre la superficie límite sustancia blanca y sustancia gris (línea color amarillo), y la superficie pial (línea color verde). Imagen tomada de un participante del estudio.

2.5.2. Grosor cortical y epilepsia del lóbulo temporal

Existen trabajos previos en los cuales se ha descrito el grosor cortical en pacientes con ELT (Tabla 1). Por ejemplo, en un estudio se realizó la medición del grosor cortical en pacientes con ELT y se demostró que existe una disminución en el grosor de la corteza cerebral principalmente en las regiones frontocentral, temporal y cingulada; el hallazgo fue tanto en pacientes con volumen hipocampal normal como en aquellos con atrofia del hipocampo (Bernhardt, Bernasconi, Concha, & Bernasconi, 2010) (Figura 7).

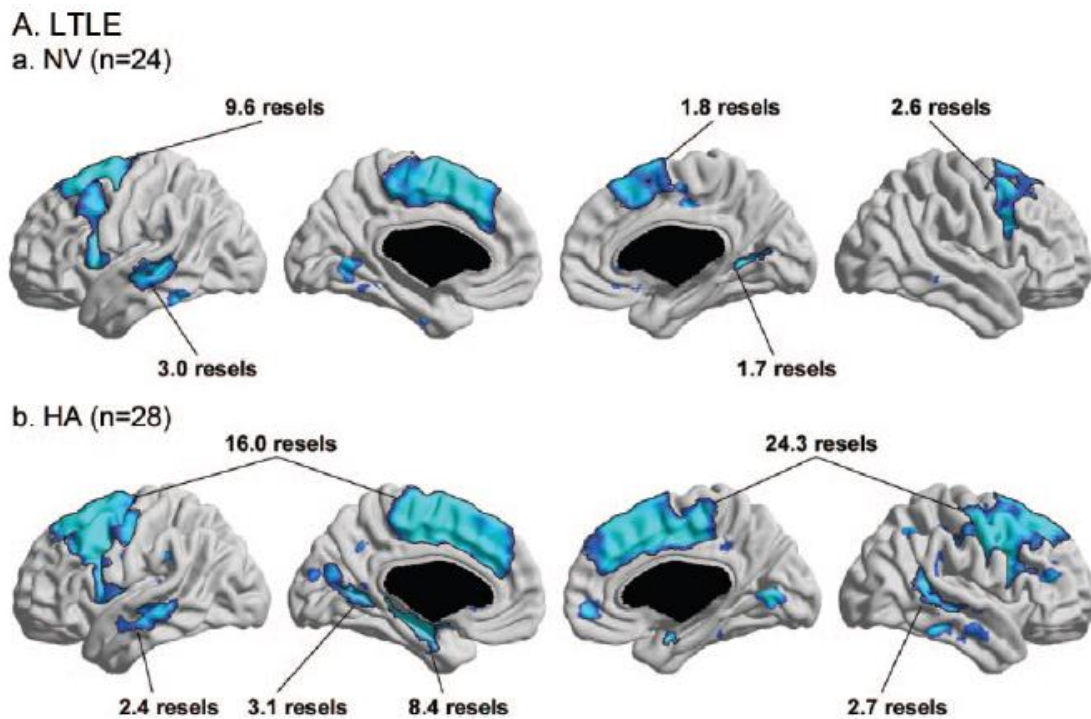


Figura 7. Se muestran los *clusters* significativos ($t > 2.6$, con extensión > 1.5 *resels**) de regiones con corteza cerebral delgada en pacientes con ELT con lateralización izquierda (LTLE). Se observa que no hay diferencias notables entre aquellos con atrofia hipocampal (HA) y los que tienen un volumen hipocampal normal (NV). (Modificado de Bernhardt et al., 2010)

* Un **resel** (*resolution element*) es un concepto utilizado en el análisis de imágenes y se define como la superficie mínima de un agregado de vértices en la cual puede garantizarse su significancia estadística.

Autor	Participantes	Resultados
Lin et al. 2007	19 (C) 15 (EMT-I) 15 (EMT-D)	Disminución del GC bilateral del 30% en regiones del polo frontal, opercular frontal, orbitofrontal, temporal lateral, y occipital.
McDonald et al. 2008	21 (C) 21 (EMT)	Disminución bilateral del GC, en lóbulo temporal y frontal principalmente en giro precentral y giro frontal inferior.
Bernhardt et al. 2008	48 (C) 52 (ELT-I) 53 (ELT-D)	En ambos grupos se observa disminución del GC en regiones frontocentral, temporal y cingulada.
Dabbs et al. 2009	53 (C) 55 (ELT)	Disminución bilateral en región parietal y parieto-occipital. Ipsilateral en región frontal y temporal.
Mueller et al. 2009	35 (C) 15 (ELT-HS) 15(ELT-NL)	Disminución tanto ipsilateral como bilateral. Principalmente en ELT-HS regiones temporales posterior e inferior medial; y en ELT-NL, regiones temporal y opercular.
Kemmotsu et al. 2011	36 (C) 18 (ELT-I) 18 (ELT-D)	Disminución en regiones temporal, occipital y frontal, sobre todo ipsilateral. ELT-I mostró mayor dispersión de la disminución en ambos hemisferios, en comparación con ELT-D.
Keller et al. 2015	80 (C) 75 (ELT-I) 40 (ELT-D)	Reducción en temporal, occipital y parietal ipsilaterales, parietal contralateral.
GC: grosor cortical; ELT: epilepsia del lóbulo temporal; EMT: epilepsia mesial temporal; I: izquierdo; D: derecho; NL: sin lesión; HS: esclerosis hipocampal.		

Tabla 1. Trabajos previos en los cuales se estudia el grosor cortical en pacientes con ELT.

Para completar el estudio de los fenotipos cognitivos (Hermann et al., 2007) presentado en el apartado anterior, también se llevó a cabo la volumetría de diferentes estructuras cerebrales por RM. En este estudio se obtuvieron mediciones de las reducciones volumétricas de hipocampo, tálamo, caudado, cerebelo y cuerpo caloso, observándose en todos estos una disminución respecto al grupo control y que corresponde la disminución volumétrica a los

fenotipos anteriormente descritos por Hermann y colaboradores (2007).

También se realizó medición del grosor cortical, observándose una reducción significativa en ambos hemisferios (en las cortezas poscentral, supramarginal, superior parietal e inferior parietal, y en precuneo, cuneo y pericalcarino), solamente en hemisferio izquierdo (en el *pars opercularis*, cortezas rostral-medial, temporal medio e inferior temporal) y en el hemisferio derecho (en cortezas precentral, occipital lateral y lingual). Cabe resaltar que también en grosor cortical se observó la correspondencia directamente proporcional con el grado de afectación que describían los fenotipos cognitivos (Dabbs et al., 2009) (Figura 8).

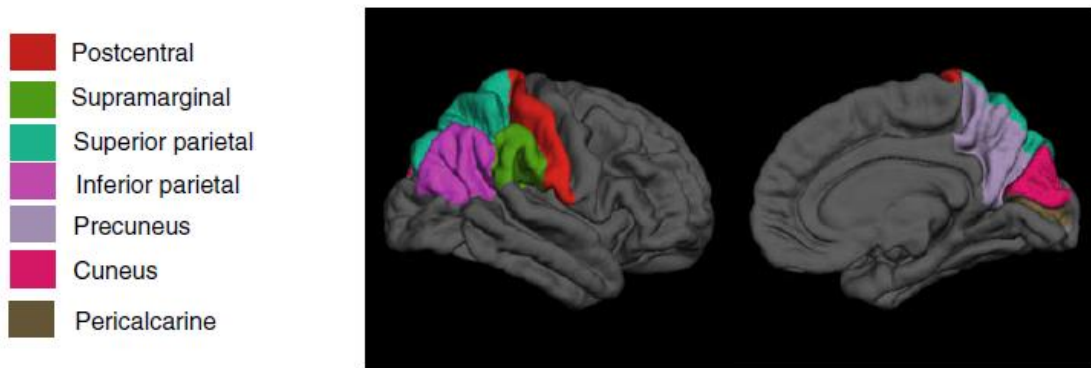


Figura 8. Principales áreas corticales con una reducción significativa en pacientes con ELT. (Tomada de Dabbs et al., 2009).

Conocer el desempeño cognitivo de las personas con ELT al inicio de sus crisis y cómo se va modificando, ayuda a conocer más acerca del efecto que tienen diferentes factores como el tratamiento farmacológico, la periodicidad de las crisis, la edad de inicio u otras variables que pudieran distinguirse de los pacientes. Hay que tener muy presente que el grado de afectación en la cognición será distinto en cada persona, puesto que hay factores ambientales que son decisivos en el progreso de tal deterioro, he ahí porque se ha observado diferente tipo de deterioro cognitivo.

3. Justificación

El uso de la resonancia magnética ha permitido conocer más acerca de los cambios que suceden a nivel estructural y cognitivo en pacientes con ELT. Particularmente se ha demostrado que existe una relación entre una disminución del grosor cortical como resultado de una actividad epiléptica crónica y funciones cognitivas afectadas como la memoria, lenguaje, planeación ejecutiva, atención, entre otras (Bell et al., 2011; Dabbs et al., 2009; Elger, Helmstaedter, & Kurthen, 2004).

Tomando en cuenta lo anterior, podría realizarse un trabajo que no sólo permita conocer la correlación entre las funciones cognitivas en declive y su estructura cortical funcional, sino también describir estructuras subcorticales y la relación con datos clínicos. Esta información podría utilizarse no sólo para realizar una caracterización de la evolución de la epilepsia sino también para tener información predictiva del deterioro cognitivo y anatómico de los pacientes, y así poder realizar una intervención preventiva.

Otro detalle importante en el trabajo a realizar es que se utilizará una población mexicana. Es claro que tenemos características panhumanas desde que nacemos como la capacidad cognitiva y conductual o estructuras cerebrales básicamente similares entre diferentes poblaciones, pero todo lo anterior es influenciado y modificado por un contexto sociocultural (Luria, 1976). En el desarrollo de la epilepsia y su patología es probable que marque una diferencia también, se buscará una descripción más *ad hoc* a nuestra población.

Finalmente, es necesario ampliar el conocimiento acerca de la manifestación conductual y cognitiva resultante de una actividad epiléptica crónica, porque no sólo son las crisis o las auras las que afectan a los pacientes, sino un cambio en su cotidianeidad. Sabiendo más al respecto se podrían buscar alternativas de intervención, como por ejemplo terapia de rehabilitación neuropsicológica.

4. Hipótesis

Existe correlación positiva entre el declive de las funciones cognitivas y atrofia de la sustancia gris cerebral en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

5. Objetivos

Objetivo general:

- Describir la correlación que existe entre la sustancia gris cerebral y las funciones cognitivas en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

Objetivos particulares:

- Determinar la medición del grosor cortical y del volumen de estructuras subcorticales de los pacientes con ELT mediante el procesamiento de imágenes obtenidas en resonador magnético.
- Evaluar el daño cognitivo en los pacientes con ELT.
- Correlacionar estadísticamente los resultados de la evaluación neuropsicológica con el grosor cortical y la volumetría subcortical.
- Correlacionar estadísticamente los datos clínicos de los pacientes con la evaluación neuropsicológica, grosor cortical y volumen de estructuras subcorticales.

6. Sujetos, material y métodos

6.1 Sujetos

Se registraron 16 pacientes con ELT de lateralidad izquierda, los cuales han sido contactados a través del Hospital General de Querétaro, Hospital General de la Ciudad de México y el Hospital General de San Luis Potosí. A pesar de tener otros pacientes con lateralidad derecha y algunos sin una clara lateralidad de la epilepsia, se decidió sólo incluir en el presente trabajo a pacientes con lateralidad izquierda puesto que la muestra era mayor.

Los sujetos control (n = 16) fueron reclutados de acuerdo a las características de género y edad de los pacientes con ELT para así poder homogeneizar las dos muestras. Es importante señalar que el grosor cortical es muy sensible a la edad y al sexo: existe un adelgazamiento progresivo con el paso del tiempo; y las mujeres tienen mayor grosor cortical en promedio que los hombres (Luders et al., 2006).

A todos los sujetos se les aplicó un cuestionario para recabar información demográfica (edad, años de estudio, ocupación, etc.) y clínica (en el caso de los pacientes con ELT, la fecha de reciente crisis epiléptica, frecuencia de crisis, etc.); además se realizó un cuestionario para saber si existía alguna contraindicación para la aplicación del protocolo de resonancia magnética (historial de ansiedad, claustrofobia, dispositivos metálicos internos, etc.).

Criterios de inclusión

- Hombre o mujer
- Edad desde 18 a 65 años
- Lateralidad diestra
- Paciente ambulatorio con diagnóstico de ELT
- Frecuencia actual de al menos una crisis epiléptica, tanto parciales simples o complejas, al mes.

Criterios de exclusión

- Alguna contraindicación para el estudio de RM (claustrofobia, prótesis metálicas, etc.)
- Tratamiento farmacológico con topiramato, benzodiazepinas o barbitúricos.

Criterios de eliminación

- Obtención de diagnóstico cognitivo incapacitante (IQ<71) en la Escala de Inteligencia en Adultos de Wechsler (WAIS-IV).
- Realización inconclusa de las pruebas neuropsicológicas o sesión de RM
- IRM con artefactos
- Descubrir alguna otra lesión neurológica durante los estudios con RM
- Haber tenido neurocirugía en el periodo de sesiones de evaluación

	Controles	ELT-I
Número (n =)	16	16
Edad: media (DE)	32.44 (10.02)	34.6 (12.00)
Sexo: número (%)		
Hombres	5 (31.25)	5 (31.25)
Mujeres	11 (68.75)	11 (68.75)
Educación (años)	8.88 (2.09)	8.56 (3.77)
Edad de inicio de crisis: media (DE)	NA	17.23 (13.64)
Años con la epilepsia: media (DE)	NA	17.39 (12.65)
Frecuencia de crisis (por mes)	NA	1.82 (2.67)
Duración de crisis (minutos)	NA	2.08 (1.74)
Atrofia hipocampal: número (%)	NA	7 (43.75)
Evaluación neuropsicológica (#)	NA	11

ELT-I: epilepsia del lóbulo temporal izquierda; DE: desviación estándar; NA: no aplica.

Tabla 2. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con ELT-I y controles participantes en el estudio.

De los 16 ELT-I solamente de 11 se ha completado la evaluación neuropsicológica, los restantes por diversos motivos no se obtuvieron sus puntajes para el momento del análisis aquí presentado, pero se obtendrá posteriormente.

6.2. Valoración clínica

A todos los pacientes con ELT se les realiza por parte de un neurólogo certificado y del médico

que refiere un EEG que sea confirmatorio, registrando en número de episodios de actividad epileptiforme interictal, sus características y derivaciones. Las descargas epilepticas interictales más frecuentes que sirven de marcadores fisiológicos de la epilepsia son las puntas, las ondas agudas y los complejos punta-onda, también pueden encontrarse polipuntas y complejos polipunta-onda (Smith, 2005). De igual forma, durante la exploración se buscó conocer la lateralidad de la epilepsia, aunque en muchos casos no fue claro este dato.

6.3. Bioética

El proyecto está aprobado por el comité de bioética del Instituto de Neurobiología. Todos los participantes del estudio, tanto controles como pacientes han otorgado su consentimiento informado para el uso de sus datos en la investigación.

6.4. Imágenes de resonancia magnética (IRM)

Los estudios se llevaron a cabo en la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología en Querétaro, utilizando un resonador magnético de 3.0 T marca Phillips Achieva TX. Se realizó una sesión de imagen de alta resolución con contraste T1, la secuencia de pulsos utilizó adquisición tridimensional en T1 con tamaño de voxel de $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$. Se realizó con un tiempo de repetición de 7.6 ms, tiempo de eco de 3.1 ms, ángulo de desviación de 12° , matriz de 256×256 y campo de visión de $256 \times 256 \text{ mm}^2$.

6.5. Procesamiento de imágenes

Las imágenes obtenidas del RM fueron procesadas utilizando el conjunto de herramientas *FreeSurfer 5.3* (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), este paquete brinda de forma automatizada la construcción de superficies pial y de límite sustancia blanca/gris; incluso pueden obtenerse otro tipo de imágenes como parcelaciones de estructuras del encéfalo, volúmenes, etc. La paquetería trabaja mediante una serie de comandos computacionales que permite la modificación de la imagen cruda del resonador magnético.

Para el análisis, primero se lleva a cabo una serie de pasos (normalización espacial y de intensidad, segmentación, identificación de estructuras, teselado, hasta el suavizado y

deformación de superficies). El resultado son cuatro imágenes principales teseladas, de cada hemisferio se obtienen una superficie de límite sustancias blanca/gris (LSB/SG) y otra de superficie pial, cada una con 163,842 vértices, es importante mencionar que hay correspondencia entre los vértices de ambas superficies. Las imágenes utilizadas fueron suavizadas mediante un kernel gaussiano de 20 mm (*Full width at half maximum* = FWHM) para reducir las variaciones locales el análisis estadístico. Como parte del procesamiento de segmentación de la imagen T1 realizado por *FreeSurfer*, se obtuvo el volumen de diferentes del tálamo, amígdala e hipocampo.

El uso de la plataforma *FreeSurfer* para la medición del grosor cortical ha sido comparado con medidas en tejido, por ejemplo, en una comparación realizada entre los valores obtenidos por IRM y en tejido *post-mortem* de las mismas regiones, no se encontraron diferencias significativas a lo largo de la corteza cerebral (Cardinale et al., 2014).

6.6. Evaluación neuropsicológica

Para llevar a cabo la evaluación y tener un resultado cuantitativo tanto de los pacientes así como de los sujetos control se aplicó una batería de pruebas neuropsicológicas que son de amplio uso y se encuentran estandarizadas para la población mexicana. La evaluación neuropsicológica fue aplicada por neuropsicólogos capacitados y con experiencia en este tipo de pruebas, en el Centro de Salud Mental del Hospital General de Querétaro y en el Hospital General de la Ciudad de México. La batería consta de las siguientes escalas:

- WAIS-IV (Escala de Inteligencia para Adultos de Wechsler – IV)

Es una serie de evaluaciones diseñadas para evaluar habilidades intelectuales en adultos. Se encuentra formado por 10 subtests primarios (vocabulario, información, similitudes, retención numérica, aritmética, diseño de bloques, matrices de razonamiento, rompecabezas visuales, codificación y búsqueda de símbolos) y otros 5 opcionales (comprensión, secuencia letra-número, figuras y cancelación). Con los subtests primarios se consiguen 4 índices: comprensión verbal, razonamiento perceptual, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, y finalmente un puntaje general (*Full-Scale*) Se utilizará para descartar deficiencia mental (Brooks, Holdnack, & Iverson, 2011). En la prueba WAIS-IV existe un puntaje denominado Coeficiente Intelectual (CI), en este contexto se entiende que

el término de inteligencia involucra a un conjunto de habilidades cognitivas (lenguaje, atención, memoria, etc.) y que de forma cuantitativa el desempeño intelectual es evaluado a través de los cuatro subtests del WAIS (CV, RP, VP y MT), por lo que se prefiere el uso de puntaje global sobre coeficiente intelectual (aunque por razones de alineamiento al nombre dado por la prueba se continuará usando dicho término).

- WMS-IV (Escala de Memoria de Wechsler -IV)

Es una batería que tiene por objetivo la evaluación de forma global de la memoria. Conformado de 6 test primarios que evalúan memoria de trabajo, inmediata y de retención (memoria lógica, asociación verbal, diseño espacial, reproducción visual. toma en cuenta la memoria de trabajo, aprendizaje, retención de símbolos). Se arrojan 5 índices: memoria visual de trabajo, memoria auditiva, memoria visual, memoria inmediata y memoria retardada (Brooks et al., 2011)

Debido a ciertas dificultades no se pudo realizar la evaluación neuropsicológica de los controles para este trabajo, por lo tanto sólo se usarán los datos de los pacientes ($n = 11$). Sin embargo, tomando en cuenta que los puntajes en las evaluaciones pueden ser convertidos a percentiles y que esta medida es un comparativo con la población en términos de “normalidad estadística”, nos ayudó a tener un referente de la evaluación de los pacientes respecto a los controles (que son parte de la población “normal”). En la continuación de este estudio se podrán usar datos de las evaluaciones de los controles y comparar los resultados aquí descritos.

6.7. Diseño del estudio y análisis

Debido a que se quiso buscar la relación entre los cambios en sustancia gris cerebral (grosor cortical y volumen de estructuras subcorticales); los datos clínicos: frecuencia y duración de las crisis epilépticas, y el tiempo de evolución de la epilepsia (es decir, el tiempo que los pacientes llevan con crisis epilépticas); y la evaluación neuropsicológica de los pacientes con ELT, se realizaron diferentes análisis:

1. Comparación del GC entre ELT y controles: buscar las regiones con diferencia de grosor cortical entre los pacientes con ELT ($n = 16$) y el grupo control ($n = 16$).

2. Volumetría de estructuras subcorticales (VES) entre ELT y controles: comparar el volumen del hipocampo, tálamo y amígdala entre los pacientes y controles. Así también el índice de asimetría (IA) que compara estructura izquierda y estructura derecha.
3. Correlación del GC y datos clínicos de ELT (GC-Freq, GC-Tiempo, GC-Dur).
4. Correlación VESI y datos clínicos e ELT.
5. Correlación entre el GC y VES en ELT: observar si la atrofia cortical y subcortical tienen alguna relación. Se correlacionó el grosor cortical con cada uno de los valores del hipocampo, amígdala y tálamo ipsilaterales al foco epiléptico (GC-VESI), y con el índice de asimetría de cada una de ellas (GC-IA). Posteriormente se compararon las regiones que coincidían entre la correlación de la estructura subcortical con su IA, realizando un contraste entre estos dos resultados (GC-VESI > GC-IA).
6. Evaluación neuropsicológica de ELT: conocer el perfil cognitivo de los pacientes con ELT a partir de las pruebas WAIS-IV y WMS-IV.
7. Correlación evaluación neuropsicológica y datos clínicos.
8. Correlación del GC y la evaluación neuropsicológica de ELT (GC-WAIS, GC-WMS)
9. Correlación VESI y evaluación neuropsicológica de ELT.

6.8 Análisis estadístico

Se utilizó la prueba U de Mann-Whitney para comparar el volumen de las estructuras subcorticales y el índice de asimetría entre controles y pacientes, y saber si existía diferencia significativa. Para las correlaciones entre los datos clínicos, el volumen de estructuras subcorticales y puntajes en la evaluación neuropsicológica, se obtuvo el cociente de correlación de Spearman y su valor p de significancia estadística. La plataforma MATLAB fue utilizada para el cálculo de estas pruebas estadísticas.

Usando la herramienta de *FreeSurfer 3.0* se obtuvo el volumen de estructuras subcorticales: hipocampo, amígdala y tálamo. Estos valores fueron ajustados con el volumen intracraneal para eliminar la variabilidad morfológica independiente a la ELT. Posteriormente, teniendo los valores de los volúmenes, se obtuvo el índice de asimetría (IA) con la siguiente fórmula:

$$\text{Índice de asimetría} = \frac{(\text{estructura derecha [mm}^3\text{]} - \text{estructura izquierda [mm}^3\text{]})}{(\text{estructura izquierda [mm}^3\text{]} + \text{estructura derecha [mm}^3\text{]})}$$

Se usó la herramienta *SurfStat* que es una serie de funciones y algoritmos previamente desarrollados para ser usados en MATLAB® para el análisis univariado y multivariado de los datos de las superficies y volúmenes. Utiliza el modelo lineal mixto y la teoría de los campos aleatorios. Su principal uso es para el grosor cortical o mallas de triangulación, ya sea del cerebro completo o de uno de los hemisferios <http://www.math.mcgill.ca/keith/surfstat/> (KJ Worsley, 2009).

Para el análisis del grosor cortical se implementó un modelo lineal general (GLM) en cada uno de los vértices de las superficies cerebrales. EL GC fue modelado como una función de grupo, controlado por años de educación que fueron incluidos como covariables. Se diseñaron diferentes modelos para cada una de las comparaciones. Estos resultados fueron corregidos a nivel de todo el cerebro utilizando la teoría de campos aleatorios (corrección por *cluster**) con una $p = 0.05$, esto con el objetivo de reducir la probabilidad de obtener falsos positivos (error tipo I). En el resto de las correlaciones con grosor cortical, se obtuvo el coeficiente de correlación de Spearman y el valor de significancia p , implementados en el GLM.

Como covariable se utilizó los años de educación, este dato es importante porque tiene cierta influencia en los cambios dados en el grosor cortical (J. P. Kim et al., 2015; Y. Liu et al., 2012). Además para contrarrestar el efecto de esta variable, ya que no se pudieron parear completamente a los pacientes con los controles en este criterio.

* Un *cluster* es un conjunto de datos, en este caso vértices, que sobrepasan un umbral estadístico y que gracias al análisis de campos aleatorios y dada su cercanía espacial, tienen una baja probabilidad de ser debidos al azar (Worsley, 2002).

7. Resultados

7.1 Comparación del grosor cortical entre grupos

Los pacientes con ELT-I ($n = 16$) presentaron menor grosor cortical comparados con los controles ($n = 16$) en dos *clusters* (figura 9b,d). El primero de ellos (*cluster A*: $p < 0.0006$) con una extensión de 9.825 resels, incluye regiones en el hemisferio derecho (giro precentral, *pars opercularis*, *pars triangularis*, ínsula, corteza caudal medio frontal, superior frontal, cingulada, y superior frontal y orbitofrontal mediales), (figura 9a).

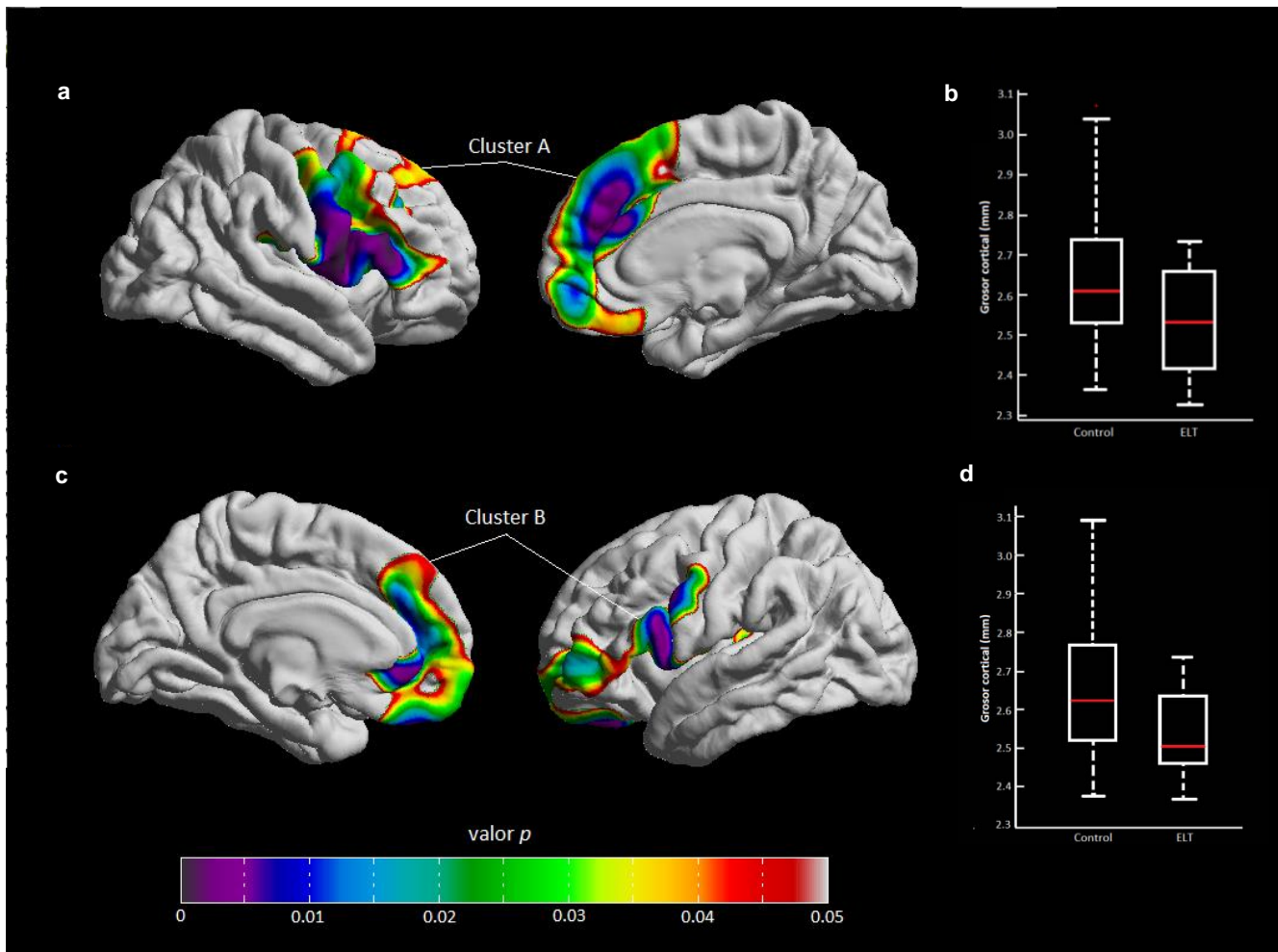


Figura 9. Comparación del grosor cortical entre pacientes con ELT-I y controles. (a, c) Mapas estadísticos del valor p mostrando las áreas en las cuales hay diferencias significativas entre grupos control y ELT-I. Se encontraron dos *clusters* significativos: uno en el hemisferio derecho: A y otro en el izquierdo: B. Valor p corregido por *cluster* con umbral de 0.05. (b) Comparación de la media del grosor cortical entre controles y ELT-I dentro del *cluster A*. (d) Comparación de la media del grosor cortical entre controles y ELT-I dentro del *cluster B*. ($n = 32$).

El segundo (*cluster* B: $p < 0.0077$) con una extensión de 6.224 resels, involucra regiones en el hemisferio izquierdo (*pars orbitalis*, *pars opercularis*, *pars triangularis*; giros poscentral, cingulado, frontal medio, frontal superior y orbitofrontal mediales), (figura 9c). No se presentaron áreas significativas donde el grosor cortical fuera mayor en pacientes que en controles.

7.2 Volumetría de estructuras subcorticales

No resultaron diferencias significativas entre el volumen de las estructuras subcorticales entre ELT-I y controles. Sin embargo, al comparar el volumen de la estructura ipsilateral y contralateral al foco epiléptico, fue significativa la diferencia de la amígdala ($p = 0.02$) y del tálamo ($p = 0.004$), no así la del hipocampo ($p = 0.1$). Los valores del IA del hipocampo, amígdala y tálamo entre controles y ELT-I no se presentaron diferencia significativa ($p > 0.1$).

7.3 Correlación del grosor cortical con datos clínicos

Al realizar la correlación de los valores de grosor cortical con los datos clínicos, se encontraron correlaciones negativas (Figura 10a). Se encontró solamente un *cluster* significativo ($p = 0.02$) con una extensión de 6.86 resels, localizado en la parte anterior del lóbulo temporal derecho, extendiéndose por el giro inferior y llegando a la corteza lingual, esta correlación es negativa y corresponde al tiempo de evolución de la epilepsia (en años). La correlación negativa presentada en la Figura 10b corresponde al pico más alto del *cluster* identificado, con un coeficiente de correlación de Spearman de -0.75 y un valor $p = 0.0008$; es decir, a mayor tiempo de evolución de la epilepsia, menor grosor cortical en tales regiones.

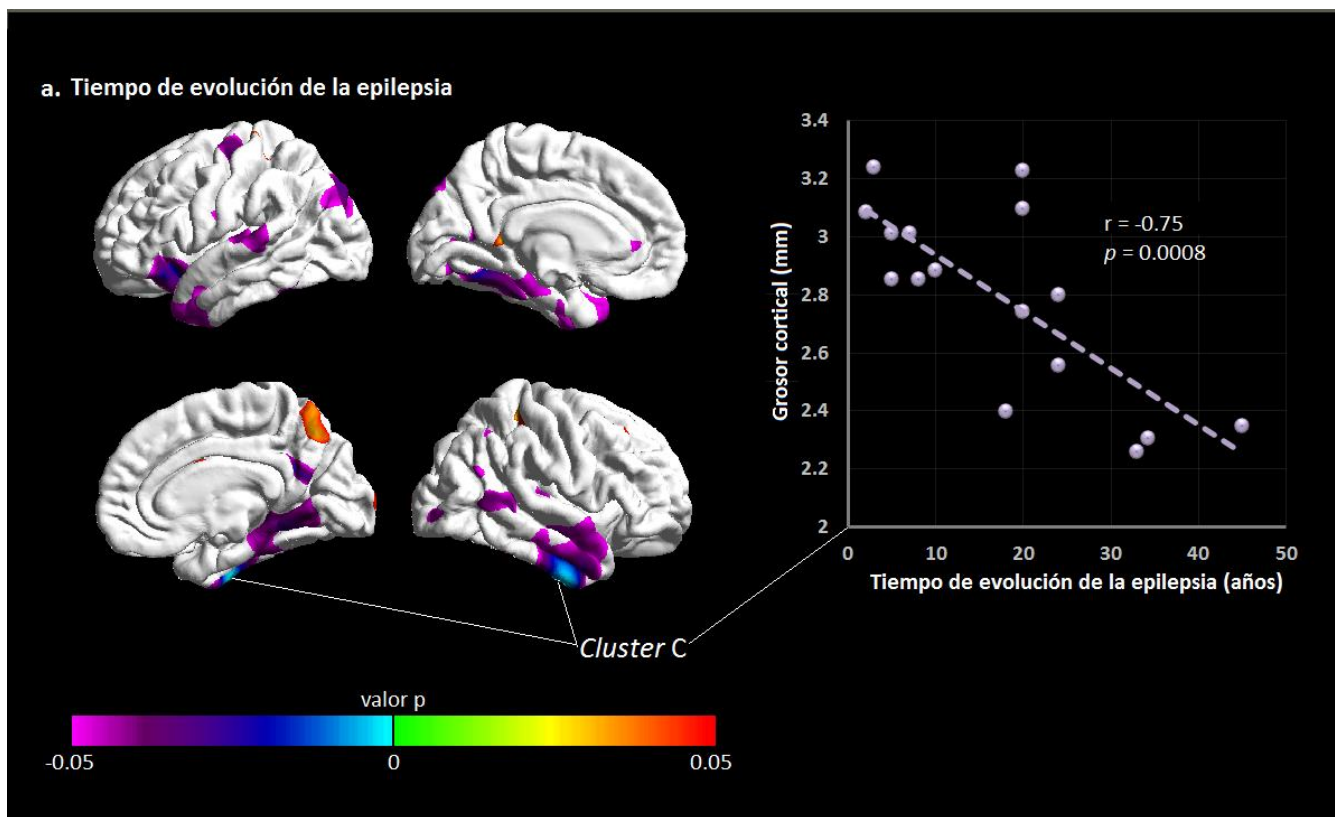


Figura 10. Correlación del grosor cortical con el tiempo de evolución de la epilepsia, se encontró un *cluster* significativo en el lóbulo temporal. La gráfica correspondiente a este *cluster*, evidencia la correlación negativa en esta región (r_s : coeficiente de correlación de Spearman, p : valor de significancia; $n = 16$).

En el mismo análisis se encontró otra región correlacionada negativamente similar al *cluster A* (Figura 9), sólo que ésta en el hemisferio izquierdo. Las correlaciones dadas con la frecuencia de las crisis y la duración de éstas son sobre todo positivas en regiones parietales y frontales; y negativas en la corteza entorrinal bilateral y temporal posterior contralateral (anexo: figura S1).

7.4 Correlación de la volumetría con datos clínicos

Los valores del volumen fueron correlacionados con los datos clínicos (tiempo de evolución de la epilepsia; duración y frecuencia de las crisis) de los pacientes (Anexo: tabla S1), siendo significativos solamente los tálamos ipsilaterales ($r_s = -0.53$, $p < 0.05$) y contralaterales al foco epiléptico ($r_s = -0.56$, $p < 0.05$) correlacionados negativamente con la duración de las crisis; también el hipocampo ipsilateral ($r_s = -0.51$, $p < 0.05$) y tálamo ipsilateral ($r_s = -0.50$, $p < 0.05$) correlacionados negativamente con la frecuencia de crisis. El resto de los resultados, pese a no ser significativos, fueron correlaciones negativas también.

7.5 Correlación de la volumetría con el grosor cortical

Las correlaciones tomando en cuenta la volumetría resultaron en su gran mayoría positivas mientras que las que fueron con el índice de asimetría dieron correlaciones negativas (anexo: figura S2). Al realizar el contraste de las correlaciones anteriores se obtuvo un mapa con áreas significativas para el hipocampo y la amígdala, pero ninguna para el tálamo (Figura 11).

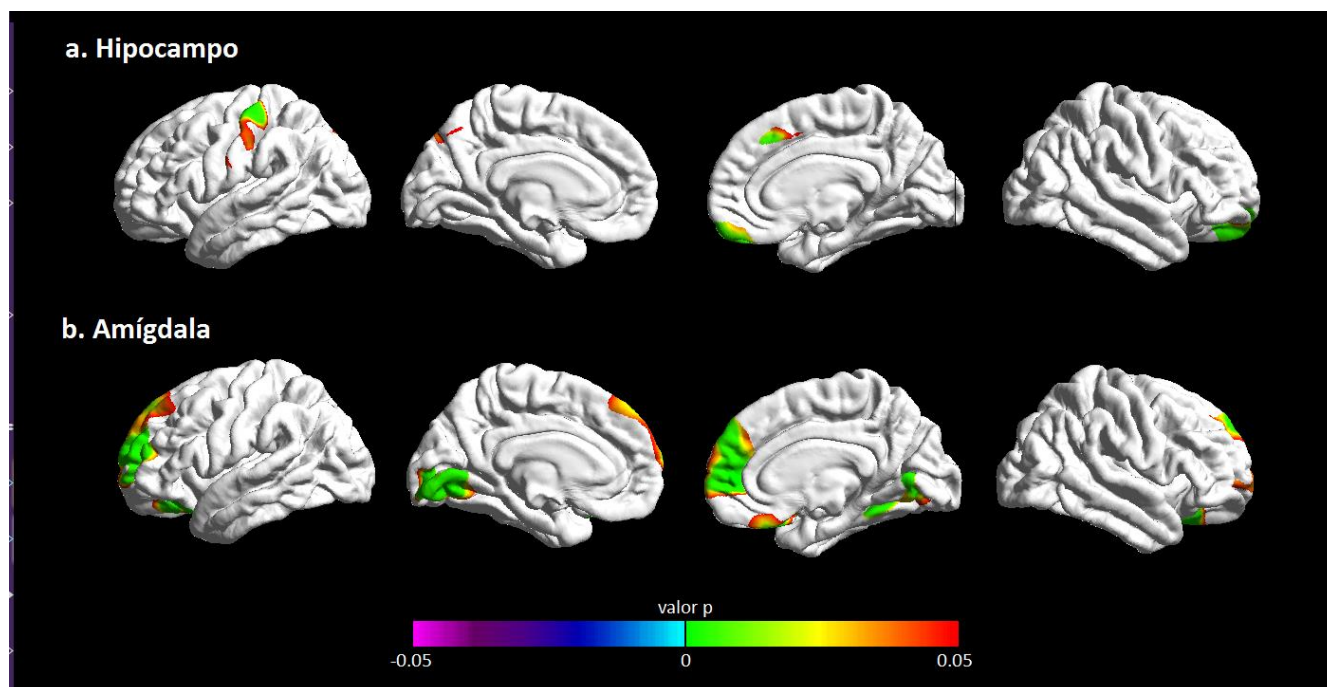


Figura 11. Contraste de las correlaciones del grosor cortical con el volumen de estructuras subcorticales y con el índice de asimetría de cada una de ellas ($GC/VESI > GC/IA$). En tonos cálidos (rojo-verde) se observan las correlaciones positivas, mientras que en tonos fríos (azul-morado) las correlaciones negativas. Sin corregir por *cluster* ($n = 16$).

7.6 Evaluación neuropsicológica

Los resultados obtenidos de las evaluaciones neuropsicológicas corresponden a 11 pacientes ELT-I que fueron evaluados en su totalidad (Tabla 3). Obteniendo las medias de los resultados de cada cociente que corresponden a un aspecto cognitivo particular, se puede apreciar la manera en cómo se comporta la muestra en cuanto a las evaluaciones neuropsicológicas. En cuanto a las evaluaciones del WAIS-IV: coeficiente intelectual (CI), memoria de trabajo (MT), velocidad de procesamiento (VP) y razonamiento perceptivo (RP), a excepción de comprensión verbal (CV) que se encuentra en percentiles bajos. Por el otro lado, en el WMS-IV en cuanto a sus apartados de memoria auditiva (MA), memoria demorada (MD), memoria

inmediata (MI) y memoria de trabajo visual (MTV) se encuentran en el promedio medio bajo; memoria visual (MV) se encuentra en la media con tendencia a la baja (Figura 12).

WAIS-IV	Media \pm DE	Mínimo	Máximo
Coficiente intelectual	26.82 \pm 23.86	5	86
Comprensión verbal	21.18 \pm 15.66	2	61
Razonamiento perceptivo	30.82 \pm 20.67	8	68
Velocidad de procesamiento	47.00 \pm 28.06	10	97
Memoria de trabajo	26.00 \pm 28.99	4	95

WMS-IV	Media \pm DE	Mínimo	Máximo
Memoria visual	26.11 \pm 25.58	0.2	87
Memoria de trabajo visual	24.27 \pm 23.37	4	84
Memoria inmediata	15.64 \pm 25.57	1	90
Memoria demorada	16.64 \pm 23.63	1	84
Memoria auditiva	15.09 \pm 22.21	1	79

Tabla 3. Resultados generales de los pacientes con ELT obtenidos por su evaluación en las pruebas WAIS-IV y WMS-IV, los valores están mostrados en percentiles. Se muestra la media de cada apartado de las evaluaciones, con su desviación estándar (DE) y, valores mínimo y máximo. (n = 11).

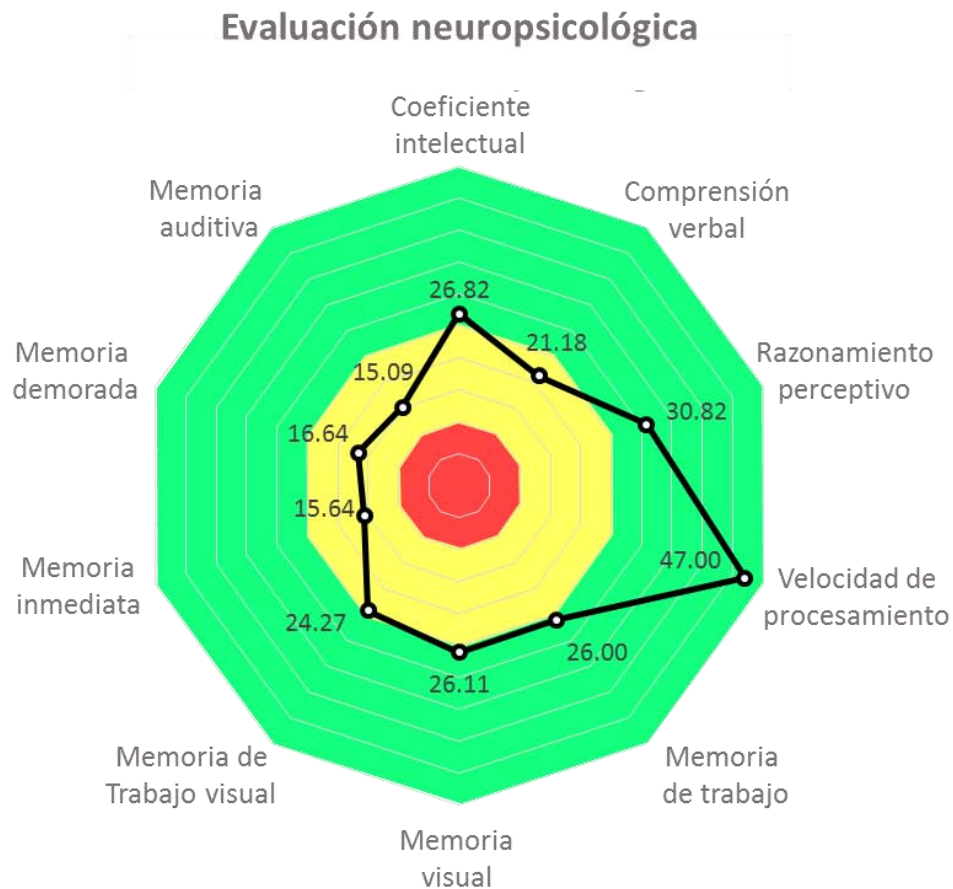


Figura 12. Esquema representativo en una gráfica de telaraña en la cual se muestran las diferentes regiones de la curva gaussiana de normalidad donde se ubican los diferentes percentiles: medio bajo (verde), bajo (amarillo) y límite (rojo). Los números representan las medias de los diferentes puntajes de la prueba (n = 11).

7.7 Correlación de la evaluación neuropsicológica con datos clínicos y volumetría

Se realizó la correlación de Spearman de los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas con los datos clínicos y con el volumen. Las correlaciones con los datos clínicos en su mayoría eran negativas pero ninguno resultó significativo. Aquellas con el volumen de las estructuras subcorticales resultaron positivas, la MTV, MV y MD resultaron significativas en todas las correlaciones con el volumen. Sólo de las estructuras ipsilaterales, resultó el hipocampo significativamente correlacionado con el CI, y las contralaterales fueron significativas aquellas con el CI, MT y RP (anexo: tabla S2).

7.8 Correlación del grosor cortical con la evaluación neuropsicológica

En el primer análisis (GC-WAIS) se encontraron varias correlaciones, tanto positivas (a menor grosor cortical, menor puntaje obtenido en la prueba) como negativas (mayor GC, menor puntaje en la evaluación neuropsicológica). Las primeras correlaciones observadas en las siguientes áreas en el lado izquierdo: temporal superior, polo temporal medial, *pars triangularis* y giro poscentral; del lado derecho: frontal superior y temporal superior. En cuanto a las correlaciones negativas, del lado izquierdo: giro paracentral medial y lateral occipital; en el lado derecho en el parietal superior (Figura 13).

En el segundo análisis (GC-WMS) las correlaciones también son variadas y dispersas en toda la corteza, pertenecientes a dos tipos, positivas y negativas. Las primeras encontradas en el lado izquierdo: giros temporal superior y medio, y polo temporal; del lado derecho: giros parietal inferior, fusiforme y temporal medio. En cuanto a las correlaciones negativas, del lado izquierdo: giros fusiforme y temporal superior; del lado derecho: cúneo, precúneo y giro cingulado anterior caudal (Figura 14).

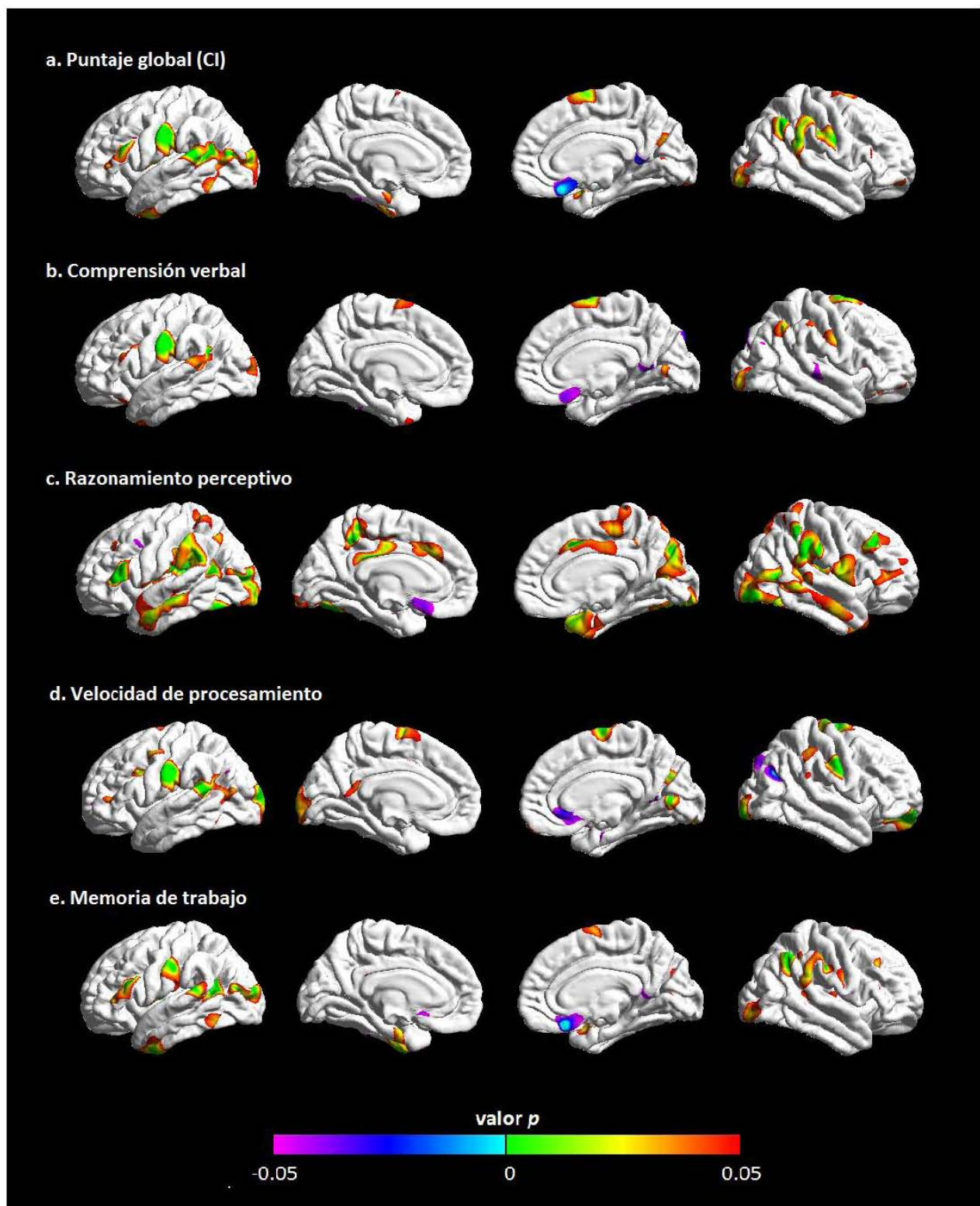


Figura 13. Correlación del grosor cortical con los puntajes obtenidos en la evaluación neuropsicológica WAIS-IV. Se muestra el valor de significancia de cada una de las correlaciones por vértice. En tonos cálidos (rojo-verde) se observan las correlaciones positivas, mientras que en tonos fríos (azul-morado) las correlaciones negativas. Sin corregir por *cluster*, ($n = 11$).

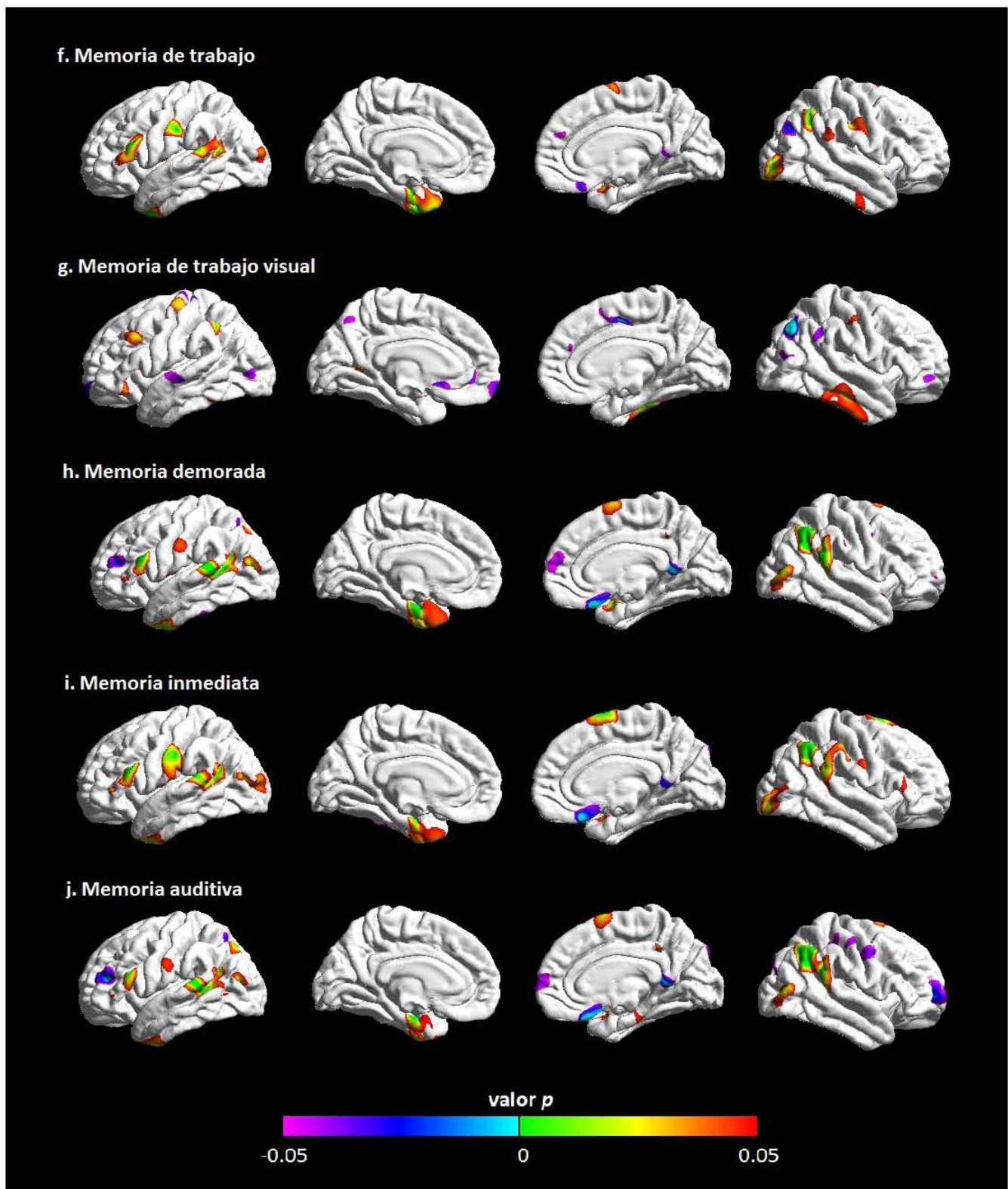


Figura 14. Correlación del grosor cortical con los puntajes obtenidos en la evaluación neuropsicológica WMS-IV. Se muestra el valor de significancia de cada una de las correlaciones por vértice. En tonos cálidos (rojo-verde) se observan las correlaciones positivas, mientras que en tonos fríos (azul-morado) las correlaciones negativas. Sin corregir por *cluster* ($n = 11$).

8. Discusión

8.1 Sustancia gris y ELT

El uso de nuevas técnicas para la exploración y visualización de estructuras internas *in vivo* en conjunto con plataformas computacionales, han permitido conocer en este estudio el estado del grosor de la corteza cerebral en pacientes con ELT-I, así como de estructuras subcorticales. Los resultados fueron los esperados, se observó un decremento en el grosor cortical en ELT-I al ser comparados con sujetos control. Fueron dos *clusters* los que resultaron significativos, ambos localizados en el lóbulo frontal: el *cluster* A situado en el hemisferio contralateral al foco epiléptico ocupando parte de la corteza motora, premotora, prefrontal y cingulada; el *cluster* B localizado en el hemisferio ipsilateral, está limitado a la corteza motora y prefrontal. Estos resultados coinciden con aquellos presentados en trabajos previos (Bernhardt et al., 2008; Keller et al., 2014; Kemmotsu et al., 2011; Lin et al., 2007; McDonald et al., 2008; Mueller et al., 2009) en los cuales se habla de anomalías a lo largo de la corteza que van más allá de la zona cercana al foco epiléptico en ambos hemisferios; así también coincide con los trabajos realizados que utilizan la técnica de morfometría basada en voxels (VBM), (Coan et al., 2014; Keller & Roberts, 2008; Riederer et al., 2008). Sin embargo en esta muestra no se encontró algún *cluster* significativo en el lóbulo temporal como era de esperarse debido a lo ya reportado. La ausencia de algún *cluster* significativo en la corteza temporal puede ser efecto de la muestra, debido a que no es muy numerosa ($n = 16$), Bernhardt y cols. (2008) describen un *cluster* en esta corteza, algo pequeño aun cuando su muestra es más grande ($n > 40$).

Las alteraciones a nivel neuroanatómico también se observaron en otras regiones más allá de la corteza cerebral. A pesar de que trabajos previos han descrito que en pacientes con ELT existe un deterioro en estructuras subcorticales ipsilaterales como son el hipocampo, la amígdala y el tálamo (Bernasconi et al., 2003; Keller & Roberts, 2008; Natsume et al., 2002), en el presente estudio no se encontraron diferencias significativas al ser comparados los volúmenes de las estructuras subcorticales entre pacientes con ELT-I y los controles, tampoco así una diferencia significativa entre los índices de asimetría de cada estructura de ELT-I y controles. Sólo fue significativa la diferencia entre el tálamo izquierdo y derecho, y la amígdala izquierda y derecha en los pacientes ELT-I, la diferencia entre hipocampos no fue significativa a pesar de que es la estructura que habitualmente se describe con mayor afectación debido a que el foco epiléptico se encuentra primariamente ahí localizado. Estudios anteriores han

sugerido que la región donde se encuentra el foco epiléptico no siempre se encuentra alterada, esto se ha visto después de reseca el foco epiléptico en pacientes con ELT (Plate, Wieser, Yasargil, & Wiestler, 1993).

Dado lo anterior se ha descrito que existe la ELT+HA (con atrofia) y aquella sin atrofia (ELT+NL). Los pacientes con ELT-I en nuestra muestra tienen diferente semiología en el hipocampo, (ELT+HA: n = 7; ELT+NL: n = 9). Algunos trabajos han demostrado que los cambios a nivel cortical son distintos entre ELT+NL y ELT+HA; en unos mencionan que es mayor en el primer grupo (Mueller et al., 2009; Scanlon et al., 2011) y en otros lo contrario (Bernhardt et al., 2010), pero sin llegar a ser diferencias dramáticas. Esto sugiere que las redes pueden ser distintas para cada una de estas dos diferentes patologías de la ELT (Mueller et al., 2009). Estos puntos quizás modifiquen el grado de atrofia cortical encontrada en esta muestra, volviéndolo más heterogéneo en algunas partes y restándole poder estadístico a las pruebas en nuestro estudio.

El daño en sustancia gris en ELT también puede ser abordado desde otras técnicas, por ejemplo, en diversos estudios patológicos de tejido postquirúrgico también han reconocido que la esclerosis (o pérdida neuronal y gliosis) no está restringida al hipocampo, sino que también puede involucrar a la amígdala, giro parahipocampal y lóbulo temporal (Cavanagh & Meyer, 1956; Meyer, Falconer, & Beck, 1954). Otro tipo de análisis en tejido, ha sido realizando estudios *post-mortem* en ELT para explorar el estado de la corteza, encontrando nuevamente que existen áreas con pérdida neuronal y gliosis en regiones corticales de lóbulos frontal y temporal (Blanc et al., 2011; Margerison & Corsellis, 1966).

Una parte importante de la caracterización clínica de la epilepsia son las crisis, por eso se decidió tomar en cuenta el tiempo de evolución de la epilepsia, la frecuencia y la duración de las crisis. Se observó una correlación negativa entre el tiempo de evolución de la epilepsia de los pacientes y el grosor cortical al resultar un *cluster* significativo en la parte anterior del lóbulo temporal y en la región lingual contralaterales, así también con el tiempo se vio reflejada una correlación negativa en el lóbulo temporal anterior y región lingual ipsilaterales. Previamente se ha descrito que existe una correlación negativa entre el tiempo de evolución de la epilepsia y la atrofia de sustancia gris en regiones extrahipocampales, principalmente en el lóbulo temporal (Bonilha et al., 2006; Coan et al., 2014) y, en parietal y frontal (Kemmons et al., 2011);

así también describen que esta correlación se da con la frecuencia de crisis, no obstante, en nuestro estudio se encontró correlación similar también pero sólo con la corteza entorrinal ipsilateral. Además se encontró una correlación negativa con la duración de las crisis, también con la corteza entorrinal bilateral y temporal posterior contralateral al foco epiléptico. Por parte de las correlaciones con la sustancia gris subcortical, todas resultaron negativas; lo anterior no es sorpresa ya que se considera que a mayor tiempo de evolución de la epilepsia, duración o frecuencia de las crisis habrá mayor afectación de estas estructuras, es decir, una pérdida de sustancia gris sugiriendo que la atrofia es un proceso dinámico a lo largo del tiempo (Bonilha et al., 2006; Coan, Appenzeller, Bonilha, Li, & Cendes, 2009). Sólo fueron significativas aquellas correlaciones dadas entre la frecuencia de crisis con el hipocampo y el tálamo ipsilaterales, así también como el de ambos tálamos con la duración de las crisis. En suma, parece que existe un efecto negativo de estas tres características clínicas de la ELT en la atrofia de la sustancia gris cerebral, sobre todo en el grosor cortical del lóbulo temporal, el tiempo con la epilepsia, y en el volumen de las estructuras subcorticales, la frecuencia y duración de las crisis.

Llevando lo anterior a otro nivel, modelos de epilepsia en animales han permitido inducir crisis epilépticas en lóbulo temporal (Kandratavicius et al., 2014), por ejemplo, a través de la administración sistémica de litio-pilocarpina (Roch, Leroy, Nehlig, & Namer, 2002), o ácido kaínico (Chen et al., 2013), o bien con la inducción a través de *kindling* (Sayin, Osting, Hagen, Rutecki, & Sutula, 2003) para el estudio de la patogénesis de la ELT. Se han observado los cambios que suceden a nivel estructural, como pérdida neuronal y gliosis tanto en estructuras subcorticales y el foco epiléptico, como en corteza. No se sabe cuál es el fundamento biológico exacto de la pérdida de sustancia gris, no obstante, varios mecanismos han sido sugeridos como la combinación de pérdida neuronal y la reorganización sináptica (Blanc et al., 2011; Cascino et al., 1991), sin embargo aún la causa del adelgazamiento cortical sigue estando en debate. En un estudio utilizando la teoría de grafos a partir de un estudio de grosor cortical por IRM (Bernhardt, Chen, He, Evans, & Bernasconi, 2011) se buscaron regiones que, basándose en sus características estructurales en común y relevantes estadísticamente, presentaban cierta conectividad; observaron que los pacientes con ELT mostraban mayores distancia de las trayectorias entre *clusters* y aglutinamiento de regiones anatómicas, con una distribución alterada de los núcleos de las redes funcionales, sugiriendo una reorganización de las redes de correlación de grosor cortical.

Existe una relación entre el deterioro encontrado tanto en corteza cerebral como en estructuras subcorticales (hipocampo, amígdala y tálamo). Esta relación primero fue sugerida cuando se comparó el volumen de la estructura ipsilateral con el grosor cortical y se encontraron correlaciones positivas; es decir, a mayor volumen de la estructura, mayor grosor cortical. Después fue reforzado el resultado cuando se observó que la correlación del grosor cortical con el índice de asimetría resultó negativa; a mayor grosor cortical, menor era el índice de asimetría, en otras palabras, a medida que una de las estructuras sigue el curso de la atrofia, también el grosor cortical lo hace. Cuando se hizo el contraste entre los dos resultados anteriores, únicamente en el hipocampo y la amígdala resultaron áreas en común: para ambos aparece la corteza prefrontal, el cual es una de las regiones observadas en los *clusters* encontrados con menor grosor cortical en ELT-I. Estos datos apoyan la idea que existen redes en común que comprometen tanto el estado cortical extra-temporal como el de las estructuras subcorticales (Moran, Lemieux, Kitchen, Fish, & Shorvon, 2001), a pesar de que sólo unas pocas regiones fueron las que sobrevivieron.

Utilizando EEG se ha podido caracterizar que la propagación de las crisis en ELT sigue un camino que coincide con el patrón de daño que involucra estructuras del sistema límbico (Wennberg, Arruda, Quesney, & Olivier, 2002) y estructuras temporales (Spencer, 2002). La vía del sistema límbico está conformada por el hipocampo con sus proyecciones a través del fórnix hacia tálamo, cuerpos mamilares y núcleo septal, y del cíngulo para comunicarse con corteza cingulada; también el hipocampo y la corteza temporal también tienen conexiones directas con corteza prefrontal a través del fascículo uncinado. La amígdala también es parte de este sistema, a través de la *stria terminalis* llega al núcleo septal, y por fibras amigdalofugales a corteza prefrontal y cingulada (Mori & Aggarwal, 2014; Snell, 2009).

Trabajos que estudian la densidad e integridad de la sustancia blanca por medio del análisis de la difusión microscópica del agua a través de imágenes del tensor por RM han descrito tractos que se ven comprometidos en la ELT al encontrar anomalías bilaterales tanto en el fórnix como en el cíngulo (Concha, Beaulieu, & Gross, 2005) proyecciones importantes del hipocampo; en la cápsula externa y el cuerpo calloso (Gross, Concha, & Beaulieu, 2006), la cápsula interna (Winston, Stretton, Sidhu, Symms, & Duncan, 2014), el fascículo uncinado (Concha, Kim, Bernasconi, Bernhardt, & Bernasconi, 2012), el fascículo arqueado (Matsumoto

et al., 2008) y el *tapetum* (M. Liu, Concha, Lebel, Beaulieu, & Gross, 2012). Los tractos anteriormente descritos están ampliamente relacionados con el lóbulo temporal, siendo entradas o salidas de información de esta corteza, y además involucran regiones de sustancia gris cortical y subcortical atrofiadas ya descritas.

Spencer (2002) define *red epileptogénica* como “un conjunto de estructuras corticales y subcorticales bilateralmente representadas y tanto funcional como anatómicamente conectadas, en el que la actividad en alguna de ellas afecta la actividad de las demás” y que “la vulnerabilidad a las crisis en alguna de las partes de la red es influenciada por la actividad de cualquier lugar de la red... la red como un todo es responsable de los fenómenos clínicos y electrográficos que asociamos con las crisis epilépticas”. Bajo esta definición, podría sugerirse que las estructuras anteriores (sustancia gris cerebral y sustancia blanca) forman parte de una red epileptogénica en ELT, apoyando la idea de que el daño celular excitotóxico en cortezas frontales es proveniente de la región del foco epiléptico localizado a nivel temporal, además que las crisis epilépticas afectan tanto sustancia gris como blanca en este conjunto de redes neuroanatómicas.

Complementando estas ideas, un estudio utilizando la técnica de SPECT (tomografía computarizada de emisión monofotónica, por sus siglas en inglés) permitió observar una red más amplia durante la aplicación de un marcador durante una crisis en pacientes con ELT-HS, en esta red participaban el giro frontal medio ipsilateral, giro precentral, precúneo, giro poscentral contralateral y cerebelo, así como los lóbulos occipitales (Paesschen, Dupont, Driel, Billoen, & Maes, 2003). Recientemente, utilizando técnicas en neuroimagen y EEG, se ha postulado que las diferentes epilepsias de tipo focal están relacionadas con una función anormal de toda la red, más allá de sólo la región epileptogénica (Pittau et al., 2014), ya que tiene un papel importante en la generación y la propagación de las crisis epilépticas (Berman et al., 2010; Bertram, 2013).

El daño fuera del lóbulo temporal tiende a ser más desafiante ya que no se encuentra próximo a la zona típica del foco epiléptico, por lo tanto la etiología de estos cambios sigue en debate. Aún no se tiene clara la razón por la cual algunas áreas corticales que están involucradas en las redes ya descritas presentan atrofia y otras no. Se ha especulado que podría ser resultado de que la corteza cerebral presenta regiones que son más susceptibles a los efectos

excitotóxicos de las crisis. La hipótesis que surge de estas observaciones es que la lesión que es ocasionada por las crisis originadas en el foco epiléptico, coincide con la ruta de propagación de la misma. El daño neuronal debido a este efecto excitotóxico producido por las crisis lleva a una pérdida de materia gris fuera del foco epiléptico y atrofia en el volumen de estructuras subcorticales (Bonilha et al., 2010). Las explicaciones incluyen atrofia recíproca vía hipocampo-corteza, un efecto independiente de las crisis o que estas anormalidades preceden a las crisis (debido a alguna lesión, por ejemplo).

Volviendo un poco a la volumetría y concretizando, ninguna comparación resultó significativa entre los volúmenes de estructuras anatómicas de controles y pacientes, sólo la amígdala y el tálamo mostraron asimetría significativa en ELT. Cuando se correlacionó el volumen y el grosor cortical, sólo la amígdala y el hipocampo sobrevivieron al realizar un contraste para buscar las regiones que se relacionan con el posible deterioro entre ambas estructuras. Al buscar la relación de la volumetría con los datos clínicos, el hipocampo y el tálamo ipsilaterales correlacionaron con la frecuencia y ambos talamos con la duración de las crisis. Este conjunto de datos sugieren que estas tres estructuras están comprometidas en ELT aunque los resultados no sean muy claros aún, es una buena aproximación al fenómeno.

8.2 Cognición y ELT

Una comorbilidad bien conocida desde hace tiempo de la ELT es la afectación cognitiva (Hammill, 1960), la cual también se pudo evidenciar en este estudio. A pesar de que para las evaluaciones neuropsicológicas se tuvo una muestra pequeña ($n = 11$), se observó que la media de los percentiles de los pacientes con ELT se encuentran en aquellos valores inferiores a la media. Los puntajes más bajos corresponden a aquellos subtests que evalúan memoria (MT, MV, MTV, MA, MI, MD) y lenguaje (CV), estas dos funciones cognitivas han sido señaladas como presentarse con mayor deterioro en ELT-I (Elger et al., 2004).

Hermann (2007) describió tres “fenotipos” cognitivos en ELT, cada uno con diferentes grados de daño cognitivo, en este estudio no se encontraron homólogos a esos grupos, no obstante los puntajes de los pacientes fueron muy heterogéneos (es por eso que se obtuvieron valores altos en las desviaciones estándar de la media de cada subtest), lo cual es indicio de que efectivamente hay diversos niveles de daño cognitivo en ELT, tal cual ya ha sido reportado (Elger et al., 2004).

Las correlaciones de las evaluaciones neuropsicológicas con la frecuencia y duración de las crisis, y tiempo de evolución de la epilepsia, mostraron un efecto negativo de éstas sobre el resultado de las pruebas, estos datos sugieren que la frecuencia y duración de las crisis intervienen en el desempeño cognitivo de los pacientes. Una gran parte de investigaciones han descrito por medio de estudios longitudinales que hay una estrecha relación entre las crisis (duración y frecuencia) y un bajo desempeño cognitivo, no obstante hay algunos grupos de investigación que sugieren resultados mixtos (Dodrill, 2004).

Por otro lado, existieron correlaciones positivas en todas las comparaciones realizadas entre los subtests y el volumen de las estructuras subcorticales, de esto se puede especular que a mayor volumen de estas estructuras habría una mejor realización de las tareas cognitivas. Aunque sólo MTV, MD, MV fueron significativas en todas las correlaciones por parte del WMS-IV, el CI que es el puntaje global del WAIS-IV mostró varias correlaciones significativas y un par con coeficiente de correlación alto pero sin alcanzar el valor de significancia. Se ha descrito que el hipocampo está muy relacionado con tareas de memoria demorada como la espacial y episódica (Sass et al., 1992). El tálamo fue la otra estructura que obtuvo coeficientes de correlación importantes, esta estructura es un relevo muy importante para un procesos cognitivos como la percepción y la memoria (Rausch, Henry, Ary, Engel, & Mazziotta, 1994). La amígdala también correlacionó con estas evaluaciones, la cual es conocida por estar implicada en el procesamiento emocional y la cognición, en particular con la memoria y su consolidación (McGaugh, 2004).

Utilizando nuevamente los puntajes de las evaluaciones neuropsicológicas se buscaron explorar los correlatos entre estos datos y el grosor cortical. Se encontraron correlaciones tanto positivas como negativas. En cuanto a las positivas, el giro pos-central o corteza somatosensorial resulta común en la mayoría. Esta región está involucrada en procesos de tacto y sensación, así también de las llamadas neuronas espejo que se ha sugerido que intervienen en la comprensión verbal durante una interacción comunicativa (Skipper, Nusbaum, & Small, 2005). Las dos principales áreas de lenguaje también aparecen correlacionadas de forma positiva: el área de Wernicke y la de Broca, así también el giro temporal inferior que también se relaciona con procesos de comprensión y producción lingüística (Blank, Scott, Murphy, Warburton, & Wise, 2002; Breedlove, Watson, & Rosenzweig, 2010; Hagoort & Indefrey, 2014;

Kandel et al., 2012; Purves, 2008). A pesar de que la corteza frontal superior medial o la región perteneciente al área motora suplementaria medial participa en múltiples tareas de planeación motora y movimientos sacádicos involuntarios, también juega un papel importante en la evocación de la memoria (Rugg, Fletcher, Frith, Frackowiak, & Dolan, 1996) y el mantenimiento de información verbal a corto plazo (Fiez et al., 1996). El lenguaje está involucrado en la realización de evaluaciones neuropsicológicas, ya que a través de él se comprenden las indicaciones de las tareas y se producen las respuestas a las mismas, en el caso de la memoria de trabajo de información verbal, los evaluados deben mantener las indicaciones presentes para poder así ejecutar lo que se les ha pedido.

El giro supramarginal (GSM) fue otra estructura que apareció en las correlaciones, ha sido descrito como una estructura que interviene en la categorización de estímulos visuales presentados y representación semántica (Chou et al., 2006), además también participa dentro de las redes de atención focalizada como sostenida (Hugdahl et al., 2000). Es bien conocido el rol de la corteza occipital en tareas de procesamiento de información visual, no es de extrañar que la correlación de esta estructura haya aparecido en todas. El GSM y la corteza visual son de gran importancia en la ejecución de las evaluaciones neuropsicológicas, ya que a través de la atención y el procesamiento visual, el paciente es capaz de observar los ítems o bien, atender adecuadamente a las indicaciones o al procedimiento a lo largo de la evaluación.

En particular con las evaluaciones de diferentes tipos de memoria del test WMS-IV, la región medial del polo temporal así como las cortezas rinal y fusiforme, resultaron con correlaciones positivas. Ha sido ampliamente descrito la implicación de estas regiones corticales en la memoria semántica (Blaizot et al., 2010), así como la memoria declarativa (Fernández & Tendolkar, 2006) y regulación de la memoria de estímulos novedosos (Xue et al., 2010).

En las correlaciones (GC-WAIS, GC-WMS) aparecen diferentes estructuras que son parte de las redes del lenguaje, como cortezas temporales, área de Broca, área de Wernicke y corteza motora (Frey, Campbell, Pike, & Petrides, 2008; Hagoort & Indefrey, 2014), como parte de esta red también se encuentran fibras de sustancia blanca como son la cápsula extrema y el fascículo arqueado, este último se mencionó anteriormente que se ha visto comprometida su integridad en la ELT. Por otro lado, el daño en memoria episódica y de trabajo es un referente

frecuente en la ELT. En este trabajo además de obtener puntajes bajos en las evaluaciones neuropsicológicas, en las correlaciones de éstas se encontraron estructuras relacionadas con la memoria episódica (temporal medial y giro frontal inferior) y la memoria de trabajo (corteza frontal). Si bien los resultados no muestran todas las estructuras que participan en las redes anteriores, podría especularse que los cambios de grosor cortical en esas regiones en ELT tienen un efecto en el desempeño de estas funciones cognitivas.

Es frecuente y de creencia popular que el tamaño del cerebro o ciertas estructuras cerebrales es directamente proporcional a su funcionamiento, es decir “más, es mejor”, y no siempre es así. A pesar de que muchas veces se observa reducción del grosor cortical (o de alguna estructura subcortical) como consecuencia de algún padecimiento degenerativo, en algunas ocasiones se debe a fenómenos plásticos, por ejemplo, López-Carrera (2013) en un grupo de músicos encontró una correlación negativa entre el grosor cortical y las horas de entrenamiento musical en regiones auditivas, motoras y frontales; en ese caso la adquisición de una habilidad. Incluso se ha observado que el grosor cortical si bien se ve reducido con el paso de la edad, también se ve determinado de forma continua y en diferentes proporciones por actividades intelectuales a lo largo de la vida (Schnack et al., 2014). En el caso de la ELT se observa reducción de algunas áreas corticales respecto a los controles y habitualmente se sugiere que es debido a una reorganización sináptica y gliosis dada por efectos excitotóxicos, sin embargo no puede descartarse la idea que algunos de esos cambios sean resultado de algún tipo de plasticidad sináptica por compensación. En un estudio realizado por Carpentier y colaboradores (2001) se utilizó la técnica de resonancia magnética funcional (IRMf) para observar la actividad cerebral de pacientes con ELT al realizar una tarea de lenguaje; encontraron que la actividad ante estas tareas de lenguaje se distribuye en diferentes regiones de forma bilateral, por el contrario de los sujetos control en quienes sólo se observa actividad de forma unilateral (tomando como referencia la lateralidad dominante del lenguaje). Sugiriendo que la “deslateralización” del lenguaje se debe a posible compensación y reorganización funcional de estructuras encargadas de estas tareas que se han visto dañadas.

En cuanto a la lateralidad de la epilepsia, hay que tomar en cuenta que en este estudio sólo fueron incluidos pacientes con ELT-I. Trabajos previos han descrito que en ELT-I se observa una atrofia mayor bilateralmente en comparación con la ELT-D (Simon Sean Keller & Roberts, 2008), aun cuando las características clínicas (crisis, edad de inicio de la epilepsia, exposición

farmacológica, etc.) no varían entre estos grupos (Kemmons et al., 2011). Respecto al daño cognitivo, no se hace referencia a gran variabilidad, salvo que en ELT-I hay un mayor deterioro en memoria relacionada con lo verbal y memoria a corto plazo (Helmstaedter, Grunwald, Lehnertz, Gleißner, & Elger, 1997); mientras en ELT-D en memoria no verbal, memoria espacial, reconocimiento de emociones y en tareas relacionadas a velocidad de procesamiento (Elger et al., 2004; H. Kim, Yi, Son, & Kim, 2003). Nuestros resultados coinciden con la afectación principal por lateralidad izquierda de la ELT.

8.3 Comentarios finales

Las correlaciones realizadas entre sustancia gris y puntajes en evaluaciones neuropsicológicas sólo buscan observar áreas que participan en redes funcionales para la ejecución de ciertas tareas, por lo tanto no hay que ver dichos mapas estadísticos (Figura 13 y 14) como mapas frenológicos.

Una de las limitaciones de este estudio es que no se contaron con las evaluaciones neuropsicológicas de los sujetos control, estos datos ayudarían a conocer las regiones en las cuales sólo los pacientes con ELT tienen una relación atípica entre las evaluaciones neuropsicológicas y la sustancia gris (grosor cortical o volumetría subcortical), es decir, es necesaria la comparación con los controles para conocer si esto es algo particular de la ELT. Una aproximación a lo anterior fue que se utilizaron los dos *clusters* principales de deterioro cortical en nuestra muestra (CluA y CluB) para discriminar las correlaciones (GC-WAIS, GC-WMS) que sólo se den en estas áreas. Al hacer esto, las únicas regiones que sobrevivieron fueron el *pars opercularis* y el *pars triangularis* en el hemisferio izquierdo, regiones relacionadas principalmente con la producción del lenguaje. Esto apoya la idea de que la red del lenguaje se ve comprometida en la ELT.

Es importante hacer énfasis en la naturaleza de este estudio: se trata de una investigación transversal. Dado lo anterior no se buscó dar explicaciones causales de los resultados, sino de forma más libre y exploratoria describir los resultados obtenidos y observar qué relación existe entre ellos y poder compararlos con literatura previa del tema. Sería a través de un estudio longitudinal futuro que estos resultados puedan verse reforzados y descartar el posible efecto de otras variables como la medicación previa y hábitos cotidianos, y tener mejor control de las variables clínicas.

9. Conclusiones

Los pacientes con ELT-I presentan deterioro bilateral en sustancia gris: disminución del grosor cortical en región frontal y cingulada, y disminución del volumen de estructuras subcorticales (hipocampo, tálamo, amígdala).

Existe un efecto del tiempo de evolución de la epilepsia en el deterioro de sustancia gris, así como en el bajo desempeño cognitivo.

Diversas regiones corticales se correlacionan con un bajo rendimiento cognitivo, principalmente aquellas implicadas en tareas de atención, pero sobre todo en lenguaje y memoria.

10. Limitaciones

- Aunque la muestra utilizada de pacientes con ELT-I no es baja ($n = 16$), con una muestra mucho mayor podrían reforzarse los resultados encontrados. El mismo asunto del tamaño de la muestra se presenta en las evaluaciones neuropsicológicas de algunos pacientes, las cuales por circunstancias ajenas al protocolo no pudieron ser completadas para el momento en que se obtuvieron los resultados finales, sólo se usaron las evaluaciones de 11 pacientes. En varias pruebas estadísticas no se pudo obtener la significancia estadística debido a un bajo valor de la muestra, sólo algunas apreciaciones y tendencia de datos.
- No se tuvieron las evaluaciones neuropsicológicas de los sujetos control, lo que no permitió realizar otro tipo de comparaciones entre pacientes y controles. Estos datos ayudarían a comparar el grosor cortical de ELT-I y controles con sus respectivas evaluaciones neuropsicológicas, reduciendo así aquellas correlaciones que sólo se dan en ELT-I y no en controles.
- Algunos datos clínicos fueron difíciles de obtener dado a diferentes situaciones de los expedientes de los pacientes en los hospitales. En varios pacientes no se tuvo el dato claro de la lateralidad, esto no permitió que algunos pacientes fueran incluidos en el estudio. Como parte de la naturaleza de la ELT, es frecuente el encontrar grandes dificultades para lateralizar electroclínicamente a los pacientes, siendo incluso necesario en algunos casos la electrofisiología invasiva. Por motivos prácticos, estos pacientes de difícil lateralización fueron excluidos de la muestra evaluada.

11. Perspectivas

Existen datos descriptivos y clínicos a partir de pacientes, técnicas de neuroimagen, registros electroencefalográficos, estudios de tejido resecado, modelos animales, entre otros, que buscan emular las características de la epilepsia. A pesar de todo esto, la epilepsia sigue siendo un área de estudio en continuo cambio, con importantes hallazgos que hacen ver que se trata un fenómeno muy amplio y complejo.

En futuros trabajos se requerirá el abordaje en humanos con diferentes técnicas de neuroimagen utilizando un diseño de investigación principalmente longitudinal. Esto permitiría observar y describir los cambios neuroanatómicos que suceden a través del tiempo, comparándolos con datos clínicos como las características de las crisis, así también del desempeño cognitivo. Este seguimiento de los pacientes será de vital importancia para fortalecer observaciones encontradas en esta investigación.

12. Referencias

- Álvarez-Linera Prado, J. (2012). Resonancia magnética estructural en la epilepsia. *Radiología*, 54(1), 9–20. <http://doi.org/10.1016/j.rx.2011.07.007>
- Bell, B., Lin, J. J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2011). The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. *Nature Reviews Neurology*, 7(3), 154–164. <http://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.3>
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Van Emde Boas, W., ... 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. *Epilepsia*, 51(4), 676–685. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
- Berman, R., Negishi, M., Vestal, M., Spann, M., Chung, M. H., Bai, X., ... Blumenfeld, H. (2010). Simultaneous EEG, fMRI, and behavior in typical childhood absence seizures. *Epilepsia*, 51(10), 2011–2022. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02652.x>
- Bernasconi, N., Bernasconi, A., Caramanos, Z., Antel, S. B., Andermann, F., & Arnold, D. L. (2003). Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain*, 126(2), 462–469. <http://doi.org/10.1093/brain/awg034>
- Bernhardt, B. C., Bernasconi, N., Concha, L., & Bernasconi, A. (2010). Cortical thickness analysis in temporal lobe epilepsy: Reproducibility and relation to outcome. *Neurology*, 74(22), 1776–1784. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e0f80a>
- Bernhardt, B. C., Chen, Z., He, Y., Evans, A. C., & Bernasconi, N. (2011). Graph-Theoretical Analysis Reveals Disrupted Small-World Organization of Cortical Thickness Correlation Networks in Temporal Lobe Epilepsy. *Cerebral Cortex*, 21(9), 2147–2157. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhq291>
- Bernhardt, B. C., Hong, S., Bernasconi, A., & Bernasconi, N. (2013). Imaging structural and functional brain networks in temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00624>

- Bernhardt, B. C., Worsley, K. J., Besson, P., Concha, L., Lerch, J. P., Evans, A. C., & Bernasconi, N. (2008). Mapping limbic network organization in temporal lobe epilepsy using morphometric correlations: Insights on the relation between mesiotemporal connectivity and cortical atrophy. *NeuroImage*, *42*(2), 515–524. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.261>
- Bertram, E. H. (2013). Neuronal circuits in epilepsy: Do they matter? *Experimental Neurology*, *244*, 67–74. <http://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.01.028>
- Blair, R. D. G. (2012). Temporal Lobe Epilepsy Semiology. *Epilepsy Research and Treatment*, *2012*. <http://doi.org/10.1155/2012/751510>
- Blaizot, X., Mansilla, F., Insausti, A. M., Constans, J. M., Salinas-Alamán, A., Pró-Sistiaga, P., ... Insausti, R. (2010). The Human Parahippocampal Region: I. Temporal Pole Cytoarchitectonic and MRI Correlation. *Cerebral Cortex*, *20*(9), 2198–2212. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhp289>
- Blanc, F., Martinian, L., Liagkouras, I., Catarino, C., Sisodiya, S. M., & Thom, M. (2011). Investigation of widespread neocortical pathology associated with hippocampal sclerosis in epilepsy: A postmortem study. *Epilepsia*, *52*(1), 10–21. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02773.x>
- Blank, S. C., Scott, S. K., Murphy, K., Warburton, E., & Wise, R. J. S. (2002). Speech production: Wernicke, Broca and beyond. *Brain*, *125*(8), 1829–1838. <http://doi.org/10.1093/brain/awf191>
- Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Bartolomei, F., Bernasconi, A., ... Spreafico, R. (2013). International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, *54*(7), 1315–1329. <http://doi.org/10.1111/epi.12220>
- Bonilha, L., Edwards, J. C., Kinsman, S. L., Morgan, P. S., Fridriksson, J., Rorden, C., ... Halford, J. J. (2010). Extrahippocampal gray matter loss and hippocampal deafferentation in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *51*(4), 519–528. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02506.x>

- Bonilha, L., Rorden, C., Appenzeller, S., Carolina Coan, A., Cendes, F., & Min Li, L. (2006). Gray matter atrophy associated with duration of temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, 32(3), 1070–1079. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.05.038>
- Breedlove, S. M., Watson, N. V., & Rosenzweig, M. R. (2010). *Biological Psychology: An Introduction to Behavioral, Cognitive, and Clinical Neuroscience* (6th edition edition). Sinauer Associates.
- Brooks, B. L., Holdnack, J. A., & Iverson, G. L. (2011). Advanced Clinical Interpretation of the WAIS-IV and WMS-IV: Prevalence of Low Scores Varies by Level of Intelligence and Years of Education. *Assessment*, 18(2), 156–167. <http://doi.org/10.1177/1073191110385316>
- Cardinale, F., Chinnici, G., Bramerio, M., Mai, R., Sartori, I., Cossu, M., ... Ferrigno, G. (2014). Validation of FreeSurfer-Estimated Brain Cortical Thickness: Comparison with Histologic Measurements. *Neuroinformatics*. <http://doi.org/10.1007/s12021-014-9229-2>
- Carpentier, A., Pugh, K. R., Westerveld, M., Studholme, C., Skrinjar, O., Thompson, J. L., ... Constable, R. T. (2001). Functional MRI of Language Processing: Dependence on Input Modality and Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*, 42(10), 1241–1254. <http://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.35500.x>
- Cascino, G. D., Jack, C. R., Parisi, J. E., Sharbrough, F. W., Hirschorn, K. A., Meyer, F. B., ... O'Brien, P. C. (1991). Magnetic resonance imaging-based volume studies in temporal lobe epilepsy: pathological correlations. *Annals of Neurology*, 30(1), 31–36. <http://doi.org/10.1002/ana.410300107>
- Cavanagh, J. B., & Meyer, A. (1956). Aetiological Aspects of Ammon's Horn Sclerosis Associated with Temporal Lobe Epilepsy. *BMJ*, 2(5006), 1403–1407. <http://doi.org/10.1136/bmj.2.5006.1403>
- Chen, N., Liu, C., Yan, N., Hu, W., Zhang, J., Ge, Y., & Meng, F. (2013). A Macaque Model of Mesial Temporal Lobe Epilepsy Induced by Unilateral Intrahippocampal Injection of Kainic Acid. *PLoS ONE*, 8(8), e72336. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0072336>
- Chou, T.-L., Booth, J. R., Bitan, T., Burman, D. D., Bigio, J. D., Cone, N. E., ... Cao, F. (2006).

- Developmental and skill effects on the neural correlates of semantic processing to visually presented words. *Human Brain Mapping*, 27(11), 915–924. <http://doi.org/10.1002/hbm.20231>
- Clarkson, M. J., Cardoso, M. J., Ridgway, G. R., Modat, M., Leung, K. K., Rohrer, J. D., ... Ourselin, S. (2011). A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. *NeuroImage*, 57(3), 856–865. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.053>
- Coan, A. C., Appenzeller, S., Bonilha, L., Li, L. M., & Cendes, F. (2009). Seizure frequency and lateralization affect progression of atrophy in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 73(11), 834–842. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181b783dd>
- Coan, A. C., Campos, B. M., Yasuda, C. L., Kubota, B. Y., Bergo, F. P., Guerreiro, C. A., & Cendes, F. (2014). Frequent Seizures Are Associated with a Network of Gray Matter Atrophy in Temporal Lobe Epilepsy with or without Hippocampal Sclerosis. *PLoS ONE*, 9(1), e85843. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0085843>
- Concha, L., Beaulieu, C., & Gross, D. W. (2005). Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 57(2), 188–196. <http://doi.org/10.1002/ana.20334>
- Concha, L., Kim, H., Bernasconi, A., Bernhardt, B. C., & Bernasconi, N. (2012). Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 79(5), 455–462. <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826170b6>
- Dabbs, K., Jones, J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2009). Neuroanatomical correlates of cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 15(4), 445–451. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.05.012>
- Dale, A. M., Fischl, B., & Sereno, M. I. (1999). Cortical Surface-Based Analysis: I. Segmentation and Surface Reconstruction. *NeuroImage*, 9(2), 179–194. <http://doi.org/10.1006/nimg.1998.0395>
- DeFelipe-Oroquieta, J., Arellano, J. I., Alonso, L., & Muñoz, A. (2002). Neuropatología de la epilepsia del lóbulo temporal. Alteraciones primarias y secundarias de los circuitos

- corticales y epileptogenicidad. *Revista de Neurología*, 34(5), 401–408.
- Dodrill, C. B. (2004). Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy & Behavior*, 5, Supplement 1, 21–24. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.004>
- Dostoievski, F. (2013). *El idiota*. (J. E. Lain & A. Vidal, Trans.). Barcelona: Penguin Random House Grupo Editorial.
- Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 3(11), 663–672. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00906-8](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00906-8)
- Ellis, A. W., & Young, A. W. (1996). *Human Cognitive Neuropsychology: A Textbook With Readings* (2Rev Ed edition). Hove: Psychology Press.
- Engel, J. (1989). *Seizures and epilepsy*. Philadelphia: F.A. Davis.
- Engel, J. (2001). Classification of Epileptic Disorders. *Epilepsia*, 42(3), 316–316. <http://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2001.t01-1-36500.x>
- Fernández, G., & Tendolkar, I. (2006). The rhinal cortex: “gatekeeper” of the declarative memory system. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(8), 358–362. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2006.06.003>
- Fiez, J. A., Raife, E. A., Balota, D. A., Schwarz, J. P., Raichle, M. E., & Petersen, S. E. (1996). A positron emission tomography study of the short-term maintenance of verbal information. *The Journal of Neuroscience*, 16(2), 808–822.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, 62(2), 774–781. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- Fischl, B., & Dale, A. M. (2000). Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(20), 11050–11055. <http://doi.org/10.1073/pnas.200033797>
- Fisher, R. S., Boas, W. van E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472. <http://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Frey, S., Campbell, J. S. W., Pike, G. B., & Petrides, M. (2008). Dissociating the Human

Language Pathways with High Angular Resolution Diffusion Fiber Tractography. *The Journal of Neuroscience*, 28(45), 11435–11444. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2388-08.2008>

Geyer, S., Weiss, M., Reimann, K., Lohmann, G., & Turner, R. (2011). Microstructural Parcellation of the Human Cerebral Cortex - From Brodmann's Post-Mortem Map to in vivo Mapping with High-Field Magnetic Resonance Imaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00019>

Gross, D. W., Concha, L., & Beaulieu, C. (2006). Extratemporal White Matter Abnormalities in Mesial Temporal Lobe Epilepsy Demonstrated with Diffusion Tensor Imaging. *Epilepsia*, 47(8), 1360–1363. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00603.x>

Hagoort, P., & Indefrey, P. (2014). The Neurobiology of Language Beyond Single Words. *Annual Review of Neuroscience*, 37(1), 347–362. <http://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-013847>

Hammill, J. F. (1960). *Epilepsy and Related Disorders*, William G. Lennox, A.B., A.M., M.D., Sc.D. (Hon.), with Margaret A. Lennox, A.B., M.D., Boston, Little, Brown & Company, 1960, Volumes I and II, 1168 pp., \$13.50 (for the set). *Pediatrics*, 26(6), 972–972.

Han, X., Jovicich, J., Salat, D., van der Kouwe, A., Quinn, B., Czanner, S., ... Fischl, B. (2006). Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *NeuroImage*, 32(1), 180–194. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.051>

Helmstaedter, C. (2002). Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. In A. P. Thomas Sutula (Ed.), *Progress in Brain Research* (Vol. Volume 135, pp. 439–453). Elsevier. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612302350416>

Helmstaedter, C., Grunwald, T., Lehnertz, K., Gleißner, U., & Elger, C. E. (1997). Differential Involvement of Left Temporolateral and Temporomesial Structures in Verbal Declarative Learning and Memory: Evidence from Temporal Lobe Epilepsy. *Brain and Cognition*, 35(1), 110–131. <http://doi.org/10.1006/brcg.1997.0930>

- Hermann, B., Seidenberg, M., Lee, E.-J., Chan, F., & Rutecki, P. (2007). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *13*(01), 12–20. <http://doi.org/10.1017/S135561770707004X>
- Hugdahl, K., Law, I., Kyllingsbæk, S., Brønnick, K., Gade, A., & Paulson, O. B. (2000). Effects of attention on dichotic listening: An 15O-PET study. *Human Brain Mapping*, *10*(2), 87–97. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(200006\)10:2<87::AID-HBM50>3.0.CO;2-V](http://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(200006)10:2<87::AID-HBM50>3.0.CO;2-V)
- I.L.A.E. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, *30*(4), 389–399.
- Kail, R., & Salthouse, T. A. (1994). Processing speed as a mental capacity. *Acta Psychologica*, *86*(2-3), 199–225.
- Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., Kandel, E. R., ... Hudspeth, A. J. (2012). *Principles of Neural Science, Fifth Edition* (5th edition). McGraw-Hill Professional.
- Kandratavicius, L., Balista, P., Lopes-Aguiar, C., Ruggiero, R., Umeoka, E., Garcia-Cairasco, N., ... Leite, J. (2014). Animal models of epilepsy: use and limitations. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1693. <http://doi.org/10.2147/NDT.S50371>
- Keller, S. S., Richardson, M. P., O’Muircheartaigh, J., Schoene-Bake, J.-C., Elger, C., & Weber, B. (2014). Morphometric MRI alterations and postoperative seizure control in refractory temporal lobe epilepsy. *Human Brain Mapping*, n/a–n/a. <http://doi.org/10.1002/hbm.22722>
- Keller, S. S., & Roberts, N. (2008). Voxel-based morphometry of temporal lobe epilepsy: An introduction and review of the literature. *Epilepsia*, *49*(5), 741–757. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01485.x>
- Kemmotsu, N., Girard, H. M., Bernhardt, B. C., Bonilha, L., Lin, J. J., Tecoma, E. S., ... McDonald, C. R. (2011). MRI analysis in temporal lobe epilepsy: Cortical thinning and white matter disruptions are related to side of seizure onset. *Epilepsia*, *52*(12), 2257–2266. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03278.x>

- Kim, H., Yi, S., Son, E. I., & Kim, J. (2003). Differential effects of left versus right mesial temporal lobe epilepsy on Wechsler intelligence factors. *Neuropsychology*, *17*(4), 556–565. <http://doi.org/10.1037/0894-4105.17.4.556>
- Kim, J. P., Seo, S. W., Shin, H. Y., Ye, B. S., Yang, J.-J., Kim, C., ... Guallar, E. (2015). Effects of education on aging-related cortical thinning among cognitively normal individuals. *Neurology*. <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001884>
- King, M. A., Newton, M. R., Jackson, G. D., Fitt, G. J., Mitchell, L. A., Silvapulle, M. J., & Berkovic, S. F. (1998). Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *The Lancet*, *352*(9133), 1007–1011. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03543-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03543-0)
- KJ Worsley, J. E. T. (2009). SurfStat: A Matlab toolbox for the statistical analysis of univariate and multivariate surface and volumetric data using linear mixed effects models and random field theory. *Neuroimage*, *47*. [http://doi.org/10.1016/S1053-8119\(09\)70882-1](http://doi.org/10.1016/S1053-8119(09)70882-1)
- Kolb, B., & Whishaw, I. Q. (2008). *Fundamentals of Human Neuropsychology* (6th edition edition). New York, NY: Worth Publishers.
- Lerch, J. (2001). *Measuring Cortical Thickness* (Master). McGill, Montreal.
- Lezak, M. D. (1982). The Problem of Assessing Executive Functions. *International Journal of Psychology*, *17*(1-4), 281–297. <http://doi.org/10.1080/00207598208247445>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5 edition). Oxford University Press.
- Lin, J. J., Salamon, N., Lee, A. D., Dutton, R. A., Geaga, J. A., Hayashi, K. M., ... Thompson, P. M. (2007). Reduced Neocortical Thickness and Complexity Mapped in Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis. *Cerebral Cortex*, *17*(9), 2007–2018. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhl109>
- Liu, M., Concha, L., Lebel, C., Beaulieu, C., & Gross, D. W. (2012). Mesial temporal sclerosis is linked with more widespread white matter changes in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage : Clinical*, *1*(1), 99–105. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.09.010>

- Liu, Y., Julkunen, V., Paajanen, T., Westman, E., Wahlund, L.-O., Aitken, A., ... Consortium, A. (2012). Education increases reserve against Alzheimer's disease—evidence from structural MRI analysis. *Neuroradiology*, *54*(9), 929–938. <http://doi.org/10.1007/s00234-012-1005-0>
- Luders, E., Narr, K. I., Thompson, P. m., Rex, D. e., Woods, R. p., DeLuca, H., ... Toga, A. w. (2006). Gender effects on cortical thickness and the influence of scaling. *Human Brain Mapping*, *27*(4), 314–324. <http://doi.org/10.1002/hbm.20187>
- Luria, A. R. (1976). *El cerebro en acción*. México: Fontanella.
- Malmgren, K., & Thom, M. (2012). Hippocampal sclerosis—Origins and imaging. *Epilepsia*, *53*, 19–33. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03610.x>
- Margerison, J. H., & Corsellis, J. a. N. (1966). Epilepsy and the Temporal Lobes. *Brain*, *89*(3), 499–530. <http://doi.org/10.1093/brain/89.3.499>
- Mateer, C. A. (1999). Executive function disorders: rehabilitation challenges and strategies. *Seminars in Clinical Neuropsychiatry*, *4*(1), 50–59. <http://doi.org/10.1053/SCNP00400050>
- Matsumoto, R., Okada, T., Mikuni, N., Mitsueda-Ono, T., Taki, J., Sawamoto, N., ... Ikeda, A. (2008). Hemispheric asymmetry of the arcuate fasciculus. *Journal of Neurology*, *255*(11), 1703–1711. <http://doi.org/10.1007/s00415-008-0005-9>
- May, A. (2011). Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, *15*(10), 475–482. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.002>
- McDonald, C. R., Hagler, D. J., Ahmadi, M. E., Tecoma, E., Iragui, V., Gharapetian, L., ... Halgren, E. (2008). Regional neocortical thinning in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *49*(5), 794–803. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01539.x>
- McGaugh, J. L. (2004). The Amygdala Modulates the Consolidation of Memories of Emotionally Arousing Experiences. *Annual Review of Neuroscience*, *27*(1), 1–28. <http://doi.org/10.1146/annurev.neuro.27.070203.144157>
- Meyer, A., Falconer, M. A., & Beck, E. (1954). Pathological Findings in Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *17*(4), 276–285.

<http://doi.org/10.1136/jnnp.17.4.276>

Moore, D., & Jefferson, J. W. (1996). *Handbook of Medical Psychiatry: A Biologic Approach*. St. Louis: Mosby.

Moran, N. F., Lemieux, L., Kitchen, N. D., Fish, D. R., & Shorvon, S. D. (2001). Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Brain*, *124*(1), 167–175. <http://doi.org/10.1093/brain/124.1.167>

Mori, S., & Aggarwal, M. (2014). In vivo magnetic resonance imaging of the human limbic white matter. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *6*. <http://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00321>

Mueller, S. G., Laxer, K. D., Barakos, J., Cheong, I., Garcia, P., & Weiner, M. W. (2009). Widespread neocortical abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial sclerosis. *NeuroImage*, *46*(2), 353–359. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.02.020>

Neissner, U. (1976). *Psicología cognoscitiva*. Trillas.

Nieuwenhuys, R., Voogd, J., & Huijzen, C. van. (1980). *The Human Central Nervous System: A Synopsis and Atlas* (4th edition). Steinkopff.

Öngür, D., Ferry, A. T., & Price, J. L. (2003). Architectonic subdivision of the human orbital and medial prefrontal cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, *460*(3), 425–449. <http://doi.org/10.1002/cne.10609>

Paesschen, W. V., Dupont, P., Driel, G. V., Billoen, H. V., & Maes, A. (2003). SPECT perfusion changes during complex partial seizures in patients with hippocampal sclerosis. *Brain*, *126*(5), 1103–1111. <http://doi.org/10.1093/brain/awg108>

Pakkenberg, B., & Gundersen, H. J. (1997). Neocortical neuron number in humans: effect of sex and age. *The Journal of Comparative Neurology*, *384*(2), 312–320.

Pitkänen, A., & Sutula, T. P. (2002). Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *The Lancet Neurology*, *1*(3), 173–181. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00073-X](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00073-X)

Pittau, F., Mégevand, P., Sheybani, L., Abela, E., Grouiller, F., Spinelli, L., ... Vulliemoz, S. (2014). Mapping epileptic activity: sources or networks for the clinicians? *Epilepsy*, *5*,

218. <http://doi.org/10.3389/fneur.2014.00218>

- Plate, K. H., Wieser, H. G., Yasargil, M. G., & Wiestler, O. D. (1993). Neuropathological findings in 224 patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neuropathologica*, *86*(5), 433–438.
- Portellano. (2006). *Introduccion a la Neuropsicologia*. Madrid: McGraw-Hill Interamericana.
- Purves, D. (2008). *Neuroscience*. Sunderland, Mass.: Sinauer.
- Quesney, L. F. (1986). Clinical and EEG features of complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia*, *27 Suppl 2*, S27–45.
- Rausch, R., Henry, T. R., Ary, C. M., Engel, J., & Mazziotta, J. (1994). Asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive performance in epileptic patients. *Archives of Neurology*, *51*(2), 139–144.
- Resnick, S. M., Pham, D. L., Kraut, M. A., Zonderman, A. B., & Davatzikos, C. (2003). Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies of Older Adults: A Shrinking Brain. *The Journal of Neuroscience*, *23*(8), 3295–3301.
- Riederer, F., Lanzenberger, R., Kaya, M., Prayer, D., Serles, W., & Baumgartner, C. (2008). Network atrophy in temporal lobe epilepsy A voxel-based morphometry study. *Neurology*, *71*(6), 419–425. <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324264.96100.e0>
- Rivera, D. M., Puentes, S., & Caballero, L. (2011). Resonancia magnética cerebral: secuencias básicas e interpretación. Retrieved July 5, 2015, from <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231022506005>
- Roch, C., Leroy, C., Nehlig, A., & Namer, I. J. (2002). Magnetic Resonance Imaging in the Study of the Lithium–Pilocarpine Model of Temporal Lobe Epilepsy in Adult Rats. *Epilepsia*, *43*(4), 325–335. <http://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.11301.x>
- Roland, P. E., & Zilles, K. (1998). Structural divisions and functional fields in the human cerebral cortex. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *26*(2-3), 87–105.
- Rubenstein, J. L. R., & Rakic, P. (1999). Genetic Control of Cortical Development. *Cerebral Cortex*, *9*(6), 521–523. <http://doi.org/10.1093/cercor/9.6.521>
- Rugg, M. D., Fletcher, P. C., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1996). Differential activation of the prefrontal cortex in successful and unsuccessful memory retrieval. *Brain*,

119(6), 2073–2083. <http://doi.org/10.1093/brain/119.6.2073>

Sadock, V. A., & Sadock, B. J. (2012). *Kaplan & Sadock Sinopsis de Psiquiatría Clínica* (Tenth edition). LWW.

Sass, K. J., Sass, A., Westerveld, M., Lencz, T., Novelly, R. A., Kim, J. H., & Spencer, D. D. (1992). Specificity in the correlation of verbal memory and hippocampal neuron loss: Dissociation of memory, language, and verbal intellectual ability. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14(5), 662–672. <http://doi.org/10.1080/01688639208402854>

Sayin, U., Osting, S., Hagen, J., Rutecki, P., & Sutula, T. (2003). Spontaneous Seizures and Loss of Axo-Axonic and Axo-Somatic Inhibition Induced by Repeated Brief Seizures in Kindled Rats. *The Journal of Neuroscience*, 23(7), 2759–2768.

Scanlon, C., Mueller, S. G., Tosun, D., Cheong, I., Garcia, P., Barakos, J., ... Laxer, K. D. (2011). Impact of Methodologic Choice for Automatic Detection of Different Aspects of Brain Atrophy by Using Temporal Lobe Epilepsy as a Model. *American Journal of Neuroradiology*, 32(9), 1669–1676. <http://doi.org/10.3174/ajnr.A2578>

Schnack, H. G., Haren, N. E. M. van, Brouwer, R. M., Evans, A., Durston, S., Boomsma, D. I., ... Pol, H. E. H. (2014). Changes in Thickness and Surface Area of the Human Cortex and Their Relationship with Intelligence. *Cerebral Cortex*, bht357. <http://doi.org/10.1093/cercor/bht357>

Shallice, T. (1982). Specific Impairments of Planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 298(1089), 199–209. <http://doi.org/10.1098/rstb.1982.0082>

Skipper, J. I., Nusbaum, H. C., & Small, S. L. (2005). Listening to talking faces: motor cortical activation during speech perception. *NeuroImage*, 25(1), 76–89. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.11.006>

Sled, J. G., Zijdenbos, A. P., & Evans, A. C. (1998). A nonparametric method for automatic correction of intensity nonuniformity in MRI data. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 17(1), 87–97. <http://doi.org/10.1109/42.668698>

- Smith, S. J. M. (2005). EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(suppl 2), ii2–ii7. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2005.069245>
- Smith, S. M. (2002). Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, 17(3), 143–155. <http://doi.org/10.1002/hbm.10062>
- Snell, R. S. (2009). *Clinical Neuroanatomy* (7th Revised edition edition). Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins.
- Solís-Vivanco, R. (2006). *Funciones cognitivas asociadas a manganeso en una población ambientalmente expuesta* (Licenciatura). Universidad Nacional Autónoma de México, México.
- Spencer, S. S. (2002). Neural Networks in Human Epilepsy: Evidence of and Implications for Treatment. *Epilepsia*, 43(3), 219–227. <http://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x>
- Squire, L. R., Berg, D., Bloom, F. E., Lac, S. du, Ghosh, A., & Spitzer, N. C. (2012). *Fundamental Neuroscience* (4th edition edition). Amsterdam ; Boston: Academic Press.
- Wechsler, D. (1944). *The Measurement of Adult Intelligence*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Wennberg, R., Arruda, F., Quesney, L. F., & Olivier, A. (2002). Preeminence of Extrahippocampal Structures in the Generation of Mesial Temporal Seizures: Evidence from Human Depth Electrode Recordings. *Epilepsia*, 43(7), 716–726. <http://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.31101.x>
- Winston, G. P., Stretton, J., Sidhu, M. K., Symms, M. R., & Duncan, J. S. (2014). Progressive white matter changes following anterior temporal lobe resection for epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, 4, 190–200. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.12.004>
- World Health Organization. (2012). Epilepsy. Retrieved November 18, 2013, from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>
- Xue, G., Mei, L., Chen, C., Lu, Z.-L., Poldrack, R. A., & Dong, Q. (2010). Facilitating Memory for Novel Characters by Reducing Neural Repetition Suppression in the Left Fusiform Cortex. *PLoS ONE*, 5(10), e13204. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0013204>

13. Lista de figuras

Figura 1. Esquema de los cuerpos neuronales y su localización en las diferentes capas en las que se divide la corteza cerebral. Tomado y modificado de Snell (2009)

Figura 2. Diferentes aspectos de la estructura cortical a partir de diferentes tinciones. Tomada y modificada de Kandel (2012).

Figura 3. Esclerosis hipocampal (HS) en epilepsia del lóbulo temporal. Tomada y modificada de Malmgrem y Thom (2012).

Figura 4. Fenotipos cognitivos en ELT. Tomada y modificada de Dabbs (2009).

Figura 5. Imagen T1-3D de alta resolución. Imagen tomada de este estudio.

Figura 6. Modelo esquemático del grosor cortical. Imagen tomada y modificada de este estudio.

Figura 7. Regiones con corteza cerebral delgada en pacientes con ELT. Tomada y modificada de Bernhardt (2010).

Figura 8. Principales áreas corticales con reducción significativa en pacientes con ELT. Tomada de Dabbs (2009).

Figura 9. Comparación del grosor cortical entre controles y pacientes.

Figura 10. Correlación del grosor cortical y el tiempo de evolución de la epilepsia.

Figura 11. Contraste de correlaciones del grosor cortical con el volumen de estructuras subcorticales y con el IA.

Figura 12. Esquema representativo de los percentiles obtenidos en las evaluaciones neuropsicológicas de los pacientes con ELT.

Figura 13. Correlación del grosor cortical con puntajes obtenidos en la evaluación WAIS-IV

Figura 14. Correlación del grosor cortical con puntajes obtenidos en la evaluación WMS-IV

14. Lista de tablas

Tabla 1. Trabajos previos de estudio del grosor cortical en ELT.

Tabla 2. Datos demográficos y clínicos de los participantes.

Tabla 3. Resultados de las evaluaciones neuropsicológicas de los pacientes con ELT.

15. Abreviaturas

CI	Coeficiente intelectual
CV	Comprensión verbal
EEG	Electroencefalograma
ELT	Epilepsia del lóbulo temporal
ELT-I	Epilepsia del lóbulo temporal izquierda
EMT	Epilepsia mesial temporal
GC	Grosor cortical
HA	Atrofia hipocampal
IA	Índice de asimetría
IRM	Imágenes resonancia magnética
MA	Memoria auditiva
MD	Memoria demorada
MI	Memoria inmediata
MT	Memoria de trabajo
MTV	Memoria de trabajo visual
MV	Memoria visual
NL	Sin lesión hipocampal
RP	Razonamiento perceptivo
T1	Imágenes adquiridas por relajación longitudinal
VP	Velocidad de procesamiento
WAIS	Escala de inteligencia en adultos de Wechsler
WMS	Escala de memoria de Wechsler

16. Anexos

16.1 Figuras suplementarias

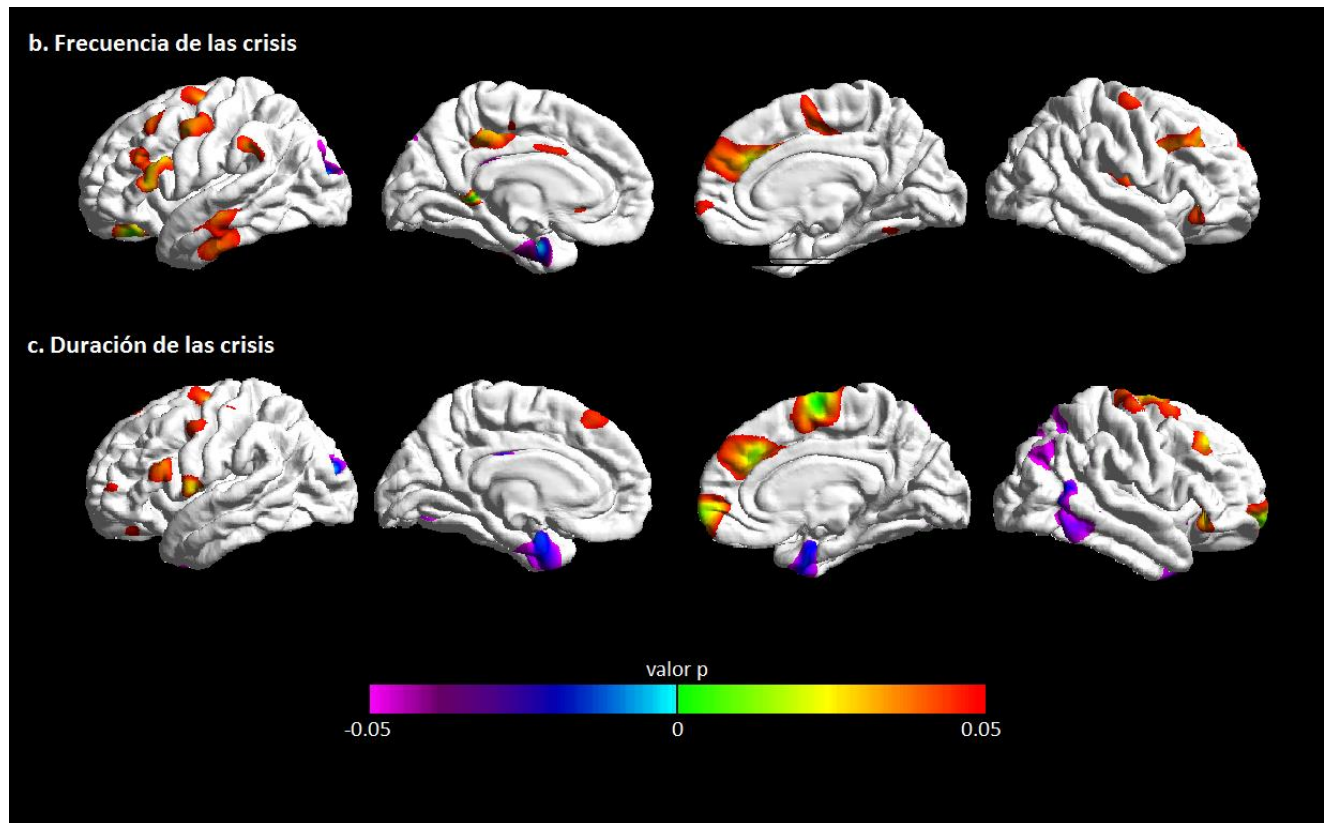


Figura S1. Correlaciones del grosor cortical con el volumen de estructuras subcorticales y con el índice de asimetría de cada una de ellas. En tonos cálidos (rojo-verde) se observan las correlaciones positivas, mientras que en tonos fríos (azul-morado) las correlaciones negativas. Sin corregir por *cluster* ($n = 16$).

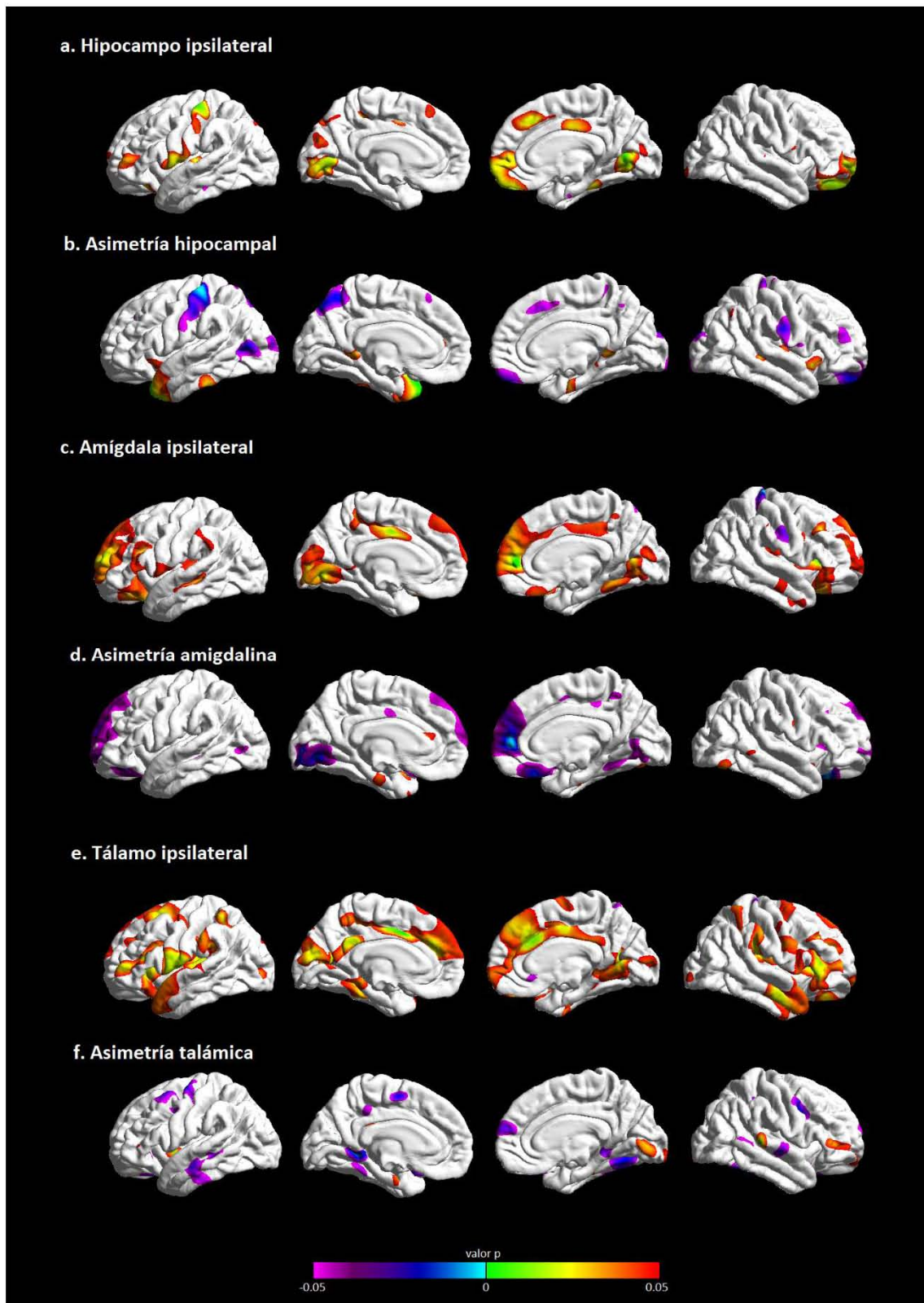


Figura S2. Correlaciones del grosor cortical con el volumen de estructuras subcorticales y con el índice de asimetría de cada una de ellas. En tonos cálidos (rojo-verde) se observan las correlaciones positivas, mientras que en tonos fríos (azul-morado) las correlaciones negativas. Sin corregir por *cluster* ($n = 16$).

16.2 Tablas suplementarias

	<i>Tiempo de evolución de la epilepsia</i>	<i>Duración de crisis</i>	<i>Frecuencia de crisis</i>
Hipocampo Ipsilateral	-0.24	-0.19	-0.51
Hipocampo contralateral	-0.28	-0.29	-0.22
Tálamo ipsilateral	-0.22	-0.53	-0.50
Tálamo contralateral	-0.26	-0.57	-0.39
Amígdala ipsilateral	-0.06	-0.31	-0.22
Amígdala contralateral	-0.14	-0.41	-0.27
Asimetría hipocampal	-0.03	-0.09	0.39
Asimetría talámica	-0.07	-0.06	0.26
Asimetría amigdalina	-0.07	-0.09	-0.02

Tabla S1. Coeficiente de correlación de Spearman de los datos de volumetría de estructuras subcorticales e índice de asimetría, con datos clínicos (n = 16). En negritas se muestran los valores significativos de las correlaciones ($p < 0.05$).

	<i>Tiempo</i>	<i>Duración</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Hiplz</i>	<i>HipDe</i>	<i>Tallz</i>	<i>TalDer</i>	<i>Amlz</i>	<i>AmDer</i>
CI	-0.22	-0.15	-0.24	0.62	0.56	0.44	0.61	0.45	0.65
CV	-0.23	-0.12	-0.23	0.48	0.18	0.24	0.24	0.10	0.29
RP	0.01	-0.17	-0.09	0.42	0.64	0.43	0.63	0.54	0.75
VP	-0.01	0.07	-0.32	0.58	0.37	0.24	0.37	0.21	0.44
MT	-0.27	-0.19	-0.37	0.28	0.69	0.32	0.45	0.29	0.60
MV	-0.40	-0.13	-0.20	0.61	0.79	0.64	0.65	0.61	0.80
MTV	-0.29	-0.54	-0.01	0.60	0.69	0.63	0.81	0.84	0.79
MI	-0.37	-0.07	-0.02	0.21	0.46	0.41	0.37	0.32	0.56
MD	-0.26	-0.42	-0.34	0.77	0.69	0.64	0.85	0.62	0.73
MA	-0.12	-0.36	-0.27	0.38	0.33	0.38	0.51	0.25	0.38

Tabla s2. Coeficiente de correlación de Spearman de las evaluaciones neuropsicológicas con datos clínicos y volumetría (n = 11). Hiplz, hipocampo izquierdo; HipDe, hipocampo derecho; Tallz, tálamo izquierdo; TalDer, tálamo derecho; Amlz, amígdala izquierda; y AmDer, amígdala derecha (n =11). En negritas se muestran los valores significativos de las correlaciones ($p < 0.05$).