



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

CORRELACIÓN ENTRE PERFILES NEUROPSICOLÓGICOS Y ACTIVIDAD  
CORTICAL SECUNDARIA A LA MEMORIA DE TRABAJO EVALUADA MEDIANTE  
IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL EN PACIENTES CON  
EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL

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

PRESENTA:  
VICENTE CAMACHO TÉLLEZ

TUTOR PRINCIPAL:  
DR. LUIS CONCHA LOYOLA  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

COMITÉ TUTOR:  
DR. MIGUEL CONDÉS LARA  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM  
DR. ERICK HUMBERTO PASAYE ALCARÁZ  
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2016

Universidad Nacional Autónoma de México  
Instituto de Neurobiología

Los miembros del Comité Tutorial certificamos que la tesis elaborada por Vicente Camacho Téllez, cuyo título es: “Correlación entre perfiles neuropsicológicos y actividad cortical secundaria a la memoria de trabajo evaluada mediante imagen por resonancia magnética funcional 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

Presidenta

Dra. Ma. Asunción Corsi Cabrera

---

Secretario

Dr. Luis Concha Loyola

---

Vocal

Dr. Juan Fernández Ruiz

---

Suplente

Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaráz

---

Suplente

Dr. José Fernando Peña Ortega

---

Aprobado por el Comité Académico

---

Dra. Maricela Luna Muñoz  
Coordinadora del Programa  
Maestría en Ciencias (Neurobiología)

## **Agradecimientos**

A quien corresponda.

## **Agradecimientos institucionales**

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Neurobiología.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento de esta investigación (CONACYT, No. 181508) y por la beca otorgada (No. 330997).

A mi tutor, el Doctor Luis Concha Loyola.

A mi comité tutor integrado por los Doctores Miguel Condés Lara y Erick Humberto Pasaye Alcaráz.

A los integrantes del jurado de examen, la Doctora Ma. Asunción Corsi Cabrera y los Doctores Juan Fernández Ruiz y José Fernando Peña Ortega, por la revisión del escrito de tesis y sus valiosas observaciones.

A María Luisa García Gomar, por programar el paradigma de Sternberg en e-prime.

A la M. en C. Leonor Casanova Rico, titular de la Unidad de Enseñanza por su permanente y amable disposición para colaborar en cada trámite administrativo.

A Guadalupe Amador Uribe, responsable de Servicios Escolares, por su actitud solícita y extraordinaria eficiencia.

A Lourdes Lara por su valiosa colaboración en la asignación de las Aulas de Videoconferencia.

A todo el personal de la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM, Campus Juriquilla, en particular al Lic. Javier García Correa, al M. en C. Juan José Ortiz Retana y al Dr. Erick Humberto Pasaye Alcaráz.

A las Clínicas de Epilepsia y Neuropsicología del Hospital General de México; al Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí, con especial atención al Dr. Ildfonso Rodríguez Leyva por su invaluable solidaridad y contribución para el proyecto con el envío de pacientes.

Al Centro Estatal de Salud Mental de Querétaro, especialmente a la Lic. Leticia Margarita Velázquez Pérez y a los futuros profesionistas que brindaron su servicio social en este proyecto en particular a Elizabeth González Olvera.

## **Contenido**

Resumen	viii
Summary	ix
1. Introducción	1
2. Antecedentes	3
2.1. Epilepsia	3
2.2. Epilepsia del lóbulo temporal y resonancia magnética	4
2.3. Resonancia magnética funcional	8
2.4. Neuropsicología	12
2.4.1. Memoria de trabajo	13
3. Justificación	16
4. Hipótesis	17
5. Objetivos	18
6. Participantes	19
6.1. Bioética	20
7. Material y Métodos	21
7.1. Adquisición de imágenes	21
7.2. Paradigma experimental	21
7.3. Análisis de imágenes	22
7.4. Pruebas neuropsicológicas	24
7.5. Análisis estadístico	28
8. Resultados	31
8.1. Resultados conductuales	31
8.2. Imágenes por resonancia magnética funcional	35
9. Discusión	44
9.1. Análisis conductual	44
9.2. Análisis de resonancia magnética funcional	48
9.2.1. Lóbulo frontal (clústeres 2, 5 y 7)	49

9.2.2. Lóbulo occipital izquierdo (clúster 3)	51
9.2.3. Giro supramarginal (clústeres 1 y 6)	53
9.2.4. Precúneo (clúster 4)	54
9.3. Antecedentes clínicos	55
9.4. Prueba de Sternberg	57
9.5. Importancia	58
10. Conclusiones	59
11. Consideraciones finales	60
12. Referencias bibliográficas	62
13. Lista de figuras	74
14. Lista de tablas	76
15. Lista de figuras suplementarias	77
16. Lista de tablas suplementarias	78
17. Abreviaturas	79
18. Anexos	81
18.1. Figuras suplementarias	81
18.2. Tablas suplementarias	82

## Resumen

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más comunes en el mundo y específicamente la epilepsia del lóbulo temporal (ELT), es la primera causa de epilepsia refractaria, por lo que en muchas ocasiones su tratamiento definitivo es quirúrgico. Sin embargo, la minoría de los pacientes con ELT tiene acceso a este tratamiento en países en vías de desarrollo.

Además, la memoria es la función cognitiva más vulnerable en los pacientes que sufren epilepsia, aunque el daño cognitivo puede extenderse a diversas funciones. La memoria de trabajo (MT) es un tipo de memoria que permite la manipulación y actualización de información en línea y resulta muy importante para las funciones de la vida diaria.

En este trabajo se hizo uso de una técnica inocua y no invasiva: la resonancia magnética funcional (RMf), ya que tiene como finalidad primaria conocer si existe una correlación entre los puntajes obtenidos por un grupo de pacientes con ELT, en una batería de evaluación neuropsicológica (que permite la integración del perfil cognitivo del participante evaluado y específicamente mide inteligencia y varios tipos de memoria), y el porcentaje de cambio de la señal BOLD (*Blood oxygen level dependent*) durante la realización de un paradigma experimental que evalúa MT. Los resultados obtenidos se compararon con los de un grupo control y se encontraron diferencias significativas en todas las pruebas neuropsicológicas.

Los resultados permiten conocer que existen diversas correlaciones entre el porcentaje de cambio de la señal BOLD y las diferentes pruebas neuropsicológicas (principalmente las que evalúan memoria), además de que la red de activación de MT es modulada por algunos antecedentes clínicos.

A partir de las correlaciones encontradas, se propone el uso del breve paradigma que evalúa MT dentro del resonador, para conocer rápidamente el estado cognitivo de un paciente con ELT.

## Summary

Epilepsy is one of the most common chronic neurological disorders in the world and specifically temporal lobe epilepsy (TLE) is the leading cause of refractory epilepsy, and because of this in many cases definitive treatment is surgical. Unfortunately, few patients benefit from surgery in developing countries.

Moreover, memory is the most vulnerable cognitive function in epilepsy patients, but cognitive impairment can extend to many other cognitive functions. Working memory (WMe) is a type of memory that allows the manipulation and updating of online information and is extremely important for the functions of daily life.

This study was done using an innocuous and non invasive technique: functional magnetic resonance imaging (fMRI), as it has its primary purpose to know whether there is a correlation between the scores obtained by a TLE group in a battery of neuropsychological evaluation (which allows the integration of cognitive profile of the evaluated participant and specifically measured intelligence and various types of memory) and the percentage of change of BOLD (Blood oxygen level dependent) signal during performance of a experimental paradigm evaluating WMe. The results obtained were compared with a control group and significant differences were found in all neuropsychological tests.

The results allowed us to know that there are several correlations between the percentage change in the BOLD signal and the different subtest of neuropsychological test, besides the WMe network activation is modulated by medical history.

From the correlations found, the use of short paradigm that evaluates WMe inside the scanner, to quickly meet the cognitive status of a TLE patient, is proposed.

## 1. Introducción

La epilepsia es una enfermedad neurológica frecuente con gran impacto en la salud pública (Téllez-Zenteno & Ladino, 2013). Dicha condición es uno de los trastornos neurológicos crónicos más comunes en el mundo y en nuestro continente, afecta a millones de personas (“Informe sobre la epilepsia en América Latina y el Caribe,” 2014). En México, se estima que 1 a 2 millones de personas viven con epilepsia, ya que se reporta una prevalencia entre 10.8 y 20 pacientes por cada 1000 habitantes (San-Juan et al., 2015).

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la causa principal de epilepsia refractaria y se asocia con atrofia y esclerosis del hipocampo. Su expresión clínica más frecuente es la crisis parcial (ahora denominada focal) compleja, ya que se presenta la coexistencia de un descenso en el nivel de conciencia durante el periodo comicial. Estos episodios comiciales se preceden de auras epilépticas, cuyas características clínicas pueden tener valor localizador (Serrano-Castro, Sánchez-Álvarez, & García-Gómez, 1998).

La epilepsia tiene diversas implicaciones para el paciente, entre ellas el impacto en la esfera cognitiva (Liane, María, Francisco, & Alfredo, 2006), por lo que su calidad de vida en muchas ocasiones se ve disminuida, no solo por la presencia de las crisis, sino también porque el deterioro cognoscitivo tiene alcances en su entorno psicosocial (Kanner, 2003).

La imagen por resonancia magnética (RM) convencional es la técnica de imagen más usada en la evaluación de pacientes con ELT (Camacho & Castillo, 2007). Además, las técnicas de neuroimagen funcional se han convertido en un pilar fundamental para el desarrollo de la Neurociencia (Ríos-Lago, 2008), y en el caso particular del estudio de la epilepsia, han permitido el abordaje de funciones cognitivas concretas que se ven alteradas por esta enfermedad, como es el caso de la memoria.

Así, el presente trabajo con el uso de la técnica de resonancia magnética funcional

(RMf), tiene la intención de estudiar el desempeño de pacientes con ELT en la realización de una prueba (tarea de Sternberg) que evalúa la memoria de trabajo (MT) y correlacionarlo con el perfil neuropsicológico obtenido a través de la aplicación de diversos test (Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos IV [WAIS-IV] y Escala de Memoria de Wechsler IV [WMS-IV]).

## **2. Antecedentes**

### **2.1. Epilepsia**

La epilepsia es la condición clínica crónica, recurrente, asociada a una descarga sincrónica anormal excitatoria neuronal por disfunción o por daño estructural (Velasco Monroy, 2013). Esta enfermedad afecta aproximadamente a 65 millones de personas en todo el mundo, 80% de las cuales vive en países en vías de desarrollo (Ali et al., 2015).

Desde la antigüedad, existen registros que pueden ser considerados evidencia parcial de la existencia de la epilepsia (Blair, 2012). Textos de la antigua India presentan descripciones de crisis convulsivas. En dichas fuentes, esta condición es asociada con cuestiones sobrenaturales como “espíritus malignos”. En el año 400 a. C. el griego Hipócrates refuta tal idea y sostiene que su origen tiene una causa natural como cualquier otra enfermedad. Sin embargo, no fue hasta 1873, cuando el neurólogo británico John Hughlings Jackson sugirió que la causa de las crisis eran descargas electroquímicas repentinas y breves en el cerebro (Rooney, 2013).

A lo largo de la historia, la epilepsia ha sido considerada una enfermedad cerebral emblemática; y lo que se conoce bien es que la actividad epiléptica depende de varios factores: un modo particular de descarga neuronal, una ráfaga de potenciales de acción, así como una actividad eléctrica conjunta; estos factores en sí mismos son fisiológicos, por lo tanto, cuando existe actividad epiléptica, se trata de una función cerebral excesiva y mal regulada (Huberfeld, Blauwblomme, & Miles, 2015).

En 2005, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) publicó la definición conceptual de epilepsia y de crisis epiléptica. La primera la describe como una alteración del cerebro caracterizada por una predisposición duradera para generar crisis epilépticas y por sus consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales; mientras que la segunda es un evento transitorio de signos y/o

síntomas debidos a una actividad anormal, excesiva, sincrónica del cerebro (Fisher et al., 2005).

En 2014, la ILAE estableció una definición operacional, según la cual la epilepsia es una enfermedad cerebral definida por cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Al menos dos crisis no provocadas, ocurridas con >24 horas de diferencia
2. Una crisis provocada y la probabilidad de futuras crisis similar al riesgo general de recurrencia después de dos crisis no provocadas en los siguientes 10 años
3. Diagnóstico de algún síndrome epiléptico (Fisher et al., 2014)

## **2.2. Epilepsia del lóbulo temporal y resonancia magnética**

El lóbulo temporal es la región cerebral más epileptogénica (Ladino, Moien-Afshari, & Téllez-Zenteno, 2014). En lo que respecta a la ELT, se sabe que es una de las formas más comunes dentro de las epilepsias focales complejas refractarias a tratamiento, pues constituye entre el 60 y 70% de ellas (Rabadán et al., 2002). Puede presentarse de manera esporádica o con una clara recurrencia familiar (Cendes, 2005). Aproximadamente dos tercios de la población con epilepsia que requiere tratamiento quirúrgico, padece ELT (Blair, 2012).

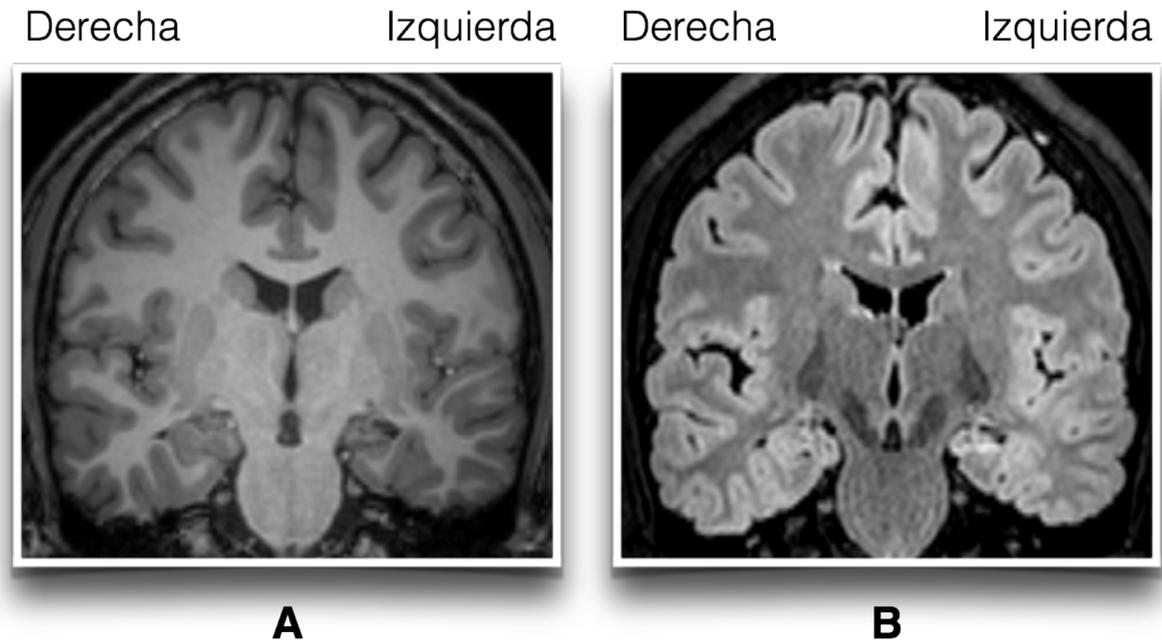
El diagnóstico de la ELT al principio es problemático; los pacientes pueden tener antecedentes de convulsiones febriles, meningitis o encefalitis, traumatismo craneoencefálico, asfixia perinatal e historia familiar de epilepsia. Frecuentemente, los pacientes tienen periodos libres de crisis (“luna de miel”) y estas reinician años después cuando son adultos. Comúnmente, al final de la primera o segunda década de la vida, el paciente se presenta con la primera crisis no febril (Téllez-Zenteno & Ladino, 2013). Para el diagnóstico de esta enfermedad en pacientes que serán sometidos a cirugía, se realizan extensas evaluaciones, que incluyen RM, monitoreo intrahospitalario del paciente con video-electroencefalograma y pruebas neuropsicológicas. Además, la localización del foco epiléptico generalmente se basa en el electroencefalograma, la

evidencia de una lesión a través de RM o ambos (Berg, 2008).

La anormalidad anatómica más habitual es la esclerosis del hipocampo (EH) (Pereno, 2010) o esclerosis mesial temporal (EMT). La EH progresa con el tiempo y se considera causa y consecuencia de las crisis epilépticas; consiste en una combinación de atrofia y astrogliosis en la amígdala, el hipocampo, la circunvolución del hipocampo y la corteza entorrinal (Tatum IV, 2012). La EH implica la pérdida neuronal selectiva que afecta en grados diferentes a diversas regiones; entre ellas CA1 (la más vulnerable), CA3 y CA4; mientras que las células piramidales y granulares del giro dentado CA2 son resistentes a la mayoría de las crisis (Cendes, 2005; Cendes, 2004).

Gracias a estudios de neuroimagen e histopatología, se sabe que la EMT puede ocurrir en combinación con una segunda patología epileptogénica del lóbulo temporal como la displasia focal cortical tipo I, la presencia de sustancia blanca ectópica o bien de tumores glioneuronales de bajo grado (Blümcke, 2008).

La primera vez que se describió en un paciente epiléptico la atrofia del hipocampo fue en 1990. Desde entonces se considera este hallazgo un indicador sensible y específico de la EH en la epilepsia (Roldán-Valadez, Corona-Cedillo, Cosme-Labarte, & Martínez-López, 2007). El protocolo estándar para las anormalidades del lóbulo temporal utiliza cortes coronales perpendiculares al eje largo del hipocampo. Las características de la imagen de EH incluyen volumen hipocampal reducido y aumento en la intensidad de la señal T2 (Malmgren & Thom, 2012) (Figura 1). La imagen de RM es el estudio más sensible y útil para la identificación de anormalidades estructurales en pacientes con epilepsia focal (Ladino et al., 2014). Esta técnica es una herramienta esencial para el diagnóstico y evaluación de pacientes epilépticos debido a que permite la identificación del sustrato epileptogénico y a su valor decisivo en la selección de pacientes candidatos a cirugía en los casos de epilepsia resistente a tratamiento farmacológico.



**Figura 1.** Imágenes de RM que muestran esclerosis del hipocampo izquierdo. (A) Corte coronal de imagen potenciada en T1. (B) Imagen FLAIR, corte coronal que ilustra la atrofia e hiperintensidad del hipocampo izquierdo. (Imágenes obtenidas de uno de los pacientes del presente trabajo).

La RM tiene un papel principal en la detección de una lesión estructural ya que puede detectar pequeñas alteraciones del hipocampo (Alvarez-Linera Prado, 2007) y además aporta valor pronóstico como en el caso de la esclerosis temporal medial (ETM) (Álvarez-Linera Prado, 2012).

La RM ha sido la prueba más importante para documentar y diagnosticar EH, ya que es una prueba no invasiva con un alto rendimiento en la localización de las anomalías en pacientes con ELT (Spencer, 1994). Las secuencias sugeridas para la evaluación de los pacientes con ELT son FLAIR, T2 y T1 con cortes coronales perpendiculares al eje largo del hipocampo (Woermann & Vollmar, 2009).

Además, el uso de la RM ha demostrado que el daño cerebral en la ELT no se limita al lóbulo temporal, pues se conoce que pacientes con esta enfermedad y EH unilateral tienen anomalías en la sustancia blanca ipsilateral y contralateral al foco epileptogénico (Liu, Concha, Lebel, Beaulieu, & Gross, 2012), e incluso se ha visto que pacientes con ELT sin EH tienen mayores anomalías en ciertos tractos de

sustancia blanca en comparación con pacientes con ELT y EH unilateral (Concha, Beaulieu, Collins, & Gross, 2009). También se ha demostrado que los pacientes con ELT presentan cambios en el grosor de la corteza cerebral (Coan et al., 2014) y que de manera global, la organización de las diversas redes cerebrales está alterada en la ELT (Yasuda et al., 2015). Por tanto, se puede considerar a la ELT como una enfermedad de redes con alteraciones que se extienden más allá del sitio epileptogénico (Maccotta et al., 2013).

Los pacientes con ELT frecuentemente tienen antecedentes de convulsiones febriles, meningitis o encefalitis, traumatismo craneoencefálico, asfixia perinatal e historia familiar de epilepsia. Se ha reportado que 60% de los pacientes tiene como antecedente una crisis febril antes del diagnóstico de ELT (Téllez-Zenteno & Ladino, 2013). Aunque esta relación es motivo de controversia, pues mientras que una teoría afirma que las crisis febriles tempranas dañan al hipocampo y esto produce la EH, otra postura asume que la presencia de crisis febriles es producto del daño hipocampal previo como resultado de alguna condición pre o perinatal o por una predisposición genética (Cendes, 2004).

Las características semiológicas de la ELT incluyen auras típicas como el ascenso de una sensación epigástrica, *déjà vu*, fenómenos afectivos (miedo o tristeza), seguido de signos motores unilaterales (frecuentemente contracción ipsilateral de la cara o de la boca, desviación de la cabeza) y fenómenos motores bilaterales en la cara o en la musculatura axial. Los automatismos orales son comunes y la propagación bilateral anuncia alteración en la conciencia, amnesia, fenómenos autonómicos (cambio en la frecuencia cardíaca y respiratoria) y automatismos motores prominentes (Blair, 2012).

La actividad neuronal anormal que caracteriza a esta patología puede tener un impacto significativo sobre el comportamiento y la cognición de los individuos afectados (Kurlat et al., 2005). Se ha demostrado que en pacientes con ELT no controlada existe deterioro cognitivo progresivo el cual afecta preferentemente las funciones mnésicas (Helmstaedter, Kurthen, Lux, Reuber, & Elger, 2003).

En el lóbulo temporal se realiza la transferencia de memoria de corto a largo plazo en las cortezas de asociación y además se encarga de otros tipos de memoria como la episódica, la declarativa y la de navegación espacial (Tatum IV, 2012). El daño hipocampal puede estar asociado con dificultades para la recuperación (recuerdo) de nueva información (Giovagnoli & Avanzini, 2000).

Los primeros estudios de pacientes con alteraciones en la memoria y daño en el lóbulo temporal llevaron a la opinión de que el hipocampo y estructuras del lóbulo temporal medial están involucradas en la formación de la memoria a largo plazo, mientras que la memoria inmediata y de trabajo eran independientes de estas estructuras (Cowey, 1996; Jeneson & Squire, 2011). Esta idea inicial fue revisada posteriormente. Se sabe que las redes hipocampales son indispensables para la MT espacial, pues se ha demostrado que en pacientes con ELT bilateral su desempeño es menor en tareas de MT (Cashdollar et al., 2009). Con el uso de estimulación magnética transcraneal sobre el lóbulo temporal izquierdo en pacientes con ELT izquierdo, se probó que existen cambios en el desempeño en una tarea de MT verbal (Düzel, Hufnagel, Helmstaedter, & Elger, 1996). Por lo tanto, el deterioro en el rendimiento de pacientes con lesiones del lóbulo temporal medial, en tareas con intervalos cortos de retención o sin él, y los hallazgos de neuroimagen con tareas similares (Jeneson & Squire, 2011), así como otras evidencias obtenidas con la estimulación magnética transcraneal, se han interpretado en el sentido de que el lóbulo temporal medial es necesario para la MT (Campo et al., 2009).

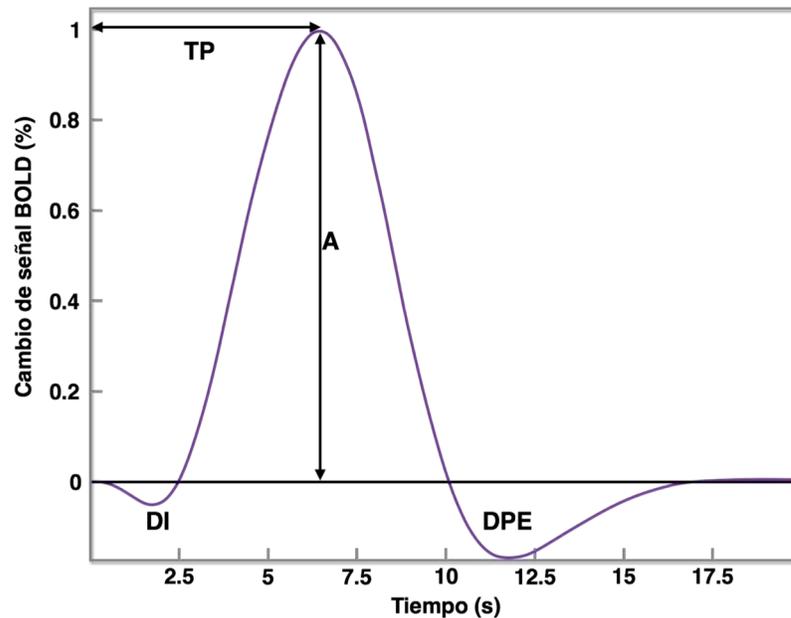
### **2.3. Resonancia magnética funcional**

La RMf es una herramienta útil para la localización no invasiva de zonas en el cerebro implicadas en funciones cognitivas específicas (Robert Powell et al., 2004). Las imágenes de RMf se basan en la premisa de que al producirse algún proceso mental las neuronas involucradas requieren una mayor cantidad de energía, que es obtenida del oxígeno transportado por la hemoglobina; esta última, al estar oxigenada

(oxihemoglobina) es diamagnética y sin oxígeno es paramagnética (desoxihemoglobina) (Armony, Trejo-Martínez, & Hernández, 2012).

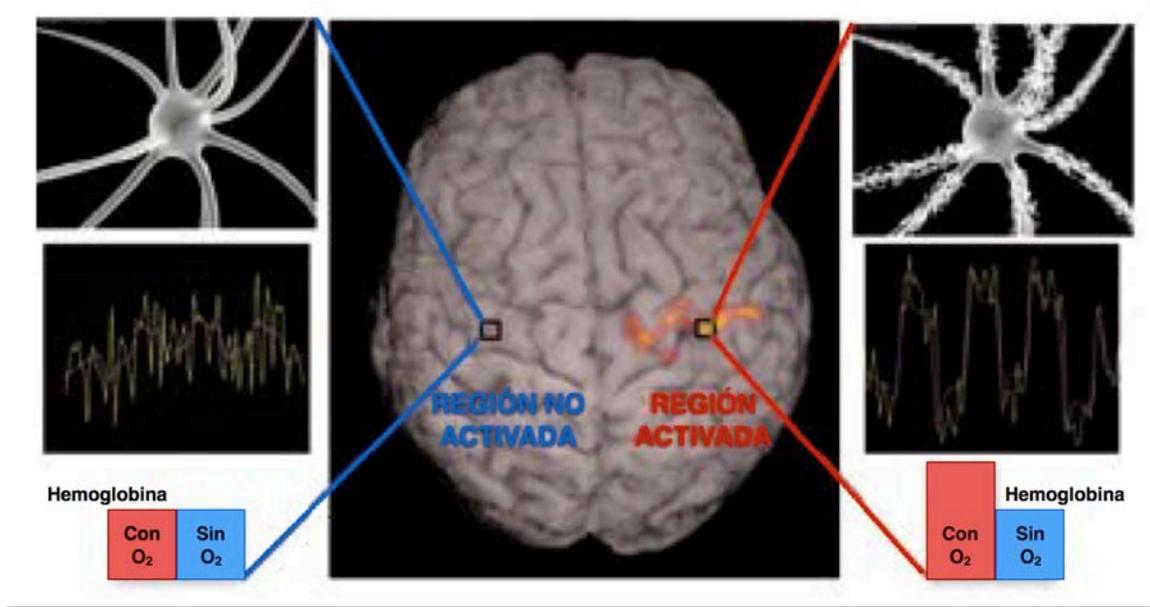
Los valores en el tiempo de relajación  $T2^*$  ( $T2$  estrella) dependen de las propiedades magnéticas del medio en el que se encuentran los núcleos de hidrógeno. Por ello, al comparar la señal en una misma región bajo dos condiciones, una de reposo y otra de actividad, se obtienen valores diferentes. Esa diferencia puede considerarse un índice indirecto del grado de actividad neuronal en esa área. Este tipo de señal es conocido como contraste BOLD (del inglés, *Blood Oxygen Level Dependent*) (Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990).

El cambio en la señal BOLD asociado a la actividad neuronal se denomina Función de Respuesta Hemodinámica (FRH) (Amaro & Barker, 2006). Este proceso es lento, pues es observado 2-3 segundos después de haber sido iniciada la actividad neuronal (Armony et al., 2012); es decir, entre la actividad neuronal y el cambio en el flujo sanguíneo transcurre algún tiempo (Figura 2).



**Figura 2.** Características de la Función de Respuesta Hemodinámica (FRH). DI = Depresión inicial; TP = Tiempo desde el estímulo hasta el pico de la respuesta; A = Altura del cambio de señal; DPE = Depresión post-estímulo. Tomado y modificado de Poldrack, Mumford, & Nichols, 2011.

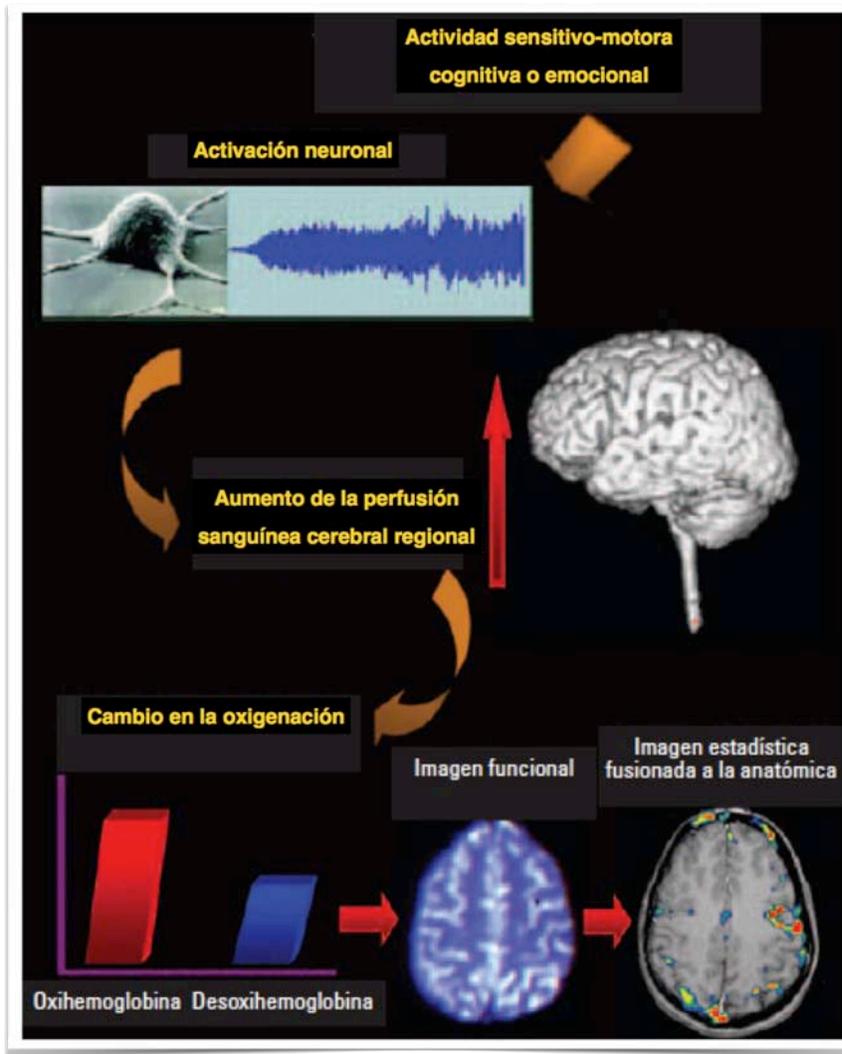
Por ello, se asume que al analizar la señal BOLD proveniente de la actividad neuronal, se realiza una inferencia a partir de la FRH y no de la actividad neuronal *per se* (Sell, 2007) (Figura 3).



**Figura 2.** Función de Respuesta Hemodinámica (FRH) después de un evento neural. Tomado y modificado de Delgado, Rascosvky, Sanz, & Castrillón, 2008.

Una vez que las imágenes son adquiridas, los datos son analizados para obtener las regiones cerebrales implicadas para la tarea en estudio. El proceso estadístico utilizado más común es el denominado Modelo Lineal General (MLG), el cual requiere dos aspectos fundamentales para la construcción de la matriz de diseño. El primero es el tiempo de estimulación (o la tarea). El segundo, la especificación de la FRH. En esta última cada vóxel<sup>1</sup> es tratado como un sistema linealmente independiente invariante en el tiempo, con lo cual se obtiene la forma esperada de la respuesta (Aldana Ramirez & Buitrago Bolivar, 2013) (Figura 4).

<sup>1</sup> Se entiende por *vóxel* a la unidad cúbica que compone un objeto tridimensional. Constituye la unidad mínima procesable de una matriz tridimensional y es, por tanto, el equivalente del píxel en un objeto 2D.



**Figura 3.** Esquema básico del contraste BOLD y de la posterior obtención de la imagen del estudio funcional mediante un método de análisis estadístico. Esta imagen estadística se obtiene al comparar estadísticamente el valor medio de la señal BOLD de las imágenes de reposo con las de activación. Posteriormente, la imagen estadística se fusiona a una imagen anatómica, lo que permite la localización precisa de las regiones activadas. Tomado y modificado de Deus i Yela & Baquero, 2005.

La ELT ha sido considerada capaz de afectar la memoria a largo plazo y antes se pensaba que no afectaba la MT, pero la evidencia reciente sugiere que esta última también se ve comprometida (Stretton & Thompson, 2012). Estudios de RMf demuestran que la MT implica una red de activación<sup>1</sup> bilateral frontoparietal que se interrumpe con la EH (Stretton et al., 2012). Se ha propuesto un papel específico del hipocampo en dicha desactivación en pacientes con EH (Axmacher, Elger, & Fell, 2009; Winston et al., 2013).

<sup>1</sup> En el presente trabajo, se entiende por *red de activación* al conjunto de áreas que muestran cambios en la señal BOLD derivado de la ejecución de una tarea específica.

La MT está afectada en pacientes con ELT y EH y en estudios de RMf en estado de reposo se ha demostrado una conectividad variable entre diversas regiones cerebrales (Doucet, Osipowicz, Sharan, Sperling, & Tracy, 2013). Si la conectividad funcional entre el lóbulo parietal superior y el hipocampo con EH es fuerte, entonces se asocia a un peor desempeño en tareas de MT (Stretton et al., 2013); en trabajos de RMf de tarea, si existe poca activación del lóbulo parietal superior derecho y la actividad del hipocampo sano aumenta a medida que la dificultad de la tarea de MT se incrementa, entonces se mantiene un buen desempeño de los pacientes con ELT en la prueba (Chaudhary & Duncan, 2014).

## **2.4. Neuropsicología**

Un elemento más, involucrado en el estudio de la relación entre el cerebro y la conducta, es la Neuropsicología, que comprende el estudio de las relaciones existentes entre las funciones cerebrales, la estructura psíquica y la sistematización sociocognitiva en sus aspectos normales y patológicos (Rufo-Campos, 2006).

A. R. Luria, creó una serie de pruebas para evaluar la conducta de pacientes con alguna condición neurológica. Dichas pruebas fueron diseñadas para estudiar el desempeño de los pacientes en procesos psicológicos como: praxias, gnosias, lenguaje, memoria, funciones ejecutivas, atención, etc. (Luria, 1973).

Las pruebas neuropsicológicas son instrumentos que permiten la evaluación del desempeño de un individuo en diversas funciones cognitivas y aportan un elemento cuantitativo claro al respecto. En el caso de los pacientes con ELT, la memoria ha sido de las funciones cognitivas más estudiadas (Maestú, Martín, Sola, & Ortiz, 1999).

La relación entre Neuropsicología y epilepsia ha existido desde el siglo XX en su primera mitad; Penfield con sus estudios llevados a cabo en Montreal abrió la brecha que posteriormente tomaría mayor auge con Milner y su exhaustiva evaluación del paciente H. M., que evidenció las secuelas (amnesia) del tratamiento quirúrgico de la

epilepsia cuando este consistía en una resección de prácticamente todo el lóbulo temporal (Scoville & Milner, 1957).

En la actualidad, la labor del neuropsicólogo entre otras cosas, abarca la exploración de las repercusiones de la epilepsia en el rendimiento funcional de los pacientes; dirigir la rehabilitación cognitiva, educativa u ocupacional del paciente y contribuir a la evaluación de la efectividad del tratamiento médico (Arnedo, Morales, Espinosa, & Sánchez-Álvarez, 2004).

La aplicación de pruebas neuropsicométricas también permite la investigación sobre los procesos afectados por la epilepsia y las estructuras cerebrales que los median; se desarrollan pruebas cada vez más precisas para evaluarlos y técnicas de intervención orientadas a su rehabilitación (Arnedo, Espinosa, Ruiz, & Sánchez-Álvarez, 2006).

En lo que respecta a la ELT, cuando el foco epiléptico está alojado en el lóbulo temporal izquierdo, los pacientes presentan un deterioro de la memoria verbal auditiva, mientras que aquellos que tienen el foco en el temporal derecho muestran deterioro de la memoria visual o no-verbal (Liane et al., 2006).

Mediante el uso de instrumentos de evaluación psicométrica, se ha visto que existen tres fenotipos cognitivos en esta enfermedad: el primero tiene un daño mínimo; el segundo muestra alteraciones en la memoria; y el tercero en el que la memoria, las funciones ejecutivas y la velocidad de respuesta están afectadas (Hermann, Seidenberg, Lee, Chan, & Rutecki, 2007).

#### **2.4.1. Memoria de trabajo**

En la presente investigación, el aspecto cognitivo de mayor interés es la MT, la cual es un tipo de memoria a corto plazo, que tiene una función cognitiva fundamental que da soporte a las conductas actuales y futuras, a través del almacenamiento de información en periodos de retardo (Mansouri, Rosa, & Atapour, 2015).

Aunque no existe un completo consenso en su definición, una característica básica en la mayoría de los conceptos de MT es el mantenimiento de la información a corto plazo en ausencia de alguna aferencia sensitiva (Eriksson, Vogel, Lansner, Bergström, & Nyberg, 2015); esto se refiere a que una vez presentada la información, el individuo sea capaz de retenerla sin necesidad de que el estímulo permanezca presente y al mismo tiempo, dicha información pueda ser manipulada.

Este tipo de memoria (la MT) es un mecanismo de almacenamiento temporal, que simultáneamente permite el manejo de información en línea para compararla, contrastarla o relacionarla. Para ello, intervienen dos procesos básicos: el control ejecutivo (que se refiere al procesamiento de la información) y el sostenimiento activo (que hace referencia al almacenamiento temporal) (Etchepareborda & Abad-Mas, 2005).

La MT se refiere a un vasto grupo de procesos mnésicos y redes cerebrales asociadas que involucran habilidades intelectuales básicas (P. S. Goldman-Rakic, 1995). El mantenimiento de la información en la MT involucra regiones frontoparietales y diversas áreas de representación distribuidas en todo el cerebro y puede basarse en la actividad persistente en bucles de reentrada u oscilaciones sincrónicas (Nyberg & Eriksson, 2016).

Se sabe que la MT involucra ciertas áreas corticales como: la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal ventrolateral, la corteza premotora lateral, la corteza premotora medial, la corteza parietal posteromedial y la corteza parietal posterolateral (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005).

En relación específicamente a la MT y la ELT, como se ha mencionado, los resultados han sido contrastantes, por ejemplo, existe una investigación en la que no se encontraron diferencias en los resultados de las pruebas con las que fueron evaluados los componentes de la MT en pacientes con ELT y un grupo control (Tudesco et al., 2010); sin embargo, otros trabajos postulan que la MT está dañada en pacientes con

ELT y EH unilateral (Stretton et al., 2012) y esta evidencia ha ido en incremento en los últimos años.

Con lo expuesto hasta este punto, se cuenta con un panorama general que hace mención de la ELT, su repercusión en la esfera cognitiva (y el medio para evaluarla a través de las pruebas neuropsicológicas) así como de la RM y específicamente de la RMf como una técnica de aproximación para su estudio. A continuación, se explicará la relevancia de integrar estos elementos en un trabajo de investigación que permita conocer más sobre la neuropsicología en la ELT con el propósito último de agilizar la obtención del estado cognitivo de un paciente con ELT.

### **3. Justificación**

La MT nos permite integrar estímulos instantáneos que se producen en intervalos de tiempo muy cortos y asociarlos con el recuerdo de experiencias vividas. Por lo tanto, es indispensable para la realización de actividades de la vida diaria: leer, participar en una plática, aprender una nueva actividad, realizar operaciones matemáticas.

La idea inicial de que la ELT no afecta la MT, ha cambiado paulatinamente, pues existen algunas evidencias que demuestran que dicha enfermedad sí la afecta. Por lo tanto, estudiar la manera en que la ELT repercute en el desempeño de tareas que involucran la MT cobra gran relevancia y más aún si esto es posible a través de una técnica inocua como la RMf.

Ya que se ha demostrado que la ELT es un enfermedad que afecta prácticamente la totalidad del cerebro, a pesar de tratarse de un enfermedad focal, es de esperarse que tenga repercusiones cognitivas en funciones que implican otras áreas cerebrales más allá del lóbulo temporal.

Además, como la MT se relaciona con otros procesos cognitivos y estos se afectan en la ELT, sería de gran utilidad contar con una tarea que al evaluar la MT en un tiempo muy breve (minutos), pudiese arrojar información de manera general sobre la condición cognitiva de un paciente con ELT.

Por tanto, resulta de interés conocer la correlación entre el puntaje de las baterías neuropsicológicas y la señal BOLD en una prueba de MT.

#### **4. Hipótesis**

Dado que la ELT es una enfermedad cuya afección se extiende más allá del lóbulo temporal, se plantean las siguientes hipótesis:

Habrán más regiones cerebrales involucradas en la realización de una tarea de MT en el grupo de pacientes con ELT que en el grupo control.

El porcentaje de cambio de señal BOLD de las regiones cerebrales involucradas en la realización de una tarea de MT será mayor en el grupo de pacientes con ELT que en el grupo control.

Los puntajes obtenidos por el grupo control en las pruebas neuropsicológicas, serán mayores que los puntajes obtenidos por el grupo de pacientes con ELT.

Existirá una correlación entre el puntaje obtenido en las pruebas neuropsicológicas y el porcentaje de cambio de señal BOLD durante la realización de una tarea de MT por los pacientes con ELT y el grupo control.

Existirán antecedentes clínicos, capaces de modular el porcentaje de cambio de la señal BOLD en los pacientes con ELT durante la realización de una prueba de MT.

## **5. Objetivos**

Conocer las áreas cerebrales involucradas en la realización de una tarea que implica la MT, en pacientes con ELT.

Comparar las áreas cerebrales involucradas en la realización de una tarea que implica la MT, entre pacientes con ELT y un grupo control.

Comparar los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas entre pacientes con ELT y un grupo control.

Correlacionar el puntaje obtenido en las pruebas neuropsicológicas y el porcentaje de cambio de señal BOLD durante la realización de una tarea de MT en los pacientes con ELT y un grupo control.

## **6. Participantes**

Se reclutaron 23 participantes con diagnóstico de ELT. Los pacientes fueron reclutados a través de la cooperación con el Hospital General de México y el Hospital Central de San Luis Potosí. El diagnóstico y tratamiento de cada uno de los pacientes fue realizado en las instituciones mencionadas. Los participantes del grupo control (22), fueron pareados por edad y escolaridad con los pacientes, con apego a los siguientes criterios:

### **Criterios de inclusión (pacientes)**

Edad entre 18 y 65 años, ambos géneros.

Paciente ambulatorio con diagnóstico clínico de epilepsia del lóbulo temporal.

Actualmente bajo tratamiento farmacológico con uno o más fármacos antiepilépticos.

Alfabeto.

Firmar consentimiento informado.

### **Criterios de inclusión (grupo control)**

Edad entre 18 y 65 años, ambos géneros.

Sano (no tener antecedente o estar cursando con alguna enfermedad neuropsiquiátrica).

Alfabeto.

Firmar consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión (pacientes y grupo control)**

Contraindicaciones para el estudio de resonancia magnética (presencia de prótesis metálicas, marcapasos, claustrofobia, etc.).

Déficit cognitivo incapacitante (Cociente de Inteligencia Total < 71, utilizando la escala de WAIS IV).

Comorbilidad con trastornos psiquiátricos u otros desórdenes neurológicos, incluido desorden de déficit de atención.

Tratamiento farmacológico con topiramato, barbitúricos o benzodiazepinas.

## Criterios de eliminación

Hallazgo radiológico de otras lesiones cerebrales compatibles con otra patología.

No completar las baterías neuropsicológicas y/o la sesión de imagenología.

Tratamiento con cirugía del lóbulo temporal y/o electrodos de estimulación profunda.

El rango de edad de los criterios de inclusión responde en el caso del límite inferior a cuestiones de tipo logístico, pues resultó más fácil reclutar participantes adultos; en el caso del límite superior, tiene que ver con el hecho de que en personas mayores de 65 años, las comorbilidades son más comunes.

Con base en datos electroclínicos y de neuroimagen, los pacientes con ELT se dividieron en dos grupos según la lateralidad del foco epileptogénico (ELT izquierdo o derecho, ELTizq y ELTder, respectivamente).

Todos los participantes, tanto los del grupo de pacientes con ELT como los del grupo control declararon ser diestros. La Tabla 1 muestra sus características demográficas.

**Tabla 1.** Características demográficas de los participantes.

	ELT	Control
Género	23 (7H; 16M)	22 (5H; 17M)
Edad (años) (media $\pm$ DE)	31 $\pm$ 12	33 $\pm$ 12
Años de escolaridad (media $\pm$ DE)	13 $\pm$ 3	13 $\pm$ 3
Antecedente de TCE	14No; 9Sí	NA
Antecedente familiar de epilepsia*	13No; 9Sí	NA
Desencadenante de la crisis	6No; 17Sí	NA
Lateralidad del foco epileptogénico	14ELTizq; 9ELTder	NA

DE = Desviación estándar; H = Hombre; M = Mujer; TCE = Traumatismo craneoencefálico. ELTizq = Epilepsia del lóbulo temporal izquierdo; ELTder = Epilepsia del lóbulo temporal derecho. NA = No aplica. \*Uno de los 23 pacientes, desconoce si tiene antecedente familiar de epilepsia, por lo que solo se contemplaron 22 pacientes para ese rubro.

## 6.1. Bioética

Todos los participantes en la investigación otorgaron por escrito su consentimiento informado. El proyecto fue aprobado por el Comité de Bioética del Instituto de Neurobiología, UNAM (proyecto 019.H-RM).

## **7. Material y Métodos**

### **7.1. Adquisición de imágenes**

Se utilizó un resonador Philips de 3.0 T, modelo Achieva TX (Best, The Netherlands), en la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología, UNAM. Se utilizó una antena de cráneo de 32 canales. El equipo adicional utilizado para la realización de la tarea de Sternberg, se describe en el paradigma experimental.

Se obtuvieron imágenes estructurales con resolución de 1x1x1mm sobre las que fueron superpuestas las imágenes funcionales. Estas últimas se obtuvieron durante la ejecución del paradigma experimental, mediante técnica de imagen ecoplanar, con contraste T2\* con un tiempo de repetición (TR) de 2000ms, tiempo de eco (TE) de 30ms y una resolución espacial de 2x2x3mm.

### **7.2. Paradigma experimental**

La MT de los participantes fue evaluada mediante la tarea de Sternberg. Dicha prueba radica en recordar un cierto número de ítems durante un lapso determinado, para después señalar la presencia o ausencia de alguno de los objetos presentados previamente (Sternberg, 1966).

El paradigma experimental consistió en un diseño por bloques con 3 eventos de interés: codificación, retención y evocación. En el primer evento el participante, a través de un sistema de espejos y una pantalla compatible con el equipo de resonancia, observa la proyección de una diapositiva durante 4s con 2, 4 o 6 dígitos; en el segundo, se le muestra una diapositiva con tres puntos durante 10s, tiempo en el cual debe memorizar los números presentados previamente; en el tercer evento el participante observa una diapositiva durante 4s en la que se presenta un número entre signos de interrogación, lo cual indica que se le pregunta si dicho número pertenece a la lista mostrada al principio (Figura 5).

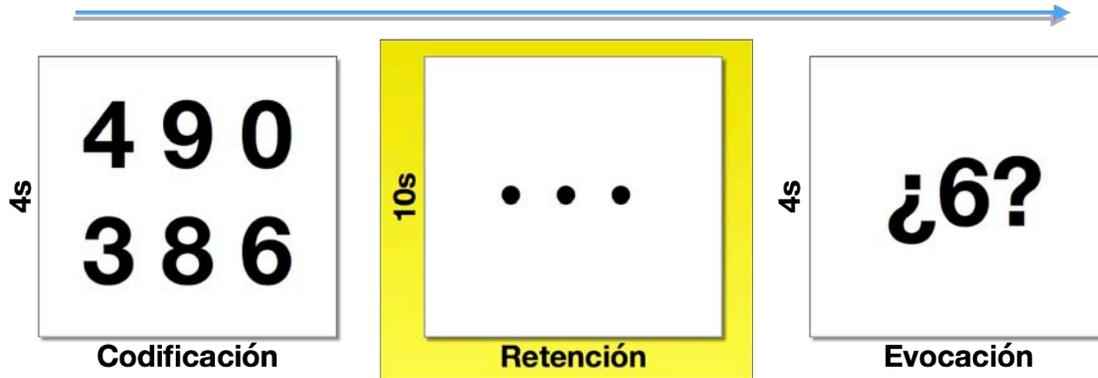
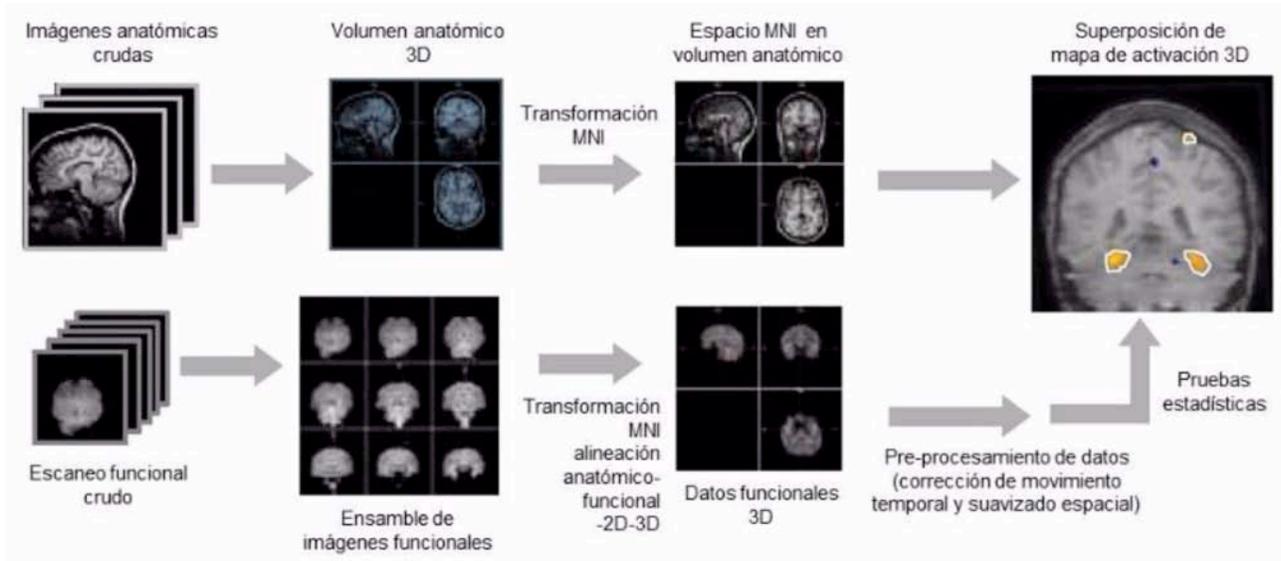


Figura 4. Ejemplo de uno de los ensayos del paradigma experimental.

El participante debe contestar con un sistema de gatillos ResponseGrip, conectado a un SyncBox (NordicNeuroLab). Recibe la instrucción de contestar lo más rápido posible, ya que se mide el tiempo de respuesta. Después de las tres pantallas presentadas, existe una pausa de 10s y el proceso descrito se repite 12 veces. Se realiza una corrida, es decir, se cuenta con 12 instancias de la prueba: 4 con 2 dígitos, 4 con 4 dígitos y 4 con 6 dígitos. El paradigma fue elaborado con el uso del software e-Prime (Psychology Software Tools, Inc., Sharpsburg, Pennsylvania, U. S. A.).

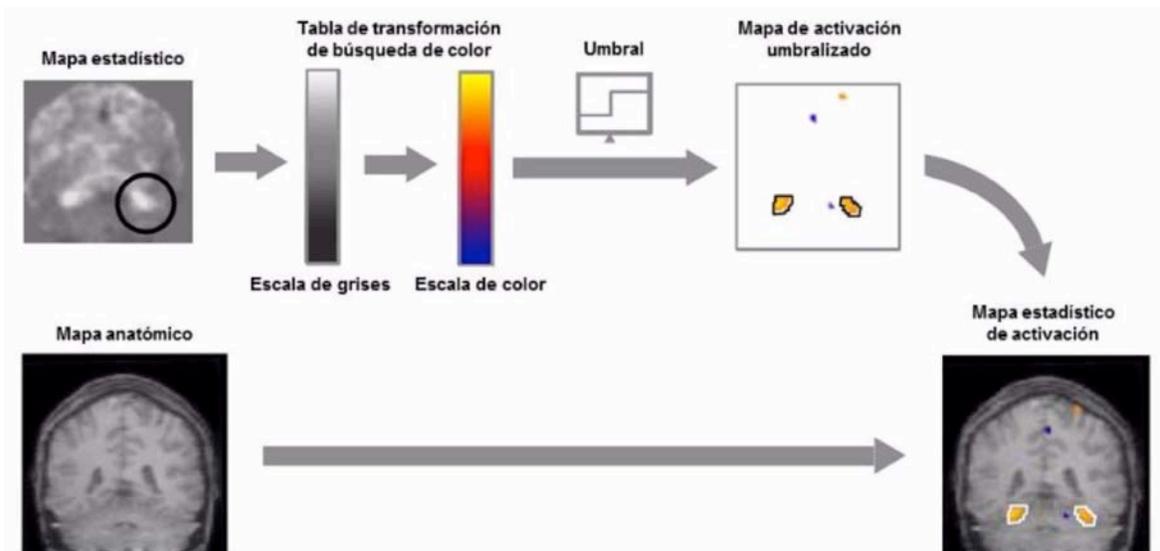
### 7.3. Análisis de imágenes

El análisis de las imágenes funcionales se realizó con el uso del software FSL y la herramienta FEAT (del inglés, FMRI Expert Analysis Tool). El pre-procesamiento incluye la realineación la normalización y el suavizado. Estas tres fases fueron llevadas a cabo en el software mencionado, con el uso de diferentes herramientas. La realineación o corrección de movimiento se realizó con la función MCFLIRT. Para la normalización, consistente en adaptar las imágenes de un participante a un espacio estándar, se usó el atlas MNI152. Finalmente, se aplicó un filtro espacial siguiendo una función de Gauss tridimensional (suavizado de 7mm), el cual se lleva a cabo para mejorar la relación señal-ruido, minimizar los errores de normalización espacial y, de manera importante, para satisfacer los criterios estadísticos requeridos por la teoría de campos aleatorios, utilizada para minimizar la probabilidad de encontrar falsos positivos (Figura 6).



**Figura 5.** Principales pasos en el pre-procesamiento de imágenes de Resonancia Magnética. Tomado y modificado de Savoy, 1999.

Las siguientes dos fases, tienen que ver con el análisis de los datos. La primera, denominada primer nivel, consiste en la obtención de mapas estadísticos de cada uno de los participantes, en los que se muestran los vóxeles en los cuales el cambio de señal BOLD, tiene un comportamiento similar al modelo determinado por el paradigma (Figura 7).



**Figura 6.** Obtención de mapa estadístico. Tomado y modificado de Savoy, 1999.

La segunda fase, denominada alto nivel, consiste en realizar un promedio de los datos obtenidos en cada participante que pertenece al grupo de pacientes o al grupo control.

Una vez que se realizó la fase de alto nivel para cada uno de los grupos (control y pacientes), se realizaron los siguientes contrastes para la fase de retención de la tarea de Sternberg: controles > pacientes y pacientes > controles.

La red de activación obtenida durante la fase de retención de la prueba de Sternberg en el grupo control, fue utilizada como máscara para el análisis del grupo total de participantes, para obtener otra red de activación que contemplara a los dos grupos.

Así con el uso de la máscara, se obtuvieron mapas estadísticos que muestran los vóxeles en los cuales el cambio de señal BOLD, tiene un comportamiento similar al modelo determinado por el paradigma.

Finalmente, con la red de activación obtenida de ambos grupos (control y pacientes con ELT) durante la fase de retención de la tarea de Sternberg, se identificó cada clúster<sup>1</sup> que la compone y posteriormente, cada uno de ellos fue convertido en una región de interés (ROI, por sus siglas en inglés; *region of interest*). Para cada ROI se extrajeron los valores del porcentaje de cambio de la señal BOLD del clúster completo así como del vóxel de mayor significancia estadística (activación). Esto se llevó a cabo con la herramienta de software Featquery perteneciente a FSL. En otras palabras, se obtuvo un valor numérico del porcentaje de cambio de la señal BOLD.

#### **7.4. Pruebas neuropsicológicas**

La aplicación de las pruebas neuropsicológicas (Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos IV [WAIS-IV] y Escala de Memoria de Wechsler IV [WMS-IV]) la realizaron neuropsicólogos clínicos con experiencia, dirigidos por la Lic. en Psic. Leticia Margarita

---

<sup>1</sup> Se entiende por *clúster* al conjunto de vóxeles contiguos que superan cierto umbral estadístico y que además, después de la corrección por comparaciones múltiples, tiene una muy baja probabilidad de presentarse por azar.

Velázquez Pérez, en el Centro Estatal de Salud Mental (Cesam) de Querétaro y el Dr. David Trejo Martínez en el Hospital General de México.

La WAIS-IV está formada por quince pruebas, diez principales y cinco opcionales que se agrupan en cuatro índices: Índice de Comprensión Verbal (ICV), Índice de Razonamiento Perceptivo (IRP), Índice de Memoria de Trabajo (IMT) e Índice de Velocidad de Procesamiento (IVP). A partir de las puntuaciones de las diez pruebas principales se puede obtener un Cociente de Inteligencia Total (CIT), que es una buena medida del funcionamiento intelectual general.

La Tabla 2 enlista las pruebas que componen la WAIS-IV, las tareas que requieren, los aspectos que evalúan, su agrupación en los diferentes índices y su carácter principal u optativo; además, el número precedente indica el orden en que deben aplicarse (Amador, 2013).

**Tabla 2.** Pruebas de la WAIS-IV, tarea y aspectos evaluados. Tomado y modificado de Amador, 2013.

Índice	Pruebas, tareas y aspectos que evalúan	Categoría
Índice de Comprensión Verbal	<b>2. Semejanzas.</b> Mide la capacidad para expresar las relaciones entre dos conceptos, el pensamiento asociativo y la capacidad de abstracción verbal. La tarea consiste en encontrar las semejanzas que hay entre dos palabras, que se refieren a objetos comunes, o entre dos conceptos.	Principales
	<b>5. Vocabulario.</b> Requiere que se nombre un objeto que se presenta visualmente (denominación) y que definan vocablos de dificultad creciente que se presentan oralmente y por escrito. Refleja el nivel de educación, la capacidad de aprendizaje, la formación de conceptos verbales y la riqueza verbal y semántica del ambiente en el que se desenvuelve la persona evaluada.	
	<b>9. Información.</b> Se ha de responder a preguntas sobre información que se puede adquirir a través de la educación formal o informal, en el ambiente en el que se desenvuelve la persona evaluada. Evalúa la capacidad para adquirir, almacenar y recuperar información aprendida y memoria a largo plazo.	
	<b>13. Comprensión.</b> La tarea consiste en explicar qué se debe de hacer en determinadas circunstancias o por qué se siguen determinadas prácticas. Evalúa la comprensión y expresión verbal, el juicio práctico, el sentido común y la adquisición e interiorización de elementos culturales.	Opcional

Índice de Razonamiento Perceptivo	<p><b>1. Cubos.</b> La tarea consiste en construir con cubos coloreados en rojo y blanco unos dibujos, de complejidad creciente. Evalúa la capacidad de análisis y síntesis visual y la reproducción de dibujos geométricos abstractos.</p>	Principales
	<p><b>4. Matrices.</b> Se trata de elegir el dibujo que completa una serie que está incompleta. Mide razonamiento abstracto y la capacidad para procesar información visual.</p>	
	<p><b>8. Rompecabezas visuales.</b> La tarea consiste en elegir las tres piezas que completan un puzle que se presenta completo. Mide capacidad para analizar y sintetizar estímulos visuales abstractos, establecer relaciones entre partes y razonamiento no verbal.</p>	
	<p><b>12. Balanzas*.</b> Se presentan balanzas con dos platillos: en uno de ellos hay una o varias pesas; la tarea es seleccionar la pesa, o pesas, que equilibran los platillos de la balanza. Mide la capacidad para comparar, establecer analogías y el razonamiento cuantitativo.</p>	Opcionales
	<p><b>15. Figuras incompletas.</b> La tarea consiste en indicar qué elemento clave falta en un dibujo. Requiere la identificación de objetos y utensilios familiares, y distinguir y diferenciar entre los aspectos esenciales y no esenciales.</p>	
Índice de Memoria de Trabajo	<p><b>3. Dígitos.</b> Está formada por tres tareas: Dígitos directos (consiste en repetir una serie de dígitos, que se presentan oralmente, en el mismo orden que se presentan), Dígitos inversos (repetir una serie de dígitos en orden inverso al presentado) y Dígitos en orden creciente (repetir de menor a mayor los números leídos por el examinador). Evalúa la atención y la resistencia a la distracción, la memoria auditiva inmediata y la memoria de trabajo.</p>	Principales
	<p><b>6. Aritmética.</b> La tarea consiste en resolver mentalmente problemas aritméticos y dar la respuesta dentro de un tiempo determinado. Evalúa la habilidad para utilizar conceptos numéricos abstractos, operaciones numéricas, la capacidad de atención y concentración y la memoria de trabajo.</p>	
	<p><b>11. Letras y números*.</b> En esta tarea se presentan oralmente una serie de números y de letras mezclados. Después se deben repetir los números en orden ascendente y las letras en orden alfabético. Evalúa atención, concentración y memoria de trabajo.</p>	Opcional
Índice de Velocidad de Procesamiento	<p><b>7. Búsqueda de símbolos.</b> En este test se presentan dos símbolos y la persona evaluada debe decidir si alguno de ellos está presente dentro de un conjunto. Evalúa rapidez y precisión perceptiva y velocidad para procesar información visual simple.</p>	Principales
	<p><b>10. Clave de números.</b> La tarea consiste en completar, con los símbolos adecuados, unos cuadrados que tienen un dígito en su parte superior. Evalúa, la rapidez y destreza visuomotora, el manejo de lápiz y papel y la capacidad de aprendizaje asociativo.</p>	

	<p><b>14. Cancelación*</b>. La tarea consiste en tachar, dentro de un tiempo límite, figuras geométricas de la misma forma y color que las proporcionadas como ejemplos. Mide la vigilancia, atención selectiva, velocidad de procesamiento visual y rapidez y coordinación visuomotora.</p>	Opcional
--	--	----------

\* Solo pueden aplicarse entre los 16 y los 69 años.

La WMS-IV es una escala de aplicación individual que evalúa diferentes capacidades mnésicas. Puede aplicarse entre los 16 años y los 89 años y 11 meses. La WMS-IV está formada por siete pruebas: Memoria lógica, Pares de palabras, Diseños, Reproducción visual, Suma espacial, Span de símbolos y Test breve para la evaluación del estado cognitivo (Brief cognitive status exam, BCSE). Las seis primeras pruebas son las principales y deben aplicarse para obtener las puntuaciones de los diferentes índices. El BCSE es una prueba opcional, no interviene en el cómputo de las puntuaciones, y proporciona una estimación rápida del estado cognitivo de la persona evaluada (Amador, 2015).

La WMS-IV permite obtener cinco Índices: 1) *Índice de Memoria Auditiva* (IMA) mide la capacidad para retener información presentada oralmente, repetirla inmediatamente después de escucharla, y repetirla transcurridos entre 20 y 30 minutos; 2) *Índice de Memoria Visual* (IMV) mide la capacidad para recordar detalles visuales y su localización espacial. El participante debe recordar dibujos o diseños que se le presentan durante un periodo limitado, dibujarlos, o reproducir su ubicación en una rejilla, inmediatamente después de presentados, o transcurridos entre 20 y 30 minutos; 3) *Índice de Memoria de Trabajo Visual* (IMTV) (solo en la batería para adultos) mide la aptitud para conservar temporalmente, y manipular mentalmente, detalles visuales y localizaciones espaciales; 4) *Índice de Memoria Inmediata* (IMI) evalúa la aptitud para recordar información verbal o visual inmediatamente después de ser presentada; y 5) *Índice de Memoria Demorada* (IMD) evalúa la aptitud para recordar información verbal o visual tras un intervalo de 20 a 30 minutos, después de ser presentada (Amador, 2015). La Tabla 3 muestra los índices de la WMS-IV y las pruebas que los conforman.

**Tabla 3.** Índices de la WMS-IV con sus respectivas pruebas.

Índices		Pruebas que incluyen
Índice de Memoria Auditiva (IMA)	Índice de Memoria Inmediata (IMI) Índice de Memoria Demorada (IMD)	Memoria lógica I Pares de palabras I Memoria lógica II Pares de palabras II
Índice de Memoria Visual (IMV)	Índice de Memoria Inmediata (IMI) Índice de Memoria Demorada (IMD)	Diseños I Reproducción visual I Diseños II Reproducción visual II
Índice de Memoria de Trabajo Visual (IMTV)		Suma espacial Span de símbolos

Tomado y modificado de Amador, 2015.

### 7.5. Análisis estadístico

Se realizó una prueba ANOVA de diseño mixto para evaluar las posibles diferencias tanto en el porcentaje de aciertos como en el tiempo de respuesta en los ensayos de la prueba de Sternberg; los factores considerados fueron la cantidad de dígitos implicada en cada ensayo (2, 4 o 6 dígitos) y el grupo al que pertenecen los participantes (control y ELT). Se realizó la prueba *post hoc* Tukey para las comparaciones múltiples entre los componentes del factor número de dígitos. También se investigó la interacción entre ambos factores (grupo y número de dígitos).

Se correlacionó el número de aciertos obtenidos en la tarea de Sternberg con el puntaje de cada subtest neuropsicológico para ambos grupos (control y ELT); se obtuvo el cociente de correlación de Spearman y su valor p de significancia estadística dado que los datos no tuvieron una distribución normal.

De la misma forma, en atención a la distribución normal o no de los datos, se usó la prueba ANOVA de un factor o la prueba Kruskal Wallis, respectivamente para comparar el desempeño de los controles y ambos grupos de pacientes (ELTizq y ELTder) en cada uno de los subtests neuropsicológicos. Igualmente de manera respectiva se usaron las pruebas *post hoc* Tukey y Dunn.

Con base en el desempeño en las pruebas neuropsicológicas, se dividió al grupo de pacientes en dos grupos: ELT desempeño normal y ELT desempeño bajo. El primer grupo lo integraron los pacientes cuyo puntaje estuviese desde una desviación estándar por debajo de la media de cada subtest neuropsicológico; mientras que el segundo grupo lo integraron aquellos pacientes cuyo puntaje estuviese por debajo de dos desviaciones estándar (ver Tabla S4). Para dicha división se tomó en cuenta la curva de distribución normal, la media y la desviación estándar descritas en el manual de aplicación de cada uno de los subtests neuropsicométricos.

Se hizo una comparación de las medias obtenidas por ambos grupos de pacientes con ELT (desempeño normal y desempeño bajo en el IMT), en cada una de los tests neuropsicológicos, para lo cual se realizó una prueba t de medidas independientes o una prueba U de Mann-Whitney en atención a la distribución normal o no de los datos. Además, para conocer el efecto de interacción del factor grupo de desempeño sobre el número de aciertos obtenidos por los pacientes con ELT en la tarea de Sternberg se realizó una prueba ANCOVA.

Para la correlación entre el porcentaje de cambio de la señal BOLD y los puntajes de las pruebas neuropsicológicas, se obtuvo el cociente de correlación de Pearson y su valor p de significancia estadística. Posteriormente, para conocer la interacción entre grupos, se recurrió al uso de la prueba ANCOVA.

Se realizó una comparación del porcentaje de cambio de señal BOLD durante la fase de retención de la tarea de Sternberg entre ambos grupos de pacientes con ELT (desempeño normal y desempeño bajo en el IMT) y el grupo control, para lo cual se realizó una prueba ANOVA de un factor. Posteriormente para las comparaciones múltiples entre grupos se realizó una prueba *post hoc* (Tukey). Cabe señalar que se comparó cada subgrupo de pacientes contra el total del grupo control.

Finalmente, se consideraron dos características clínicas de los pacientes: antecedente familiar de epilepsia e identificación de algún desencadenante de la crisis. Se dividió al

grupo de pacientes, según existiese o no antecedente del aspecto clínico mencionado y se realizó una comparación entre dichos grupos. Se utilizó la prueba t de muestras independientes.

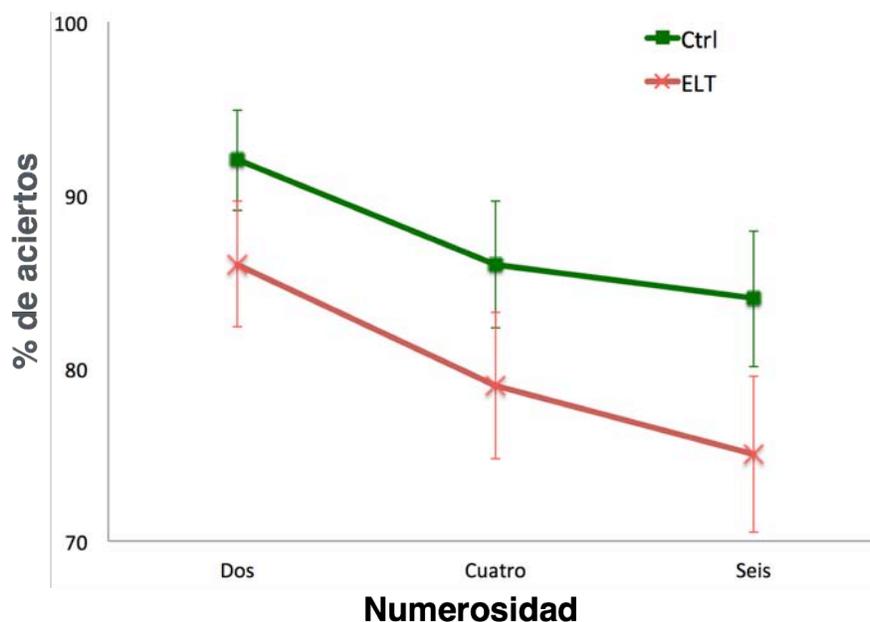
El cálculo de todas las pruebas estadísticas mencionadas, fue realizado con el uso del software libre RStudio Version 0.981102.

## 8. Resultados

### 8.1. Resultados conductuales

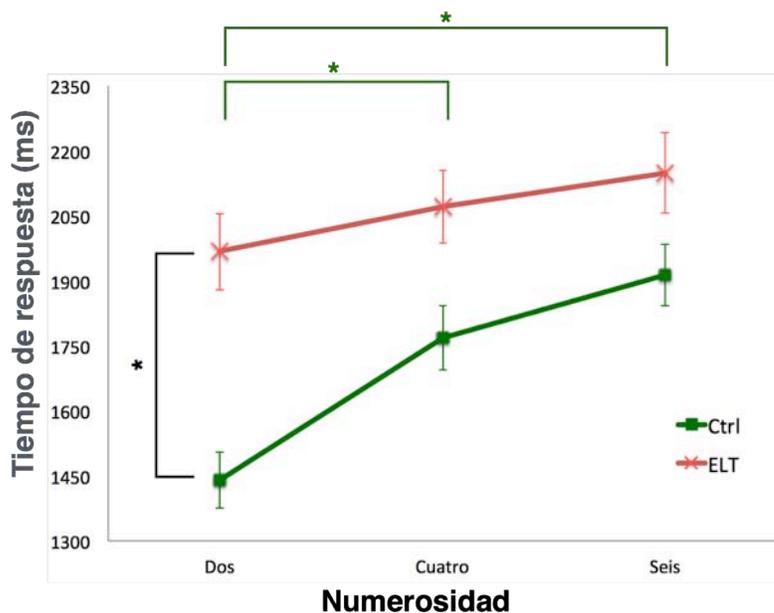
Respecto al desempeño en la tarea de Sternberg, se buscaron diferencias en el porcentaje de aciertos entre los grupos (control y pacientes con ELT) así como en el tiempo de respuesta; en este último caso, los ensayos en los cuales los participantes no contestaron o excedieron el tiempo permitido para ello, no fueron considerados en el análisis estadístico: 33 de 264 en el grupo de pacientes con ELT y 12 de 276 ensayos en el grupo control.

Se analizó el porcentaje de aciertos de los participantes y se consideraron como factores el número de ítems del ensayo de la prueba de Sternberg, (también denominado “numerosidad” [Mansouri et al., 2015]) y el grupo al que pertenece el participante. Se observó que existe un efecto principal significativo del factor numerosidad ( $F = 4.69$ ,  $p = 0.01$ ); no así del factor grupo ( $F = 1.10$ ,  $p = 0.29$ ) en el porcentaje de aciertos. Se buscó la interacción entre factores y resultó no significativa. Además, en ambos grupos (control y ELT) y entre grupos, se buscaron diferencias en cada uno de los componentes del factor numerosidad, pero resultaron no significativas. La Figura 8 muestra el porcentaje de aciertos de acuerdo a la numerosidad del ensayo.



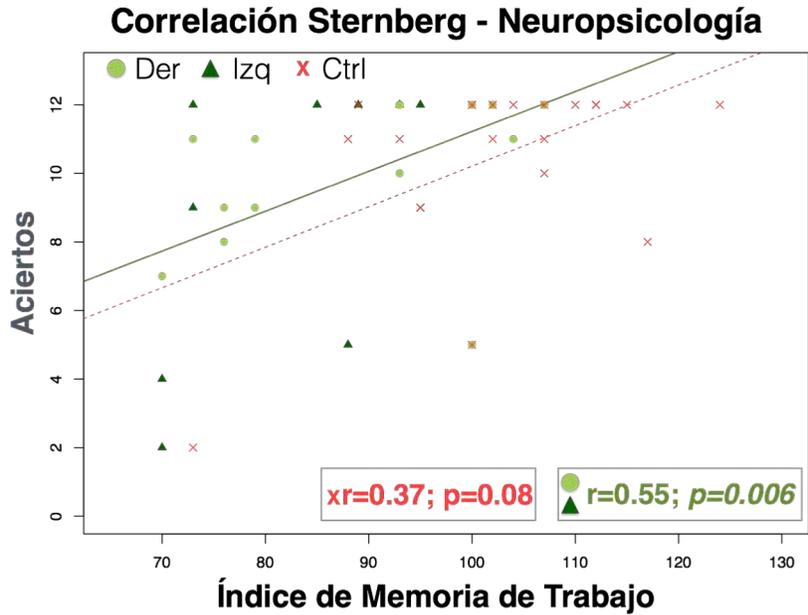
**Figura 7.** Efecto del factor numerosidad en el porcentaje de aciertos. Se muestran las medias y el error estándar. Los resultados se obtuvieron mediante el uso de una prueba ANOVA de diseño mixto y la *post hoc* Tukey.

Por otro lado, tanto el factor numerosidad ( $F = 12.77$ ,  $p < 0.001$ ), como el factor grupo ( $F = 9.00$ ,  $p = 0.002$ ) tiene un efecto principal significativo en el tiempo de respuesta. Los ensayos en los cuales los participantes no contestaron o excedieron el tiempo permitido para ello, no fueron considerados (33 de 264 en el grupo de pacientes con ELT y 12 de 276 ensayos en el grupo control). Se buscó la interacción entre factores y resultó no significativa. También, se buscaron diferencias en cada uno de los componentes del factor numerosidad; en el grupo control se encontró diferencia entre 2 y 4 dígitos, así como entre 2 y 6 dígitos; entre grupos, solo hubo en el caso de 2 dígitos. La Figura 9 muestra el tiempo de respuesta de acuerdo a la numerosidad del ensayo.



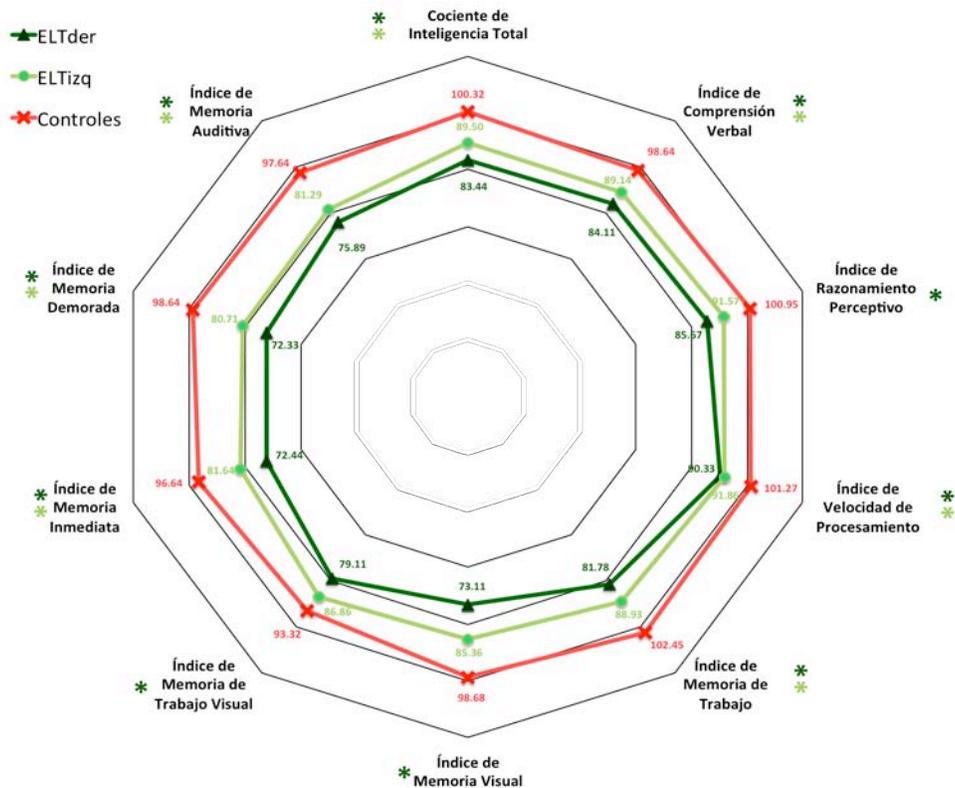
**Figura 9.** Efecto del factor numerosidad en el tiempo de respuesta. Se muestran las medias y el error estándar. Los resultados se obtuvieron mediante el uso de una prueba ANOVA de diseño mixto y la *post hoc* Tukey ( $p < 0.05$ ). El color del asterisco indica en qué grupo existe diferencia.

También se correlacionó el número de aciertos obtenidos en la tarea de Sternberg con el puntaje de cada subtest de las pruebas neuropsicológicas. La Tabla S2 describe las correlaciones significativas. En el caso de la correlación con el IMT (Figura 10), para ambos grupos (control y pacientes con ELT), la correlación fue positiva, sin embargo, conviene hacer notar que solamente en el caso del grupo de pacientes con ELT resultó significativa:  $r = 0.55$ ;  $p = 0.006$ .



**Figura 8.** Correlación entre el número de aciertos de la tarea de Sternberg y el Índice de Memoria de Trabajo. Los resultados se obtuvieron mediante el Índice de Correlación de Spearman.

Para cada uno de los subtests neuropsicológicos, se realizó una comparación entre grupos (control, ELTizq y ELTder) (Tabla S3 y Figura 11).



**Figura 11.** Los controles tienen mayores puntajes en los subtests neuropsicológicos. Se muestran las diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los controles y ambos grupos de pacientes (ELTizq y ELTder). El color del asterisco indica el grupo que es diferente de los controles.

En la Figura 11 puede observarse que en todos los subtests neuropsicológicos, existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y al menos uno de los grupos de pacientes (ELTder o ELTizq). Además en la mayor parte de los índices que miden memoria dicha diferencia es con ambos grupos de pacientes con ELT (ELTizq y ELTder). También conviene señalar que aunque no hay diferencia significativa entre los grupos de pacientes (ELTizq y ELTder), se observa que el desempeño de los pacientes con ELTder es menor respecto a los pacientes con ELTizq.

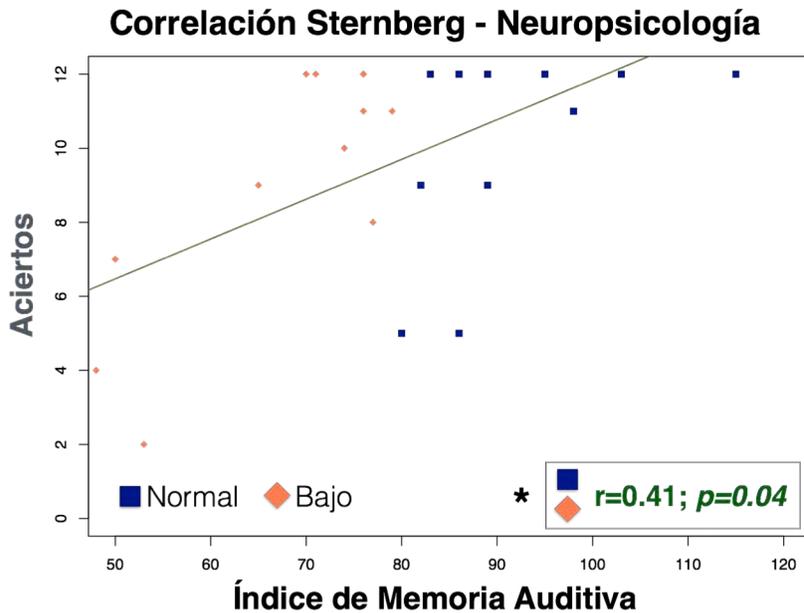
Con base en su desempeño dentro de las pruebas neuropsicológicas, se separó a los pacientes con ELT en dos grupos: ELT desempeño normal y ELT desempeño bajo. La Tabla S4 muestra el número de pacientes con ELT que integra cada grupo en cada subtest. Se realizó una comparación entre dichos grupos para cada uno de los subtests como se muestra en la Tabla 4. (Solamente se incluyen los subtests en donde hubo una muestra suficiente para realizar la comparación).

**Tabla 4.** Diferencias entre grupos de pacientes (ELT desempeño normal; ELT desempeño bajo) de los puntajes en los diversos subtests de las pruebas neuropsicológicas.

Subtest	Desempeño Normal Media $\pm$ DE	Desempeño Bajo Media $\pm$ DE	Distribución normal	Prueba estadística
IMT	95.53 $\pm$ 6.59	73.90 $\pm$ 3.47	Sí	t(21) = 9.391, p=5.751 <sup>-9</sup>
IMV	95 $\pm$ 6.56	64.81 $\pm$ 8.76	Sí	t(21) = 9.403, p=5.627 <sup>-9</sup>
IMTV	94.61 $\pm$ 13.16	69.8 $\pm$ 6.46	Sí	t(18.3) = 5.931, p=1.211 <sup>-5</sup>
IMI	92.09 $\pm$ 10.18	65.16 $\pm$ 12.03	No	U de Mann = 132, p=5.455 <sup>-5</sup>
IMD	89.66 $\pm$ 10.60	64.09 $\pm$ 11.13	No	U de Mann = 132, p=5.455 <sup>-5</sup>
IMA	91.45 $\pm$ 10.52	67.91 $\pm$ 11.28	No	U de Mann = 132, p=5.408 <sup>-5</sup>

DE = Desviación Estándar; IMT = Índice de Memoria de Trabajo; IMV = Índice de Memoria Visual; IMTV = Índice de Memoria de Trabajo Visual; IMI = Índice de Memoria Inmediata; IMD = Índice de Memoria Demorada; IMA = Índice de Memoria Auditiva.

Se buscó el efecto principal significativo del factor grupo de desempeño en las pruebas neuropsicológicas sobre el número de aciertos obtenido en la tarea de Sternberg. Como se muestra en la Figura 12, solamente resultó significativo en el caso del IMA (F = 6.46, p < 0.01).

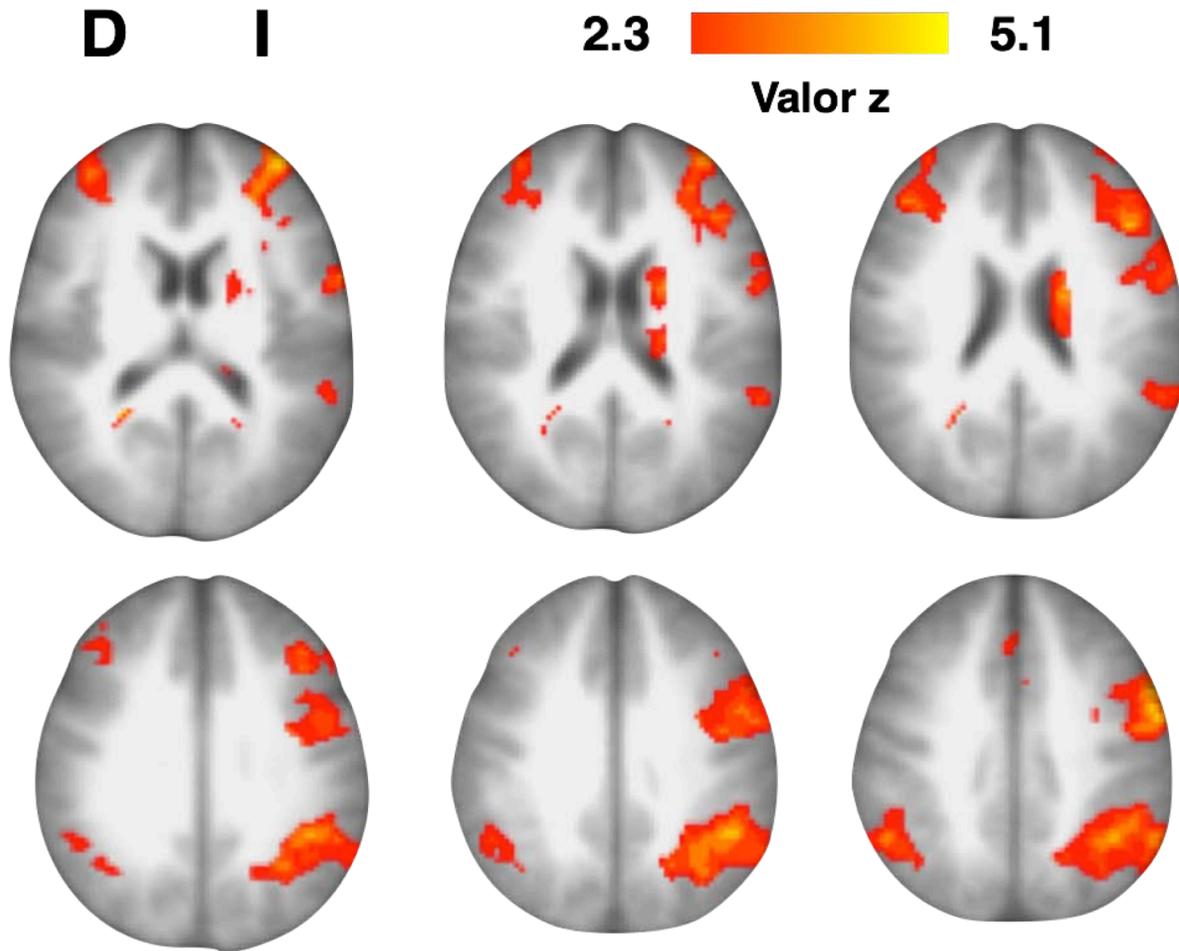


**Figura 12.** Correlación entre el número de aciertos de la tarea de Sternberg y el Índice de Memoria Auditiva de cada grupo de ELT (desempeño normal y desempeño bajo). Los resultados se obtuvieron mediante el Índice de Correlación de Spearman. El asterisco indica efecto de interacción con el factor desempeño, ANCOVA,  $p<0.01$ .

## 8.2. Imágenes por resonancia magnética funcional

Se realizó el procesamiento de las imágenes de RMf y se obtuvo la red de activación durante la fase de retención de la prueba de Sternberg en cada uno de los grupos (ELT y control), así como la red de los 45 participantes juntos. La Tabla S5 muestra los clústeres que componen la red de activación del grupo control (Figura S1); la Figura S2 la red de los pacientes con ELT y la Tabla S6 sus respectivos clústeres. Se buscaron diferencias en los contrastes controles > pacientes y pacientes > controles, pero no se encontraron. Por dicha razón y para aumentar el poder estadístico, se decidió realizar cada análisis subsecuente con la red total de participantes (23 pacientes con ELT y 22 controles), la cual, como se muestra en la Figura 13, comprende regiones frontoparietales bilaterales.

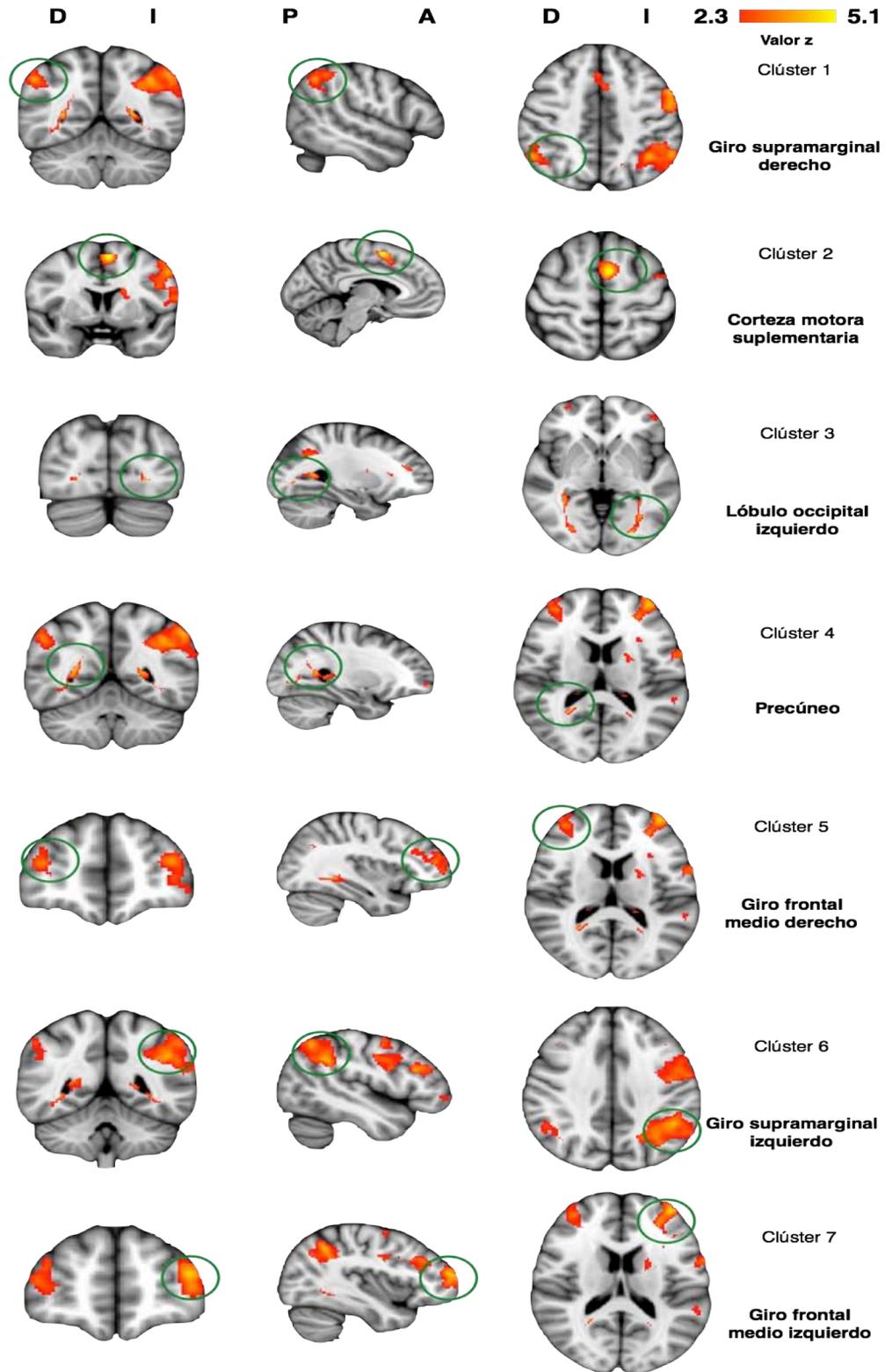
Dichas regiones corresponden a 7 clústeres de activación derivada de la ejecución de la tarea (Tabla S7).



**Figura 13.** Total de participantes (n = 45): regiones corticales que muestran incremento de la señal BOLD durante la fase de retención de la prueba de MT. (Corrección por clúster,  $p < 0.05$ ). D = Derecha; I = Izquierda.

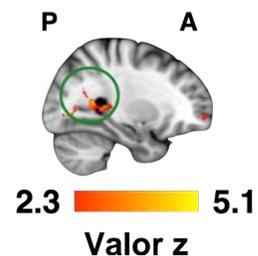
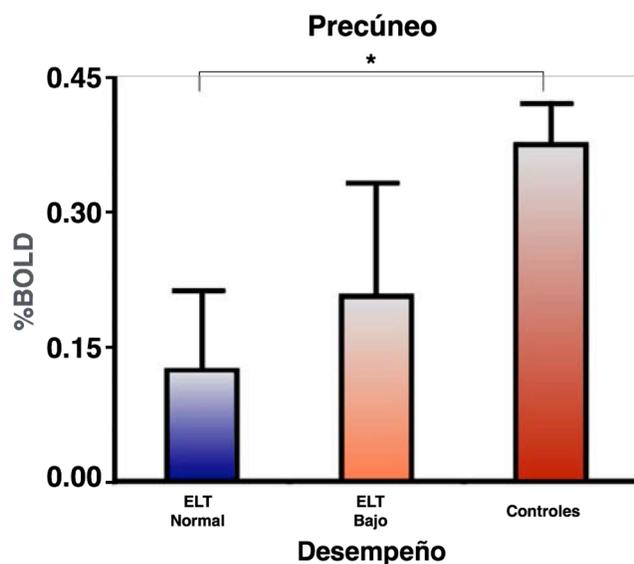
Los 7 clústeres encontrados en esta red derivada del análisis conjunto de los los 45 participantes, corresponden a las siguientes regiones anatómicas: giro supramarginal derecho, corteza motora suplementaria, lóbulo occipital izquierdo, precúneo, giro frontal medio derecho, giro supramarginal izquierdo y giro frontal medio izquierdo.

La Figura 14 muestra las vistas axial, coronal y sagital de cada uno de los 7 clústeres activos durante la fase de retención en el grupo total de participantes (n= 45). A excepción del tercer clúster (lóbulo occipital izquierdo), el resto corresponden a regiones frontoparietales bilaterales.



**Figura 14.** Vistas coronal, axial y sagital de los 7 clústeres. El círculo verde indica el clúster en cuestión. El análisis incluye a los 45 participantes (corrección por clúster,  $p < 0.05$ ). D = Derecha; I = Izquierda; A = Anterior; P = Posterior.

Además, se comparó el porcentaje de cambio de la señal BOLD (en cada uno de los 7 clústeres) de ambos grupos de pacientes con ELT (desempeño normal y bajo en el IMT) y el grupo control. Se encontró que existe un efecto estadísticamente significativo del hecho de pertenecer a algún grupo en los que fue dividido el total de los participantes, en el porcentaje de cambio de señal BOLD en el precúneo (vóxel de mayor significancia) durante la fase de retención de la tarea de Sternberg,  $F(2, 42) = 3.27$ ,  $p = 0.047$ . Las comparaciones múltiples indican que existen diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de cambio de señal BOLD en el precúneo entre los pacientes con ELT (desempeño normal) y el grupo control  $t(42) = -2.45$ ,  $p = 0.047$ , como se muestra en la Figura 15. Entre los demás grupos no existen diferencias en dicha variable.



**Figura 15.** Diferencias significativas en el porcentaje de cambio de señal BOLD en el precúneo durante la fase de retención de la tarea de Sternberg, en cada uno de los grupos (ELT desempeño normal, ELT desempeño bajo y control). El asterisco indica valor  $p$  de significancia estadística  $< 0.05$ .

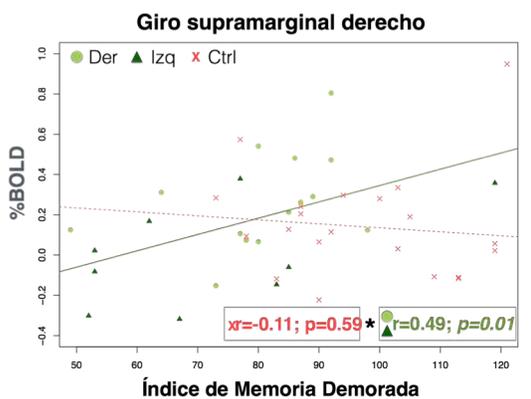
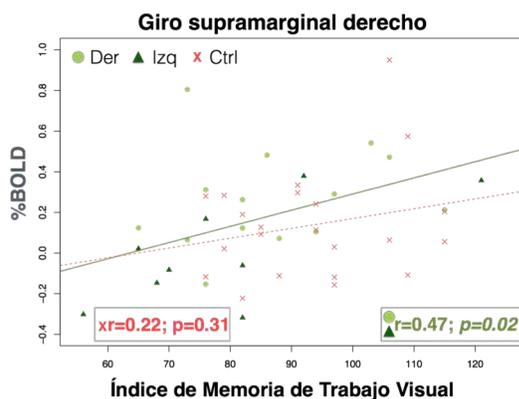
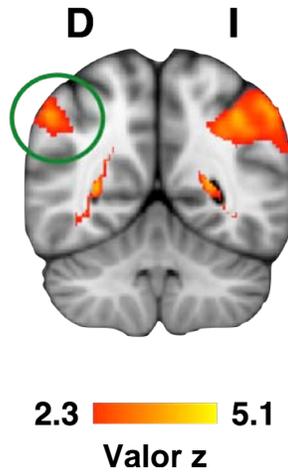
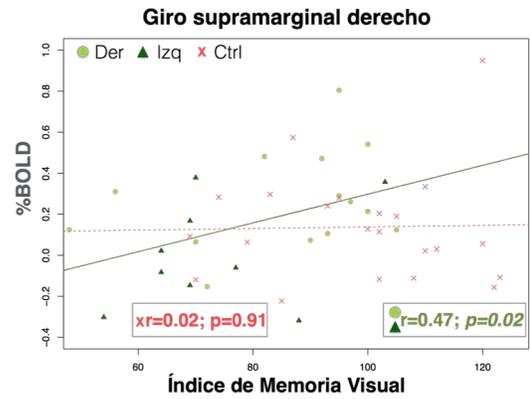
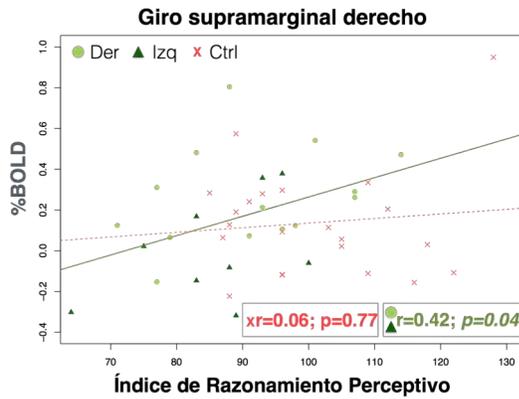
Se llevó a cabo un análisis de correlación entre el porcentaje de cambio de la señal BOLD en los clústeres de mayor activación durante la fase de retención de la prueba de Sternberg y el puntaje obtenido en cada subtest neuropsicológico. Para el porcentaje de cambio de la señal BOLD se contempló tanto el clúster en su totalidad como solamente el vóxel de mayor activación. En este último caso, se indica con la letra V. Los resultados significativos se describen en la Tabla 5 y en las Figuras 16, 17, 18 y 19.

**Tabla 5.** Correlación entre el porcentaje de cambio de señal BOLD en los clústeres de mayor activación durante la fase de retención y los subtests neuropsicológicos.

Clúster	Grupo	Subtest	p	r
Giro supramarginal derecho	ELT	Cociente de Inteligencia Total	0.04	0.42
Giro supramarginal derecho	ELT	Índice de Comprensión Verbal	0.01*	0.51*
Giro supramarginal derecho	ELT	Índice de Razonamiento Perceptivo	0.04	0.42
Giro supramarginal derecho	ELT	Índice de Memoria Visual	0.03	0.43
Giro supramarginal derecho	ELT	Índice de Memoria de Trabajo Visual	0.02	0.47
Giro supramarginal derecho	ELT	Índice de Memoria Demorada	0.01	0.49
Giro supramarginal derecho (V)	Control	Índice de Memoria de Trabajo Visual	0.04	0.42
Corteza motora suplementaria (V)	Control	Cociente de Inteligencia Total	0.03	0.45
Corteza motora suplementaria (V)	Control	Índice de Velocidad de Procesamiento	0.02*	0.48*
Corteza motora suplementaria (V)	ELT	Índice de Velocidad de Procesamiento	0.002*	0.60*
Lóbulo occipital izquierdo	Control	Índice de Velocidad de Procesamiento	0.04*	0.43*
Precúneo (V)	ELT	Índice de Razonamiento Perceptivo	0.04	-0.43
Giro frontal medio derecho	Control	Índice de Razonamiento Perceptivo	0.04	0.43
Giro supramarginal izquierdo	ELT	Índice de Comprensión Verbal	0.01*	0.50*
Giro supramarginal izquierdo	ELT	Índice de Memoria de Trabajo Visual	0.009	0.52
Giro supramarginal izquierdo	ELT	Índice de Memoria Demorada	0.01	0.51
Giro supramarginal izquierdo (V)	Control	Índice de Memoria Visual	0.04	-0.44
Giro supramarginal izquierdo (V)	ELT	Índice de Memoria de Trabajo Visual	0.02	0.46
Giro supramarginal izquierdo (V)	ELT	Índice de Memoria Demorada	0.01	0.50
Giro frontal medio izquierdo (V)	Control	Índice de Velocidad de Procesamiento	0.02*	0.47*
Giro frontal medio izquierdo (V)	Control	Índice de Memoria Demorada	0.03	-0.45
Giro frontal medio izquierdo (V)	ELT	Índice de Memoria Demorada	0.04	0.41

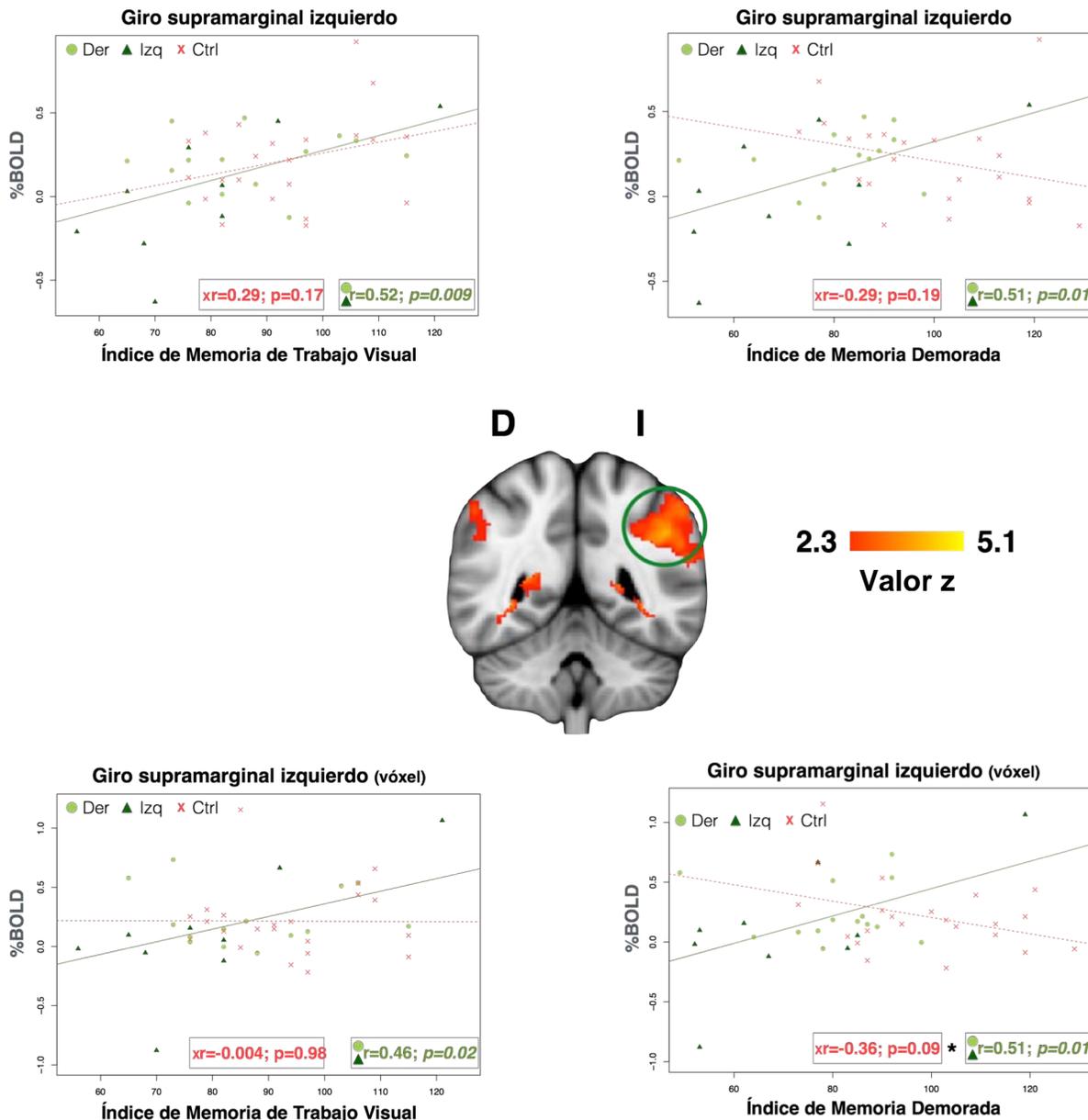
Los resultados se obtuvieron mediante el Índice de Correlación de Pearson. \*Resultados obtenidos mediante el Índice de Correlación de Spearman debido a la distribución de los datos. V = vóxel.

La Figura 16 muestra las correlaciones entre el porcentaje de cambio de señal BOLD en el giro supramarginal derecho (considerado el clúster en su totalidad) y cuatro índices de las pruebas neuropsicológicas: IRP, IMV, IMTV e IMD. Cabe señalar que en todos los casos, la correlación resultó significativa únicamente con el grupo de pacientes con ELT y además fue positiva.



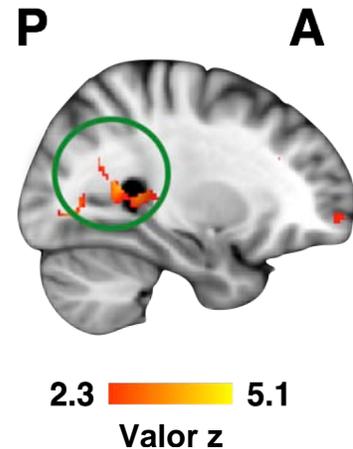
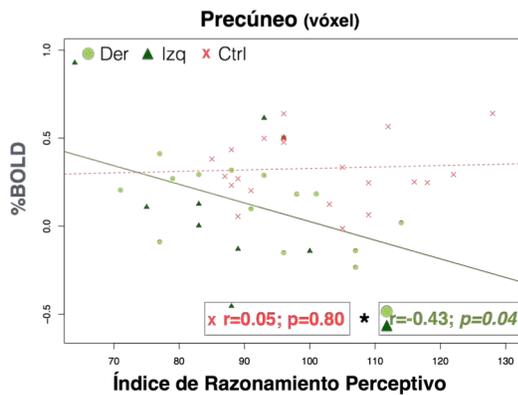
**Figura 16.** Correlaciones en el giro supramarginal derecho. Diagramas de dispersión que muestran la correlación entre el porcentaje de cambio de la señal BOLD en el clúster señalado durante la fase de retención y los puntajes en las pruebas neuropsicológicas (los asteriscos indican efecto de interacción con el factor grupo, ANCOVA,  $p < 0.05$ ); D = Derecha; I = Izquierda.

La Figura 17 muestra las correlaciones entre el porcentaje de cambio de señal BOLD en el giro supramarginal izquierdo y los subtests neuropsicológicos. Las correlaciones significativas resultaron con el IMTV y el IMD, al considerar el clúster en su totalidad así como el vóxel de mayor activación; en todos los casos fueron positivas y solamente con el grupo de pacientes con ELT.



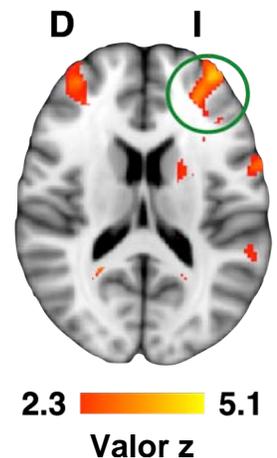
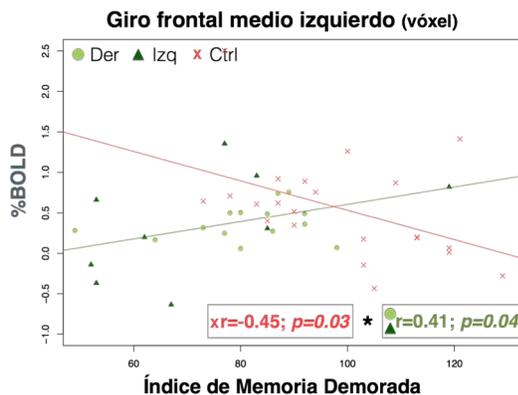
**Figura 17.** Correlaciones en el giro supramarginal izquierdo. Diagramas de dispersión que muestran la correlación entre el porcentaje de cambio de la señal BOLD en la totalidad del clúster señalado y también solo en su vóxel de mayor activación durante la fase de retención y los puntajes en las pruebas neuropsicológicas (los asteriscos indican efecto de interacción con el factor grupo, ANCOVA,  $p < 0.05$ ); D = Derecha; I = Izquierda.

La Figura 18 muestra la correlación entre el porcentaje de cambio de señal BOLD en el vóxel de mayor activación en el precúneo y el IRP. La correlación es negativa y resultó significativa solo con el grupo de pacientes con ELT.



**Figura 18.** Correlación en el precúneo. Diagrama de dispersión que muestran la correlación entre el porcentaje de cambio de la señal BOLD en el vóxel de mayor activación en el precúneo durante la fase de retención y los puntajes en las pruebas neuropsicológicas (los asteriscos indican efecto de interacción con el factor grupo, ANCOVA,  $p < 0.05$ ); D = Derecha; I = Izquierda; A = Anterior; P = Posterior.

La Figura 19 muestra la correlación entre el porcentaje de cambio de señal BOLD en el vóxel de mayor activación en el giro supramarginal izquierdo y el IMD. La correlación es significativa para ambos grupos: control y pacientes con ELT; para el primero es negativa y para el segundo es positiva.



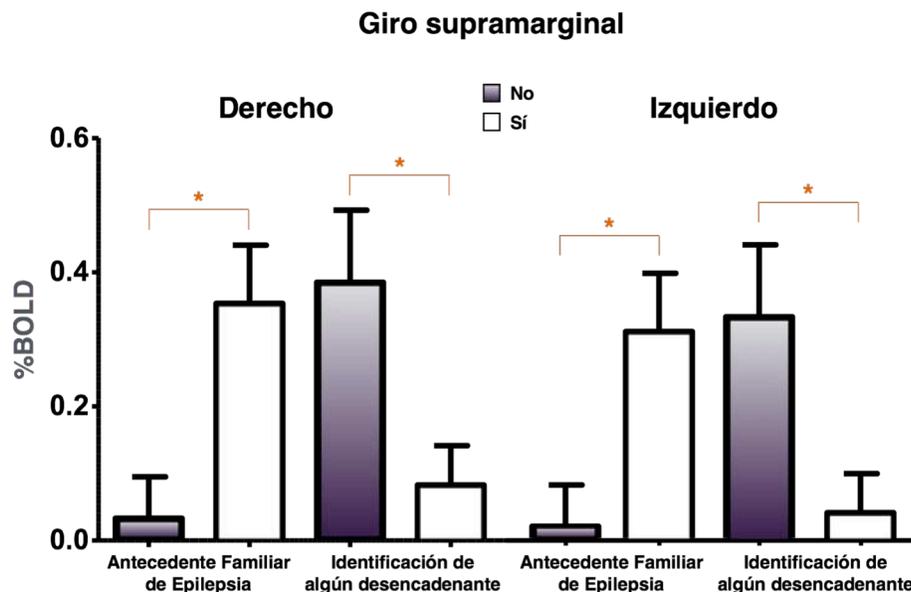
**Figura 19.** Correlación en el giro frontal medio izquierdo. Diagrama de dispersión que muestra la correlación entre el porcentaje de cambio de la señal BOLD en el vóxel de mayor activación en el lóbulo frontal izquierdo durante la fase de retención y los puntajes en las pruebas neuropsicológicas (los asteriscos indican efecto de interacción con el factor grupo, ANCOVA,  $p < 0.05$ ); D = Derecha; I = Izquierda; A = Anterior; P = Posterior.

Finalmente, se buscó si existe diferencia significativa en el porcentaje de cambio de la señal BOLD en cada uno de los clústeres descritos, durante la fase de retención de la prueba de Sternberg en el grupo de pacientes, atendiendo a sus antecedentes clínicos. Se analizaron dos aspectos: antecedente familiar de epilepsia e identificación de algún desencadenante de la crisis epiléptica. El grupo de pacientes se dividió en dos en cada uno de los aspectos clínicos. La Tabla S8 muestra el número de integrantes de cada grupo por aspecto clínico. La Tabla 6 muestra las diferencias significativas en el análisis por grupo.

**Tabla 6.** Diferencias significativas entre grupos de pacientes divididos por antecedente clínico.

Clúster	Epilepsia	Desencadenante
Giro supramarginal derecho	t(20) = -3.103, p = 0.005	t(21) = 2.574, p = 0.01
Giro supramarginal izquierdo	t(20) = -2.633, p = 0.01	t(21) = 2.011, p = 0.05

En la figura 20 puede observarse que tanto para el giro supramarginal derecho como izquierdo, el porcentaje de cambio de señal BOLD es menor en los pacientes que no tienen antecedente familiar de epilepsia; mientras que el porcentaje de cambio de señal BOLD es mayor en los que no identifican algún desencadenante de la crisis.



**Figura 20.** Algunos antecedentes clínicos modulan el porcentaje de cambio de la señal BOLD. Diferencias significativas entre grupos de pacientes divididos por antecedente clínico. Los asteriscos indican valor p de significancia estadística < 0.05.

## **9. Discusión**

De los resultados descritos en la sección anterior resaltan tres: 1) la diferencia significativa que existe en las pruebas neuropsicológicas entre el grupo control y el grupo de pacientes con ELT; 2) las regiones anatómicas en las que se observó el cambio de señal BOLD derivado de la ejecución de la tarea de MT (se incluyó al grupo control y al grupo de pacientes con ELT), a cuyo conjunto se le ha denominado red de activación de MT y 3) las correlaciones entre el cambio de señal BOLD descrito y los puntajes de las pruebas neuropsicológicas obtenidos por el grupo de pacientes con ELT y el grupo control.

Dichos resultados serán discutidos por separado, el punto 1) en la parte correspondiente al análisis conductual y los puntos 2) y 3) en la parte de resonancia magnética funcional. Para estos últimos, es muy importante considerar que uno de los modelos teóricos de MT es el propuesto por Baddeley desde 1981 (Baddeley, 1981), sin embargo, a pesar del paso del tiempo no existe un modelo unánime que correlacione totalmente la concepción teórica de Baddeley con áreas anatómicas específicas (P. Goldman-Rakic, 1994); pero lo que sí ha sido demostrado es que la MT involucra la interacción de varias áreas cerebrales de manera conjunta y organizada (Schlösser, Wagner, & Sauer, 2006). Un ejemplo de ello es la red frontoparietal bilateral descrita en pacientes con epilepsia (Stretton et al., 2012), con la cual coinciden los hallazgos de la presente investigación.

### **9.1. Análisis conductual**

Previo a discutir los resultados de la investigación, es conveniente señalar un aspecto fundamental de los participantes que integran la muestra: la edad. La cognición en general y particularmente elementos de ella como la memoria, evolucionan a lo largo de la vida (Lapuente & Navarro, 1998); entre otros factores, por dicha razón, uno de los criterios de inclusión fue la edad entre los 18 y 65 años y aunque se trata de un rango amplio, nos permite situarnos en la adultez. Existe un acuerdo generalizado al afirmar

que las quejas de memoria se incrementan con la edad (de León, Llanero-Luque, Lozoya-Delgado, Fernández-Blázquez, & Pedrero-Pérez, 2010). Además, dichas quejas pueden relacionarse con los primeros síntomas de demencia (Schmand, Jonker, Hooijer, & Lindeboom, 1996), enfermedad cuya prevalencia se duplica al cumplir 6 años más, a partir de los 65 años de edad (Cheng, 2016). En síntesis, las razones expuestas fueron lo que motivaron a la elección del rango de edad mencionado.

Los resultados conductuales referentes al número de aciertos no arrojaron diferencia significativa entre el grupo control y el grupo de pacientes con ELT. Solo se encontró diferencia significativa en el tiempo de respuesta, es decir, el grupo de pacientes con ELT se tarda más en responder en la tarea de Sternberg, respecto al grupo control. No hay consenso en la literatura respecto a estos hallazgos, puesto que existen trabajos que señalan diferencias significativas entre pacientes con ELT refractaria a tratamiento farmacológico y un grupo control, en el número de aciertos, pero no así en el tiempo de respuesta a medida que se incrementa la carga de ítems en la tarea de MT (Axmacher, Schmitz, Wagner, Elger, & Fell, 2008); pero también hay investigaciones que han encontrado diferencias significativas en el tiempo de respuesta en una tarea de MT visuoespacial: pacientes con ELT derecho requieren mayor tiempo que el grupo control (Lv et al., 2014).

El hecho de no encontrar diferencias significativas en el número de aciertos en la presente investigación puede deberse a que la muestra es pequeña, puesto que la Figura 8, muestra que la tarea de Sternberg, sí es sensible a la MT, ya que a medida que se incrementa el número de dígitos, el porcentaje de aciertos disminuye y esto sucede en ambos grupos (control y pacientes con ELT), aunque al compararlos, ya no existe diferencia. También es cierto que se ha demostrado que en ciertas pruebas de MT, el rendimiento de pacientes con ELT disminuye solamente cuando se trata de tareas de alta demanda (Owen, Morris, Sahakian, Polkey, & Robbins, 1996). Pero como también puede pensarse que se debe a que no todos los pacientes tienen afección de la MT, se decidió separar a los pacientes con base en su desempeño dentro de las evaluaciones neuropsicométricas para ver si solo aquellos que sí tienen déficit de MT

obtienen menos aciertos en la prueba de Sternberg. Se encontró que solamente en el caso del IMA el factor desempeño (puntaje normal o bajo en las baterías neuropsicológicas) tiene un efecto significativo para el número de aciertos de la prueba de Sternberg (Figura 12). Lo cual nos deja ver que no solamente los pacientes con desempeño bajo en las pruebas neuropsicológicas son los que obtuvieron un porcentaje menor de aciertos en la tarea de Sternberg.

Por otro lado, respecto a la numerosidad, esta se encontró como un factor con efecto significativo tanto para el porcentaje de aciertos como para el tiempo de respuesta. Es decir, si se incrementa la dificultad de la tarea de Sternberg al aumentar el número de dígitos en el ensayo, el porcentaje de aciertos disminuye y el tiempo de respuesta aumenta. Este hallazgo está en sintonía con lo ya publicado, pues el efecto de la numerosidad, ya ha sido descrito en otros trabajos (Axmacher et al., 2008).

Es pertinente hacer notar que a pesar de la sencillez de la tarea de Sternberg, el análisis de correlación que se llevó a cabo con cada uno de los subtests de las pruebas neuropsicológicas, demuestra que es una excelente tarea para explorar de manera rápida la MT e incluso otras funciones cognitivas. Por esta razón, podría pensarse en la utilidad de proponer este tipo de tareas para agilizar la evaluación neuropsicológica que requieren los pacientes con esta enfermedad, sobre todo en aquellos casos donde no existe la posibilidad de la intervención de un neuropsicólogo calificado que haga la evaluación integral, o bien, no se cuenta con el tiempo suficiente para ello.

En relación a las baterías neuropsicológicas, es importante señalar que la WMS-IV ha sido rediseñada para lograr una mayor sensibilidad respecto a ediciones previas para detectar déficit en la esfera estudiada que es la memoria (Bouman, Elhorst, Hendriks, Kessels, & Aldenkamp, 2016).

Respecto a los hallazgos concernientes a los puntajes de las pruebas neuropsicológicas, estos hacen evidente que existen diferencias en todos los índices analizados, contrario a lo descrito en algún trabajo (Tudesco et al., 2010), pero en

concordancia con otras investigaciones que han demostrado el daño en la función cognitiva y específicamente en la MT en pacientes con ELT (Abrahams et al., 1999; Axmacher et al., 2007; Black et al., 2010; Grippo, Pelosi, Mehta, & Blumhardt, 1996; Krauss, Summerfield, Brandt, Breiter, & Ruchkin, 1997; Owen et al., 2005; Wagner, Sziklas, Garver, & Jones-Gotman, 2009).

Estos hallazgos sugieren la implicación del lóbulo temporal para el correcto funcionamiento de la MT. Se ha propuesto como probable causa de la intervención del lóbulo temporal, la propagación del foco epiléptico hacia zonas de la corteza cerebral que participan en diferentes procesos cognitivos (Stretton et al., 2012); y además se conoce que la sustancia blanca que conecta al lóbulo temporal con otras regiones se daña en la ELT, por lo que puede asumirse que varias funciones cognitivas como la MT se afectan aunque no tengan su sustrato neural en el lóbulo temporal (Otte et al., 2012). Investigaciones previas señalan que la lateralidad del foco epiléptico en pacientes con ELT, determina mayor afectación de cierto tipo de memoria, por lo que pacientes con ELT derecho tienen mayor déficit en memoria visuoespacial y pacientes con ELT izquierdo tienen mayor afectación en memoria verbal (Wagner et al., 2009). En la presente investigación, no se encontraron diferencias significativas entre grupos con ELT derecho y ELT izquierdo, pero los resultados muestran una clara tendencia de mayor afectación en los pacientes con ELT derecho, en otras palabras, si la muestra de pacientes fuese mayor, sería esperable encontrar diferencias significativas entre los puntajes de los pacientes con ELT derecho y ELT izquierdo. No obstante, existen hallazgos importantes que pueden interpretarse como coincidentes con lo ya descrito, por ejemplo, en el caso de la Memoria de Trabajo Visual y del Índice de Memoria Visual, solo el grupo de ELT derecho resultó con un desempeño significativamente menor respecto al grupo control.

Además, también se conoce que en pacientes con ELT tareas propias del lóbulo frontal como aquellas que tienen que ver con la atención y las funciones ejecutivas pueden verse afectadas, sobre todo en pacientes con crisis tónico clónicas secundariamente generalizadas (Jokeit & Schacher, 2004). Por dicha razón, los resultados que indican un

desempeño menor en el Índice de Velocidad de Procesamiento en ambos grupos de pacientes (ELTizq y ELTder) respecto al grupo control, son acordes a lo descrito.

Finalmente respecto a los hallazgos en el ámbito conductual, considero pertinente señalar que el funcionamiento cognitivo actualmente se reconoce como un componente crítico de la calidad de vida de los pacientes con epilepsia (Barr, 2007). Es decir, los déficits encontrados en la esfera cognitiva tienen un impacto real; los puntajes obtenidos en los tests no son solamente un número, sino constituyen un dato que puede arrojar información acerca de la calidad de vida del paciente.

## **9.2. Análisis de resonancia magnética funcional**

Se obtuvo la red de activación de MT (durante la fase de retención) de cada grupo (controles y pacientes) y no se encontraron resultados significativos en los contrastes controles > pacientes y pacientes > controles. Una de las razones atribuibles a este hecho es el tamaño de la muestra, pues aunque la diferencia no es significativa, cabe señalar que la red del grupo de pacientes está constituida por 4 clústeres y la red del grupo de controles solamente por 3, lo cual, de tratarse solamente de alcanzar un umbral estadístico (debido al número de pacientes), podría interpretarse como un hallazgo similar a lo descrito en años previos, pues en trabajos de RMf en estado de reposo, se ha visto que los pacientes con ELT tienen mayor conectividad funcional respecto a un grupo control en tareas de MT (Stretton et al., 2013). La razón de esta mayor conectividad funcional puede responder a un proceso compensatorio para el correcto desempeño en tareas de memoria que puede ser inducido por un daño crónico, que en el caso de los pacientes con epilepsia, se refiere a las constantes crisis (Eliassen, Holland, & Szaflarski, 2008). El daño al lóbulo temporal puede provocar el reclutamiento de una vía compensatoria que implique mayor activación en la corteza frontal en pacientes con EMT (Shankar, Ravishankar, Sinha, & Jayakumar, 2011).

Debido a que no se encontraron diferencias en los contrastes señalados, se decidió que los análisis posteriores fueran realizados con el total de participantes. Para tal efecto, se

buscó la red de activación de los 45 individuos, con el uso de una máscara (la red de activación del grupo control) y de esta forma obtener resultados estadísticamente más robustos. Por ello, la red analizada a detalle, incluye a los integrantes de ambos grupos (control y pacientes con ELT). Dicha red está conformada por 7 clústeres (giro supramarginal bilateral, lóbulo frontal bilateral, precúneo, giro frontal medio izquierdo y corteza motora suplementaria) y coincide con lo descrito en la literatura pues se conoce la implicación frontoparietal (Owen et al., 2005) y puntualmente del lóbulo parietal superior y el giro frontal medio como parte de la red de MT tanto en pacientes con ELT como en controles (Stretton et al., 2012).

A continuación, se abordará la implicación en el proceso de MT de cada clúster de la red encontrada en los 45 participantes, así como la correlación del porcentaje de cambio de la señal BOLD con las pruebas neuropsicológicas y finalmente la modulación de la señal BOLD por los dos componentes clínicos señalados (antecedente familiar de epilepsia e identificación de algún desencadenante de la crisis).

### **9.2.1. Lóbulo frontal (clústeres 2, 5 y 7)**

El papel del lóbulo frontal en el proceso de MT ha sido involucrado en las tres fases descritas de la MT (codificación, retención y evocación) y también se ha señalado su participación en el mecanismo de retroalimentación atencional (Barton & Brewer, 2013; Curtis & D'Esposito, 2003) que interviene en la fase de retención y tiene que ver con señales atencionales *top-down* (Eriksson et al., 2015). Específicamente la corteza prefrontal dorsolateral juega un papel crucial en la MT. La actividad persistente en esta región cortical se observa frecuentemente en la fase de retención en tareas de respuesta retardada. Su función en el mantenimiento de la información consiste en dirigirla a regiones más posteriores encargadas de la planeación motora (corteza motora suplementaria) y el procesamiento interno de los estímulos sensoriales (Curtis & D'Esposito, 2003). Además, la corteza prefrontal dorsolateral sirve como filtro conductor de la información hacia la corteza correspondiente en función de la modalidad del estímulo sensorial (Sreenivasan, Curtis, & D'Esposito, 2014). Por tanto, la actividad de

la corteza prefrontal durante el periodo de retraso puede entenderse no solamente como una función de almacenamiento, sino como una señal *top-down* que influye en cortezas sensoriales donde la información de la MT es mantenida (Lara & Wallis, 2015).

A través de estimulación magnética transcraneal y RMf se ha demostrado que la actividad en la corteza prefrontal dorsolateral modula la actividad neuronal en otras áreas como la corteza visual. En otras palabras, con RMf se ha observado una reducción de la respuesta de la corteza visual cuando se administra estimulación magnética transcraneal en la corteza prefrontal dorsolateral (Lee & D'Esposito, 2012).

En lo que atañe a la corteza motora suplementaria, se ha dicho que interviene en el periodo de retraso en tareas de MT, pues se ha observado que existe actividad neuronal persistente en dicha región anatómica (Albers, Kok, Toni, Dijkerman, & de Lange, 2013). Algunos modelos de MT, atribuyen funciones de almacenamiento o representación a diversas áreas como la corteza premotora, la parietal y la temporal (Curtis & D'Esposito, 2003). El papel de la corteza premotora se ha vinculado a la función de la corteza prefrontal, pues mientras esta última codifica información que permite procesos como la abstracción y funciones ejecutivas, la premotora está encargada de dirigir la conducta relacionada a respuestas motoras (Wallis, 2003).

En relación a la ELT, existe evidencia de que el déficit en MT no puede ser únicamente atribuido a EH sino que también está relacionado con la reducción de la conectividad funcional prefrontal (Vlooswijk et al., 2011).

Por otro lado, en lo que se refiere a la evaluación de las funciones cognitivas mediante baterías neuropsicológicas en pacientes con ELT, existe una correlación positiva entre el desempeño obtenido en el test correspondiente a MT y el volumen de las regiones prefrontales, medido a través de resonancia magnética (Keller, Baker, Downes, & Roberts, 2009).

Finalmente, en lo que corresponde a las correlaciones encontradas entre el porcentaje

de cambio de señal BOLD de los clústeres en cuestión y los puntajes de la evaluación neuropsicológica en el presente trabajo de investigación es pertinente mencionar que para el grupo control se encontraron dos correlaciones positivas y una negativa. Las positivas fueron con el CIT y con el IRP. El primero es una medida de la capacidad intelectual general, mientras que el segundo mide la capacidad de procesamiento (análisis y síntesis) visual y espacial, y la integración visuomotora. Implica la formación de conceptos extraídos del análisis visual y la organización y percepción del espacio (Amador, 2013). La correlación negativa resultó con el IMD, el cual evalúa la aptitud para recordar información verbal o visual tras un intervalo de 20 a 30 minutos, después de ser presentada (Amador, 2015). En el grupo de pacientes con ELT, la correlación con este índice fue positiva, en contraste con el grupo control.

Los lóbulos frontales son el asiento de las funciones ejecutivas, cuya labor consiste en controlar y coordinar otras funciones cognitivas como el lenguaje, la memoria, la capacidad visuoespacial, y praxis (Nowrangi, Lyketsos, Rao, & Munro, 2014). En otras palabras, son mecanismos de control para fines generales que modulan el funcionamiento de varios subprocesos cognitivos y de este modo regulan la dinámica de la cognición humana (Miyake et al., 2000). Las funciones ejecutivas incluyen las capacidades para la planeación, la iniciación, la secuenciación, el control conductual, la flexibilidad mental, la memoria de trabajo y la fluidez (Lázaro & Solís, 2008; Nowrangi et al., 2014).

Por lo descrito, resulta evidente que al realizar la prueba de Sternberg, los participantes ponen en marcha las funciones cognitivas mencionadas cuyo sustrato neural se encuentra en los lóbulos frontales. Además, ya se ha mencionado que la MT requiere de control ejecutivo y sostenimiento activo (Etchepareborda & Abad-Mas, 2005), procesos en los cuales intervienen los lóbulos frontales.

### **9.2.2. Lóbulo occipital izquierdo (clúster 3)**

Recientemente, estudios de imagen, han resultado muy valiosos para aportar datos

acerca de la decodificación de información relacionada con la memoria que es procesada en la corteza visual (Albers et al., 2013; Xing, Ledgeway, McGraw, & Schluppeck, 2013), lo que sugiere que dicha región juega un papel preponderante para el mantenimiento del contenido de la información de la MT (Tong & Pratte, 2012), específicamente en lo referente a las características y la ubicación de los estímulos en la MT visual (Pratte & Tong, 2014). Incluso se ha señalado que el tamaño de la corteza visual primaria es el mejor predictor del desempeño en tareas de MT (Bergmann, Genç, Kohler, Singer, & Pearson, 2016). Además, en experimentos con primates no humanos, se ha postulado que la corteza visual ejerce una modulación *top-down* en procesos de MT y atención (Roelfsema, 2015). Otras investigaciones a través de RMf han demostrado la implicación de la corteza visual específicamente en el periodo de respuesta retardada en pruebas de MT (Ranganath, 2006). También con RMf se ha encontrado activación del lóbulo occipital en tareas de memoria tanto en pacientes con ELT como en controles, durante las fases de codificación y evocación (Shankar et al., 2011).

Sin embargo, no existe un consenso en el papel de la corteza visual dentro del proceso de la MT, pues no está claro si su actividad juega un papel para guiar conductas en la MT (Riley & Constantinidis, 2016). No obstante, aunque no se conozca exactamente la función de la corteza visual en este tipo de tareas, lo que es innegable es que se encuentra involucrada como parte de la red de MT, por lo que su hallazgo en el presente trabajo de investigación, está en sintonía con lo ya conocido.

En lo concerniente a la ELT, se sabe que pacientes con ELT derecho, tienen menor volumen de sustancia gris respecto a un grupo control, en varias regiones del hemisferio ipsilateral, entre ellas el lóbulo occipital (Winston et al., 2013); de manera similar, se ha descrito que pacientes con ELT izquierdo tienen menor concentración de sustancia gris comparados con un grupo control, en la corteza occipitoparietal izquierda (Keller et al., 2009).

Finalmente, resta señalar que no se encontró ninguna correlación entre el puntaje

obtenido por ambos grupos (control y ELT) en las pruebas neuropsicológicas y el porcentaje de cambio de la señal BOLD en esta región anatómica (lóbulo occipital).

### **9.2.3. Giro supramarginal (clústeres 1 y 6)**

En el lóbulo parietal inferior (delimitado por el surco interparietal) (Díaz Castillejos, Chaddad Neto, & Borba, 2014), se encuentra el giro supramarginal. Dicha área anatómica pertenece a la red de MT ya descrita que también ha sido reproducida recientemente en otros estudios que implican conectividad funcional (RMf en estado de reposo) en pacientes con ELT (Huang et al., 2015).

Con el uso de otras técnicas como la estimulación magnética transcraneal, se ha podido saber que el giro supramarginal izquierdo tiene especial relevancia en el procesamiento de estímulos en tareas que implican la conversión de imágenes a palabras (Kraemer, Hamilton, Messing, DeSantis, & Thompson-Schill, 2014).

Dado que la prueba de Sternberg aplicada a los participantes evalúa la MT verbal, pues incluye la presentación de dígitos, es de esperarse que además de la red de MT “genérica”, se recluten otras áreas que guardan relación específica con el lenguaje (Ray, Mackay, Harmer, & Crow, 2008), como es el giro supramarginal izquierdo (Lückmann, Jacobs, & Sack, 2014).

Por la naturaleza de la tarea empleada (verbal), los participantes pueden emplear una estrategia de ensayo subvocal donde no mantienen una representación perceptual interna del material verbal, es decir, reproducen la información original pero encubierta por el habla para ensayar el material memorizado (Lückmann et al., 2014). Consecuentemente, durante la realización de la prueba de MT verbal, existirá activación de áreas que sirven para la producción del lenguaje, tales como la corteza premotora y el área de Broca (Owen et al., 2005; Ray et al., 2008), lo que permitirá mantener la información durante el periodo de retraso o fase de retención (Lückmann et al., 2014), en el mecanismo reverberante descrito previamente (Eriksson et al., 2015).

De esta manera, queda claro que los hallazgos en la presente investigación corresponden a lo descrito en la literatura. Sin embargo, es apropiado señalar que a pesar de las ventajas ya mencionadas que supone el uso de la prueba de Sternberg, usar dígitos produjo la obtención de una red de MT verbal, puesto que dichos estímulos activan la red dorsal de atención y el giro supramarginal izquierdo involucrado en el lenguaje (Lückmann et al., 2014). Puede suponerse que el uso de otros estímulos tales como figuras geométricas, habría permitido encontrar una red de MT con menos componentes verbales.

No obstante lo anterior, sorprende que los puntajes del ICV no hayan correlacionado con el giro supramarginal izquierdo en ninguno de los dos grupos. El ICV representa una medida de la formación de conceptos, de la capacidad de razonamiento verbal y del nivel de conocimientos adquiridos por el individuo, por lo que es evidente que su nivel educativo y cultural influye en su desempeño (Amador, 2013). Para esta región anatómica, las correlaciones encontradas fueron con el IMD, el IMTV en el caso del grupo con ELT (correlaciones positivas) y con el IMV para el grupo control (correlación negativa). Como ya se mencionó resulta sorprendente que la correlación del ICV haya sido encontrada en el giro supramarginal derecho, a diferencia del IRP, ya que esta medida guarda relación con la capacidad de procesamiento visual y espacial (Amador, 2013).

El IMTV mide la aptitud para conservar temporalmente y manipular mentalmente, detalles visuales y localizaciones espaciales, mientras que el IMV aporta básicamente la misma información pero no evalúa el mantenimiento en línea de la información (Amador, 2015). Estos hallazgos conducen al fortalecimiento de la idea de que la MT visual se procesa en una red frontoparietal bilateral (Ray et al., 2008), puesto que los mismos índices correlacionaron de manera positiva con el giro supramarginal derecho en el grupo con ELT, además del CIT, el IRP y el ICV.

#### **9.2.4. Precúneo (clúster 4)**

El precúneo considerado como la zona media de la corteza parietal superior, constituye

uno de los principales centros de la red por defecto y está involucrado en procesos asociados a memoria e integración visuoespacial (Emiliano Bruner, Preuss, Chen, & Rilling, 2016); además, también se ha señalado a esta región del lóbulo parietal como parte de las estructuras involucradas en el procesamiento de la numerosidad o carga (número de ítems) en tareas de MT (Postle, 2006). Dicha región anatómica también ha sido descrita como partícipe de la red de MT tanto verbal como visuoespacial en investigaciones que estudiaron pacientes con ELT a través de RMf en estado de reposo (Huang et al., 2015; Lv et al., 2014; Stretton et al., 2012, 2013). En pacientes con ELT derecho, un mejor desempeño en tareas de MT ha sido correlacionado con el volumen de sustancia gris del precúneo (Winston et al., 2013). Por tanto, el hallazgo en el presente trabajo, de esta estructura en la red de MT, coincide con antecedentes encontrados en la literatura.

La correlación encontrada en el precúneo fue con el IRP en el grupo de pacientes con ELT. A pesar de lo ya señalado sobre su participación en la MT y en la ELT, es difícil designar una sola prueba psicométrica que sea capaz de evaluar la totalidad de su función ya que participa como uno de los principales nodos de la red por defecto, aunque también su involucramiento en la integración visuoespacial es claro (E. Bruner, Román, de la Cuétara, Martin-Loeches, & Colom, 2015).

En consideración al último aspecto descrito, es de esperarse la correlación con el IRP, ya que como se ha señalado, este índice mide la capacidad de procesamiento visual y espacial (Amador, 2013).

### **9.3. Antecedentes clínicos**

Se conoce que varios antecedentes clínicos de los pacientes con epilepsia, además de la lateralidad guardan relación con su desempeño cognitivo a lo largo del tiempo, como son el uso de fármacos antiepilépticos y otras variables relacionadas con las crisis (Moore & Baker, 2002; Motamedi & Meador, 2003). Por ejemplo, existen trabajos en los que se afirma que una pobre evolución cognitiva está asociada con un comienzo

temprano de la enfermedad, una larga duración y un mal control de las crisis (Elger, Helmstaedter, & Kurthen, 2004). Específicamente, el deterioro de la memoria se afecta directamente por la duración de la enfermedad en pacientes con ELT (Kent et al., 2006); y en pacientes adultos con otros tipos de epilepsia, la memoria es la función cognitiva más vulnerable (Vingerhoets, 2006).

A pesar de que en la literatura se han descrito correlaciones entre la evolución cognitiva de los pacientes con epilepsia y antecedentes relevantes como frecuencia y duración de la crisis (Avanzini, Depaulis, Tassinari, & de Curtis, 2013), estos últimos no fueron seleccionados para el análisis, puesto que la única fuente de información en la mayoría de los casos era el paciente o sus familiares, lo que dificultó mucho la obtención de información veraz. Por lo anterior, los aspectos clínicos analizados únicamente fueron: antecedente familiar de epilepsia e identificación de algún desencadenante de la crisis epiléptica, los cuales son fáciles de reconocer y no requieren de ninguna estimación por parte del paciente o sus familiares.

Los clústeres donde se encontraron diferencias en el grupo de pacientes en función de la presencia o no del antecedente clínico, fueron los siguientes: giro supramarginal derecho y giro supramarginal izquierdo. Para dichas regiones anatómicas tanto en el antecedente familiar de epilepsia como en la identificación de algún desencadenante de la crisis se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de cambio de la señal BOLD durante la fase de retención de la prueba de Sternberg.

Es importante hacer notar que para las dos áreas anatómicas señaladas, los resultados fueron similares, es decir, los pacientes con antecedente familiar de epilepsia tienen un porcentaje de cambio de señal BOLD mayor, respecto a los pacientes que no tienen dicho antecedente; lo contrario con los que identifican la presencia de algún desencadenante.

Es difícil precisar cuál es la causa de esta modulación del porcentaje de cambio de señal BOLD, sin embargo, es evidente que existen diferencias en la red de MT de los

pacientes con ELT según su historia clínica particular, lo que coincide con lo mencionado en trabajos previos (Leeman-Markowski & Schachter, 2016).

#### **9.4. Prueba de Sternberg**

Es conveniente hacer mención del beneficio del uso de la tarea de Sternberg para evaluar la MT. A diferencia de otras pruebas que también sirven para medir la MT como es *N-back*, la prueba de Sternberg tiene la cualidad de ser dividida en tres fases: codificación, retención y evocación, lo que permite que el análisis de la MT pueda ser más fino, es decir, pueda ser más específico al enfocarse en una de las fases en particular. Esta separación o disección del proceso de MT cobra trascendencia, pues se ha mencionado que retener la información más relevante para hacer una tarea, es esencial en la ejecución de conductas más complejas (Mansouri et al., 2015). Así, es evidente que la MT es crucial para la organización temporal de la conducta (Fuster, Bodner, & Kroger, 2000), incluidos procesos que vinculan retrasos temporales (P. S. Goldman-Rakic, 1995).

Algunas de las tareas aplicadas en paradigmas experimentales para estudiar las bases neurales de la MT son llamadas tareas de respuesta retardada y tienen como característica principal segregar subcomponentes de la MT como codificación, almacenamiento y respuesta (Sreenivasan et al., 2014), tal y como es el caso de la tarea utilizada en este trabajo de investigación.

Ahora, la siguiente cuestión es conocer la razón del interés (y el posterior análisis) en la fase de retención y no en otra fase de la tarea de Sternberg. La fase de codificación involucra la interacción de varios procesos como la atención selectiva y las representaciones perceptuales de los estímulos, (dicha interacción produce representaciones posteriores relacionadas a procesos de memoria de largo plazo). Por tanto, las representaciones de la MT son susceptibles a la distracción y a la interferencia (Eriksson et al., 2015).

Posteriormente, cuando la entrada perceptual ya no está presente, la atención sostenida junto con un proceso de ensayo es crucial para mantener la información, lo cual se logra a través de señales reverberantes entre las regiones cerebrales encargadas de las señales atencionales *top-down* y las regiones relacionadas específicamente con el contenido actual de la MT (Eriksson et al., 2015). Y es justamente este proceso descrito el que constituye la retención.

Se sabe que para que el mantenimiento de la información suceda, es primordial la actividad neuronal persistente (actividad que se mantiene por arriba de la línea base y estable durante una tarea de MT) (Sreenivasan et al., 2014). Por lo tanto, para que la retención se lleve a cabo, al menos cierta información de la codificación debió haber permanecido a pesar de la posible existencia de distracción e interferencia. Además, en esta fase ha cesado la presentación del estímulo, por lo que solamente está en escena la capacidad del individuo para activar el mecanismo reverberante que permite el mantenimiento de la información, por lo que justamente la retención fue considerada la fase de interés en este trabajo de investigación.

## **9.5. Importancia**

Los hallazgos descritos demuestran que la aplicación de una tarea rápida que se realice dentro del resonador en unos pocos minutos, puede ser útil para obtener de forma rápida y fiable un panorama general del estado cognitivo de los pacientes con ELT; la tarea de Sternberg estudiada, implica mucho menos tiempo para obtener esta información que la aplicación de pruebas muy largas como hasta ahora se ha hecho.

## **10. Conclusiones**

Existen diferencias significativas en todos los puntajes obtenidos en las pruebas neuropsicológicas entre el grupo control y los pacientes con ELT.

No existen diferencias estadísticamente significativas, entre el grupo de pacientes con ELT y el grupo control, en las regiones involucradas ni en el porcentaje de cambio de señal BOLD durante la fase de retención de la prueba de Sternberg.

Existen correlaciones entre el puntaje obtenido en las pruebas neuropsicológicas, (principalmente en los índices que evalúan algún tipo de memoria) y el cambio de señal BOLD durante la fase de retención de la prueba de Sternberg, tanto en los pacientes con ELT como en el grupo control, en regiones cerebrales involucradas en la memoria de trabajo.

El antecedente familiar de epilepsia y la identificación de un desencadenante de la crisis epiléptica, son factores que modulan el cambio de la señal BOLD en los pacientes con ELT durante la fase de retención de la prueba de Sternberg.

## 11. Consideraciones finales

Debe quedar claro que la red descrita de MT es apenas una aproximación anatómica, pues como ya se ha mencionado, el poner en marcha la MT involucra muchos componentes cognitivos (atención, capacidad visuoespacial, etc.) (Solís & López-Hernández, 2009), y además, no siempre de manera simultánea, por lo que reducir todo el proceso de MT a unas cuantas áreas cerebrales, sería un error. En otras palabras, la red de MT es mucho más amplia, pues su correcto funcionamiento involucra áreas sensoriales primarias, lóbulo prefrontal, núcleo dorso-mediano del tálamo y neocórtex, entre otras (Eichenbaum, 1997; Solís & López-Hernández, 2009).

Además, ya que sabemos que el lóbulo frontal está implicado en esta red, específicamente en la integración de diversos tipos de información que serán manipulados en la MT (Prabhakaran, Narayanan, Zhao, & Gabrieli, 2000), es de esperarse que debido a la contribución de dicha región anatómica a muchos otros procesos cognitivos, exista un impacto en cuestiones como el pensamiento abstracto, la regulación de emociones y la conducta social e incluso la metacognición (Stuss & Levine, 2002) y que además la ELT no sea la única razón por la cual la MT y los procesos mencionados puedan verse comprometidos.

Por otro lado, como un esfuerzo más por encontrar alguna diferencia en el porcentaje de cambio de señal BOLD durante la fase de retención de la tarea de Sternberg entre el grupo de pacientes con ELT y el grupo control, fue que se decidió separar al grupo de ELT según su desempeño (puntaje) en el IMT y realizar la comparación entre los tres grupos: ELT normal, ELT bajo y control.

Aunque se encontró diferencia significativa entre el grupo ELT normal y el grupo control, debe considerarse que no se trata del mejor abordaje estadístico, puesto que se realizó una prueba ANOVA con una prueba *post hoc* Tukey, las cuales aunque esencialmente realizan la misma comparación, son menos estrictas que la búsqueda de los contrastes con el uso del software FSL. Por dicha razón, los resultados encontrados no deben

“sobre-interpretarse”, es decir, deben ser tomados con mucha cautela e incluso cierta reserva, pues además, no es de sorprender que el hallazgo de la diferencia descrita en el porcentaje de cambio de señal BOLD en el precúneo, resulte contradictorio con lo expuesto en la discusión y en lo que señala la literatura.

Por otro lado, es conveniente hacer mención de que en toda investigación que involucra aspectos clínicos, es muy difícil la obtención de una muestra totalmente homogénea; por ejemplo, reclutar pacientes con el mismo tiempo de evolución de la enfermedad, la misma edad, el mismo tiempo de tratamiento y además con los mismos fármacos es prácticamente imposible.

En relación al tratamiento farmacológico al que es sometido el paciente con ELT y su posible interferencia en las funciones cognitivas. Debe considerarse la difícil obtención de una muestra de pacientes homogénea respecto al fármaco usado, dosis, tiempo de empleo y otros factores como edad, género, tiempo de evolución de la enfermedad, etc. No obstante dicha dificultad, no se incluyeron participantes tratados con topiramato, barbitúricos o benzodiacepinas por su efecto demostrado sobre la cognición (Coco Beltramini, Cendes, & Lin Yasuda, 2015). También fue tomado en cuenta el hecho de que los efectos neurocognitivos deletéreos se asocian a dosis altas de fármacos antiepilépticos y politerapia (García-Peñas, Fournier-Del Castillo, & Domínguez-Carral, 2014), el cual no es el caso predominante de los pacientes participantes en el presente estudio. Además, debe mencionarse que, los efectos adversos sobre la cognición son más frecuentes entre los fármacos antiepilépticos de primera generación (fenobarbital, benzodiacepinas, fenitoína). Respecto a fármacos de segunda y tercera generación como el topiramato, se conoce su efecto nocivo sobre la memoria y la atención (García-Peñas et al., 2014). Finalmente, no debe perderse de vista que en términos bioéticos resulta imposible e inaceptable dejar sin tratamiento al paciente para cumplir el objetivo de la realización de algún trabajo de investigación.

## 12. Referencias bibliográficas

Abrahams, S., Morris, R. G., Polkey, C. E., Jarosz, J. M., Cox, T. C. S., Graves, M., & Pickering, A. (1999). Hippocampal involvement in spatial and working memory: a structural MRI analysis of patients with unilateral mesial temporal lobe sclerosis. *Brain and Cognition*, 41(1), 39–65.

Albers, A. M., Kok, P., Toni, I., Dijkerman, H. C., & de Lange, F. P. (2013). Shared Representations for Working Memory and Mental Imagery in Early Visual Cortex. *Current Biology*, 23(15), 1427–1431. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.065>

Aldana Ramirez, C. A., & Buitrago Bolivar, E. (2013). Actualidad en la investigación de electroencefalograma-resonancia magnética funcional simultáneos en el estudio de epilepsia y dolor. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 32(1), 29–47.

Ali, R., Connolly, I. D., Feroze, A. H., Awad, A. J., Choudhri, O. A., & Grant, G. A. (2015). Epilepsy: A Disruptive Force in History. *World Neurosurgery*. <http://doi.org/10.1016/j.wneu.2015.11.060>

Alvarez-Linera Prado, J. (2007). 3-Tesla MRI and Temporal Lobe Epilepsy. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 28(6), 451–461. <http://doi.org/10.1053/j.sult.2007.09.007>

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>

Amador, J. A. (2013). Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-IV (WAIS-IV). Retrieved from <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/33834>

Amador, J. A. (2015). La Escala de memoria de Wechsler cuarta edición (WMS-IV). Retrieved from <http://diposit.ub.edu/dspace/handle/2445/62353>

Amaro, E., & Barker, G. J. (2006). Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and Cognition*, 60(3), 220–232. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.11.009>

Armony, J. L., Trejo-Martínez, D., & Hernández, D. (2012). Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y Aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Neuropsicología Latinoamericana*, 4(2). Retrieved from [http://neuropsicolatina.org/index.php/Neuropsicologia\\_Latinoamericana/article/view/103](http://neuropsicolatina.org/index.php/Neuropsicologia_Latinoamericana/article/view/103)

Arnedo, M., Espinosa, M., Ruiz, R., & Sánchez-Álvarez, J. C. (2006). Intervención neuropsicológica en la clínica de la epilepsia. *Rev Neurol*, 43(Suppl 1), S83–S88.

Arnedo, M., Morales, A., Espinosa, M., & Sánchez-Álvarez, J. C. (2004). La neuropsicología en la clínica de la epilepsia. *Seminario Médico*, 56(2), 29–36.

Avanzini, G., Depaulis, A., Tassinari, A., & de Curtis, M. (2013). Do seizures and

epileptic activity worsen epilepsy and deteriorate cognitive function? *Epilepsia*, 54, 14–21. <http://doi.org/10.1111/epi.12418>

Axmacher, N., Elger, C. E., & Fell, J. (2009). Working Memory-Related Hippocampal Deactivation Interferes with Long-Term Memory Formation. *Journal of Neuroscience*, 29(4), 1052–1060. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5277-08.2009>

Axmacher, N., Mormann, F., Fernandez, G., Cohen, M. X., Elger, C. E., & Fell, J. (2007). Sustained Neural Activity Patterns during Working Memory in the Human Medial Temporal Lobe. *Journal of Neuroscience*, 27(29), 7807–7816. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0962-07.2007>

Axmacher, N., Schmitz, D. P., Wagner, T., Elger, C. E., & Fell, J. (2008). Interactions between Medial Temporal Lobe, Prefrontal Cortex, and Inferior Temporal Regions during Visual Working Memory: A Combined Intracranial EEG and Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Neuroscience*, 28(29), 7304–7312. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1778-08.2008>

Baddeley, A. (1981). The concept of working memory: a view of its current state and probable future development. *Cognition*, 10(1-3), 17–23.

Barr, W. B. (2007). Epilepsy and Neuropsychology: Past, Present, and Future. *Neuropsychology Review*, 17(4), 381–383. <http://doi.org/10.1007/s11065-007-9045-7>

Barton, B., & Brewer, A. A. (2013). Visual Working Memory in Human Cortex. *Psychology*, 04(08), 655–662. <http://doi.org/10.4236/psych.2013.48093>

Berg, A. T. (2008). The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Current Opinion in Neurology*, 21(2), 173–178. <http://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f36ccd>.

Bergmann, J., Genç, E., Kohler, A., Singer, W., & Pearson, J. (2016). Neural Anatomy of Primary Visual Cortex Limits Visual Working Memory. *Cerebral Cortex*, 26(1), 43–50. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhu168>

Black, L. C., Schefft, B. K., Howe, S. R., Szaflarski, J. P., Yeh, H., & Privitera, M. D. (2010). The effect of seizures on working memory and executive functioning performance. *Epilepsy & Behavior*, 17(3), 412–419. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.01.006>

Blair, R. D. G. (2012). Temporal Lobe Epilepsy Semiology. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012, 1–10. <http://doi.org/10.1155/2012/751510>

Blümcke, I. (2008). Neuropathology of mesial temporal sclerosis. In H. O. Lüders (Ed.) *Textbook of epilepsy surgery* (pp. 1331–1337). London, UK: Informa Healthcare.

Bouman, Z., Elhorst, D., Hendriks, M. P. H., Kessels, R. P. C., & Aldenkamp, A. P. (2016). Clinical utility of the Wechsler Memory Scale — Fourth Edition (WMS-IV) in

patients with intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 55, 178–182. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.11.022>

Bruner, E., Preuss, T. M., Chen, X., & Rilling, J. K. (2016). Evidence for expansion of the precuneus in human evolution. *Brain Structure and Function*. <http://doi.org/10.1007/s00429-015-1172-y>

Bruner, E., Román, F. J., de la Cuétara, J. M., Martin-Loeches, M., & Colom, R. (2015). Cortical surface area and cortical thickness in the precuneus of adult humans. *Neuroscience*, 286, 345–352. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.11.063>

Camacho, D. L. A., & Castillo, M. (2007). MR Imaging of Temporal Lobe Epilepsy. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, 28(6), 424–436. <http://doi.org/10.1053/j.sult.2007.09.005>

Campo, P., Maestú, F., García-Morales, I., Gil-Nagel, A., Strange, B., Morales, M., & Ortiz, T. (2009). Modulation of medial temporal lobe activity in epilepsy patients with hippocampal sclerosis during verbal working memory. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 15(04), 536. <http://doi.org/10.1017/S135561770909078X>

Cashdollar, N., Malecki, U., Rugg-Gunn, F. J., Duncan, J. S., Lavie, N., & Duzel, E. (2009). Hippocampus-dependent and-independent theta-networks of active maintenance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(48), 20493–20498.

Cendes, F. (2004). Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 17(2), 161–164.

Cendes, F. (2005). Mesial temporal lobe epilepsy syndrome: an updated overview. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 11(3), 141–144.

Chaudhary, U. J., & Duncan, J. S. (2014). Applications of Blood-Oxygen-Level-Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging in Epilepsy. *Neuroimaging Clinics of North America*, 24(4), 671–694. <http://doi.org/10.1016/j.nic.2014.07.001>

Cheng, S.-T. (2016). Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Current Psychiatry Reports*, 18(9). <http://doi.org/10.1007/s11920-016-0721-2>

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>

Coco Beltramini, G., Cendes, F., & Lin Yasuda, C. (2015). The effects of antiepileptic drugs on cognitive functional magnetic resonance imaging. *Quantitative Imaging in*

*Medicine and Surgery*, 5(2), 238–246.

Concha, L., Beaulieu, C., Collins, D. L., & Gross, D. W. (2009). White-matter diffusion abnormalities in temporal-lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 80(3), 312–319. <http://doi.org/10.1136/jnnp.2007.139287>

Cowey, C. M. (1996). The Hippocampus: A “Working Memory” Structure? The Effect of Hippocampal Sclerosis on Working Memory. *Memory*, 4(1), 19–30. <http://doi.org/10.1080/741940668>

Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2003). Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(9), 415–423. [http://doi.org/10.1016/S1364-6613\(03\)00197-9](http://doi.org/10.1016/S1364-6613(03)00197-9)

De León, J. M. R.-S., Llanero-Luque, M., Lozoya-Delgado, P., Fernández-Blázquez, M. A., & Pedrero-Pérez, E. J. (2010). Estudio neuropsicológico de adultos jóvenes con quejas subjetivas de memoria: implicación de las funciones ejecutivas y otra sintomatología frontal asociada. *Revista de Neurología*, 51(11), 650–660.

Delgado, J. A., Rascovsky, S., Sanz, A., & Castrillón, J. G. (2008). Introducción Práctica a la Resonancia Magnética Funcional Cerebral (RMF). *Revista Colombiana de Radiología*, 19(1), 2300–2309.

Deus i Yela, J., & Baquero, M. (2005). La resonancia magnética funcional y sus aplicaciones clínicas. *JANO*, 1560(68), 40–42.

Díaz Castillejos, A., Chaddad Neto, F., & Borba, L. A. B. (2014). Anatomía Microquirúrgica en 3D de la superficie Cerebral. *Revista Chilena de Neurocirugía*, 40, 60–66.

Doucet, G., Osipowicz, K., Sharan, A., Sperling, M. R., & Tracy, J. I. (2013). Hippocampal Functional Connectivity Patterns During Spatial Working Memory Differ in Right Versus Left Temporal Lobe Epilepsy. *Brain Connectivity*, 3(4), 398–406. <http://doi.org/10.1089/brain.2013.0158>

Düzel, E., Hufnagel, A., Helmstaedter, C., & Elger, C. (1996). Verbal working memory components can be selectively influenced by transcranial magnetic stimulation in patients with left temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 34(8), 775–783.

Eichenbaum, H. (1997). Memory: old questions, new perspectives. *Current Biology*, 7(1), R53–R55.

Elger, C. E., Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2004). Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology*, 3(11), 663–672.

Eliassen, J. C., Holland, S. K., & Szaflarski, J. P. (2008). Compensatory brain activation

for recognition memory in patients with medication-resistant epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 13(3), 463–469. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.06.011>

Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*, 88(1), 33–46. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.020>

Etchepareborda, M. C., & Abad-Mas, L. (2005). Memoria de trabajo en los procesos básicos del aprendizaje. *Rev Neurol*, 40(Supl 1), S79–S83.

Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482. <http://doi.org/10.1111/epi.12550>

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>

Fuster, J. M., Bodner, M., & Kroger, J. K. (2000). Cross-modal and cross-temporal association in neurons of frontal cortex. *Nature*, 405(6784), 347–351.

García-Peñas, J. J., Fournier-Del Castillo, M. C., & Domínguez-Carral, J. (2014). Epilepsia y cognición: el papel de los fármacos antiepilépticos. *Rev Neurol*, 58(Supl 1), S37–42.

Giovagnoli, A. R., & Avanzini, G. (2000). Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 101(5), 295–300.

Goldman-Rakic, P. (1994). Working memory dysfunction in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 6(4), 348–357.

Goldman-Rakic, P. S. (1995). Cellular Basis of Working Memory. *Neuron*, 14, 477–485.

Grippo, A., Pelosi, L., Mehta, V., & Blumhardt, L. D. (1996). Working memory in temporal lobe epilepsy: an event-related potential study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, (99), 200–213.

Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 54(4), 425–432.

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.

Huang, W., Huang, D., Chen, Z., Ye, W., Lv, Z., Diao, L., & Zheng, J. (2015). Alterations

in the functional connectivity of a verbal working memory-related brain network in patients with left temporal lobe epilepsy. *Neuroscience Letters*, 602, 6–11. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.06.031>

Huberfeld, G., Blauwblomme, T., & Miles, R. (2015). Hippocampus and epilepsy: Findings from human tissues. *Revue Neurologique*, 171(3), 236–251. <http://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.563>

Informe sobre la epilepsia en América Latina y el Caribe. (2014, October 23). Retrieved November 3, 2014, from [http://www.paho.org/HQ/index.php?option=com\\_content&view=article&id=9138:informe-sobre-la-epilepsia-en-america-latina-y-el-caribe&Itemid=40615&lang=es](http://www.paho.org/HQ/index.php?option=com_content&view=article&id=9138:informe-sobre-la-epilepsia-en-america-latina-y-el-caribe&Itemid=40615&lang=es)

Jeneson, A., & Squire, L. R. (2011). Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe function. *Learning & Memory*, 19(1), 15–25. <http://doi.org/10.1101/lm.024018.111>

Jokeit, H., & Schacher, M. (2004). Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy & Behavior*, 5, 14–20. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.003>

Kanner, A. M. (2003). The complex epilepsy patient: intricacies of assessment and treatment. *Epilepsia*, 44(s5), 3–8.

Keller, S. S., Baker, G., Downes, J. J., & Roberts, N. (2009). Quantitative MRI of the prefrontal cortex and executive function in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 15(2), 186–195. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.005>

Kent, G. P., Schefft, B. K., Howe, S. R., Szaflarski, J. P., Yeh, H.-S., & Privitera, M. D. (2006). The effects of duration of intractable epilepsy on memory function. *Epilepsy & Behavior*, 9(3), 469–477. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.07.005>

Kraemer, D. J. M., Hamilton, R. H., Messing, S. B., DeSantis, J. H., & Thompson-Schill, S. L. (2014). Cognitive style, cortical stimulation, and the conversion hypothesis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00015>

Krauss, G. L., Summerfield, M., Brandt, J., Breiter, S., & Ruchkin, D. (1997). Mesial temporal spikes interfere with working memory. *Neurology*, 49, 975–980.

Kurlat, V. L., Drake, M. A., Halfon, M. J., Allegri, R. F., Carrá, A., & Thomson, A. (2005). Perfiles cognitivos en esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal. *Revista Argentina de Neuropsicología*, 6, 12–24.

Ladino, L. D., Moien-Afshari, F., & Téllez-Zenteno, J. F. (2014). A Comprehensive Review of Temporal Lobe Epilepsy. In *Neurological Disorders. Clinical Methods* (1st ed., pp. 1–35). iConcept Press Ltd.

Lapuente, F. R., & Navarro, J. P. S. (1998). Cambios neuropsicológicos asociados al envejecimiento normal. *Anales de Psicología*, 14(1), 27–43.

Lara, A. H., & Wallis, J. D. (2015). The Role of Prefrontal Cortex in Working Memory: A Mini Review. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9. <http://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00173>

Lázaro, J. C. F., & Solís, F. O. (2008). Neuropsicología de lóbulos frontales, funciones ejecutivas y conducta humana. *Revista Neuropsicología, Neuropsiquiatría Y Neurociencias*, 8(1), 47–58.

Leeman-Markowski, B. A., & Schachter, S. C. (2016). Treatment of Cognitive Deficits in Epilepsy. *Neurologic Clinics*, 34(1), 183–204. <http://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.08.008>

Lee, T. G., & D'Esposito, M. (2012). The Dynamic Nature of Top-Down Signals Originating from Prefrontal Cortex: A Combined fMRI-TMS Study. *Journal of Neuroscience*, 32(44), 15458–15466. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0627-12.2012>

Liane, A. F., María, M. F. R., Francisco, R. V. R., & Alfredo, A. A. (2006). Deterioro cognitivo en la epilepsia. *Rev Mex Neuroci*, 7(3), 218–224.

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>

Lückmann, H. C., Jacobs, H. I. L., & Sack, A. T. (2014). The cross-functional role of frontoparietal regions in cognition: internal attention as the overarching mechanism. *Progress in Neurobiology*, 116, 66–86. <http://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.02.002>

Luria, A. R. (1973). Neuropsychological studies in the USSR. A review. I. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 70(3), 959–964.

Lv, Z., Huang, D., Ye, W., Chen, Z., Huang, W., & Zheng, J. (2014). Alteration of functional connectivity within visuospatial working memory-related brain network in patients with right temporal lobe epilepsy: A resting-state fMRI study. *Epilepsy & Behavior*, 35, 64–71. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.04.001>

Maccotta, L., He, B. J., Snyder, A. Z., Eisenman, L. N., Benzinger, T. L., Ances, B. M., ... Hogan, R. E. (2013). Impaired and facilitated functional networks in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, 2, 862–872. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.06.011>

Maestú, F., Martín, P., Sola, R. G., & Ortiz, T. (1999). Neuropsicología y deterioro cognitivo en la epilepsia. *Rev Neurol*, 28(8), 793–8.

Malmgren, K., & Thom, M. (2012). Hippocampal sclerosis-Origins and imaging: Hippocampal Sclerosis. *Epilepsia*, 53, 19–33. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03610.x>

Mansouri, F. A., Rosa, M. G. P., & Atapour, N. (2015). Working Memory in the Service of Executive Control Functions. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9. <http://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00166>

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks: A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, 41(1), 49–100. <http://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>

Moore, P. M., & Baker, G. A. (2002). The neuropsychological and emotional consequences of living with intractable temporal lobe epilepsy: implications for clinical management. *Seizure*, 11(4), 224–230. <http://doi.org/10.1053/seiz.2001.0668>

Motamedi, G., & Meador, K. (2003). Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior*, 4, 25–38. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.07.004>

Nowrangi, M. A., Lyketsos, C., Rao, V., & Munro, C. A. (2014). Systematic review of neuroimaging correlates of executive functioning: converging evidence from different clinical populations. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. Retrieved from <http://neuro.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.neuropsych.12070176>

Nyberg, L., & Eriksson, J. (2016). Working Memory: Maintenance, Updating, and the Realization of Intentions. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 8(2), a021816. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a021816>

Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24), 9868–9872.

Otte, W. M., van Eijsden, P., Sander, J. W., Duncan, J. S., Dijkhuizen, R. M., & Braun, K. P. J. (2012). A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging: *White Matter Changes in TLE*. *Epilepsia*, 53(4), 659–667. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03426.x>

Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 25(1), 46–59. <http://doi.org/10.1002/hbm.20131>

Owen, A. M., Morris, R. G., Sahakian, B. J., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (1996). Double dissociations of memory and executive functions in working memory tasks following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Brain*, 119(5), 1597–1615.

Pereno, G. L. (2010). Fisiopatología de la epilepsia del lóbulo temporal: revisión del proceso de muerte neuronal a la neuroplasticidad. *Revista Argentina de Ciencias Del Comportamiento*, 2(1), 46–57.

Poldrack, R. A., Mumford, J. A., & Nichols, T. E. (2011). *Handbook of functional MRI data analysis*. New York: Cambridge University Press.

Postle, B. R. (2006). Working memory as an emergent property of the mind and brain. *Neuroscience*, *139*(1), 23–38. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.005>

Prabhakaran, V., Narayanan, K., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. E. (2000). Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. *Nature Neuroscience*, *3*(1), 85–90.

Pratte, M. S., & Tong, F. (2014). Spatial specificity of working memory representations in the early visual cortex. *Journal of Vision*, *14*(3), 22–22. <http://doi.org/10.1167/14.3.22>

Rabadán, A. T., Zanniello, G., Baccanelli, M., Rosler, R. J., Ogresta, F., & Pietrani, M. (2002). Cirugía de la Epilepsia Mesial Temporal. *Revista Neurológica Argentina*, *27*, 45–54.

Ranganath, C. (2006). Working memory for visual objects: Complementary roles of inferior temporal, medial temporal, and prefrontal cortex. *Neuroscience*, *139*(1), 277–289. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.092>

Ray, M. K., Mackay, C. E., Harmer, C. J., & Crow, T. J. (2008). Bilateral Generic Working Memory Circuit Requires Left-Lateralized Addition for Verbal Processing. *Cerebral Cortex*, *18*(6), 1421–1428. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhm175>

Riley, M. R., & Constantinidis, C. (2016). Role of Prefrontal Persistent Activity in Working Memory. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *9*. <http://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00181>

Ríos-Lago, M. (2008). Neuropsicología y resonancia magnética funcional: conceptos generales. *Radiología*, *50*(5), 351–365.

Robert Powell, H. W., J Koepp, M., Richardson, M. P., Symms, M. R., Thompson, P. J., & Duncan, J. S. (2004). The Application of Functional MRI of Memory in Temporal Lobe Epilepsy: A Clinical Review. *Epilepsia*, *45*(7), 855–863.

Roelfsema, P. R. (2015). The role of the different layers of primary visual cortex in working memory. *Journal of Vision*, *15*(12), 1406.

Roldán-Valadez, E., Corona-Cedillo, R., Cosme-Labarthe, J., & Martínez-López, M. (2007). Esclerosis temporal mesial en epilepsia del lóbulo temporal: evaluación cuantitativa con resonancia magnética 3.0 Tesla. *Gac Méd Méx*, *143*(5). Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2007/gm075o.pdf>

Rooney, A. (2013). Modelos de enfermedad. In *La historia de la Medicina* (1st ed., pp. 50–89). Grupo Editorial Tomo.

Rufo-Campos, M. (2006). La neuropsicología: historia, conceptos básicos y

aplicaciones. *Revista de Neurología*, 43, S57–S58.

San-Juan, D., Alvarado-León, S., Barraza-Díaz, J., Davila-Avila, N. M., Ruíz, A. H., & Ansel, D. J. (2015). Prevalence of epilepsy, beliefs and attitudes in a rural community in Mexico: A door-to-door survey. *Epilepsy & Behavior*. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.03.025>

Savoy, R. L. (1999). Functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Encyclopedia of Neuroscience, Second Ed., Elsevier*. Retrieved from [http://neurosci.info/courses/systems/FMRI/Savoy\\_Functional\\_MRI.pdf](http://neurosci.info/courses/systems/FMRI/Savoy_Functional_MRI.pdf)

Schlösser, R. G. M., Wagner, G., & Sauer, H. (2006). Assessing the working memory network: Studies with functional magnetic resonance imaging and structural equation modeling. *Neuroscience*, 139(1), 91–103. <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.037>

Schmand, B., Jonker, C., Hooijer, C., & Lindeboom, J. (1996). Subjective memory complaints may announce dementia. *Neurology*, 46(1), 121–125.

Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of Recent Memory After Bilateral Hippocampal Lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, (20), 11–21.

Sell, E. (2007). Resonancia magnética funcional. *Medicina (Buenos Aires)*, 67(1), 661–664.

Serrano-Castro, P. J., Sánchez-Álvarez, J. C., & García-Gómez, T. (1998). Esclerosis temporal mesial (II): manifestaciones clínicas y estudios complementarios. *Rev Neurol*, 26(592), 7.

Shankar, J. J. S., Ravishankar, S., Sinha, S., & Jayakumar, P. N. (2011). Altered Processing of Visual Memory in Patients with Mesial Temporal Sclerosis: An fMRI Study. *Journal of Neuroimaging*, 21(2), 138–144. <http://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2010.00473.x>

Solís, H., & López-Hernández, E. (2009). Neuroanatomía funcional de la memoria. *Arch Neurocién (Mex)*, 14(3), 176–187.

Spencer, S. S. (1994). The relative contributions of MRI, SPECT, and PET imaging in epilepsy. *Epilepsia*, 35(s6), S72–S89.

Sreenivasan, K. K., Curtis, C. E., & D'Esposito, M. (2014). Revisiting the role of persistent neural activity during working memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(2), 82–89. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2013.12.001>

Sternberg, S. (1966). High-speed scanning in human memory. *Science*, 153(3736), 652–654.

Stretton, J., & Thompson, P. J. (2012). Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *98*(1), 1–13. <http://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2011.10.009>

Stretton, J., Winston, G. P., Sidhu, M., Bonelli, S., Centeno, M., Vollmar, C., ... Duncan, J. S. (2013). Disrupted segregation of working memory networks in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, *2*, 273–281. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.01.009>

Stretton, J., Winston, G., Sidhu, M., Centeno, M., Vollmar, C., Bonelli, S., ... Thompson, P. J. (2012). Neural correlates of working memory in Temporal Lobe Epilepsy — An fMRI study. *NeuroImage*, *60*(3), 1696–1703. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.126>

Stuss, D. T., & Levine, B. (2002). Adult clinical neuropsychology: lessons from studies of the frontal lobes. *Annual Review of Psychology*, *53*(1), 401–433.

Tatum IV, W. O. (2012). Mesial temporal lobe epilepsy. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *29*(5), 356–365.

Téllez-Zenteno, J. F., & Ladino, L. D. (2013). Epilepsia temporal: aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *Rev Neurol*, *56*, 229–42.

Tong, F., & Pratte, M. S. (2012). Decoding Patterns of Human Brain Activity. *Annual Review of Psychology*, *63*(1), 483–509. <http://doi.org/10.1146/annurev-psych-120710-100412>

Tudesco, I. de S. S., Vaz, L. J., Mantoan, M. A. S., Belzunces, E., Noffs, M. H., Caboclo, L. O. S. F., ... Bueno, O. F. A. (2010). Assessment of working memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy associated with unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy & Behavior*, *18*(3), 223–228. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.04.021>

Velasco Monroy, A. L. (2013). *Epilepsia: Un punto de vista latinoamericano*. México, D.F.: Alfil.

Vingerhoets, G. (2006). Cognitive effects of seizures. *Seizure*, *15*(4), 221–226. <http://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.02.012>

Vlooswijk, M. C. G., Jansen, J. F. A., Jeukens, C. R. L. P. N., Marian Majoie, H. J., Hofman, P. A. M., de Krom, M. C. T. F. M., ... Backes, W. H. (2011). Memory processes and prefrontal network dysfunction in cryptogenic epilepsy: *fMRI, Volumetry, and Memory in Epilepsy*. *Epilepsia*, *52*(8), 1467–1475. <http://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03108.x>

Wagner, D. D., Sziklas, V., Garver, K. E., & Jones-Gotman, M. (2009). Material-specific lateralization of working memory in the medial temporal lobe. *Neuropsychologia*, *47*(1), 112–122. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.08.010>

Wallis, J. D. (2003). From Rule to Response: Neuronal Processes in the Premotor and

Prefrontal Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 90(3), 1790–1806. <http://doi.org/10.1152/jn.00086.2003>

Winston, G. P., Stretton, J., Sidhu, M. K., Symms, M. R., Thompson, P. J., & Duncan, J. S. (2013). Structural correlates of impaired working memory in hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 54(7), 1143–1153. <http://doi.org/10.1111/epi.12193>

Woermann, F. G., & Vollmar, C. (2009). Clinical MRI in children and adults with focal epilepsy: A critical review. *Epilepsy & Behavior*, 15(1), 40–49. <http://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.02.032>

Xing, Y., Ledgeway, T., McGraw, P. V., & Schluppeck, D. (2013). Decoding Working Memory of Stimulus Contrast in Early Visual Cortex. *Journal of Neuroscience*, 33(25), 10301–10311. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3754-12.2013>

Yasuda, C. L., Chen, Z., Beltramini, G. C., Coan, A. C., Morita, M. E., Kubota, B., ... Gross, D. W. (2015). Aberrant topological patterns of brain structural network in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 56(12), 1992–2002. <http://doi.org/10.1111/epi.13225>

Zhao, F., Kang, H., Rastogi, P., Venkatesh, D., & Chandra, M. (2014). Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: A comprehensive review. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17(4), 374–382. <http://doi.org/10.4103/0972-2327.144003>

### **13. Lista de figuras**

**Figura 1.** Imágenes de RM que muestran esclerosis del hipocampo izquierdo. Imágenes obtenidas de uno de los pacientes del presente trabajo.

**Figura 2.** Características de la respuesta hemodinámica. Tomado y modificado de (Poldrack et al., 2011).

**Figura 3.** Respuesta hemodinámica después de un evento neural. Tomado y modificado de (Delgado et al., 2008).

**Figura 4.** Esquema básico del contraste BOLD y de la posterior obtención de la imagen del estudio funcional mediante un método de análisis estadístico. Tomado y modificado de Deus i Yela & Baquero, 2005.

**Figura 5.** Ejemplo de uno de los ensayos del paradigma experimental.

**Figura 6.** Principales pasos en el pre-procesamiento de imágenes de Resonancia Magnética. Tomado y modificado de Savoy, 1999.

**Figura 7.** Obtención de mapa estadístico. Tomado y modificado de Savoy, 1999.

**Figura 8.** Efecto del factor numerosidad en el porcentaje de aciertos.

**Figura 9.** Efecto del factor numerosidad en el tiempo de respuesta.

**Figura 10.** Correlación entre el número de aciertos de la tarea de Sternberg y el Índice de Memoria de Trabajo.

**Figura 11.** Los controles tienen mayores puntajes en los subtests de las pruebas neuropsicológicas.

**Figura 12.** Correlación entre el número de aciertos de la tarea de Sternberg y el Índice de Memoria Auditiva.

**Figura 13.** Total de participantes (n = 45): regiones corticales que muestran incremento de la señal BOLD durante la fase de retención de la prueba de MT.

**Figura 14.** Vistas coronal, axial y sagital de cada uno de los 7 clústeres.

**Figura 15.** Diferencias significativas en el porcentaje de cambio de señal BOLD en el precúneo durante la fase de retención de la tarea de Sternberg, en cada uno de los grupos (ELT desempeño normal, ELT desempeño bajo y control).

**Figura 16.** Correlaciones en el giro supramarginal derecho.

**Figura 17.** Correlaciones en el giro supramarginal izquierdo.

**Figura 18.** Correlación en el precúneo.

**Figura 19.** Correlación en el giro frontal medio izquierdo.

**Figura 20.** Algunos antecedentes clínicos modulan el porcentaje de cambio de la señal BOLD.

## 14. Lista de tablas

**Tabla 1.** Características demográficas de los participantes.

**Tabla 2.** Pruebas de la WAIS-IV, tarea y aspectos evaluados. Tomado y modificado de Amador, 2013.

**Tabla 3.** Índices de la WMS-IV con sus respectivas pruebas. Tomado y modificado de Amador, 2015.

**Tabla 4.** Diferencias entre grupos de pacientes (según su desempeño) de los puntajes en los diversos subtests de las pruebas neuropsicológicas.

**Tabla 5.** Correlación entre el porcentaje de cambio de señal BOLD en los clústeres de mayor activación durante la fase de retención y los subtests neuropsicológicos.

**Tabla 6.** Diferencias significativas entre grupo de pacientes divididos por antecedente clínico.

## 15. Lista de figuras suplementarias

**Figura S1.** Grupo control (n = 22): regiones corticales que muestran incremento de la señal BOLD durante la fase de retención de la prueba de MT.

**Figura S2.** Pacientes con ELT (n = 23): regiones corticales que muestran incremento de la señal BOLD durante la fase de retención de la prueba de MT.

## **16. Lista de tablas suplementarias**

**Tabla S1.** Investigaciones que relacionan MT y ELT.

**Tabla S2.** Correlación entre el número de aciertos de la tarea de Sternberg y los subtests neuropsicológicos.

**Tabla S3.** Diferencias entre grupos de los puntajes en los diversos subtests de las pruebas neuropsicológicas.

**Tabla S4.** Número de integrantes para cada subtest según su desempeño.

**Tabla S5.** Clústeres activos durante la fase de retención en el grupo control (n = 22).

**Tabla S6.** Clústeres activos durante la fase de retención en el grupo de pacientes (n = 23).

**Tabla S7.** Clústeres activos durante la fase de retención en el grupo total de participantes (n = 45).

**Tabla S8.** Número de pacientes en cada condición clínica.

## 17. Abreviaturas

<b>BCSE</b>	Brief cognitive status exam
<b>BOLD</b>	Blood Oxygen Level Dependent
<b>Cesam</b>	Centro Estatal de Salud Mental
<b>CIT</b>	Cociente de Inteligencia Total
<b>EH</b>	Esclerosis del hipocampo
<b>ELT</b>	Epilepsia del lóbulo temporal
<b>EMT</b>	Esclerosis mesial temporal
<b>ETM</b>	Esclerosis temporal medial
<b>FEAT</b>	FMRI Expert Analysis Tool
<b>FRH</b>	Función de Respuesta Hemodinámica
<b>ICV</b>	Índice de Comprensión Verbal
<b>ILAE</b>	International League Against Epilepsy
<b>IMA</b>	Índice de Memoria Auditiva
<b>IMD</b>	Índice de Memoria Demorada
<b>IMI</b>	Índice de Memoria Inmediata
<b>IMT</b>	Índice de Memoria de Trabajo
<b>IMTV</b>	Índice de Memoria de Trabajo Visual
<b>IMV</b>	Índice de Memoria Visual
<b>IRP</b>	Índice de Razonamiento Perceptivo
<b>IVP</b>	Índice de Velocidad de Procesamiento
<b>MLG</b>	Modelo Lineal General
<b>MNI</b>	Montreal Neurological Institute
<b>MT</b>	Memoria de trabajo
<b>RM</b>	Resonancia magnética
<b>RMf</b>	Resonancia magnética funcional
<b>ROI</b>	Region of interest
<b>TCE</b>	Traumatismo craneoencefálico
<b>TE</b>	Tiempo de eco
<b>TR</b>	Tiempo de repetición

**WAIS-IV**

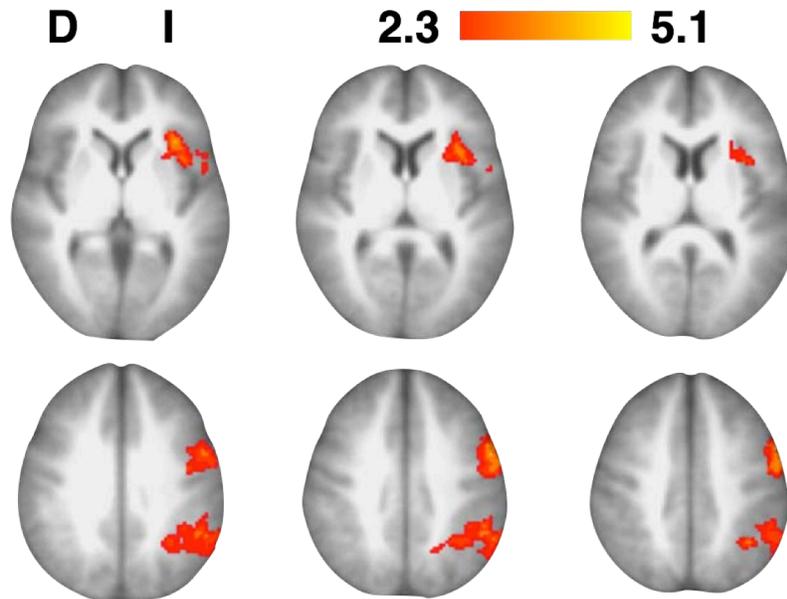
Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos IV

**WMS-IV**

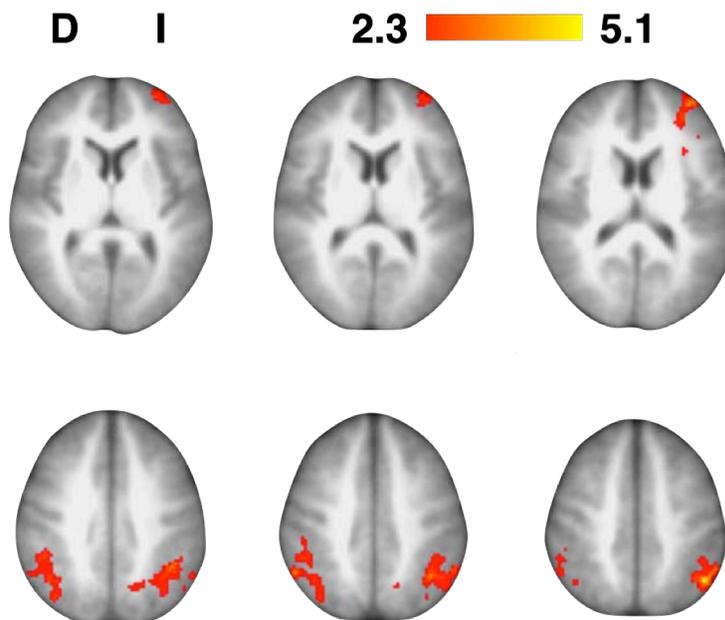
Escala de Memoria de Wechsler IV

## 18. Anexos

### 18.1. Figuras suplementarias



**Figura S1.** Grupo control (n = 22): regiones corticales que muestran incremento de la señal BOLD durante la fase de retención de la prueba de MT. (Corrección por clúster,  $p < 0.05$ ). D = Derecha; I = Izquierda. (Ver Tabla S5).



**Figura S2.** Pacientes con ELT (n = 23): regiones corticales que muestran incremento de la señal BOLD durante la fase de retención de la prueba de MT. (Corrección por clúster,  $p < 0.05$ ). D = Derecha; I = Izquierda. (Ver Tabla S6).

## 18.2. Tablas suplementarias

**Tabla S1.** Investigaciones que relacionan MT y ELT.

Autor / Año	Participantes	Tipo de tarea de MT	Resultados
Cowey, Green / 1996	12 (ELT) 12 (ELF) 12 (CS)	Motora, visuoespacial y retención de dígitos	Pacientes con ELT mostraron igual desempeño en el rendimiento de doble tarea en comparación con CS y pacientes con ELF
Düzel et al. / 1996	20 (ELT)	Retención de dígitos	EMTr en el lóbulo temporal izquierdo provoca errores al realizar la tarea de MT verbal
Grippo et al. / 1996	29 (ELT) 26 (CS)	Emparejamiento demorado de estímulos	Asociación específica en anomalías de potenciales relacionados a eventos de pacientes con ELT y reducción de la capacidad de MT
Owen et al. / 1996	32 (ELFx) 41 (ELTx) 19 (AHx) 91 (CS)	Emparejamiento verbal, visual y espacial	Pacientes con ELTx y AHx mostraron daño en MT visual en comparación con pacientes con ELFx. Se encontró déficit en MT espacial en pacientes con ELTx en tareas de alta demanda
Krauss et al. / 1997	8 (ELT)	Verbal y visuoespacial	Presencia de espigas de actividad epiléptica en el lóbulo temporal empeoró el desempeño de 6 de 8 pacientes en tareas de MT
Abrahams et al. / 1999	47 (ELT)	Laberinto de 9 contenedores	Déficit de MT espacial en pacientes con ELT derecha
Axmacher et al. / 2007	11(ELT) 23 (CS)	Emparejamiento demorado de estímulos	Actividad del lóbulo temporal medial durante la retención en tareas de MT en pacientes con ELT. Confirmado con RMf en CS
Axmacher et al. / 2008	13 (ELT) 23 (CS)	Emparejamiento demorado de estímulos	El lóbulo temporal medial y el temporal inferior reciben un incremento en el control top-down conforme se incrementa la carga de MT
Axmacher et al. / 2009	8 (ELT) 19 (CS)	Patrones de activación de electroencefalograma intracraneal	La desactivación hipocampal relacionada a MT interfiere con la formación de memoria de largo plazo
Campo et al. / 2009	9 (EHI) 10 (CS)	Tarea de MT verbal	Actividad ipsilateral del lóbulo temporal medial reducida e incrementada en el lóbulo contralateral en pacientes con ELT correlacionada con bajo desempeño en la tarea de MT
Cashdollar et al. / 2009	6 (EHB) 6 (EHI) 8 (CS)	Tarea de MT espacial	Redes hipocampales son indispensables para la MT espacial. Pacientes con ELT bilateral muestran bajo desempeño en la tarea
Wagner et al. / 2009	96 (ELT) 30 (CS)	Emparejamiento supraspan verbal y visual	Pacientes con ELT izquierda muestran mayor déficit en MT verbal. Pacientes con ELT derecha muestran mayor déficit en MT visuoespacial
Black et al. / 2010	207 (ELT) 216 (CPnE)	Índice de MT de WAIS-R	Inicio más temprano de la ELT predice peor desempeño
Vlooswijk et al. / 2011	36 (EFC) 21(CS)	Emparejamiento demorado de estímulos con RMf	Conectividad prefrontal reducida en pacientes en comparación con controles

MT = Memoria de trabajo; ELT = Epilepsia del lóbulo temporal; ELF = Epilepsia del lóbulo frontal; CS = Controles sanos; EMTr: Estimulación magnética transcraneal. ELTx = Excisión del lóbulo temporal; ELFx = Excisión del lóbulo frontal; AHx = Amigdalohipocampectomía; EHI = Esclerosis hipocampal izquierda; EHB = Esclerosis hipocampal bilateral; CPnE = Crisis psicógenas no epilépticas; EFC = Epilepsia focal criptogénica; RMf = Resonancia magnética funcional. Tomado y modificado de (Zhao, Kang, Rastogi, Venkatesh, & Chandra, 2014).

**Tabla S2.** Correlación entre el número de aciertos de la tarea de Sternberg y los subtests neuropsicológicos.

Grupo	Subtest	p	r
ELT	Índice de Memoria de Trabajo	0.006	0.55
ELT	Índice de Memoria de Trabajo Visual	0.03	0.44
ELT	Índice de Memoria Inmediata	0.008	0.53
ELT	Índice de Memoria Auditiva	0.04	0.41

Los resultados se obtuvieron mediante el Índice de Correlación de Spearman. (Ver Figura 10).

**Tabla S3.** Diferencias entre grupos (ELT y control) de los puntajes en los diversos subtests de las pruebas neuropsicológicas.

Subtest	ELTder Media ± DE	ELTizq Media ± DE	Control Media ± DE	Valor prueba estadística	Valor comparaciones múltiples (Post Hoc)			Diferencia Significativa		
					ELTder vs ELTizq	ELTder vs Ctrl	ELTizq vs Ctrl	ELTder vs ELTizq	ELTder vs Ctrl	ELTizq vs Ctrl
CIT	83.44 ± 8.83	89.5 ± 11.35	100.3 ± 10.48	F(2, 42) = 9.83 p = 0.0003	-6.056	-16.87	-16.87	No	Sí	Sí
ICV	84.11 ± 7.91	89.14 ± 14.05	98.64 ± 13.59	$\chi^2(2) = 10.1$ p = 0.0064	-3.139	-14.14	-11	No	Sí	Sí
IRP	85.67 ± 11.07	91.57 ± 13.08	101 ± 12.56	F(2, 42) = 5.57 p = 0.0071	-5.905	4.387	3.117	No	Sí	No
IVP	90.33 ± 12.45	91.86 ± 12.34	101.3 ± 7.45	$\chi^2(2) = 10.28$ p = 0.0059	-1.135	-13.14	-12.01	No	Sí	Sí
IMT	81.78 ± 10.21	88.93 ± 12.9	102.5 ± 11.16	F(2, 42) = 12.27 p < 0.0001	-7.151	-20.68	-13.53	No	Sí	Sí
IMV	73.11 ± 14.6	85.36 ± 17.42	98.68 ± 16.84	F(2, 42) = 8.16 p = 0.001	-12.25	-25.57	-13.32	No	Sí	No
IMTV	79.11 ± 19	86.86 ± 14.46	93.32 ± 12.42	F(2, 42) = 3.18 p = 0.05	-7.746	-14.21	-6.461	No	Sí	No
IMI	72.44 ± 16.97	81.64 ± 17.59	96.64 ± 15.86	F(2, 42) = 7.86 p = 0.0013	-9.198	-24.19	-14.99	No	Sí	Sí
IMD	72.33 ± 21.71	80.71 ± 12.63	98.64 ± 16.83	F(2, 42) = 10.23 p = 0.0002	-8.381	-26.3	-17.92	No	Sí	Sí
IMA	75.89 ± 20.57	81.29 ± 12.84	97.64 ± 14.23	F(2, 42) = 8.57 p = 0.0008	-5.397	-21.75	-16.35	No	Sí	Sí

DE = Desviación Estándar; CIT = Coeficiente de Inteligencia Total; ICV = Índice de Comprensión Verbal; IRP = Índice de Razonamiento Perceptivo; IVP = Índice de Velocidad de Procesamiento; IMT = Índice de Memoria de Trabajo; IMV = Índice de Memoria Visual; IMTV = Índice de Memoria de Trabajo Visual; Índice de Memoria Inmediata; Índice de Memoria Demorada; IMA = Índice de Memoria Auditiva. (Ver Figura 11).

**Tabla S4.** Número de pacientes en cada grupo (ELT desempeño normal, ELT desempeño bajo) para cada subtest.

Subtest	ELT Desempeño Normal	ELT Desempeño Bajo
Cociente de Inteligencia Total	19	4
Índice de Comprensión Verbal	19	4
Índice de Razonamiento Perceptivo	17	6
Índice de Velocidad de Procesamiento	21	2
Índice de Memoria de Trabajo	13	10
Índice de Memoria Visual	12	11
Índice de Memoria de Trabajo Visual	13	10
Índice de Memoria Inmediata	12	11
Índice de Memoria Demorada	12	11
Índice de Memoria Auditiva	11	12

(Ver Tabla 4 y Figura 12).

**Tabla S5.** Clústeres activos durante la fase de retención en el grupo control (n = 22).

Clúster	Vóxeles	p	Z max	x	y	z	Región (vóxel de mayor activación)
1	699	0.00199	4.07	-34	18	6	Corteza orbitofrontal izquierda
2	1225	$1.63^{-5}$	4.68	28	-52	14	Precúneo
3	3495	$2.77^{-12}$	4.6	-54	6	42	Corteza premotora

Las coordenadas corresponden al atlas MNI 152 (Montreal Neurological Institute) y se expresan en milímetros. (Ver Figura S1).

**Tabla S6.** Clústeres activos durante la fase de retención en el grupo de pacientes (n = 23).

Clúster	Vóxeles	p	Z max	x	y	z	Región (vóxel de mayor activación)
1	532	0.0113	3.51	56	-54	44	Giro supramarginal derecho
2	617	0.00457	4.32	26	-48	18	Precúneo
3	778	0.000906	3.98	-36	52	16	Giro frontal medio izquierdo
4	1611	$7.75^{-7}$	4.68	-46	-60	48	Giro supramarginal izquierdo

Las coordenadas corresponden al atlas MNI 152 (Montreal Neurological Institute) y se expresan en milímetros. (Ver Figura S2).

**Tabla S7.** Clústeres activos durante la fase de retención en el grupo total de participantes (n = 45).

Clúster	Vóxeles	p	Z max	x	y	z	Región
1	547	0.0136	4.06	54	-54	44	Giro supramarginal derecho
2	548	0.0134	5.15	-6	4	58	Corteza motora suplementaria
3	549	0.0133	4.49	-26	-80	-2	Lóbulo occipital izquierdo
4	607	0.00748	4.68	28	-52	14	Precúneo
5	744	0.00205	3.78	36	50	14	Giro frontal medio derecho
6	2370	$1.36^{-8}$	4.34	-46	-48	36	Giro supramarginal izquierdo
7	2723	$1.59^{-9}$	4.57	-38	54	16	Giro frontal medio izquierdo

Las coordenadas corresponden al atlas MNI 152 (Montreal Neurological Institute) y se expresan en milímetros. (Ver Figuras 13 y 14).

**Tabla S8.** Número de pacientes en cada condición clínica.

<b>Aspecto clínico</b>	<b>Epilepsia *</b>	<b>Desencadenante</b>
Número de pacientes / Condición	13No; 9Sí	6No; 17Sí

\* Uno de los 23 pacientes, desconoce si tiene antecedente familiar de epilepsia, por lo que solo se contemplaron 22 pacientes para ese rubro. (Ver Tabla 6 y Figura 20.