



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

**RELACIÓN ENTRE EL VOLUMEN DEL HIPOCAMPO Y LA  
MEMORIA VERBAL EN PACIENTES PREQUIRÚRGICOS CON  
EPILEPSIA DE LÓBULO TEMPORAL**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA**

**P R E S E N T A**

**PÁVEL SAÚL MARAVILLA GARCÍA**

**DIRECTORA DE TESIS:**

**LIC. ALMA ROSA DEL CARMEN MARTÍNEZ ROSAS**



**CIUDAD UNIVERSITARIA**

**Cd. Mx., 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## AGRADECIMIENTOS

A mi madre, muchas gracias por siempre brindarme tu amor, tu fortaleza, tus enseñanzas. Por estar a mi lado en cada paso que he dado como persona, estudiante y profesional. El presente trabajo no hubiera sido posible sin tu apoyo incondicional. Gracias por siempre creer en mí, te dedico este logro que nos corresponde a los dos.

Agradezco infinitamente mi padre. Por respaldar mi decisión de titularme por la presente tesis, por todo el tiempo y esfuerzo que has dedicado para que sea una mejor persona cada día. Siempre has estado apoyándome en cada etapa de mi vida con tu trabajo. El resultado final de todo tu apoyo y cariño se traduce en este documento tan importante.

Gracias a mi hermana Itzia, por siempre estar al pendiente de mí. A lo largo de mi vida me has ayudado a madurar como persona. Por tu paciencia, tu comprensión y por siempre ser una persona tan cariñosa conmigo, te agradezco infinitamente. Te quiero y te amo, hermanita.

Con dedicatoria a mis grandes amigos Adrián Polo y Mario Palacios, gracias por compartir conmigo tantos momentos de alegría. Son parte muy importante de mi círculo de confianza y siempre estaré agradecido por su amistad. A mis queridas amigas Mariana Alvaradejo y Patricia Aguilar. Su apoyo tanto personal como profesional me ayudo en cada proceso durante la elaboración de esta tesis. su amistad, compañerismo y cariño marcan un antes y un después en mi vida. Gracias por ser parte de mi vida.

A mi increíble amiga Lorena Molina. Muchas gracias por ser mi asesora personal en neurociencia, metodología y en trámites de titulación. Te agradezco por siempre mostrar interés en mi formación como profesional. Le agradezco a la Dra. Areta Ortega por ser una gran amiga, a la cual respeto y admiro. Siempre has creído en mí como estudiante y como psicólogo, lo cual siempre te agradeceré.

A mi directora de tesis, quien me dio la oportunidad de desarrollar un tema que siempre fue de mí interés. Le dedico esta tesis en retribución por todo el apoyo que me ha brindado durante los últimos dos años, y le agradezco su tiempo y dedicación en mi formación como psicólogo. A mi revisora, la Dra. Zedy Muños y al comité de sinodales constituido por la Dra. Alejandra Evelyn Ruíz Contreras, la Dra. Laura Elisa Ramos Languren y el Mtro. Davis Trejo Martínez, por su alta exigencia científica en la elaboración de mi tesis. Agradezco su tiempo, asesoramiento y sus amables palabras a mi trabajo.

También quiero agradecer a las neuropsicólogas y compañeros de la unidad de cognición y conducta (UCC) del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suarez. Ustedes fomentaron mi pasión por la neuropsicología clínica, y a desarrollar un pensamiento más crítico, por lo cual, les estaré siempre agradecido. También a la Dra. Josefina Sandoval y al Dr. Marrufo, que, a través de sus enseñanzas en el campo de la resonancia magnética, me permitió adentrarme a trabajo multidisciplinario de la investigación clínica que tanto me apasiona.

Por último, pero no menos importante. Quiero agradecer a la Universidad Nacional Autónoma de México. Mi querida alma mater. Gracias por ocho años de alegría, de pasión por el aprendizaje, de experiencias y personas increíbles. A la facultad de psicología de la UNAM, agradezco a los académicos por sus enseñanzas dentro y fuera de las aulas. Mi tesis, es evidencia de mi formación como psicólogo en seis años de continuo aprendizaje.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>Capítulo I. Memoria e hipocampo</b> .....	2
1.    ¿Qué es la memoria? .....	2
1.1. Anatomía del hipocampo.....	4
1.2. Participación del hipocampo en la memoria episódica.....	10
1.2.1. Codificación de la memoria episódica.....	11
1.2.2. Recuperación de la memoria episódica.....	11
1.2.3. Consolidación de la memoria .....	12
<b>Capítulo II. Epilepsia del lóbulo temporal</b> .....	15
2.    Definición de epilepsia.....	15
2.1 Clasificación de crisis epilépticas y etiologías .....	16
2.3. Diagnóstico y tipos de epilepsia .....	18
2.4. Epilepsia del lóbulo temporal (ELT).....	20
2.5. Esclerosis Hipocampal (EH) .....	22
2.6. Clasificación histopatológica de esclerosis hipocampal de la ILAE .....	22
2.7. Caracterización histológica de la esclerosis hipocampal.....	24
2.8. Tratamiento farmacológico y quirúrgico en ELTM.....	25
<b>Capítulo III. Esclerosis hipocampal por IRM y volumetría</b> .....	27
3.    Imagen por resonancia magnética (IRM) .....	27
3.1. Esclerosis hipocampal en IRM .....	28
3.2. Volumetría hipocampal por IRM.....	31
3.3. Volumetría hipocampal en ELTM-EH.....	33
3.4. Comparación de segmentación manual vs automatizada .....	33
<b>Capítulo IV. Perfil cognitivo de la epilepsia del lóbulo temporal</b> .....	36
4.    Neuropsicología en epilepsia del lóbulo temporal.....	36
4.1. Perfil neuropsicológico de la memoria en ELT .....	36
4.2. Memoria episódica en ELT: Material verbal y visual.....	38
4.3. Memoria verbal en epilepsia del lóbulo temporal.....	39
<b>Capítulo V. Volumetría hipocampal y memoria verbal</b> .....	42
5.    Antecedentes de la investigación .....	42
5.1. Pacientes postquirúrgicos .....	42
5.2. Pacientes prequirúrgicos.....	43

<b>Capítulo VI. Prueba del recuerdo libre selectivamente facilitado (FCSRT).</b>	46
6.    Antecedentes históricos de la prueba FCSRT	46
6.1.  Aplicación de la prueba FCSRT en población neurológica	47
6.2.  Medición de la memoria verbal en ELT con FCSRT	48
<b>Capítulo VII Metodología</b>	50
Justificación	50
Objetivo general	51
Objetivos específicos	52
Hipótesis	51
Método	52
Evaluación neuropsicológica de la memoria verbal	54
Procedimiento de aplicación de la prueba FCSRT	54
Procesamiento de imágenes de Resonancia Magnética	56
Análisis de volumétrico	57
Análisis de datos	59
<b>Capítulo VIII. Resultados</b>	60
7.    Características clínicas y sociodemográficas	60
7.1.  Desempeño entre grupos en la prueba de FCSRT	61
7.2.  Volumen del hipocampo de ambos grupos con ELT	64
7.3.  Correlación entre memoria verbal con el volumen del hipocampo	65
<b>Capítulo IX. Discusión</b>	68
8.    Recuerdo libre y facilitado de la memoria verbal con FCSRT	68
8.2.  Volumen hipocampal entre grupo	70
8.3.  Correlación entre volumen con memoria	70
<b>Capítulo X. Conclusiones</b>	77
<b>Referencias bibliográficas</b>	78
<b>Apéndice</b>	92

## Abreviaturas utilizadas

<b>CA</b>	Cuernos de Amón
<b>CE</b>	Corteza entorrinal
<b>CPHP</b>	Corteza parahipocampal
<b>CPR</b>	Corteza perririnal
<b>EGG</b>	Electroencefalograma
<b>EH</b>	Esclerosis hipocampal
<b>ELT</b>	Epilepsia del lóbulo temporal
<b>ELT-Der</b>	Epilepsia del lóbulo temporal derecha
<b>ELT-Izq</b>	Epilepsia del lóbulo temporal izquierda
<b>ELTM</b>	Epilepsia del lóbulo temporal mesial
<b>ELTN</b>	Epilepsia del lóbulo temporal neocortical
<b>EMT</b>	Esclerosis mesial temporal
<b>FCSRT</b>	Test de recuerdo libre selectivamente facilitado
<b>GD</b>	Giro dentado
<b>ILAE</b>	Liga internacional contra la epilepsia
<b>IRM</b>	Imagen por resonancia magnética
<b>RDF</b>	Recuerdo diferido facilitado
<b>RDL</b>	Recuerdo diferido libre
<b>RF</b>	Recuerdo facilitado
<b>RFT</b>	Recuerdo facilitado total
<b>RL</b>	Recuerdo libre
<b>RLT</b>	Recuerdo libre total
<b>RMF</b>	Resonancia magnética funcional
<b>RT</b>	Recuerdo total
<b>SB</b>	Subículo
<b>VEEG</b>	Video electroencefalograma

## RESUMEN

**Antecedentes:** Las alteraciones en la memoria verbal son bastante comunes en la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) con esclerosis hipocampal izquierda. Estudios con volumetría del hipocampo han encontrado una correlación entre un menor volumen hipocampal izquierdo con un deterioro en la memoria verbal, más no ha sido un dato consistente en los estudios con pacientes prequirúrgicos y postquirúrgicos.

**Objetivo:** Se busca investigar la posible relación del volumen hipocampal con la memoria verbal en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal prequirúrgicos.

**Método:** Se reclutaron 13 pacientes con diagnóstico ELT con esclerosis hipocampal, 7 conformaron el grupo de ELT-izquierdo y 6 el grupo de ELT- derecho. Se obtuvo una secuencia volumétrica por imagen de resonancia magnética que fue procesada por el programa volBrain para la obtención de volumen hipocampal, el cual fue correlacionado con las puntuaciones de la prueba recuerdo libre selectivamente facilitado (FCSRT).

**Resultados:** Se encontró un menor volumen del hipocampo afectado, en ambos grupos de ELT. No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos de ELT (Izq / Der) en ninguna de las mediciones de memoria verbal. Los puntajes de recuerdo total no correlacionaron con las estimaciones volumétricas del hipocampo izquierdo, de manera global o de manera grupal.

**Conclusiones:** El volumen del hipocampo izquierdo no necesariamente está relacionado con los puntajes brutos de la memoria verbal. El estudio de la relación estadística entre el volumen del hipocampo con la memoria debe realizarse con métodos cuantitativos sensibles en la medición de ambas variables como los que se utilizó en el presente estudio.

## CAPÍTULO I. MEMORIA E HIPOCAMPO

### 1.0. ¿Qué es la memoria?

La memoria es un proceso que permite registrar información por nuestros sentidos, almacenarla, mantenerla, para ser recuperada y utilizada (Tulving, 2002). Las etapas de *codificación*, *almacenamiento* y *recuperación* determinan la manera en la cual las propiedades físicas de los estímulos ambientales son transformadas a una representación mental que será traducido como a lo que solemos referirnos como un recuerdo (Baddeley, 2002 pp.3-17).

La memoria es dividida inicialmente en dos componentes de almacenamiento. La memoria a corto plazo, como la capacidad de mantener y recuperar información por un tiempo limitado de segundos. Mientras que la memoria a largo plazo se concibe como un almacenamiento duradero, prolongado y, en ocasiones, permanente de la información, aun cuando ha pasado un tiempo prolongado desde que fue adquirida (Baddeley, 2002 pp.3-17).

Después de la década de los 70, se elaboró un complejo sistema de almacenamiento de la memoria a largo plazo, distinguiéndose dos sistemas (Milner, Squire y Kandel, 1998), Figura 1. La memoria declarativa nos permite acceder a la información de hechos o acontecimientos de nuestra vida de manera consciente. Mientras, la memoria no declarativa es un cambio en el comportamiento no consciente, causado por el aprendizaje de secuencias motoras combinadas con habilidades cognitivas donde no se requiere del acceso consciente de aquello que se ha aprendido (aprender a cocinar o a conducir), (Solís y López, 2009).

Ambos tipos de memoria a largo plazo se distinguieron por el sustrato neuroanatómico que participaba en su formación. Mientras que en la memoria no declarativa se ven involucrado, el cerebelo, amígdala, el estriado ventral y la corteza cerebral, el componente anatómico de la memoria declarativa recae en las estructuras del lóbulo temporal medial (Solís y López, 2009).

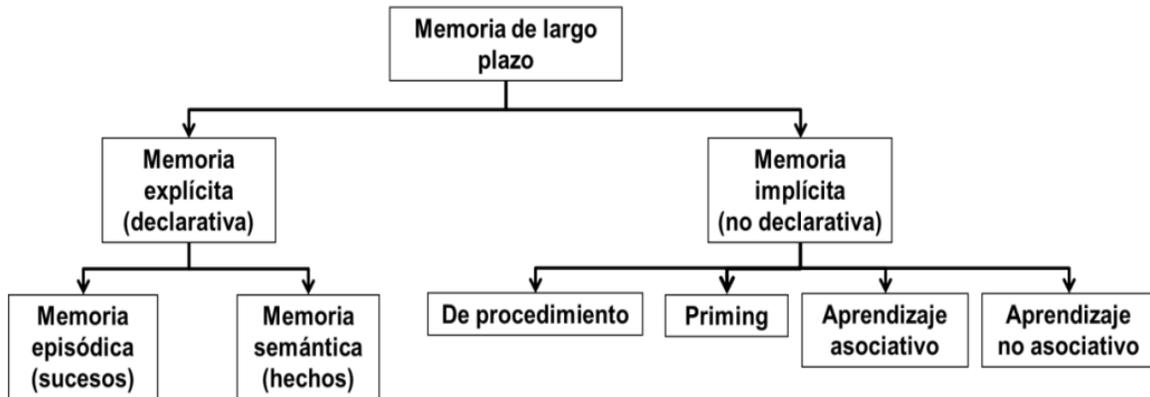


Figura 1. Esquema de la división de la memoria a largo plazo en su componente declarativo (izquierda) y no declarativo (derecha), con los subtipos o variantes de memoria (Modificada de Milner, Squire y Kandel, 1998)

La memoria declarativa es subdividida en dos sistemas: la memoria semántica que se refiere al conocimiento general de las cosas, que no permiten entender el mundo, y la memoria episódica, definida como la retención de información de hechos (fechas o eventos) autobiográficos en episodios temporales del pasado (Solis y Lopez, 2009). Este tipo de memoria es la que comúnmente definimos como “memoria” en la vida cotidiana, y es en la que intervienen las estructuras mediales del lóbulo temporal como el hipocampo (Tulving, 2002).

Antes de la descripción de la función del hipocampo en la formación de la memoria declarativa, en específico, en la memoria episódica, es necesario conocer bien su fisioanatomía, para después hacer una revisión de su implicación en la memoria tomando en cuenta la evidencia por estudios conductuales y con técnicas de neuroimagen funcional. Por lo cual, a continuación, se describe la anatomía general del hipocampo.

## 1.1. Anatomía del hipocampo

El hipocampo una estructura filogenéticamente antigua en los mamíferos. Fue propiamente descrito por el anatomista Julius Cesar Ariantus en, 1587 en su libro *Observaciones anatómicas: de un feto humano*. Ariantus observó desde una vista ventral, que su forma arqueada era similar al caballo de mar, nombrándolo hipocampo, que viene del griego *Hippos* (caballo) y *Kampos* (monstruo marino) (Bir, Ambekar, Kukreja y Nanda, 2015).

En el humano, el hipocampo se ubica en la porción antero-medial del lóbulo temporal, en el piso de la asta temporal del ventrículo lateral, donde se encuentran otras estructuras como la amígdala o el giro parahipocampal, y complejos nucleares subcorticales (figura 2) (Levenex, 2013, pp.10-11). Comprende de 4 a 5 centímetros de longitud y 1 centímetro de ancho, segmentada en tres partes, la cabeza que compone su porción anterior, el cuerpo, que es el segmento intermedio y la cola en la parte posterior (Schultz y Engelhardt, 2014).

El término formación hipocampal hace referencia a la estructura anatómica del hipocampo. Autores como Duvernoy, describen al hipocampo como una estructura bilaminar de materia gris: los cuernos de Amón (CA) (por sus siglas en latín *Cornus Ammonis*) y el giro dentado (GD), mientras que se ha considerado que su anatomía involucra más complejos estructurales (Levenex, 2013, pp. 11).

Existe discrepancia con esta organización estructural del hipocampo. El subículo (SUB) y la corteza entorrinal (CE) también son considerados como elementos de la formación hipocampal al tener una comunicación recíproca y funcional con CA y GD (Schultz & Engelhardt, 2014). En los siguientes apartados se expondrá la organización natural y molecular de los dos complejos anatómicos más importantes y de las estructuras aledañas del hipocampo.

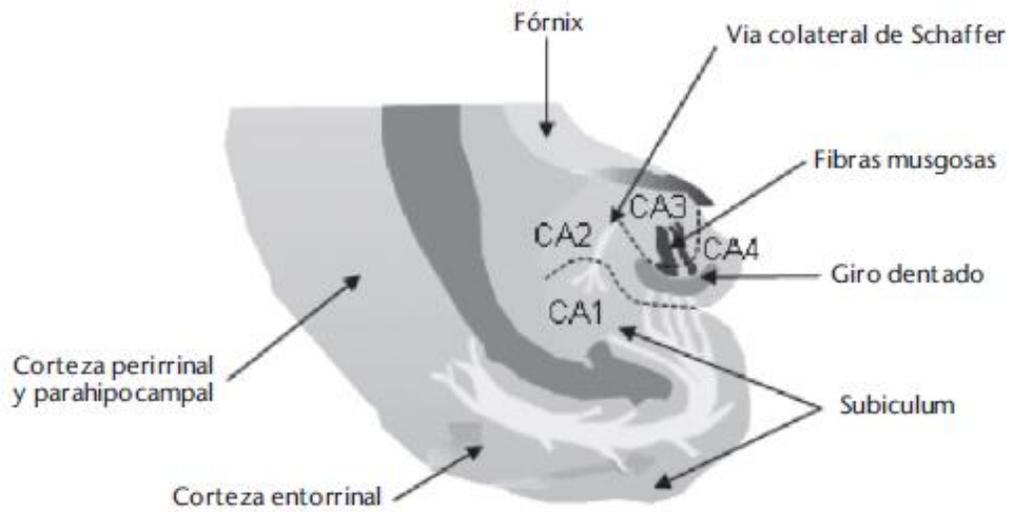
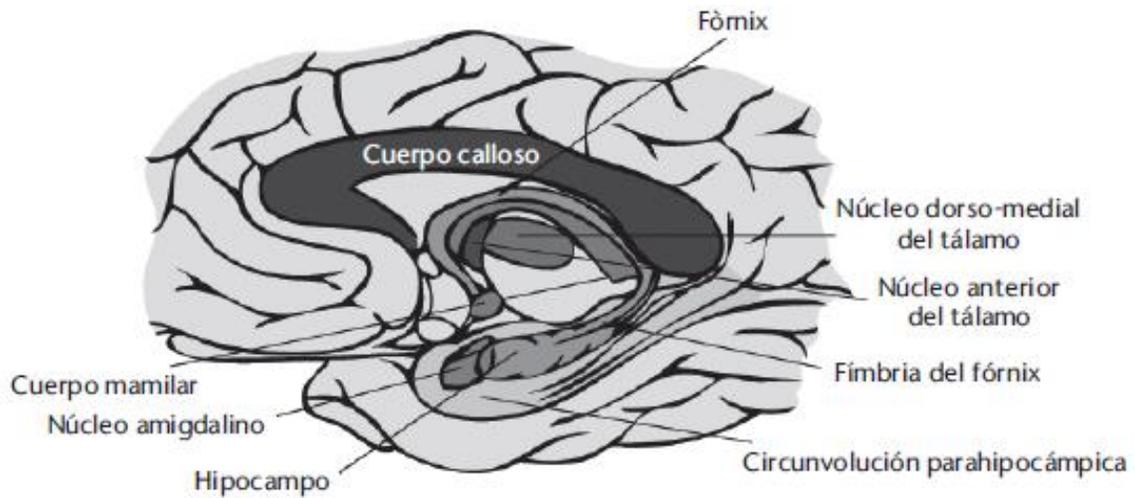


Figura 2. Representación anatómica de las estructuras del lóbulo temporal medial. El hipocampo está señalado con una flecha negra, se ubica posterior a el núcleo amigdalino. En la figura de abajo se observa una vista coronal del hipocampo, donde se observa en amarillo los cuernos de Amón (CA) y el giro dentado (GD) y las demás estructuras del lóbulo temporal medial (tomada de Muñoz, Adrover, Sánchez, Miranda, y Periañez, 2012)

### 1.1.1. Cuernos de Amón (CA)

El asta o Cuerno de Amón, cuyo nombre viene a la similitud de la curvatura del hipocampo (figura, 2) con unos cuernos de un carnero es entendido como el hipocampo propiamente. Su composición celular se divide en seis capas desde su región más profunda cerca del surco hipocampal, hasta la superficie en la cavidad ventricular (Levenex, 2013, pp. 21).

A través de las capas celulares, las fibras del hipocampo se distribuyen por toda su anatomía, la primera capa se conoce como el *alveus*, le siguen el estrato *oriens*, estrato piramidal, estrato *radiatum*, estrato *lacunosum* y el estrato molecular. Del estrato *lacunosum* nace un paquete de fibras llamadas colaterales de Schaffer, prolongaciones axonales que pueden hacer sinapsis con otras neuronas piramidales dentro del hipocampo en las capas *radiatum* y *oriens*, mientras que, el estrato molecular, contiene interneuronas y arborizaciones dendríticas nacientes de neuronas piramidales que llegan a todas las capas celulares como al *alveus*, cuyos axones forman la principal eferencia del hipocampo al conectarse con la fimbria y está a diferentes regiones adyacentes (Levenex, 2013, pp.20).

La cito-arquitectura interna de los cuernos de Amón está subdividida en cuatro campos de células piramidales: CA1, CA2, CA3 y CA4, los cuales mantienen una conectividad intrínseca entre ellos (Levenex, 2013, pp. 20-21). El CA1 se encuentra junto al subículo. La capa celular del estrato piramidal es larga en CA1, por lo que es abundante en neuronas piramidales, principalmente en la superficie de esta capa piramidal. El ensanchamiento de la capa piramidal del hipocampo en CA1 marca la división entre este campo con CA2, el cual, se compone de una vasta y larga composición de somas neuronales, que hace al estrato piramidal más denso y estrecho en comparación con CA1 (Levenex, 2013, pp. 20-21).

En CA3 forma una curva en el cuerno de Amón y termina conectando dentro de la cavidad del giro dentado. Sus neuronas son piramidales y contienen fibras delgadas y finas llamadas fibras musgosas que nacen del giro dentado, rodeando los somas de las neuronas piramidales en el estrato *lucidum*. Dentro de la cavidad

del giro dentado, se encuentra la región de CA4, sus somas celulares son ovoides, largos, en cantidades bajas, además de presentar parte de las fibras musgosas mielínicas (Levenex, 2013, pp. 21).

Es importante señalar que la región de CA2 es observable sólo en cerebros humanos. Las regiones de CA1 y CA3 tienen grandes poblaciones celulares, además presentan una mayor facilidad de disparo rítmico y de fácil reclutamiento ante la estimulación excitadora, principalmente en CA1, lo que las hace propensas a participar en la formación de redes que den origen a una crisis convulsiva en casos de epilepsia por esclerosis hipocámpal (Vázquez, 2008).

### 1.1.2. Giro dentado (GD)

El giro dentado envuelve a la región de CA4 en su concavidad. En un nivel rostrocaudal de la formación hipocámpal. El GD forma una estructura con una silueta en forma de “C” que es separado ventralmente de la región de CA1 y del subículo por la fisura hipocámpal (Vásquez, 2008).

Su composición estructural es menos compleja que CA, constituida por tres capas celulares: El estrato granuloso, está compuesto por somas de neuronas granulares de morfología pequeña, redonda y empaquetada. Sus axones son descritos como fibras musgosas que atraviesan la capa polimórfica de CA4 para establecer conexión con el área CA3, conocidas como bandas axonales, importantes en la conectividad del GD con CA. La capa polimórfica da origen a los axones de las fibras musgosas, y contiene neuronas granulares excitadoras (glutaminérgicas) e interneuronas inhibitoras. El estrato molecular, es una capa delgada dos tercios de su parte externa cercanos al suco hipocámpal reciben fibras aferentes de la corteza entorrinal en la integración de la entrada de la información (Vásquez, 2008).

### 1.1.3. Estructuras aledañas a la formación hipocampal

***El subículo:*** se ubica al final del segmento de CA1 desde una vista transversal del hipocampo, dividido en presubículo y el parasubículo. Su capa molecular recibe las proyecciones axonales de la región entorrinal y la capa piramidal recibe las proyecciones terminales de CA1, además de contener una mayor población de neuronas piramidales. Es el principal receptor de aferencias provenientes del hipocampo para comunicarse con otras regiones subcorticales, y recibe numerosas aferencias de la corteza cerebral. (Schultz & Engelhardt, 2014).

***La corteza perirrinal y parahipocampal:*** corresponden a las áreas 35 y 36 de Brodmann, respectivamente. Ambas junto con la corteza entorrinal, constituyen el giro parahipocámpico (GPHP) que rodea al hipocampo. La corteza entorrinal y perirrinal forman la porción anterior del GRHP, mientras que su sección posterior recae en la corteza parahipocampal. Ambas cortezas reciben abundantes proyecciones de la corteza cerebral frontal, parietal y occipital. La distribución de la información visual en ambas cortezas se debe a la evidencia de estudios con estímulos visuales que demuestran una integración del “objeto” en la corteza perirrinal y de lo “espacial” en corteza parahipocampal (Levenex, 2013, pp. 12).

**La corteza entorrinal (CE),** constituye la principal entrada de información bidireccional proveniente de la corteza cerebral y la formación hipocampal. Dos tercios de las proyecciones que alcanzan a la CE son originarios de las cortezas perirrinal y parahipocampal. En paralelo, varias entradas de la corteza cingular, la corteza insular, la corteza orbitofrontal, el giro temporal superior llegan a la parte rostral y caudal de la corteza entorrinal, integrando una gran cantidad de estímulos sensoriales, destacando los olfativos provenientes del bulbo olfatorio tanto en humanos como en roedores (Vásquez, 2008).

### *Conexiones intrínsecas del hipocampo*

Existe un circuito inter-comunicativo dentro la formación anatómica del hipocampo, llamado circuito tri-sináptico, que surge de la capa II de la corteza entorrinal, sus fibras perforan el interior del hipocampo, comunicándose con el giro dentado. El giro dentado proyecta sus fibras musgosas a CA3, haciendo sinapsis con sus neuronas piramidales, transmitiendo la información por las colaterales de Shaffer a CA1, y este a las láminas celulares del subículo, que proyecta de regreso a corteza entorrinal (figura 3) (Randojic et al., 2014).

### *Aferencias y eferencias del hipocampo*

Las principales aferencias surgen de las capas II y III de la corteza entorrinal y recibe proyecciones de centros neocorticales de asociación como la corteza prefrontal, la ínsula y el giro del cíngulo anterior, la corteza perirrinal y parahipocampal. Las aferencias subcorticales toman lugar en los núcleos basales monoaminérgicos, como el núcleo del rafé (serotonina), *locus coeruleus* (norepinefrina), locus ceruleus (dopamina) y el núcleo septal para la liberación de acetilcolina y regular la actividad excitadora del hipocampo, mientras que la serotonina y la norepinefrina se asocian a la regulación de los procesos cognitivos hipocampales (Randojic et al., 2014).

La principal aferencia comunicante del hipocampo con la corteza cerebral es la región entorrinal. Su lesión implica desvincular la comunicación entre ambas regiones. Por otra parte, el subículo envía proyecciones a regiones subcorticales como a los núcleos mamilares a través del fórnix, los cuales proyectan a los núcleos anteriores del tálamo este al giro del cíngulo para alcanzar regiones más corticales (Randojic et al., 2014).

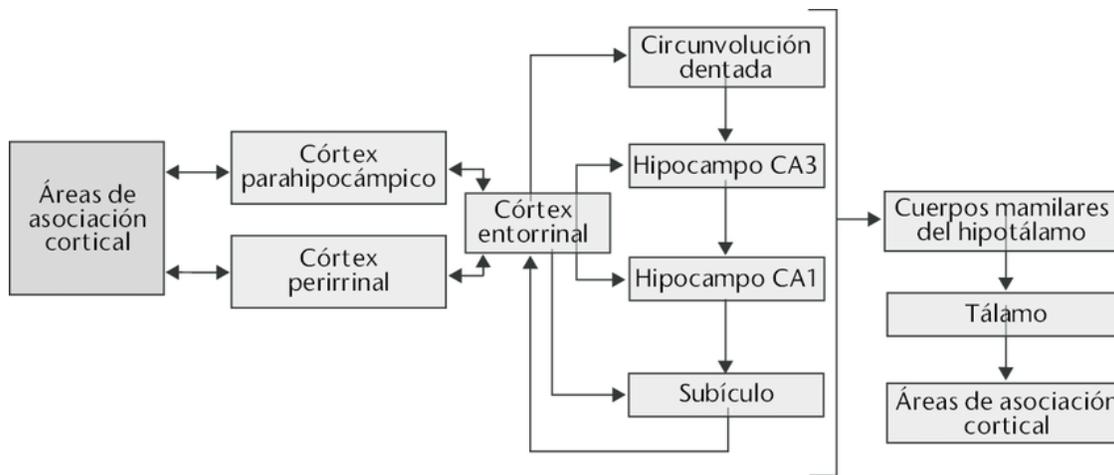


Figura 3. Esquema de las conexiones dentro del lóbulo temporal medial con la corteza, que permite la transmisión de las señales corticales de la corteza entorrinal al hipocampo durante la codificación de la memoria episódica (Tomada de Muñoz, Adrover, Sánchez, Miranda, y Periañez, 2012).

## 1.2. Participación del hipocampo en la memoria episódica

La memoria episódica es un sistema de memoria dependiente de la interacción recíproca entre regiones cerebrales para su procesamiento, como el lóbulo temporal medial, el diencéfalo y la neocorteza. El hipocampo es propuesto como el principal relevo anatómico de este sistema (Tulving y Markowitsch, 1998) al existir un resultado concordante por técnicas de neuroimagen funcional y registro electrofisiológico de su participación en el establecimiento exitoso de memorias de aspecto episódico (Ruíz & Cansino, 2005).

Diferentes trabajos de divulgación científica han recopilado la evidencia científica más relevante y contundente de cómo el hipocampo participa en la codificación y recuperación de información que terminará siendo almacenada, así como de su consolidación a largo plazo y los efectos nocivos en la memoria ante una lesión, centrándose en los hallazgos por estudios con modelos animales y humanos (Squire & Zola, 1998, Tulving y Markowitsch, 1998, Bayley & Squire, 2003, Squire, Stark & Clark, 2004). Por lo que es importante comprender cómo participa el hipocampo en dichas etapas durante la formación de la memoria.

### **1.2.1. Codificación de la memoria episódica:**

Se sugiere que la codificación dentro del hipocampo ocurre cuando la información que ya ha sido integrada por áreas secundarias, de asociación de la corteza cerebral (Lóbulo frontal, parietal u occipital) es transmitida a la corteza entorrinal en sus capas II y III (a través de la corteza peririnal y parahipocampal) y proyecta la información, vía patrón perforante al hipocampo (Squire, Stark & Clark, 2004). El hipocampo proyecta a la CE desde el subículo, que transmite la información a las regiones específicas de la corteza donde la información fue analizada y proyectada inicialmente, lo que permite que los recuerdos sean almacenados en dichos componentes corticales específicos (Squire, Stark y Clark, 2004).

Lavenex y Amaral (2005) explican que la organización jerárquica de estas estructuras conforma un análisis y síntesis de la información que pasa por diferentes relevos estructurales (corteza parahipocampal (CPHP), corteza peririnal (CPR) y corteza entorrinal CE), abstrayéndose información más detallada de las características relevantes de los estímulos, que será integrada, por último, en las células hipocampales, lo cual, ha sido confirmado por estudios de registro electrofisiológico y de RMF en hipocampo, demostrando una red funcional de codificación esparcida (Simons y Spiers, 2003).

En paralelo, las conexiones recíprocas del hipocampo con los sectores laterales de la corteza prefrontal son importantes para una mejor adquisición y mantenimiento de la información durante su análisis inicial. Lesiones restringidas a la corteza prefrontal en personas con enfermedades neurológicas dificultan el análisis e integración de nuevos estímulos a aprender, afectando su recuerdo posterior (Solis y Lopez, 2009).

### **1.2.2. Recuperación de la memoria episódica**

La recuperación de la información se refiere al proceso de acceder a la información que es solicitada para utilizarla y expresarla conductualmente (Simons y Spiers, 2003). Se han observado cambios en la respuesta hemodinámica y

metabólica en regiones posteriores del hipocampo y en la corteza parahipocámpica durante la recolección de información con material verbal o visual (Schacter y Wagner, 1999; Ruíz y Cansino, 2005).

Las conexiones formadas por el hipocampo con diferentes regiones de la corteza cerebral son necesarias en la búsqueda selectiva de los recuerdos almacenados. Se ha propuesto que el papel del hipocampo recae en modular la activación de las conexiones cortico-subcorticales para acceder a la información que es solicitada (Tulving y Markowitsch, 1998). La activación del hipocampo y la corteza prefrontal en estudios de resonancia magnética funcional incrementa sólo cuando la información ha sido recuperada correctamente, lo que sugiere un enlace entre ambos sistemas para que los recuerdos episódicos sean recuperadas de manera exitosa (Simons y Spiers, 2003), figura 4.

El daño estructural del hipocampo puede generar dificultades para recuperar información previamente aprendida tanto en humanos como en modelos animales (Squire y Zola, 1998; Bayley y Squire, 2003). El compromiso de la corteza adyacente (CPRH, CPR, CE) puede agravar este deterioro en tareas de reconocimiento (Parkin, 1996). En conclusión, una mayor atrofia del lóbulo temporal medial supondría una complicación más agravada en la etapa de recuperación, sin embargo, la lesión única del hipocampo es suficiente para dificultar el acceso a la información, posiblemente al no establecerse en un almacenamiento a largo plazo.

### 1.2.3. Consolidación de la memoria

La consolidación de la memoria se refiere al proceso fisiológico que permite que los recuerdos adquiridos perduren a lo largo del tiempo en un almacenamiento a largo plazo, sin la necesidad de estar expuesto al estímulo u evento que los generó. Es dependiente de cambios morfológicos en la comunicación sináptica y ocurren en las membranas pre y postsináptica en el hipocampo o en la corteza cerebral, como la inserción de proteínas que, de recaptación de moléculas de neurotransmisor, la inserción de nuevos receptores NMDA para aumentar la entrada de iones de sodio

que generan una mayor excitabilidad de la neurona, y la generación de espinas dendríticas como nuevos contactos sinápticos (Milner, Squire y Kandel, 1998).

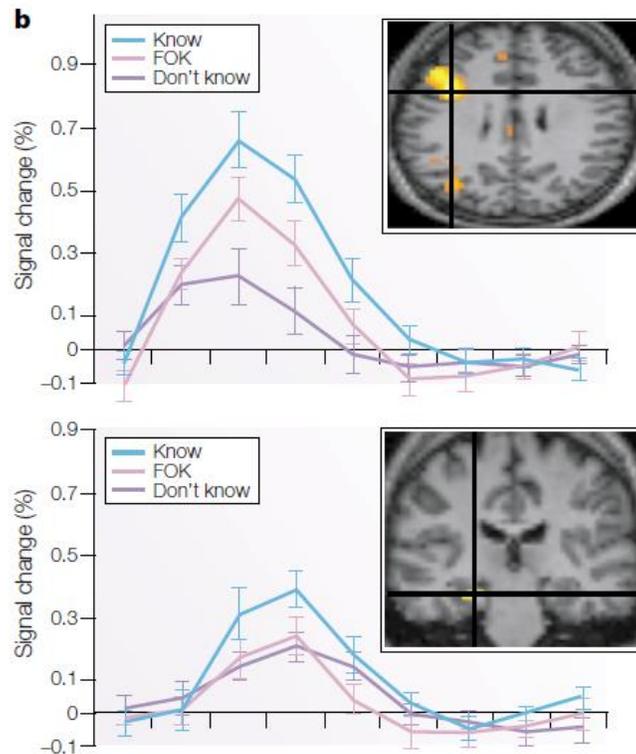


Figura 4. En la figura se puede observar un incremento en el cambio de la señal BOLD (imagen de contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre) en el hipocampo (grafica inferior) y la corteza prefrontal (grafica superior) cuando estímulos previamente aprendidos fueron identificados correctamente (Know - azul), y en menor medida cuando se presenta una sensación de familiaridad (FOK - rosa) o no son reconocidos (Don't know- morado) (Tomada y modificada de Simons y Spiers, 2004).

Inicialmente, los recuerdos se codifican en por redes hipocampales corticales. El hipocampo integra información de diferentes módulos corticales que contienen un elemento individual del recuerdo. Conforme los recuerdos se van consolidando a largo plazo, las conexiones entre los módulos corticales se fortalecen, y la memoria se va haciendo independiente del hipocampo. Posteriormente la corteza prefrontal

toma el papel de integrador para el recuerdo a largo plazo (Frankland y Bontempi, 2005). Por consiguiente, el hipocampo es importante para la codificación y recuperación inicial de los recuerdos, mientras que la corteza prefrontal participa en la recuperación de información cuando ya está consolidada en un almacén a largo plazo. La interacción entre el hipocampo con la corteza prefrontal tiene lugar cuando cierta información entrante coincide con un recuerdo ya consolidado. En ese momento la corteza prefrontal inhibe la actividad hipocampal para evitar codificación de información redundante (Frankland y Bontempi, 2005).

En conclusión, podemos entender que la estructura tan fina y compleja del hipocampo tiene una gran importancia en el correcto funcionamiento cognitivo de la memoria, además, lesiones focales en esta estructura dan paso a un mal funcionamiento de la memoria de tipo episódico, lo cual es un problema en cuanto a la salud mental en enfermedades donde el hipocampo y el lóbulo temporal se vean afectadas, al dificultar la formación de nuevos recuerdos de la vida diaria, tal como se presenta en pacientes con diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas como demencia tipo Alzheimer o en epilepsia del lóbulo temporal.

## **CAPÍTULO II. EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL**

### **2.0. Definición de epilepsia**

La epilepsia es una enfermedad neurológica definida por la Liga Internacional en Contra de la Epilepsia (ILAE) como una predisposición duradera en el cerebro en presentar crisis epilépticas, con consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales (Fisher et al., 2005), siendo estas crisis el principal síntoma de la enfermedad. Las crisis epilépticas son eventos transitorios de corta duración, debido a la presentación de una actividad eléctrica anormal y excesiva en el cerebro, originadas por un grupo de neuronas que conforman una red neuronal hiperexcitable y disfuncional (Moshé, Perucca, Ryvlin y Tomson, 2014).

El compromiso o lesión del tejido cerebral promueve cambios histológicos y bioquímicos en el área dañada, iniciando la maduración del foco epiléptico (Stafstrom, 1998). Una vez establecida la región epileptógena, las neuronas son propensas a generar crisis ante cualquier estímulo que inicie la despolarización incontrolable del sistema, que terminará en la manifestación de diferentes síntomas, dependiendo de la ubicación de la red neuronal alterada y las áreas elocuentes cercanas al foco epiléptico (Stafstrom, 1998).

La epilepsia afecta a 50 millones de personas a nivel mundial (OMS, 2018), con una prevalencia de 10 casos por cada 1000 habitantes. Es la tercera enfermedad neurológica con mayor prevalencia en adultos mayores, después del Alzheimer y las enfermedades vasculares cerebrales, con una mayor prevalencia de tasa de incidencia en países de escasos recursos económicos (Fiest et al., 2016).

En México, la epilepsia se posiciona como uno de los principales problemas de salud relacionados con el sistema nervioso central, estimándose dos millones de personas que la padecen en nuestro país (Secretaría de Salud de la Ciudad de México, 2016).

## 2.1 Clasificación de crisis epilépticas y etiologías

La última clasificación establecida por la ILAE en 2017 realizó una modificación en la terminología de la crisis y en su definición operacional para mejorar el diagnóstico de la epilepsia y la correcta clasificación de las crisis por el patrón de actividad epileptiforme en los estudios de electroencefalograma (EEG) y los síntomas asociados de las mismas (Scheffer et al., 2017). Actualmente, una crisis puede ser catalogada en tres tipos: crisis focal, generalizada y de origen desconocido.

### 2.1.1. Crisis focal

Una crisis focal, es conceptualizada como crisis originadas dentro de redes limitadas en un hemisferio cerebral, es decir, en sólo una zona o región del cerebro. En este tipo de crisis, el estado de conciencia puede verse alterado o conservado, acompañado de diferentes síntomas motores, autonómicos y sensoriales en un sector específico del hemicuerpo ipsilateral al foco epiléptico (Lee, 2010 pp.13-24), por lo cual, se describen tres variantes de crisis focales:

- 1) **Crisis focal con preservación de la conciencia:** Se conserva el estado de conciencia mostrando síntomas con un componente motor, autonómico, sensorial o psíquico.
- 2) **Crisis focal con perturbación de la conciencia:** Involucra una alteración del estado de conciencia desde el inicio de la crisis. Se pueden presentar los mismos síntomas, junto con el arresto de una conducta en proceso.
- 3) **Crisis secundaria generalizada:** Una crisis focal que evoluciona a una crisis generalizada por la propagación de la actividad paroxística a toda la corteza cerebral.

### 2.1.2. Crisis Generalizada

Es la actividad eléctrica anormal y multifocal en ambos hemisferios cerebrales, acompañado de una clara pérdida del estado de conciencia, y cambios bilaterales

en el EEG. La semiología clásica de una crisis generalizada involucra síntomas motores, como las convulsiones, a causa de la propagación de la actividad paroxística por toda la corteza, sin embargo, también existen signos clínicos más difíciles de identificar al no darse un componente (Lee, 2010 pp.24-30). Son cuatro las formas más descritas en la literatura de una crisis generalizada:

- 1) **Tónicas:** Contracciones musculares sostenidas, se arquea la espalda, junto con la extensión de brazos o piernas por unos cuantos segundos y ocurre un aumento de la presión cardiaca y la frecuencia respiratoria.
- 2) **Clónicas:** Son sacudidas bruscas y rítmicas, casi siempre simétricas comprometiendo grupos musculares extensores y flexores, con una duración de minutos, que disminuye en frecuencia hasta el final de la crisis. La convulsión se caracteriza por la pérdida súbita del conocimiento.
- 3) **Tónico-clónicas:** Es la combinación de ambos tipos de crisis en dos fases. La primera consiste en la fase tónica, con pérdida de la conciencia y extensión de las extremidades y tensión de los músculos, de corta duración.
- 4) **Ausencia:** se caracteriza por la ausencia de actividad por parte del sujeto, así como pérdida de la conciencia, mirada fija, automatismos en los ojos, oro-alimentarios (masticación o tragar). La duración de estas crisis es breve entre 5 y 10 segundos.

### 2.1.3. Crisis de origen desconocido

Se refiere al poco conocimiento del origen de la crisis en el cerebro, ya sea por estudios de EEG o por la semiología, al no tener un grupo de síntomas que sean coincidentes de una crisis focal o generalizada, por lo que no pueden ser clasificadas en un tipo de crisis específica.

Pueden manifestarse síntomas motores, no motores, autonómicas o psíquicas, pero los mismos síntomas no suelen coincidir con los hallazgos de EEG, al no encontrar una actividad anormal y presentar un componente tónico clónico, siendo las crisis más difíciles de tratar y de estudiar (Lee, 2010 pp.30).

## **2.2. Etiologías reconocidas por la ILAE**

El trabajo del especialista en epilepsia no termina en la clasificación de la crisis. Es necesario esclarecer la causa subyacente de la aparición de la crisis (Scheffer et al., 2017). La ILAE comprende seis posibles tipos de etiologías: estructural, genética, infecciosa, inmunológica, metabólica y de origen desconocido (Falco, Scheffer y Fisher, 2018).

Las causas estructurales son anomalías visibles en estudios de neuroimagen estructural que correlacionen con los hallazgos electrofisiológicos, como una displasia cortical o tumor (Scheffer et al., 2017). Una causa genética se establece cuando se identifican mutaciones genéticas asociadas a polimorfismos, conocidos por causar crisis epilépticas dentro de una población en específico (Scheffer et al., 2017). No obstante, una etiología metabólica puede atribuirse a un componente genético

Las causas infecciosas y del sistema inmune se asocian a patologías en las cuales se conoce que uno de los síntomas principales es la presentación duradera de crisis epilépticas, como VIH, malaria o inflamación (Scheffer et al., 2017). Por último, una causa desconocida, hace referencia a que la causa subyacente de la epilepsia aún no se conoce, y no es posible su diagnóstico definitivo por los estudios ya recopilados, existiendo muchos casos de epilepsia con una causa desconocida.

## **2.3. Diagnóstico y tipos de epilepsia**

El diagnóstico clínico de la epilepsia debe ser realizado desde un abordaje multidisciplinario por varios especialistas en el ámbito clínico. Ante la sospecha de un caso de epilepsia por el cuerpo médico, es necesario la realización de estudios dirigidos a dar soporte a la hipótesis clínica (Moshé, Perucca, Ryvlin y Tomson, 2014).

La presentación de un solo evento convulsivo no necesariamente conlleva al diagnóstico de epilepsia, se requiere de la presentación espontánea de dos o más crisis no causadas por factores ambientales. El electroencefalograma (EEG) es la

principal fuente de confirmación de una actividad cortical anormal, más no es concluyente para el diagnóstico definitivo. Estudios de video electroencefalograma (VEEG) identifican la semiología del evento epiléptico, para su clasificación en crisis focales o generalizadas (Benbadis, 2009).

Estudios complementarios de imagen por resonancia magnética (IRM), tomografía por emisión de positrones (PET) y neuropsicología ayudan a esclarecer la presencia de signos patológicos estructurales, funcionales y conductuales que correlacionen con los hallazgos de EEG (Cendes, Theodore, Brinkmann, Sulc, Cascino, 2016; Lee, 2010, pp. 9-11). Al existir una concordancia entre los estudios de un perfil clínico típico de la enfermedad, la epilepsia puede ser clasificada en una de las cuatro categorías de tipo de epilepsia establecidas por la ILAE:

- *Epilepsia focal*
- *Epilepsia generalizada*
- *Epilepsia combinada*
- *Epilepsia de tipo desconocido*

El último nivel diagnóstico en la epilepsia es su clasificación en algún síndrome epiléptico cuando la epilepsia en estudio cumple con los síntomas que caracterizan a dicho síndrome, tomando en cuenta la edad de inicio de la epilepsia, el tipo de crisis, su semiología, la etiología y el tipo de epilepsia (Falco, Scheffer & Fisher, 2018).

Los síndromes epilépticos más observados son *Epilepsias y síndromes focales o asociadas a localización*, como lo son la epilepsia del lóbulo temporal o frontal, al existir una delimitación de la zona epileptógena con síntomas focales de fácil observación (Scheffer et al., 2017). La epilepsia del lóbulo temporal es el síndrome epiléptico más conocido y que con mayor frecuencia es descrito en la literatura, además de ser el síndrome que se enfocó estudiar en la presente tesis (Cendes, 2005; Thom, 2014), por lo cual, se describirá dicho síndrome en el siguiente apartado.

## **2.4. Epilepsia del lóbulo temporal (ELT)**

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es el síndrome epiléptico más reportado en centros quirúrgicos de atención para epilepsia en adultos jóvenes y mayores en un 50% a 70% (Wiebe, 2000, Paolini et al., 2006). Es la principal epilepsia focal, caracterizada por crisis parciales complejas, con una alteración o pérdida completa de la consciencia (Cendes, 2005).

La ELT fue incluida en la clasificación de Síndromes Epilépticos de la ILAE en 1989 con base en la sintomatología clínica de las crisis y la presencia de actividad eléctrica unilateral o bilateral, de baja amplitud con picos rítmicos y ondas lentas en el EEG. La ILAE aceptó dos formas de este síndrome epiléptico focal. La epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM) y la epilepsia del lóbulo temporal neocortical (ELTN), de acuerdo con el origen de la región epileptógena en complejos mesiales o en la corteza temporal (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989).

### *2.4.1. Epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTM)*

Los casos con ELTM constituyen el principal tipo de epilepsia que presenta crisis focales. Se estima que un 40% de casos con ELT presenta este tipo de crisis (Cendes, 2005). En la clínica es descrita como una epilepsia de evolución progresiva, se estima que entre 60 y 90% de los casos con ELTM puede llegar a etapas de la vejez por un mal apego al tratamiento farmacológico (Alamos, Batalla, Navarrete, 2016).

Se presenta en todas las edades, predominantemente en la adolescencia, antes de los 16 años, con una latencia de 10 años entre la presentación de la primera crisis y la reaparición de los síntomas de manera recurrente y espontánea (Tatum, 2012). En este periodo latente, se manifiesta una reorganización sináptica entre neuronas, adicionalmente a un cambio en la excitabilidad de la membrana, dando como resultado una red de neuronas hiperexcitables, propensas a generar crisis convulsivas (Tellez y Landino, 2013).

Los síntomas clásicos de una ELTM se observan al iniciar la CPC con duración mayor a un minuto, y pueden variar (Tatum, 2012), pero los más comunes de acuerdo Alamos, Batalla, Navarrete (2016) serán descritos a continuación.

- **Auras:** Son crisis parciales simples que se traducen como sensaciones corporales, como una señal de aviso que la crisis está por ocurrir. En la ELTM, se reporta en un 80% de los casos, de origen epigástrico (sensación inexplicable en el abdomen) o miedo repentino y *deja vu* (*sensación de experimentar que ya se ha vivido un evento o hecho*). Son originadas por la propagación de la actividad paroxística a regiones adyacentes a la corteza del lóbulo temporal que regulan procesos emocionales y en la integración de señales interoceptivas.
- **Automatismos:** Son movimientos estereotipados de rápido inicio y pueden ser oro-alimentarios (masticar, chupar, tragar) o manuales bilaterales (prensar, sostener) y pueden ocurrir al inicio o después de la crisis
- **Periodo post-ictal:** Al término de la crisis, la persona suele quedar confundida, desorientada durante varios minutos, con alteraciones conductuales y la evocación de un lenguaje poco organizado.
- **Signos de lateralización:** Los automatismos y la distonía manuales (arqueo de la mano) son indicadores de un origen contralateral hemisférico de las crisis, al igual que la versión cefálica (rotación de la cabeza) cuando se presenta al inicio de la crisis y contralateral al final. Las alteraciones del lenguaje son asociadas a la epilepsia del lóbulo temporal dominante, y muy poco frecuente en la epilepsia del lóbulo temporal derecha.

Como parte de los síntomas asociados a la actividad paroxística que daña el tejido del lóbulo temporal, suelen reportarse problemas de memoria en la vida cotidiana (tema que se discutirá en el capítulo IV) debido a la afectación del hipocampo, la cual es bastante reportada en este síndrome epiléptico, principalmente cuando el origen de las crisis epilépticas ocurre por esclerosis hipocampal (Tatum, 2012).

## **2.5. Esclerosis Hipocampal (EH)**

La esclerosis hipocampal (EH) es definida como la cicatrización severa y pérdida de neuronas en el hipocampo (Tatum, 2012). Es la patología que se reporta con mayor frecuencia en 70% de los casos que padecen ELTM. El hipocampo es una estructura cuya anatomía y conectividad establecen un circuito propenso a generar crisis convulsivas ante un aumento en la excitabilidad sináptica por alguna lesión o proceso patológico (Stafstrom, 1998). Las causas más frecuentes son: crisis febriles en la niñez, golpes severos en la cabeza e infecciones virales (Álamos, Batalla y Navarrete, 2016).

Los términos “esclerosis hipocampal” y “esclerosis temporal mesial” (ETM), no deben ser entendidos como sinónimos. La esclerosis hipocampal comprende la afectación única del hipocampo, mientras que, la EMT involucra la pérdida de neuronas junto con gliosis reactiva en la amígdala y la corteza entorrinal (Sufiani y Ang, 2012). A pesar de ser el hallazgo patológico más frecuente en tejido cerebral de casos con ELTM, Tassi et al. (2009) encontró que de 177 casos de epilepsia con EH, sólo 34 casos presentaron EH como única patología, siendo más frecuente la presencia de EH junto con otra patología, principalmente displasias corticales.

## **2.6. Clasificación histopatológica de esclerosis hipocampal de la ILAE**

La Liga Internacional en contra de la Epilepsia (ILAE) ha establecido una clasificación internacional de cuatro tipos de esclerosis hipocampal, a través de la revisión extensiva de los hallazgos histopatológicos encontrados en pacientes postquirúrgicos con ELTM, con el objetivo primario de ayudar a fortalecer el diagnóstico de la patología en los casos de epilepsia temporal mesial (Thom, 2014). Blümcke et al. (2013) destacan los tipos de EH con sus características histopatológicas.

- Tipo 1: Se caracteriza por la pérdida significativa de neuronas en las regiones de CA1 y CA4, con un menor grado en CA2, CA3, en la extremidad interna del Giro Dentado (GD), siendo este patrón de muerte neuronal el más

descrito y el tipo de esclerosis hipocampal con mayor frecuencia reportado al estudiar el tejido *post mortem*, figura 5A.

- El tipo 2, suele ser considerado como infrecuente o poco común, con una pérdida del 80% de las células piramidales de CA1, sin una afectación severa en CA2, CA3, CA4 o GD, figura 5B.
- El tipo 3 de EH, se caracteriza por un 50% de pérdida neuronal en la región de CA4, siendo la región más afectada, con una menor afectación en CA1, CA3 y GD. Suele presentarse en un bajo porcentaje de pacientes (20%), por lo que se le ha considerado una variante atípica de EH, ver figura 5C.

Al sólo observarse gliosis reactiva sin una pérdida aparente de cuerpos neuronales, el hallazgo no puede ser confirmatorio de esclerosis hipocampal ver figura 5D. En este caso, se requiere de un análisis completo a lo largo del eje longitudinal del hipocampo, debido a que el patrón de pérdida de cuerpos neuronales puede variar en su distribución en los diferentes cortes y en la cantidad de tejido hipocampal extraído en caso de neurocirugía (Malmgren y Thom ,2012; Thom, 2012).

Esta clasificación provee una oportunidad para predecir los resultados de la cirugía en los pacientes tomando en cuenta el patrón de daño en el hipocampo (Malmgren y Thom ,2012). Blümcke et al. (2013) destacaron que los tipos de esclerosis hipocampal atípicos suelen tener un peor resultado en el control de las crisis después de la cirugía. Thom et al. (2010) encuentran, en un estudio longitudinal, que los pacientes con epilepsia temporal mesial con un patrón de esclerosis hipocampal típico (Tipo 1), quedaron libres de crisis después de pasar por cirugía, pero no los que presentan un patrón atípico como en los casos de los tipos 2 y 3.

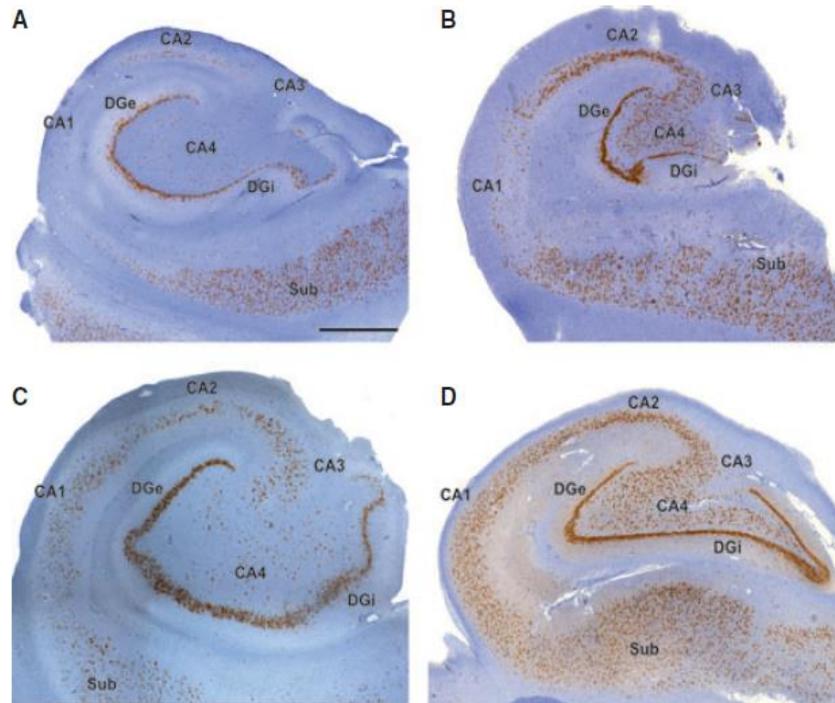


Imagen 5. Clasificación histopatológica internacional de la ILAE de la esclerosis hipocámpal (EH). A) tipo 1, B) tipo 2, c) tipo 3, D) ausencia de muerte neuronal, con presencia de gliosis reactiva. (Tomada de Blümcke et al. 2013).

## 2.7. Caracterización histológica de la esclerosis hipocámpal

En los trabajos histológicos microscópicos en modelos animales y humanos con tejido cerebral con evidencia de esclerosis hipocámpal, se ha documentado una completa reorganización anatómica del hipocampo epileptogénico (Cuernos de Amón (CA1,2,3-4), giro dentado y subículo) que será propiamente descrita a continuación (Al-Sufiani y Ang, 2012).

- *Pérdida neuronal en los Cuernos de Amón.* La principal alteración descrita y observable es una pérdida severa de neuronas piramidales en los diferentes sectores de CA, siendo más evidente en la región CA1 (en el sector Sommer) y CA4 (en la placa terminal, el hilus y en el folio terminal), y en menor grado de severidad en las células piramidales de CA3 y granulares del giro dentado,

mientras que CA2 y el subículo suelen describirse como íntegros (Al-Sufiani y Ang, 2012; Thom, 2014).

- *Gliosis reactiva*. Es la cicatrización del tejido hipocampal por el incremento de la activación de las células gliales por las descargas excesivas que promueven la migración y acumulación de los astrocitos en el foco epiléptico, junto con la liberación de factores tróficos (Interleucina 1B (IL-1B), TNFa, COX-2 y NFkB), la recaptación de moléculas transmisoras, la producción de precursores del glutamato, también, ayuda a la propagación axonal y la formación de sinapsis aberrantes, facilitando la excitabilidad de la red neuronal y los disparos excesivos e hipsincrónicos (O'Dell, Das, Wallace, Ray, y Banik, 2012).
- *Dispersión de células granulares*: Es un proceso patológico, migratorio de células granulares en la capa celular del giro dentado, con una separación entre las células individuales en la capa molecular, con diferentes patrones de dispersión. Se ha visto relacionado con la presencia de crisis febriles a edades tempranas y con una mayor duración en años de la epilepsia, por lo que se le ha sugerido como un proceso adquirido conforme el avance de la patología (Al-Sufiani y Ang, 2012).

## **2.8. Tratamiento farmacológico y quirúrgico en ELTM**

El tratamiento farmacológico debe ser considerado la primera opción para el control de las crisis en la epilepsia (Alamos, Batalla, Navarrete, 2016). Con base en las características individuales de cada paciente, la medicación debe considerar la efectividad, la seguridad, la tolerancia, el costo y beneficio del medicamento para el paciente (Tellez y Ladino, 2013).

Un 40% de los casos con ELTM es considerado farmacorresistente (Kwan y Sander, 2004), descrita por la ILAE, como el fracaso por parte de dos ensayos con fármacos antiepilépticos con monoterapia o en combinación adecuados, tolerables

y propiamente escogidos para lograr la ausencia sostenida de crisis (Kwan et al., 2010).

La segunda opción de tratamiento para la ELTM refractaria es la neurocirugía, siendo la mejor opción de tratamiento alternativo para la reducción de las crisis en este síndrome. El objetivo de la cirugía es remover la mayor cantidad de tejido epileptógeno para reducir la frecuencia de las crisis epilépticas (Cendes, 2005), con procedimientos quirúrgicos como la lobectomía temporal anterior o amigdalohipocampectomía selectiva cuando existe evidencia que la región epileptógena se delimita al complejo estructural (Tellez y Ladino, 2013).

Se estima que un 60-70% de los casos con ELTM que pasan por cirugía queda libre de crisis un año después de la intervención (Jobst y Cascino, 2015; Nascimento et al., 2015). La edad de inicio de la enfermedad, su duración en años, y la edad en la que se realizó la cirugía, pueden influir considerablemente en el estado de salud de la persona, presentando comorbilidad con trastornos psiquiátricos (depresión y ansiedad), problemas de deterioro cognitivo leve, o la presentación ocasional de crisis (Miller y Hakimian, 2013).

La efectividad de la cirugía está muy relacionada a la etiología causante de las crisis y el grado de afectación del tejido (Tellez y Ladino, 2013). Los casos con atrofia selectiva del hipocampo por esclerosis hipocampal suelen tener un mejor control de las crisis postcirugía que otros casos sin compromiso del tejido cerebral (Thom et al., 2010). En consecuencia, el diagnóstico temprano de esta patología es recomendable para establecer un pronóstico del éxito del tratamiento quirúrgico, empleando técnicas de neuroimagen sensibles a detectar los cambios estructurales, como la imagen por resonancia magnética.

## **CAPÍTULO III. ESCLEROSIS HIPOCAMPAL POR IRM Y VOLUMETRÍA**

### **3.0. Imagen por resonancia magnética (IRM)**

La resonancia magnética estructural (IRM) es una técnica de imagen radiológica, utilizada en medicina para la detección de irregularidades anatómicas o fisiológicas en el cuerpo humano. La IRM consiste en la construcción de varias imágenes de alta calidad de un órgano diana al estimularlo con ondas de radiofrecuencia. Los átomos de hidrógeno captan los pulsos, posteriormente, liberan energía la cual es captada en computadoras que darán una reconstrucción del tejido a estudiar en varios cortes muy finos de diferentes segmentos del órgano (Grover et al., 2015).

La reconstrucción completa en 3D formada por voxeles (unidad cúbica que constituye un objeto tridimensional) puede visualizarse en tres planos, dividiendo al órgano en un plano, axial (superior e inferior), sagital (segmento lateral izquierdo y derecho) y coronal (anterior y posterior) (Grover et al., 2015).

Los cortes son presentados en diferentes plantillas llamadas secuencias, en las cuales, el agua y la grasa se diferencian por la intensidad de su señal (hiperintensa o hipointensa), al igual que el tejido como la materia gris (MG) y blanca (MB) en el cerebro (Grover et al., 2015). Las secuencias T1 y T2 son parte de la mayoría de los protocolos clínicos de IRM, cada secuencia permite destacar aspectos del tejido, como la intensidad de la señal, grosor, etc. (Mikulis y Timothy, 2007).

En la clínica neuro-radiológica, las propiedades de estas secuencias apoyan el diagnóstico de diferentes patologías de enfermedades neurológicas. Un T1, es muy útil para la detección de atrofia patológica (pérdida de tejido cerebral), displasia cortical o tumores cerebrales, mientras, un T2 es ampliamente recomendado para visualizar lesiones vasculares como malformaciones arteriovenosas, edemas, lesiones por desmielinización, etc. (Giorgo y Stefano, 2012).

### 3.0. Esclerosis hipocampal en IRM

En protocolos de IRM de ELT, el estudio radiológico se enfoca en detectar cambios morfométricos del lóbulo temporal, centrándose en las estructuras mediales (Wenher y Lüders, 2008). El diagnóstico de esclerosis hipocampal por IRM comprende la inspección y búsqueda de signos patológicos que denoten la presencia de la patología con diferentes secuencias de alta resolución. Se recomienda emplear una reconstrucción completa de IRM, en un plano coronal, con cortes finos, de 1 o 3 mm como máximo, situándose a nivel de los hipocampos, valorando la simetría de ambos, desde la cabeza, el cuerpo y la cola, buscando identificar las siguientes características de la patología (Cendes et al., 2016):

- 1) **Atrofia del hipocampo:** En condiciones normales la forma del hipocampo es ovalada, un hipocampo con EH por su parte, se observa aplanado y con un menor tamaño, siendo el primer signo en detectarse en una secuencia T1, apreciándose una asimetría en el tamaño de un hipocampo en comparación del otro. Es importante mencionar que, estudios de IRM en población sana con adultos, colinden en hallar una asimetría en el hipocampo, siendo el hipocampo izquierdo más pequeño que el derecho (Pedraza, Bowers, y Gilmore, 2004). En consecuencia, el médico radiólogo debe valorar otras particularidades del hipocampo, como su forma, orientación y su estructura interna, que le permitan identificar un menor tamaño asociado a atrofia cortical, característica de la EH (figura 6).
- 2) **Hiperintensidad de la señal:** Una señal hiperintensa en el hipocampo esclerótico es reportada por la detección en la esclerosis hipocampal por IRM que surge de la gliosis reactiva en el tejido. Una secuencia T2 junto con un FLAIR son obligatorias para la identificación de estas señales hiperintensas, no solo con el corte coronal, pero igual desde otros planos como axial, Figura 7.
- 3) **Atrofia en la estructura interna:** Se recomienda un corte coronal en la valoración de la integridad en la anatomía de los diferentes subcampos del

hipocampo, como pérdida de las digitaciones y aplanamiento de cada sector, utilizando una reconstrucción completa de RM en secuencia T2 que provee una mejor visualización de las referencias anatómicas de cada subcampo.

- 4) **Signos secundarios de la EH:** Conforme avanza la enfermedad, se puede observar una atrofia prominente en el polo temporal, en el fórnix y en los cuerpos mamilares ipsilateral al hemisferio que aloja al foco epileptógeno. También la asimetría de las astas en los ventrículos laterales, con un mayor pronunciamiento del asta unilateral al hipocampo esclerótico.

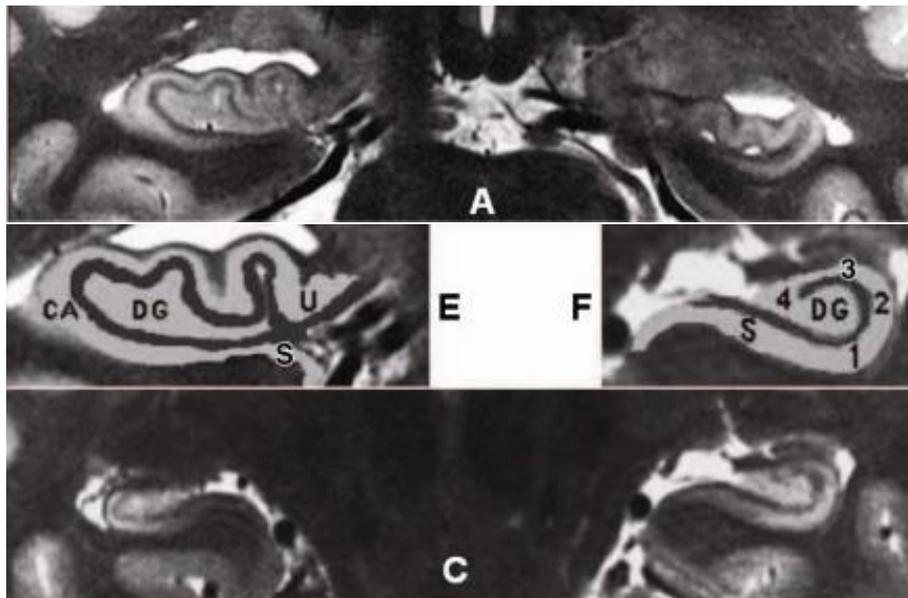


Figura 6. En imagen (A) corresponde a un corte coronal de resonancia magnética a nivel de la cabeza del hipocampo de una persona adulta sana. La imagen (E) muestra la anatomía interna de la cabeza del hipocampo, y la imagen (F) a nivel del cuerpo. En ambas se pueden contemplar los diferentes sectores del hipocampo en sus digitaciones. En la imagen (C), se observa una imagen coronal de resonancia magnética de un caso clínico con esclerosis hipocampal derecha (hipocampo de menor tamaño) a nivel del cuerpo cabeza, con una forma más aplanada que el hipocampo sano (contralateral) que mantiene una forma ovalada de un hipocampo sano, similar al de la imagen (F), y con pérdida de las digitaciones de los sectores de CA (Tomada y modificada de Henry et al. 2011).

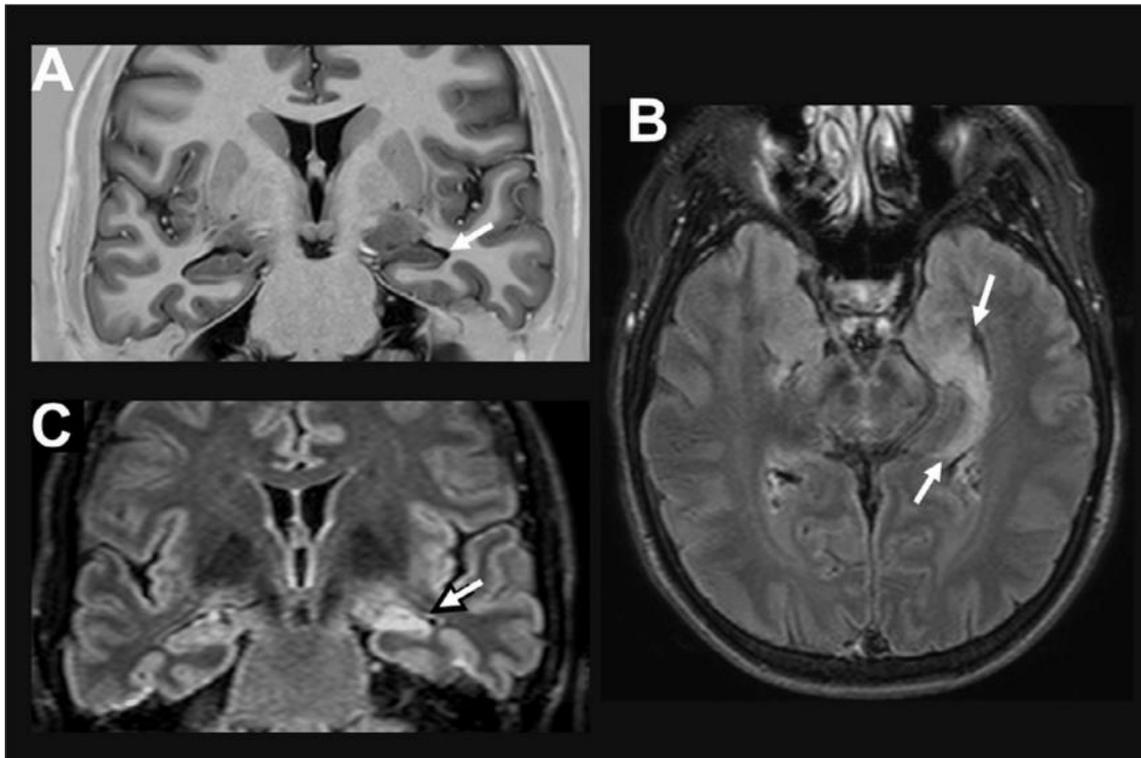


Figura 7. Imagen por resonancia magnética funcional en un corte coronal, en T1 (A), y en FIAIR (C) con hiperintensidad del hipocampo izquierdo con EMT, observándose con un menor tamaño y blanqueado. (B) Corte axial del mismo caso con EMT izquierda a nivel del hipocampo (flechas blancas) donde se aprecia una mayor intensidad en todo su contorno (tomada de Cendes, et al., 2016).

El análisis cualitativo de las imágenes de resonancia magnética ha demostrado una mayor confiabilidad en la detección de EMT en un 90%, y en un 97% cuando con métodos cuantitativos en un grupo de 44 casos con epilepsia del lóbulo temporal mesial. Lateralizando la zona o región epileptógena además fue concordante con los hallazgos de EEG en la lateralización hemisférica del origen de las crisis epilépticas (Kuzniecky et al., 1997), por lo que, en la actualidad, los casos con ELTM cuentan con protocolos específicos de IRM, para la detección de esta patología (Álvarez, 2012).

### **3.2. Volumetría hipocampal por IRM**

Las imágenes por resonancia magnética facilitan el diagnóstico temprano de la esclerosis hipocampal en los casos de epilepsia. A pesar de ello, la interpretación de las imágenes se queda en un análisis cualitativo de los cambios a nivel macroscópico (Álvarez, 2012). La ventaja de los métodos cuantitativos es su sensibilidad en detectar anomalías en la corteza u otros cambios microscópicos que los métodos cualitativos no puedan detectar (Wenher y Lüders, 2008).

El análisis volumétrico del cerebro por IRM, es un método cuantitativo, morfométrico, no invasivo, que sirve para detectar cambios del volumen cortical en una región del cerebro a estudiar (Jack, Theodore, Cook y McCarthy, 1995). El volumen se estima por la segmentación de estructuras subcorticales en una reconstrucción completa de IRM, haciendo una aproximación estadística paramétrica del volumen total, al calcular la cantidad de MG y MB correspondiente de la estructura (Despotovic, Goossens y Philips, 2015).

La aplicación de esta técnica en la clínica neurológica se ha empleado en la cuantificación del volumen del hipocampo, debido a que la pérdida de su volumen es un biomarcador importante en el diagnóstico de varias enfermedades neurológicas, como Alzheimer, esclerosis múltiple y epilepsia del lóbulo temporal (Despotovic, Goossens y Philips, 2015). En esta última, su función es confirmar atrofia del hipocampo característica de la esclerosis hipocampal (Álvarez, 2012).

Se pueden utilizar dos métodos de segmentación para medir y calcular el volumen del hipocampo por IRM. En ambos métodos se ocupa una imagen por RM, en una secuencia T1 de base, con cortes finos de 1 mm de grosor (Despotovic, Goossens y Philips, 2015).

#### *Segmentación manual*

Involucra el delinear el hipocampo en una serie de cortes coronales, en una secuencia T1 de alta resolución, marcando los bordes que delimitan al hipocampo a lo largo de su eje longitudinal: la cabeza, el cuerpo y la cola, obteniendo el volumen

completo. Debe realizarse por un técnico radiólogo con experiencia en el método, utilizando un protocolo de segmentación ya establecido. A pesar de que este método se considera el procedimiento estándar, conlleva alrededor de dos horas o más en la segmentación de un solo caso, al ir trabajando corte por corte (DespotoviT, Goossens y Philips, 2015).

### *Segmentación automatizada*

Método que emplea una reconstrucción completa de IRM en todos los planos, ponderada en T1. La segmentación puede realizarse por el registro y análisis del tejido hipocampal mediante otra reconstrucción de IRM, a la cual, se le denomina *Atlas*. Un Atlas es una imagen de IRM con una segmentación ideal para la estructura de interés y comprende la compilación de varias imágenes que integran la anatomía completa del hipocampo (Dill, Franco y Pinho, 2014). Estos Atlas están disponibles en diferentes librerías de programas especiales para IRM.

La imagen objetivo es alineada al atlas. Se lleva acabo un registro del hipocampo en el Atlas, para posteriormente esas regiones segmentadas son transferidas a la imagen con el hipocampo afectado se realiza su segmentación obteniendo el volumen total (Dill, Franco y Pinho, 2014). Este registro es a través de algoritmos de segmentación subcortical por programas computarizados.

Otras dos formas de hacer la segmentación es por un registro con *multi Atlas*, que involucra la comparación del hipocampo con varios atlas, realizando la segmentación con cada Atlas para ser combinados y obtener sólo una estimación volumétrica. El tercer método es por *Atlas probabilísticos*, comprende el registro de varios Atlas entre sí, para su posterior registro con la imagen objetivo. Se obtiene información como la forma geométrica del hipocampo, la intensidad de su voxel, etc. dicha información es procesada por un segundo algoritmo de segmentación que funciona como un mejor clasificador del tejido (Dill, Franco y Pinho, 2014).

### **3.3. Volumetría hipocampal en ELTM-EH**

Esta técnica es recomendada en protocolos de IRM en EMT al existir evidencia que la detección de atrofia por volumetría es sensible en lateralizar el origen de las crisis epilépticas en la misma proporción que los estudios de EEG en 85% de los casos (Cendes et al., 1993; Farid et al., 2012). Un dato importante en el análisis volumétrico es el volumen del hipocampo en una población sana. La disminución del volumen hipocampal para ser considerado atrofia cortical debe ser en términos estadísticos, de al menos dos desviaciones estándar del volumen promedio de un hipocampo sano en una imagen de RM de comparación (Wenher y Lüders, 2008).

El resultado más consistente en varios trabajos de volumetría en pacientes con ELTM-EH, es la disminución del volumen del hipocampo esclerótico, pero no del hipocampo contralateral en su segmento anterior, correspondiente a la cabeza (Cook, Fish, Shorvon, Straughan y Stevens, 1992; Kuzniecky et al., 1997, García, Denby, Keller, Wieshmann, Roberts, 2006; Farid et al., 2012).

La sensibilidad del análisis volumétrico ha podido resaltar una disminución del volumen del hipocampo contralateral en un menor grado (Seidenberg et al., 2005) y atrofia bilateral en casos de ELT con epilepsia con más de 20 años de duración (Malmgren y Thom ,2012), demostrando una superioridad en evidenciar atrofia del hipocampo por encima de la inspección visual de la IRM.

### **3.4. Comparación de segmentación manual con automatizada**

Ambos métodos de segmentación son sensibles en localizar atrofia hipocampal y confirmar el diagnóstico de EH en casi todos los casos (Cook et al., 1992; Cendes et al., 1993). La segmentación manual suele tener una mayor precisión en la detección de atrofia hipocampal en esta patología, debido a que el volumen adquirido por segmentación computarizada genera estimaciones más grandes del volumen real (Tabla 1) (Germeyan, Kalinkhkam, Jones y Theodore, 2014).

Kim et al. (2012) señalan que los programas automatizados pueden tener errores de rotación durante la alineación y el procesamiento de la imagen, produciendo que sobreestimen la atrofia del hipocampo afectado, defecto encontrado por los mismos autores en tres programas (FreeSurfer, ANIMAL, SACHA) al ponderar el volumen del hipocampo en 66 casos de ELT, siendo menos precisos la atrofia del hipocampo esclerótico, en comparación con la segmentación manual cuyas estimaciones volumétricas son más precisas y han correlacionado con los datos histológicos postquirúrgicos de ELT-HE (Cascino et al. 1991).

Tabla 1. Media y desviación estándar de las mediciones de volumen del hipocampo preoperatorio para tres evaluadores manuales y FreeSurfer (n = 23).

		<b>Left Hippocampal</b>	<b>Right Hippocampal</b>	<b>Right to Left</b>
		<b>Volume (mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Volume (mm<sup>3</sup>)</b>	<b>Hippocampal Ratio</b>
Manual	Rater 1	1790.0 +/- 480.8	1917.0 +/- 429.4	1.167 +/- 0.490
	Rater 2	2440.0 +/- 683.2	2480.0 +/- 629.0	1.057 +/- 0.298
	Rater 3	2386.0 +/- 609.8	2411.0 +/- 549.4	1.065 +/- 0.348
Automated	FreeSurfer	3986.0 +/- 773.3	4078.0 +/- 582.6	1.061 +/- 0.263

Volumen de los hipocampos izquierdo y derecho y el radio entre ambos en mm<sup>3</sup> obtenidos por tres neuroradiólogos con un protocolo de segmentación manual, comparado con el volumen de FreeSurfer (programa automatizado) (tomada de Germeyan, Kalinkham, Jones y Theodore, 2014).

Aun tomando en cuenta la precisión de la segmentación manual, un estudio encuentra que FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) tuvo mayor sensibilidad en detectar atrofia hipocampal que el programa FSL-FIRST (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST>) en casos con ELT-EH, cuyas estimaciones volumétricas correlacionaron positivamente con las estimaciones de la segmentación manual (Pardoe, Pell, Abbott y Jackson, 2009).

En una muestra de 46 pacientes con ELT-EH, el programa LocalInfo concordó en un 87% con el volumen adquirido por la segmentación manual, superando a HAMMER (85%) y FreeSurfer (83%). La precisión de LocalInfo y de FreeSurfer en lateralizar la atrofia hipocampal fue similar en un 74% de los casos, cercano al procedimiento manual (78%) (Akhondi-Asl, Khouzani, Elisevich y Zadeh, 2011). Akhondi-Asl et al. (2011) señalan que cada programa automatizado tiene su propio alcance en la estimación del volumen por el algoritmo de segmentación implementado. Por lo cual, cada protocolo deberá considerar las ventajas y desventajas de estos programas en la investigación de aspectos clínicos radiológicos.

En conclusión, estos resultados promueven el uso de la IRM y de volumetría como métodos seguros, no invasivos en el diagnóstico de la esclerosis hipocampal, al proporcionar datos específicos de índole clínico que pueden determinar el pronóstico de éxito de la cirugía de acuerdo con la presencia o no de atrofia (Álvarez, 2010). Además, facilita la identificación temprana de esclerosis hipocampal, proporcionando datos confirmatorios y sugestivos de la localización de la región epileptógena que da origen a las crisis y especular sus repercusiones a nivel cognitivo (Thom et al., 2010).

Ahora que se han revisado a profundidad, las características clínicas y patológicas de la epilepsia mesial temporal, es necesario comprender, los efectos que tiene la modificación anatómica del hipocampo en términos cognitivos y conductuales. En los siguientes capítulos, se discutirá el tema de la memoria, como principal problema cognitivo en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, el perfil cognitivo de memoria en este síndrome epiléptico, y la participación de los estudios volumétricos por IRM en la investigación en la relación estructura y función de esta estructura con este proceso.

## **CAPÍTULO IV. PERFIL COGNITIVO DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL**

### **4.0. Neuropsicología en epilepsia del lóbulo temporal**

La evaluación neuropsicológica ha sido un estudio indispensable en pacientes con ELT asignados a un protocolo neuroquirúrgico (Lee, 2010, pp. 7-9). Se requiere una exploración global del funcionamiento cognoscitivo, tomando en cuenta, la edad, la escolaridad, la historia clínica del paciente, entre otros, datos que ayuden a esclarecer la presencia de déficits cognitivos en los que participe el lóbulo temporal, o datos que reflejen una mayor disfunción fuera del área epileptógena (Rosa, Sosa, López, Alonso y Celis, 2006).

Los protocolos de abordaje neuropsicológico en cirugía de epilepsia requieren una evaluación antes y un año después de la cirugía, para hacer una comparación del funcionamiento cognitivo y destacar cualquier mejoría o deterioro asociados a un inadecuado control de las crisis por la cirugía (Saling, 2009).

En ambas evaluaciones pre y post, se pone más atención a las posibles complicaciones en la memoria y la comprensión del lenguaje por su representación neuroanatómica en el lóbulo temporal, además de ser uno de los principales motivos de consulta en centros de atención neuropsicológica en casos con epilepsia del lóbulo temporal (Rosa et al., 2006).

### **4.1. Perfil neuropsicológico de la memoria en ELT**

En la literatura, el perfil neuropsicológico de la ELT es descrito como heterogéneo, en varios trabajos recopilatorios de la capacidad cognitiva en este síndrome, se destacan problemas de lenguaje, funciones ejecutivas, atención y memoria (Helmstaedter, 2002, Zhao et al., 2014; McAndrews y Cohn, 2012). En el siguiente apartado se describirá de manera general los principales déficits en estos dominios.

- *Lenguaje*: Se ha documentado que mayores complicaciones en aspectos del lenguaje expresivo como en tareas de fluidez léxico fonológico y semántico, tareas de denominación mayormente pronunciado en casos con epilepsia del lóbulo temporal izquierda en pacientes postquirúrgicos (McAndrews y Cohn, 2012). Otra complicación encontrada en varios casos con epilepsia temporal izquierda son de abstracción léxica del lenguaje y anomia cuando la lateralidad hemisférica del lenguaje corresponde al hemisferio dominante (Zhao et al., 2014).
- *Funciones ejecutivas*: En la literatura, las dificultades en memoria de trabajo, planeación son atribuidas a una mala flexibilidad cognitiva en epilepsia del lóbulo temporal (Zhao et al., 2014). Esto ha llevado a la evaluación de esta flexibilidad con la tarea del Wisconsin Card Sorting Test, donde se concluye que un bajo desempeño en esta tarea estaría asociada a problemas de aprendizaje (Stretton y Thompson, 2012). Por otra parte, estos déficits son más evidentes en casos con un historial de crisis generalizadas desde edades tempranas, por la propagación de la actividad paroxística a regiones frontales (Jokeit y Schacher, 2004).
- *Memoria*: La memoria suele reportarse como el principal proceso cognitivo afectado en este síndrome epiléptico (Jokeit y Schacher, 2004). En la literatura se reportan complicaciones en varios subtipos de memoria, desde la memoria remota autobiográfica en ambos tipos de epilepsia del lóbulo temporal mesial (Herfurth et al., 2010). Fallas en la memoria semántica de predominio izquierdo y postquirúrgicos (Jaimes, Rodríguez, Martínez y Rodríguez, 2015) e incluso en capacidades de memoria asociativa (Helmstaedter, 2002).

Los déficits en memoria declarativa de tipo episódico son el principal déficit en pacientes con ELTM (Jokeit & Schacher, 2004, Hoppe, Elger, Helmstaedter, 2007), siendo el principal motivo de consulta en clínicas o unidades de evaluación neuropsicológica (Helmstaedter, 2002). Esta complicación se ha estimado en un 60% de pacientes con epilepsia temporal de edad avanzada (Jokeit & Schacher, 2004). En la siguiente sección se describirá el perfil neuropsicológico de memoria episódica en la ELTM, centrándose en las complicaciones en la memoria episódica verbal.

#### **4.2. Memoria episódica en ELT: Material verbal y visual**

Milner y colaboradores proponen, en la década de los 70s, que cada lóbulo temporal procesaría la información episódica de acuerdo con el material psicométrico para evaluar la memoria episódica (Saling, 2009). Los estudios clínicos con ELT confirmaron este supuesto en evaluaciones neuropsicológicas en pacientes postquirúrgicos, estableciendo un modelo de especificidad del material (Saling, 2009; Willment y Golby, 2013). En dicho modelo, las fallas en la memoria verbal se lateralizan en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo y de memoria visual en casos con epilepsia del lóbulo temporal derecho (Helmstaedter, 2002, McAndrews y Cohn, 2012; Willment y Golby, 2013).

Las complicaciones en la memoria episódica verbal o visual se distinguen entre los dos tipos de epilepsia del lóbulo temporal. En los casos con ELTM el déficit de la memoria está relacionado en la recuperación diferida de la información, mientras que en los casos con ELTN en el volumen de aprendizaje (Miller, Muñoz & Finmore, 1993; Gleissner, Helmstaedter y Elger, 1998), remarcando la importancia de la integridad del hipocampo para la recuperación de la información previamente codificada, mientras que la corteza temporal estaría más relacionada a la capacidad de aprendizaje (Helmstaedter, 2002).

No obstante, esta lateralización de los déficits en memoria visual no parece ser un dato constante en los casos con ELT-Der, pero sí en la memoria verbal para la

ELT-I (Alessio et al., 2004, Willment y Golby, 2013). Vannucci (2007) lo atribuye a que los instrumentos de memoria visual no tienen el diseño psicométrico adecuado conformado por, ensayos de aprendizaje, recuperación inmediata y diferida, para observar la capacidad de mantenimiento y recuperación de estímulos anteriormente codificados, por lo que es más frecuente encontrar el déficit de memoria verbal en ELT-I.

#### **4.3. Memoria verbal en epilepsia del lóbulo temporal**

La investigación de la memoria en ELT, se ha centrado en la valoración de la memoria verbal, por la amplia evidencia que muestra una complicación de ésta en ELT-I (Miller, Muñoz y Finmore, 1993, Helmstaedte, Roeske, Kaaden, Elger, Schramm, 2011, Wilkinson et al., 2012; Wagner et al., 2013) y en escasos estudios en ELT-D (Baxendale, Thompson, Harkness y Duncan, 2006) con el fin de lateralizar los déficit cognitivos focales y hacer una predicción de la preservación de la memoria después de cirugía de acuerdo al lóbulo temporal afectado (Helmstaedter, 2002).

Al comparar este déficit en pacientes pre y postquirúrgicos, las fallas en memoria verbal se han observado en mayor proporción e intensidad en pacientes postquirúrgicos, donde la resección hipocampal izquierda, viene acompañada de un peor desempeño en memoria verbal, pero no en la resección de tejido temporal derecho (Helmstaedter et al., 2011, Helmstaedter, 2013, Wagner et al., 2013).

En una revisión literaria de Helmstaedter (2013) se remarca las diferentes variables relacionadas con el tratamiento quirúrgico en ELT que pueden conllevar a un declive de la memoria con material verbal cuando el foco epiléptico se encuentra en el hemisferio izquierdo. A continuación, se describirán tres de las variables que más se han reportado en la literatura.

#### 4.3.1. *Variables asociadas a la cirugía*

- Tipo de procedimiento: EL declive de la memoria verbal post cirugía se ha reportado en casos que pasaron por lobectomía temporal anterior y amigdalohipocampotomía (Nascimento et al., 2015), siendo los casos de ELT-Izq los que tienen un mayor compromiso de este dominio cognitivo en un 44% y en un menor porcentaje (20%) en ELT-Der por ambos procedimientos (Sherman et al. 2011). Indicando que el riesgo a nivel cognitivo de la memoria verbal es igual por cualquiera de los dos tipos de cirugía dirigida al hemisferio izquierdo.
- Edad de intervención: Thompson, Baxendale, McEvoy y Duncan (2008) encuentran pacientes de ELT-Izq con edades mayores a 50 años al someterse a neurocirugía produce un mayor deterioro de la memoria verbal a un año postcirugía, pero no con edades de 18 a 30 años, dato que ha sido confirmado por Cano-Lopez et al. (2017) remarcando las ventajas de una intervención quirúrgica a edades tempranas al evitar una mayor duración de la enfermedad, mayor frecuencia de crisis, y promoviendo la reorganización de los circuitos neuronales, favoreciendo a que otras estructuras participen en el funcionamiento de la memoria.

#### 4.3.2. *Estado prequirúrgico de la memoria verbal*

- Evaluación neuropsicológica: El estado de preservación cognitiva preoperatorio de la memoria se ha destacado como un factor predictor de los efectos postquirúrgicos a nivel cognitivo de la cirugía (Bonelli et al., 2010). Gleissner, Helmstaedter, Schramm y Elger (2002) encuentran que los pacientes con ELT-Izq que habían tenido un desempeño prequirúrgico similar al grupo control en memoria verbal, obtuvieron puntajes mucho más bajos en la evaluación postquirúrgica cuando se les comparó con el grupo de ELT-Der y grupo control. En cambio, los casos de ELT-Izq con bajos puntajes

prequirúrgicos en memoria verbal mostraron un menor declive en este dominio neuropsicológico un año postcirugía, sin encontrar diferencias significativas entre los puntajes pre y postquirúrgicos.

- Hipocampo en RMF: Bonelli et al. (2010) encontró que la activación preoperatoria del hipocampo anterior por una tarea de memoria en RMF, fungía como mejor predictor de un mayor declive en memoria verbal en casos con resección temporal anterior izquierda. Mientras que un mejor desempeño postcirugía en memoria verbal estuvo relacionado con la activación del hipocampo posterior en casos con epilepsia del lóbulo temporal izquierda
- La interpretación de Bonelli et al. (2010) de este hallazgo, es que una mayor participación en la sección posterior del hipocampo esclerótico en la memoria contribuiría a una mayor preservación de la memoria verbal postcirugía en los casos de ELT-Izq. Por su parte, cuando la activación del hipocampo está localizada en su porción más anterior durante la codificación y recuperación de la memoria, supone un mayor riesgo al pasar por cirugía, debido a que los procedimientos quirúrgicos involucran el seccionar la parte anterior del hipocampo, lo que podría explicar por el deterioro de la memoria en algunos casos con esclerosis hipocampal izquierda y en otros no, como en el estudio de Gleissner, Helmstaedter, Schramm y Elger (2002), y Helmstaedter et al. (2007)

La mayoría de los factores asociados a este problema están vinculados a la afección del hipocampo. Con técnicas más avanzadas, se ha tratado de cuantificar aspectos fisiológicos de esta estructura para establecer una relación estructura-función con la memoria verbal que ayuden a comprender más los déficits de memoria verbal en la epilepsia del lóbulo temporal, tema que se revisará a continuación en el siguiente capítulo.

## **CAPÍTULO V. VOLUMETRÍA HIPOCAMPAL y MEMORIA VERBAL**

### **5.0. Antecedentes de la investigación**

Conociendo los alcances de la IRM en el estudio fino de cambios morfométricos del hipocampo, junto con la posibilidad de hacer mediciones volumétricas (Alvarez, 2010), estudios de volumetría hipocampal por IRM y evaluaciones cognitivas de memoria verbal en pacientes con ELTM se han centrado en buscar la relación de la atrofia del hipocampo con un bajo desempeño en la memoria verbal de acuerdo con el hipocampo afectado. En este capítulo se revisan los antecedentes de este tema, particularmente en los resultados entre pacientes pre y postquirúrgicos.

### **5.1. Pacientes postquirúrgicos**

Diversos estudios encuentran una correlación positiva entre un menor volumen del hipocampo izquierdo con bajos puntajes en memoria verbal, en casos postquirúrgicos con ELT izquierda cuando la porción anterior ha sido seccionada por cirugía, pero no con el hipocampo derecho (Martín et al., 2001, Mechanic-Hamilton et al., 2009; Makilova et al., 2015). Tres posibles explicaciones de este hallazgo son las siguientes:

- La resección temporal derecha tiene un beneficio en la recuperación cognitiva en general, pero no en pacientes con ELT-I (Helmstaedter, 2013). Los trabajos de Helmstaedter et al., 2007 y Nascimento et al., 2015, no han encontrado datos que sugieren un mayor compromiso de la memoria en casos con ELT-Der, mientras que un mayor compromiso de la memoria es más evidente en casos postquirúrgicos con ETL-Izq
- Existen estudios de RMF que confirman que la activación del hipocampo esclerótico y los puntajes prequirúrgicos normales en memoria verbal, son predictores de un declive en la memoria postcirugía (Bonelli et al., 2010; Wagner et al., 2013) además de sugerir que la función cognitiva del hipocampo se encuentra aún conservada.

- En casos de ELTM con atrofia bilateral del hipocampo, un menor volumen hipocampal izquierdo postquirúrgico está asociado con un mayor declive de la memoria verbal a un año postcirugía en los casos con resección temporal izquierda (Martín et al., 2001). Por lo cual, debe tomarse a consideración identificar la existencia de una atrofia bilateral del hipocampo que pueda contribuir a un mayor declive de la memoria verbal y que pueda explicar parte de la relación encontrada.

Bajo este razonamiento, la resección de un hipocampo funcional conlleva a un menor volumen y un declive en la memoria, haciendo más probable establecer una correlación entre el volumen hipocampal y la memoria verbal en esclerosis mesial izquierda. La relación entre el volumen del hipocampo con mediciones de la memoria en algunos estudios con ELTM podrían deberse a la intervención quirúrgica, por lo cual, es necesario la comparación de estos trabajos con estudios con casos de ELTM no operados.

## **5.2. Pacientes prequirúrgicos**

En estudios con pacientes prequirúrgicos los resultados no han proporcionado un hallazgo consistente. Baxendale et al. (1998) reportan no hallar una correlación entre el volumen hipocampal y los puntajes en memoria verbal en ningún grupo con ELT (Izq y Der), sin embargo, mediante modelos de regresión lineal, un menor volumen del hipocampo izquierdo fue el mejor predictor para puntajes bajos en recuerdo inmediato en memoria verbal.

En contraparte, otros trabajos obtienen una correlación entre un menor volumen hipocampal izquierdo con un deterioro de la memoria verbal con listas de palabras en los recuerdos demorados y de reconocimiento (Lencz et al., 1992, Kilpatrick et al., 1997, O'Brien, Bowden., Bardenhagen y Cook, 2003), lo que ha llevado a preguntarse qué factores fisio-anatómicos del hipocampo llevarían a que se observara esta correlación?

Un aspecto señalado por Bonelli et al. (2010) radica en que, a pesar del compromiso del tejido, la función puede permanecer preservada en el hipocampo. Bennett, Park Pipitone, Chakravarty, y McAndrews (2015) reportan que un menor volumen y nivel de activación del hipocampo esclerótico por estudios de volumetría y RMF correlacionó positivamente con un mal desempeño en tareas de memoria verbal y visual en pacientes prequirúrgicos con ELT-Izq y ELT-Der respectivamente. No obstante, la correlación individual del volumen con los puntajes de memoria no permaneció significativa ( $r = -.26$ ), pero sí con el nivel de la señal BOLD ( $r = 0.63$ ).

Sawrie et al. (2002) no halló una relación entre el volumen del hipocampo con pruebas de memoria verbal, pero sí entre los niveles de N-acetil aspartato (NAA) por estudios de espectrografía por resonancia magnética, que suele ser un indicador de muerte neuronal cuando el tejido se encuentra dañado. Así, podemos entender que un menor volumen del hipocampo no necesariamente establece una relación la memoria verbal. Se podría especular que los cambios bioquímicos y del metabolismo de las células hipocampales indicativos de que el tejido hipocampal aun esta activo o es funcional estaría más relacionado con la memoria, más que su tamaño o su volumen (figura 10).

En la mayoría de los estudios que se mencionaron, la obtención del volumen ha sido con protocolos de segmentación manual (Lenz et al., 1992, Kilpatrick et al., 1997, Baxendale et al. 1998, Martín et al., 2001, O'Brien, Bowden, Bardenhagen y Cook, 2003; Alessio et al., 2006). Sin embargo, en algunos protocolos se segmenta sólo la porción afectada del hipocampo en la imagen de resonancia magnética, mientras que otros trabajos realizan una segmentación completa, lo que también puede influir al momento de buscar una correlación con los puntajes obtenido en las mediciones de memoria.

Como alternativa, ocupar programas de segmentación automatizada proporciona una mejor oportunidad en la investigación del tema, al generar un volumen completo por estos programas que han sido sensibles en detectar la atrofia del hipocampo. En paralelo, al buscar una correlación entre volumen hipocampal con puntajes de la capacidad mnésica, es necesario utilizar un instrumento sensible a medir e identificar fallas de la memoria episódica verbal relacionados con el lóbulo temporal medial y sus estructuras, siendo las tareas con listas de palabras, las pruebas que más se han empleado de la medición de la memoria verbal en protocolos de epilepsia del lóbulo temporal (Saling, 2009).

## **CAPÍTULO VII. PRUEBA DEL RECUERDO LIBRE SELECTIVAMENTE FACILITADO (FCSRT)**

### **6.0. Antecedentes históricos de la prueba FCSRT**

La Prueba del Recuerdo libre selectivamente facilitado (FCSRT) por sus siglas en inglés) es el instrumento utilizado en la medición de la memoria verbal en el presente proyecto de investigación. Fue diseñado por Buschke llamado inicialmente “Test del Recuerdo Selectivo” mide la capacidad de aprendizaje y retención de una lista de palabras durante varios ensayos y un recuerdo diferido (Buschke, 1973).

Grober y Buschke (1987) elaboran esta última versión de la prueba FCSRT, donde las fases de codificación y recuperación eran acompañadas por la presentación de claves o facilitadores. Los autores tomaron en cuenta el concepto de *especificidad de codificación* propuesto por Tulving y Thomson (1973), el cual, implica un mejor aprendizaje y recuperación cuando la información es procesada de manera específica (semántica).

#### *6.0.1. Diseño psicométrico de la prueba*

La prueba consta de las tres etapas clásicas de cualquier tarea de medición de memoria verbal por lista de palabras (codificación, recuperación y recuerdo diferido), junto con la presentación de las claves semánticas (Mokri et al., 2013).

- **Fase de codificación.** Se presentan 16 palabras en cuatro tarjetas, cada una con cuatro ítems diferentes. El participante debe de aprender y recordar cada palabra. Posteriormente, se identifican las palabras por una categoría correspondiente (clave semántica). Una vez identificadas las cuatro palabras por sus cuatro categorías, el participante debe de recordar las cuatro palabras de manera espontánea (Mokri et al, 2013).
- **Fase de recuperación:** Se requiere que el participante recuerde las palabras en tres ensayos de evocación sucesivos, separados por una tarea de interferencia de 20 segundos, donde se tiene que hacer una resta de 3 en 3

a partir de 100. Cada ensayo de evocación libre cuenta con un ensayo de recuerdo facilitado, donde se proporcionan las categorías de las palabras que no logren ser recordadas (Mokri et al, 2013).

- **Fase de recuperación diferida.** Al pasar 30 minutos de interferencia, se solicita al participante decir todas las palabras que aprendió previamente en un recuerdo diferido libre, es decir, de manera espontánea con su respectivo ensayo de recuerdo facilitado (Mokri et al, 2013).

La presentación de claves semánticas en ambas fases favorece una mejor recuperación de las palabras cuando no pueden ser recordadas por evocación libre y un mejor aprendizaje en ensayos posteriores (Tulving y Thomson,1973). Al ser una prueba que estimula la recuperación de información mediante el uso de categorías específicas a la información solicitada, remarca un mayor déficit en memoria cuando esta técnica de *especificidad* no facilita recuperación de la memoria (Tulving y Thomson,1973).

### **6.1. Aplicación de la prueba FCSRT en población neurológica**

La implementación de la prueba se ha dirigido a la detección de problemas de memoria episódica en adultos mayores con demencia, como Alzheimer o con deterioro cognitivo leve, los cuales, obtienen puntajes más bajos en esta prueba en comparación con adultos mayores sanos en los ensayos de recuerdo libre (Lemos, Simoes, Santiago y Santana, 2014), viéndose más acentuado en casos con Alzheimer donde la codificación específica por claves semánticas, no facilita el aprendizaje ni la recuperación de las palabras a lo largo de los ensayos (Mura et al., 2014).

La prueba ha logrado incluso diferencias en el perfil cognitivo de la memoria entre tipos de demencia. Lemos, Duro, Simones y Santana (2014), encontraron un bajo desempeño en casos con demencia frontotemporal y Alzheimer comparado con sujetos sanos. Sin embargo, la presentación de las claves facilitó el recuerdo en los

casos con demencia frontotemporal, pero no con Alzheimer, demostrando una mayor complicación antes enfermedad en aspectos episódicos de la memoria

El deterioro progresivo de la memoria en la enfermedad de Alzheimer se atribuye a la atrofia del hipocampo, como un biomarcador inicial en la enfermedad (Giorgio y Stefano, 2012). Puntajes bajos en esta prueba en el recuerdo diferido libre y facilitado se relacionaron con un menor volumen del hipocampo izquierdo en un estudio de Sarazin et al. (2010). Al ser el hipocampo la estructura que da mayor soporte a la memoria episódica, esta prueba es adecuada en la valoración y medición de la memoria verbal en otras enfermedades con atrofia del lóbulo temporal y el hipocampo.

## **6.2. Medición de la memoria verbal en ELT con FSCRT**

Dos trabajos previos han utilizado la prueba FCSRT en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Pillon et al. (1999) reportan que al comparar el desempeño de los pacientes con ELT-Izq y ELT-Der, se encontró una diferencia estadística significativa, donde los casos izquierdos tuvieron un bajo puntajes en la prueba a comparación del grupo de ELT-Der, además, las claves semánticas verbales no facilitaron la evocación de las palabras en los ensayos de recuerdo libre y diferido.

Por su parte, Leunnen et al. (2009) reportan que niños con una edad promedio de ( $12.7 \pm 2.6$ ) con ELT-Izq mostraron un menor desempeño en los ensayos de recuerdo libre, cuando se les comparo con el grupo de ELT-Der (edad promedio  $13.8 \pm 2.2$ ) y el grupo control, sin embargo, la presentación de claves semánticas facilitó el recuerdo de las palabras en ambos grupos de ELT, principalmente en pacientes con epilepsia temporal derecha, figura 8.

Una explicación al desempeño de los niños con ELT, puede ser el antecedente de un buen control de las crisis por medicación antes de someterse a cirugía, además de no haber presentado un evento epiléptico desde entonces. Todos los pacientes eran estudiantes activos con promedio regular acorde a lo reportado por Leunnen et al. (2009) lo que implica una estimulación cognitiva que pudo favorecer

su desempeño. Los casos de Pillon et al. (1999) fueron casos con ELT que se habían sometido a una lobectomía temporal anterior, por lo cual, las fallas de memoria en la tarea son un síntoma clásico postcirugía (Helmstaedter, 2013).

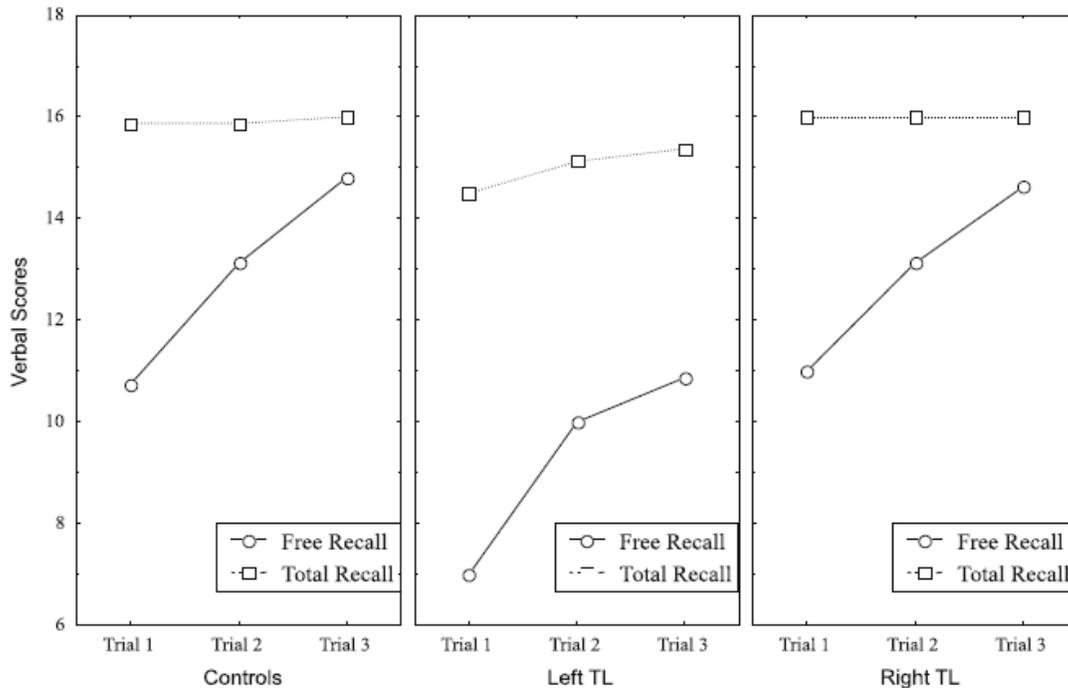


Figura 8. Gráfica que representa el desempeño de ambos grupos con ELT (I-D) con el grupo control. Se encontró una diferencia entre grupos en los ensayos de recuerdo libre (círculos) con un menor recuerdo de palabras en los casos izquierdos (panel del centro) en comparación con el grupo de epilepsia derecha (panel derecho) y el grupo control (panel izquierdo). (tomada de Leunnen et al., 2009).

Hasta el momento no existe un trabajo que haya ocupado la prueba en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial que no hayan pasado por cirugía. La aplicación de la prueba proporciona una buena oportunidad para una mejor comprensión de las capacidades cognitivas mnésicas con un instrumento psicométrico adecuado en la medición de la memoria verbal. Además de observar y cuantificar la eficacia de la codificación específica de esta prueba en la facilitación del aprendizaje y las capacidades mnésicas.

## CAPÍTULO VI. METODOLOGÍA

### Justificación

En México, la epilepsia se posiciona como el principal problema de salud neurológico atendido en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velazco Suarez (Pedroza, Millán y Peñazola, 2010). En pacientes mexicanos con epilepsia del lóbulo temporal, se reporta un mal apego farmacológico, afectando su calidad de vida, con repercusión en sus capacidades cognitivas, principalmente en memoria (Alonso et al., 2013), atribuida por la afectación del hipocampo involucrado en este proceso (Salin, 2009).

Investigaciones previas han demostrado la relación entre el volumen del hipocampo con la memoria verbal, principalmente en pacientes postquirúrgicos (Kilpatrk et al., 1997; Alessio et al., 2006; Mechanic-Hamilton, et al., 2009; Makilova et al., 2013), mientras que, otros trabajos no han llegado al mismo resultado con casos prequirúrgicos (Baxendale et al., 1998; Bernnet et al., 2015). Esta discrepancia puede atribuirse a la intervención quirúrgica, cuya resección de la parte anterior del hipocampo tiende a repercutir en la memoria, facilitando la correlación entre ambas variables.

Se requiere de un instrumento neuropsicológico adecuado en la medición de la memoria asociada a la disfunción del hipocampo. La prueba del recuerdo libre selectivamente facilitado (FCSRT), demuestra tener buena adecuación psicométrica en la medición de la memoria verbal (Grober, Ocepek-Welikson y Teresi, 2009), y se ha recomendado su aplicación en un previo estudio en población mexicana en adultos mayores (Mokri et al. 2017) con una alta sensibilidad en detectar problemas de memoria en población neurológica con atrofia del hipocampo como Alzheimer y correlacionar con un menor volumen del hipocampo izquierdo al obtener bajos puntajes en esta prueba (Sarazin et al., 2010).

La prueba ha destacado un déficit en memoria verbal únicamente en casos con ELT-lzq (Pillon et al., 1999; Leunnen et al., 2009) ya operados para el control de sus

crisis. En consecuencia, el desempeño en esta tarea pudo verse afectado por efectos secundarios de la cirugía en la memoria al extraer parte del hipocampo. La implementación de la prueba con técnicas de volumetría en personas con ELTM no operadas, proporcionaría información relevante entre dos métodos sensibles en detectar aspectos patológicos de tejido cerebral y complicaciones de memoria que señalen un mal funcionamiento del hipocampo, y promover su implementación en la toma de decisión clínica de los casos candidatos a cirugía, al ayudar a establecer un pronóstico de los efectos del procedimiento quirúrgico en la memoria.

### **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la relación entre el volumen del hipocampo izquierdo con la memoria verbal en pacientes prequirúrgicos con epilepsia del lóbulo temporal?

### **Hipótesis**

- El hipocampo esclerótico asociado al grupo de epilepsia del lóbulo temporal tiene un menor volumen en comparación con el volumen del hipocampo sano.
- De acuerdo con el modelo de especificidad del material. Se encontrará una diferencia significativa entre los puntajes de ambos grupos de ELT en todas las mediciones de memoria verbal.
- Se obtendrá una correlación positiva entre el volumen del hipocampo izquierdo con un menor puntaje en el recuerdo libre total y el recuerdo total.

### **Objetivo general**

- El objetivo es investigar la posible relación entre el volumen del hipocampo izquierdo y la memoria verbal en pacientes prequirúrgicos con epilepsia del lóbulo temporal por correlación del volumen con los puntajes de la prueba del Recuerdo libre selectivamente facilitado.

## **Objetivos específicos**

- 1) Medir y comparar el volumen de ambos hipocampos entre pacientes con epilepsia del lóbulo temporal izquierdo y derecho por volumetría en IRM.
- 2) Medir y comparar el desempeño en la prueba de Recuerdo libre Selectivamente Facilitado en los pacientes con epilepsia temporal izquierda y derecha.
- 3) Investigar si los puntajes obtenidos de recuerdo total de la prueba correlacionan con el volumen del hipocampo izquierdo de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

## **Método**

### **Participantes**

Se reclutaron 13 pacientes con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal mesial que presentaban crisis parciales complejas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) “Manuel Velasco Suárez” en la Clínica de Epilepsia y que acudieron a la Unidad de Cognición y Conducta (UCC). Todos los pacientes fueron invitados a participar en la investigación, se le explicó el objetivo del estudio, la aportación que hará al campo de la psicología y al estudio de la epilepsia, firmando una carta de consentimiento informado, aprobado por el comité de bioética de la institución (INNN) en los protocolos de investigación clínica.

Los pacientes debían contar con estudios previos de electroencefalograma (EEG), video electroencefalograma (VEEG), imagen por resonancia magnética (IRM), tomografía por emisión de positrones (PET) y de neuropsicología entre los años de 2016 a 2018, así como de una historia clínica elaborada en el INNN que apoyaban el diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal, que les permitiera cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

### **Criterios de inclusión al estudio**

- Pacientes adultos con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal, hombres y mujeres.
- Todos los participantes debían contar con estudios previos de EEG o VEEG dentro del instituto, cuyos reportes indicaban la presencia de actividad epileptiforme, focal, en la corteza del lóbulo temporal unilateral.
- Contar con estudios de resonancia magnética cuyo diagnóstico radiológico fuera esclerosis hipocampal o esclerosis temporal mesial.
- Tener una evaluación neuropsicológica que no reportará dificultades en la comprensión del lenguaje por la valoración o datos de un deterioro cognitivo global.
- Contar con una secuencia volumétrica T1 de 1mm de grosor, con el mismo protocolo de obtención de IRM para el análisis de volumetría del hipocampo.

### **Criterios de exclusión al estudio**

- Comorbilidad con síntomas psiquiátricos como depresión, ansiedad o abuso de sustancias.
- Se excluyeron participantes con actividad epileptiforme en EEG de manera bilateral de la corteza le lóbulo temporal.
- Evidencia de anomalías radiológicas a parte de la esclerosis hipocampal en IRM sugestivas de otra patología
- Ninguno de los pacientes debía de haber pasado por algún procedimiento neuroquirúrgico para el control de las crisis epilépticas o que involucrara la resección de tejido cerebral.

### **Instrumentos**

- Prueba del Recuerdo libre selectivamente facilitado (FCSRT): Se ocupó una adaptación en español de la prueba, la cual se basó en el proyecto Neuronorma de España (Palomo et al., 2012), con la sustitución de algunos reactivos, por palabras conocidas dentro del contexto mexicano (ejemplos,

herramienta: hoz se cambió por serrucho o Yate se sustituyó por velero) apéndice (A).

- Subpruebas de memoria visual de la prueba del test de Barcelona: versión abreviada (Villa-Rodríguez, 2006), como tareas de interferencia en la prueba FCSRT.
- Prueba de Edimburgo (Villa-Rodríguez, 2006) para conocer la lateralidad manual y prueba de escucha dicótica para medir y determinar la lateralidad hemisférica del lenguaje (Trejo-Martinez et al., 2017).

### **Aparatos**

- Resonador de alto de 1.5 T, SIGNA EXCITE HDXT

### **Evaluación neuropsicológica de la memoria verbal**

Las evaluaciones tuvieron lugar en el área de cognición y conducta (UCC) del INNN, donde se realizan las consultas de los pacientes con epilepsia, en el consultorio 3, a cargo de la Mtra. Alma Rosa Martínez Rosas. Se recopilaban datos sociodemográficos como sexo, edad y escolaridad, además de información respecto a la enfermedad para conocer la evolución clínica de la epilepsia.

Se les aplicó el inventario de Edimburgo y la escucha dicótica para conocer la dominancia manual y la lateralidad hemisférica del lenguaje. Se les indicó a los pacientes en no tomar sus medicamentos el día de la sesión, para evitar efectos en las capacidades cognitivas por la medicación antiepiléptica. La duración de aplicación de la prueba de memoria verbal fue de 40 a 50 minutos como máximo para todos los participantes.

### **Procedimiento de aplicación de la prueba FCSRT**

#### **Fase de codificación**

- Se presentó una lista de 16 palabras en tarjetas de 10x10 en hoja tamaño carta, de manera vertical. Cada tarjeta contenía cuatro palabras.

- Se les pidió que leyeran en voz alta las cuatro palabras de la tarjeta y aprenderlas todas. Al término del registro, la tarjeta se retiraba, y se les pidió identificar las cuatro palabras de una categoría en específico para cada palabra (ejemplo: palabra: lápiz- categoría: material de escritura).
- Una vez identificadas correctamente las palabras en sus respectivas categorías, los participantes repitieron las cuatro palabras aprendidas en voz alta. Este procedimiento se repitió en las cuatro tarjetas para las 16 palabras. Al ser identificadas y evocadas correctamente, se le comunicaba al participante que se le preguntaría las palabras que recordara de la lista original, después de una tarea de interferencia de 20 segundo.

### **Fase de evocación**

- Pasados los 20 segundos, se les solicitó a los participantes recordar y decir todas las palabras de la lista original sin importar el orden de evocación durante 2 minutos. El investigador registraba las palabras que fueran recordadas correctamente.
- Terminando el primer ensayo de recuerdo libre (RL) se le proporcionó las categorías de las palabras que no lograron ser recordadas, para facilitar el recuerdo selectivo en un ensayo de recuerdo facilitado (RF).
- Si la categoría no lograba que el paciente recordara el estímulo, se les decía la palabra olvidada, para que el paciente recordara la palabra. El mismo procedimiento se repite en los tres ensayos de RL y RF, separados por la misma tarea de interferencia de 20 segundos.

### **Fase de recuerdo diferido**

- Acabado el tercer ensayo de RF se dejaban pasar 30 minutos de interferencia para la obtención de un Recuerdo Diferido (RD).
- Durante este tiempo se aplicaron las subpruebas de memoria visual de reproducción inmediata y diferida, memoria visual de elección inmediata del test de Barcelona: versión abreviada (Villa-Rodríguez, 2006).

- Pasando los 30 minutos, los participantes tuvieron que decir todas las palabras que podían recordar en un ensayo de recuerdo libre diferido (RLD), y se obtuvo uno facilitado diferido (RFD) donde se les proporcionó las categorías de aquellas palabras que fueran olvidadas.

### **Puntajes que obtener de la prueba FCSRT**

Las puntuaciones que se midieron de la prueba fueron los siguientes (apéndice C):

- El Recuerdo libre total (suma de los tres ensayos de recuerdo libre) (puntaje máximo 48),
- Recuerdo facilitado total (suma de los tres ensayos de recuerdo facilitado) (Puntaje máximo 48)
- Recuerdo total (suma del recuerdo libre total y el recuerdo facilitado total) (puntaje máximo sigue siendo 48, con el objetivo de observar si la suma de RLT con RFT se acerca este valor)
- El Recuerdo diferido total (suma de las palabras del ensayo de Recuerdo Libre Diferido y Recuerdo Facilitado Diferido) (puntaje máximo 16).
- Adicionalmente, se recopilaron las puntuaciones individuales de cada ensayo de recuerdo libre, recuerdo facilitado y de los recuerdos diferidos.

### **Procesamiento de imágenes de Resonancia Magnética**

Las imágenes por resonancia magnética de los pacientes fueron obtenidas por los estudios de resonancia magnética funcional que contaba cada paciente, cuyo protocolo incluye la adquisición de una reconstrucción estructural, del INNN en un resonador de 1.5 T, SIGNA EXCITE HDXT, en donde se obtuvieron imágenes 3D (cortes axiales, sagitales, coronales) en secuencia T1 de 130 cortes, con un grosor de 1.0 mm, voxel isotrópico 1x1x1 mm, T. R=700 ms, T. E= 11 ms, en una matriz de adquisición= 256 x 256, con un tiempo de adquisición de 6 minutos. La reconstrucción completa de IRM de cada paciente fue adjuntada del programa DICOM para su transformación en formato NIFTI.

## **Análisis de volumétrico**

Para el procesamiento de las imágenes de RM y la obtención del volumen hipocampal, se utilizó el programa volBrain (<http://volbrain.upv.es/>), siendo un programa automatizado gratuito, que calcula el volumen de cada hipocampo y diferentes regiones corticales y subcorticales por un algoritmo de segmentación. Se optó por este programa por su precisión y confiabilidad en tener segmentaciones iguales a las de un protocolo de segmentación manual del hipocampo en población sana y con Alzheimer (Majón y Coupé, 2015). La precisión de volBrain se ha medido con un Coeficiente Dice, un estadístico para conocer la similitud en la estimación del volumen por dos métodos, donde los valores cercanos a 0 indican poca similitud en la estimación del volumen, y los valores cercanos o iguales a 1 indican un alto grado de similitud. volBrain obtuvo un valor de 0.9533, superando a dos programas como FreeSurfer y FISLR (Majón y Coupé, 2015). Además, ha logrado generar estimaciones volumétricas indicadoras de atrofia hipocampal en enfermedades neurológicas como Alzheimer (Sorensen, et al., 207) y esclerosis múltiple (Planche et al., 2017).

Las imágenes de RM en secuencias T1 ya transformadas en formato NIFTI, se adjuntan en el programa volBrain. Posteriormente las imágenes son procesadas en una serie de pasos que se describirán a continuación para la obtención del volumen del hipocampo (apéndice D).

### **Filtración de los datos:**

1. *Denoising*: La imagen pasa por un filtro que puede lidiar con las señales de ruido estacionario y espacial que se encuentra a lo largo de la imagen, por lo cual, son ideales para el procesamiento de datos de manera automática, mejorando la calidad de la imagen al eliminar estas señales.
2. *Corrección de la homogeneidad del grosor*: Es un cambio suave de intensidad dentro de regiones en las imágenes, estimando el campo que no tiene homogeneidad dentro del tejido y eliminando las fluctuaciones de intensidad baja que mejoran la visualización de la imagen.

3. *Registro de espacio MNI*: La imagen y la librería con las plantillas son alineadas en el mismo plano estereotáctico. Se realiza una normalización espacial basada en un registro lineal del programa de ANTS del Instituto Neurológico de Montreal (MNI152) incorporado en volBrain.
4. *Corrección fina de la falta de homogeneidad*: una vez que los datos se ubican en el mismo espacio de la librería, se aplican filtros de corrección de la homogeneidad más finos en la imagen, para mejorar sustancialmente la precisión de la segmentación y el registro del tejido estructural a trabajar.
5. *Normalización de la intensidad*: Todas las imágenes de la librería son normalizadas para que la materia blanca, la materia gris, y el líquido cefalorraquídeo tengan la una intensidad similar entre todas las plantillas.

**Extracción de la cavidad intra-craneal**: en este paso, el objetivo es aislar el cerebro o los tejidos intracraneales (según la definición del área) de la imagen sin procesar, o en otras palabras remover el cráneo de la imagen para dejar sólo el tejido cerebral.

**Estimación del valor parcial (PV)**: este paso consiste en la clasificación del tejido cerebral, incluyendo los voxels de la materia blanca, la materia gris y el líquido cefalorraquídeo. Se hace una estimación de los valores promedios de cada uno por separado aislando los voxels de cada tipo de tejido durante su análisis.

**Segmentación hemisférica y del cerebelo**: este método divide la materia blanca y la materia gris del tejido cerebral en cinco regiones: cerebro izquierdo, cerebro derecho, cerebelo izquierdo, cerebelo derecho y tronco del encéfalo, segmentándolas de acuerdo con uno de los dos hemisferios con excepción del tronco.

**Segmentación subcortical**: el programa realiza un registro lineal, un marcaje y clasificación de las estructuras subcorticales sobre la imagen de interés. El número de cortes correspondientes a la imagen es de cinco cortes en un plano axial cuando se realiza el registro y la segmentación. El hipocampo se segmenta basado en un protocolo de segmentación de EADC (<http://www.hippocampal->

[protocol.net/SOPs/index.php](http://protocol.net/SOPs/index.php), 2015), que utiliza secuencias T1 de personas diagnosticadas con Alzheimer.

## **Análisis de datos**

Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilks para observar si la muestra tenía una distribución normal. Las variables cuantitativas que no mostraron una distribución normal fueron la escolaridad y las mediciones de los ensayos por recuerdo facilitado (RF-1,2,3), y ensayo facilitado diferido (RFD). Se tomó la decisión de utilizar estadística no paramétrica para estas variables.

La comparación entre grupos de ELT en las variables medidas en la memoria verbal se realizó por una prueba U de Mann Whitney de medidas independiente. Con el objetivo de comparar el volumen afectado con el volumen del hipocampo sano por cada grupo de ELT y entre grupos, se utilizó un ANOVA Factorial de 2x2, siendo los factores: el grupo de ELT (Izq – Der) y el hipocampo medido (esclerótico – sano), con una prueba post hoc Tukey. Para conocer si las claves semánticas aumentaron la cantidad de palabras recordadas por cada ensayo de aprendizaje por grupo de ELT, se aplicó un ANOVA Factorial de 2x2, siendo los factores: el grupo de ELT (Izq – Der) y el tipo de recuerdo (recuerdo libre – recuerdo total). Se aplicó una correlación de Spearman entre el volumen de cada hipocampo con los puntajes brutos del recuerdo libre total, facilitado total y diferido total, al ser todas variables cuantitativas, con niveles de medición de razón (volumen del hipocampo) y de intervalo (mediciones de memoria verbal) que no tuvieron una distribución normal.

Los datos fueron analizados por el paquete Statistical Package for the Social Science IBM SPSS 21 para Windows 10. Para todas las comparaciones y correlaciones realizadas, se consideró un valor  $p < 0.05$  como indicador de resultados significativos.

## CAPÍTULO VIII. RESULTADOS

### 7.0. Características clínicas y sociodemográficas

La muestra fue conformada por 13 participantes con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal. En la Tabla 2 se pueden observar datos clínicos y sociodemográficos de ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de ELT en cuanto la edad ( $Z = -.788$ ,  $p = 0.43$ ), escolaridad ( $Z = .361$ ,  $p = 0.71$ ), la frecuencia de crisis ( $Z = -.14$ ,  $p = 0.88$ ), la edad de inicio de la epilepsia ( $Z = -1.79$ ,  $p = 0.07$ ) y los años de evolución ( $Z = -.07$ ,  $p = 0.88$ ).

**Tabla 2. Características clínicas de los participantes**

	Grupos de Epilepsia del Lóbulo temporal	
	ELT-Izq	ELT-Der
<i>N</i>	7	6
<i>Edad</i>	36.14 (14.58)	41.50 (5.8)
<i>Escolaridad</i>	11.71 (3.8)	10.83 (1.8)
<i>Sexo: H/M</i>	4/3	3/3
<i>Lateralidad Manual: D/Z</i>	7/0	5/1
<i>Lateralidad de lenguaje: Izq/Der/Bil</i>	6/0/1	5/1/0
<i>Esclerosis Hipocampal: Izq/Der</i>	7/0	6/0
<i>Tipo de crisis: CPC</i>	7	6
<i>Edad de inicio de la epilepsia</i>	8.43 (4.9)	16 (7.7)
<i>Años de evolución</i>	28.14 (13.18)	24.50 (4.5)
<i>Frecuencia de crisis</i>	4.43 (1.9)	4.50 (1.8)

- a. Variables numéricas muestran Medias (Me) y desviación estándar (DS)
- b. Lateralidad de lenguaje y Esclerosis hipocampal (Izq= izquierda/ Der= derecha), Lateralidad manual (D= diestro / Z= zurdo). Tipo de crisis: CPC= crisis parciales complejas.
- c. Diferencias entre grupos en las variables con prueba U de Mann Whitney de medidas independientes.

## 7.1. Desempeño entre grupos en la prueba de FCSRT

En la tabla 3 se observan las medias y las desviaciones estándar de los ensayos de recuerdo libre (RL) y las medianas y rangos del recuerdo facilitado (RF) y de los recuerdos totales: recuerdo libre total (RLT), recuerdo facilitado total (RFT), recuerdo total (RLT + RFT) y el recuerdo diferido total (RDT). Las comparaciones por U de Man Whitney no destacaron diferencias significativas entre ambos grupos de ELT en ninguna de las mediciones de recuerdo libre o facilitado, indicando que las medias entre ambos grupos fueron iguales, figura 9.

No se observó una diferencia significativa en función de la interacción entre el tipo de recuerdo con el grupo de ELT en cada uno de los ensayos de aprendizaje: ensayo 1 ( $f(1, 22) = 0.08$ ,  $p = 0.76$ ), ensayo 2 ( $F(1, 24) = 0.005$ ,  $p = 0.94$ ) y ensayo 3 ( $F(1, 22) = 0.007$ ,  $p = 0.78$ ). En el primer ensayo, se encontró una diferencia significativa en función del tipo de recuerdo ( $f(1, 2) = 24.74$ ,  $p = 0.0001$ ). El análisis Post hoc por Tukey reveló que en ambos grupos de ELT la cantidad de palabras fue mayor en el recuerdo total (RT) que en el recuerdo libre (RL): ELT-Izq ( $p = 0.01$ ) y ELT-Der ( $p = 0.008$ ), figura 10.

En el segundo ensayo se encontró diferencias significativas en función del grupo de ELT ( $F(1, 24) = 6.908$ ,  $p = 0.01$ ) y del tipo de recuerdo ( $F(1, 24) = 14.67$ ,  $p = 0.0008$ ). por la comparación post hoc, se encontró que el grupo de ELT-Der tuvo un mayor recuerdo de palabras ( $10.14 \pm 2.2$ ) durante el segundo ensayo en el RT que en grupo de ELT-Izq en el RL ( $6.57 \pm 2.0$ ) ( $p = 0.003$ ), además que, durante este mismo ensayo, en el grupo de ELT-Der el RT tuvo un mayor recuerdo de palabras que el RL ( $8.83 \pm 2.9$ ) ( $p = 0.03$ ), figura 13. en el tercer ensayo de aprendizaje se encontró una diferencia significativa en función el tipo de recuerdo ( $F(1, 22) = 9.366$ ,  $p = 0.005$ ), sin embargo, el análisis post hoc no reveló ninguna diferencia significativa entre el RT y RL en alguno de los grupos.

**Tabla 3. Desempeño de los grupos en la prueba FCSRT**

Variable/Puntaje	Grupos de ELT			p
	ELT-Izq	ELT-Der	Prueba	
	N=7	N=6	U	
<b>Recuerdo libre</b>	Me (DS)	Me (DS)	Z	
RL1 (0-16)	6.57 (1.3)	7.50 (2.1)	-1.0	p = 0.27
RL2 (0-16)	6.57 (2.0)	8.83 (2.9)	-1.5	p = 0.12
RL3 (0-16)	8.86 (3.1)	10.17 (3.7)	-.93	p = 0.34
RLD (0-16)	7.29 (3.6)	9.50 (3.7)	-1.0	p = 0.28
<b>Recuerdo facilitado</b>				
RF1 (0-16)	4.29 (2.0)	4.80 (2.3)	-1.0	p = 0.61
RF2 (0-16)	3.57 (0.9)	4.00 (1.0)	-.53	p = 0.59
RF3 (0-16)	4.00 (2.8)	3.3 (1.7)	-.14	p = 0.88
RFD (0-16)	3.43 (1.9)	4.50 (1.7)	-1.1	p = 0.24
<b>Recuerdo total</b>				
RLT (0-48)	22.00 (5.6)	26.50 (7.8)	-1.0	p = 0.28
RFT (0-48)	11.86 (4.8)	12.17 (2.0)	-.36	p = 0.71
RT (0-48)	33.29 (5.6)	38.67 (8.9)	-1.2	p = 0.19
RDT (0-16)	10.71 (3.5)	14.00 (2.2)	-1.7	p = 0.08

- a. Recuerdo Libre (RL), Recuerdo Facilitado (RF), Recuerdo diferido libre y facilitado (RDL y RFD), recuerdo libre total (RLT), recuerdo facilitado total (RFT), recuerdo total (RT), recuerdo diferido total (RDT).
- b. Se reporta la media (Me) y desviaciones estándar (DS). Prueba U de Mann Whitney para el recuerdo facilitado. Diferencias significativas a partir de  $p < 0.05$ .

-Der

-Izq

*Figura 9.* En **(A)** se muestra el desempeño de ambos grupos de ELT (Izq – Rojo / Der – azul) en los ensayos de recuerdo libre (RL) mostrado las medias y errores estándar. En la parte inferior en **(B)** se muestra el desempeño de ambos grupos de ELT en los ensayos de recuerdo facilitado (RF) mostrado las medias y errores estándar. No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre grupos en ambos tipos de recuerdo.

*Figura 10.* En **(A)** se muestra la comparación entre el total de palabras recordadas en el recuerdo libre (RL) (gris) y el recuerdo total (RL + RF) (verde) del grupo de ELT-Izq y del grupo de ELT-Der en **(B)**. El análisis post hoc reveló que el recuerdo de palabras fue mayor en el recuerdo total que en el recuerdo libre solo en el primer ensayo en el grupo de ELT-Izq y en los primeros dos ensayos en el grupo de ELT-Der, por no en el tercer ensayo para ninguno de los grupos.

## **7.2. Volumen del hipocampo de ambos grupos con ELT**

En la comparación del volumen del hipocampo por grupo de ELT (Izq vs Der) y tipo de hipocampo (afectado vs sano), no se observaron diferencias significativas de acuerdo con el grupo de ELT ( $F(1, 22) = 0.6985, p = 0.41$ ) o el tipo de hipocampo ( $F(1, 22) = 0.1011, p = 0.75$ ). Se observaron diferencias significativas de acuerdo con la interacción entre grupos y tipo de hipocampo ( $F(1, 24) = 19.90, p = 0.0002$ ).

El análisis post hoc reveló que el volumen del hipocampo afectado de cada grupo de ELT era menor que el hipocampo sano en el grupo de ELT-Izq ( $p = 0.0004$ ) y en el grupo de ELT-Der ( $p = 0.002$ ). Por otra parte, se encontró que el volumen del hipocampo izquierdo del grupo de ELT-Izq ( $2.55 \pm .39$ ) es menor que el grupo de ELT-Der ( $3.62 \pm 1.0$ ) ( $p = 0.004$ ), mientras que el volumen del hipocampo derecho

fue menor en el grupo de ELT-Der ( $2.45 \pm 3.84$ ) en comparación con el grupo de ELT-Izq ( $p = 0.0002$ ). Estas diferencias pueden apreciarse en la figura 11.

Figura 11. Media y errores estándar del volumen del hipocampo izquierdo (barra negra) y derecho (barra blanca) en  $\text{cm}^3$  de ambos grupos de ELT. Se encontró diferencias significativas (asteriscos) entre los grupos de ELT en el volumen del hipocampo izquierdo y del hipocampo derecho. También se observaron diferencias significativas en entre el volumen del hipocampo sano con el volumen del hipocampo afectado en ambos grupos.

### **7.3. Correlación entre memoria verbal con el volumen del hipocampo**

Se realizó una correlación de Spearman entre las medias del recuerdo libre total, recuerdo facilitado total, recuerdo total y recuerdo diferido total, con el volumen del hipocampo izquierdo, hipocampo derecho y con el índice de asimetría. La correlación se realizó de manera global y entre grupos, con el fin de buscar si los

resultados encontrados cambiaban o eran similares de acuerdo con el grupo de epilepsia del lóbulo temporal.

No se encontró una correlación significativa entre las mediciones de memoria verbal con ningún volumen del hipocampo o el índice de asimetría en el grupo completo (tabla 4). Al hacer la comparación entre cada grupo, tampoco se logró encontrar una correlación significativa en el grupo de epilepsia del lóbulo temporal izquierda ni tampoco en el grupo de epilepsia temporal derecha entre estas variables (tabla 6), ver apéndice (F) para gráficos de dispersión.

**Tabla 4. Correlación entre memoria verbal y volumen**

<i>Puntajes de FCSRT</i>	Grupo completo de ETL (N=13)		
	Hipocampo Izq	Hipocampo Der	Índice de asimetría
Recuerdo Libre total (RLT)	r= .20 p = 0.49	r= .13 p = 0.66	r= .15 p = 0.61
Recuerdo facilitado total (RFT)	r= -.053 p = 0.86	r= .010 p = 0.72	r= .50 p = 0.07
Recuerdo total (RT)	r= .19 p = 0.51	r= .16 p = 0.58	r= .29 p = 0.33
Recuerdo diferido total (RDT)	r= .025 p = 0.93	r= -.23 p = 0.44	r= .09 p = 0.75

a. La correlación es significativa al nivel de  $p < 0.05^*$

b. Correlación de Spearman entre los recuerdos totales de la prueba FCSRT con el volumen del hipocampo completo del lado izquierdo, del derecho y con el índice de asimetría.

**tabla 5. Correlación de Spearman en ambos grupos de ELT**

	Hipocampo Izq ( <i>rs</i> / <i>p</i> )	Hipocampo Der ( <i>rs</i> / <i>p</i> )	Asimetría ( <i>rs</i> / <i>p</i> )
<b>ELT-Izq</b>			
Recuerdo libre total (RLT)	-.090 / 0.84	.000 / 1.00	.45 / 0.31
Recuerdo facilitado total (RFT)	-.017 / 0.70	.14 / 0.76	.46 / 0.39
Recuerdo total (RT)	-.071 / 0.87	.32 / 0.48	.64 / 0.11
Recuerdo diferido total (RDT)	-.49 / 0.26	-.65 / 0.11	.36 / 0.42
<b>ELT-Der</b>			
Recuerdo libre total (RLT)	.65 / 0.15	.77 / 0.07	.08 / 0.87
Recuerdo facilitado total (RFT)	.58 / 0.22	.000 / 1.00	.75 / 0.08
Recuerdo total (RT)	.77 / 0.07	.71 / 0.11	.25 / 0.62
Recuerdo diferido total (RDT)	.49 / 0.32	.58 / 0.22	-.11 / 0.82

- a. La correlación es significativa al nivel de  $p < 0.05^*$
- b. Correlación de Spearman entre los recuerdos totales de la prueba FCSRT con el volumen del hipocampo completo del hipocampo izquierdo, del hipocampo derecho y con el índice de asimetría.

## CAPÍTULO VIII. DISCUSIÓN

El objetivo del presente proyecto fue investigar la relación entre el volumen del hipocampo con esclerosis hipocampal con los puntajes en una tarea de memoria verbal. Como objetivos secundarios se buscó observar si la estrategia de codificación por claves semánticas de la tarea facilitaba el recuerdo de los estímulos verbales y comparar el desempeño en esta tarea entre ambos grupos de ELT. A continuación, se discutirán los resultados obtenidos haciendo un contraste de estos con lo reportado previamente en la literatura.

### 8. Recuerdo libre y facilitado de la memoria verbal con FCSRT

En ambos grupos de epilepsia del lóbulo temporal no se encontraron diferencias significativas en los ensayos de recuerdo libre, presentando ambos una curva de aprendizaje ascendente, siendo igual el promedio de palabras recordadas en ambos grupos. Este resultado difiere con trabajos previos donde el aprendizaje con material verbal se ha visto reducido en casos prequirúrgicos ELT-Izq (Seidenberg et al., 1996; Jeyarag et al., 2013) en tareas de aprendizaje de lista de palabras.

Lo anterior puede deberse a que la prueba del recuerdo libre selectivamente facilitado añade un recuerdo facilitado con claves semánticas después de cada ensayo de recuerdo libre, que pudo facilitar el mantenimiento de aquellas palabras no recordadas en el ensayo previo, a diferencia de otras pruebas que no cuentan con ensayos de recuerdo facilitado como en la prueba de *California verbal learning test* o la *lista de palabras de Rey*, que fueron implementadas en los trabajos de Seinderberg et al. (1996) y Jeyarag et al. (2013), respectivamente.

No se encontraron diferencias entre grupos en la selectividad de las claves semánticas para facilitar el recuerdo de los estímulos olvidados. Por su parte Pillon, et al. (1999) y Leunen et al. (2009) reportan que las claves fueron menos precisas en generar el recuerdo en los grupos de ELT-Izq. No obstante, en ambos estudios se reporta que los casos con ELT-Izq tuvieron más errores en la codificación cuando se identificaban las palabras con su respectiva categoría. En el presente estudio, en

la fase de codificación se aseguró que todos los estímulos fueran correctamente identificados por su categoría antes de pasar a cada fase de recuerdo libre y facilitado. Se encontró que las claves ayudaron a que la cantidad de ítems recordados en cada ensayo fuera mayor en los casos de ELT-Der, en los dos primeros ensayos, pero no el tercero. Esto ocurrió en el grupo de ELT-Izq solo en el primer ensayo, indicando que la eficacia de las claves semánticas fue menor en el grupo como en el trabajo de Pillon et al. (1999).

### **8.1. Recuerdos totales en la memoria verbal con FCSRT**

La ausencia de diferencias estadísticas entre los grupos de ELT difiere con los trabajos de Pillon et al. (1999) y Leunen et al. (2009) que utilizaron esta prueba, donde los puntajes totales de memoria verbal fueron más bajos en el grupo con esclerosis hipocampal izquierda. Sin embargo, en ambos estudios los pacientes ya habían sido operados al momento de la evaluación. Los problemas de memoria pudieron deberse como un efecto secundario de la resección del hipocampo, tal como se destaca en la literatura (Baxendale, 2008; Helmstaedter, 2013), efecto que se controló en este estudio al trabajar con pacientes que aún no habían sido operados, una diferencia que pudo contribuir a que la codificación específica de la prueba mejorara el recuerdo en los casos con ELT-Izq al igual que los derechos.

Los resultados obtenidos en la medición y comparación de la memoria verbal tienen una interpretación interesante a nivel fisiológico. Al trabajar con pacientes no operados, se promovió el que los pacientes fueran evaluados cuando el hipocampo afectado aun no era seccionado, indicando que las fallas en memoria verbal no serían tan observables cuando se tiene dos hipocampos participando en la formación de la memoria. Limotai et al. (2018) encontró que, en pacientes postquirúrgicos, el hipocampo que no había sido operado (sano) tenía una activación durante una tarea de memoria por estudio de RMF, no obstante, a nivel conductual, el déficit de memoria era mayor en los casos de ELT-Izq, por lo que está activación contralateral no es suficiente como mecanismo compensatorio para dar soporte a la formación de la memoria.

## **8.2. Volumen hipocampal entre grupos**

En concordancia con varios estudios previos (Cook et al., 1992, Cendes et al., 1993; Seidenberg et al., 2005, García et al. 2006) el análisis volumétrico del hipocampo destacó una diferencia significativa entre el hipocampo esclerótico y el hipocampo sano en ambos grupos de epilepsia, donde el hipocampo atrófico se encontraba reducido en su volumen en comparación con el hipocampo sano. El estudio también encontró que en la medición de ambos hipocampos (afectado y sano) se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, dato que ha sido confirmado por Farid et al. (2012) al comparar el volumen del hipocampo esclerótico en dos grupos de ELT con un grupo control por ANOVA entre los tres grupos con una edad promedio similar.

Este es el primer estudio que utiliza volBrain para estudios de volumetría en epilepsia del lóbulo temporal mesial, sus estimaciones volumétricas del hipocampo han coincidido con las estimaciones de dos protocolos manuales de segmentación, superando a dos programas populares en la estimación del volumen hipocampal en población clínica con epilepsia (Majón y Coupé, 2016). Adicionalmente, en todos los casos de esta muestra logró destacar una asimetría entre el hipocampo afectado con el contralateral, y destacar diferencias estadísticamente significativas entre hipocampo afectado y sano, lo cual, de acuerdo con Farid et al. (2012) es una característica esencial en todo programa que busque detectar un cambio entre estructuras bilaterales en la cantidad de tejido, cuando una de esta presenta una lesión.

## **8.3. Correlación entre volumen con memoria**

En el presente trabajo no se encontró una correlación entre diferentes puntajes de la memoria verbal con el volumen de ningún hipocampo. Este resultado coincide con estudios previos que reportan que el volumen del hipocampo derecho no se relaciona con la memoria verbal, y en paralelo, contradice el resultado principal, donde un menor volumen del hipocampo izquierdo correlaciona con un menor porcentaje de retención en la memoria verbal (Martín et al., 2001; Mechanic-

Hamilton et al., 2009, Makilova et al., 2013). En este estudio se consideraron los efectos de la cirugía de epilepsia en el tamaño del hipocampo y en la memoria en los casos con ELT-Izq, donde la resección del hipocampo izquierdo conlleva a un declive de la memoria verbal (Helmstaedter et al., 2011), por lo cual, la ausencia de la correlación estaría mediada a que ninguno de los participantes había sido sometido a cirugía, mientras que en los tres estudios previos, el volumen fue obtenido de hipocampos ya seccionados, favoreciendo a que se observara la correlación con los puntajes bajos en memoria verbal en los casos de epilepsia del lóbulo temporal izquierda.

En efecto, Wagner et al. (2013) destacaron que la cirugía de epilepsia no dirigida a extraer una porción del hipocampo no afectó en mayor grado la memoria verbal en casos de ELT-Izq a un año postcirugía, pero sí en los casos sometidos a una amigdalohipocampectomía. Martín et al. (2001) destacaron que esta correlación es más evidente cuando se presentan casos con atrofia hipocampal bilateral. El deterioro de la memoria fue más pronunciado al estar afectado el hipocampo contralateral, lo que llevó a que el volumen del hipocampo izquierdo, después de ser seccionado, correlacionara con un declive de la memoria verbal. Por consiguiente, los efectos de la cirugía habrían establecido las condiciones necesarias para que se observara la relación entre volumen del hipocampo con la memoria en los estudios de Martín et al. (2001) y Makilova et al. (2015) sin que existiera una verdadera relación entre ambas variables, efectos que fueron evitados en el presente estudio al trabajar con pacientes no operados, lo que podría explicar el por qué no se llegó al mismo resultado.

En contraparte, estudios previos con pacientes que no habían sido operados encuentran una correlación entre ambas variables en sujetos que no habían sido operados. Lencz et al. (1992) y Kilpatrick et al. (1997) confirmaron que un menor volumen del hipocampo izquierdo correlacionó positivamente con la memoria verbal. EL trabajo de Kilpatrick et al. (1997) encontró una correlación con 14 pacientes, una muestra similar a la de este estudio, la diferencia en que en este trabajo no se llegara a una correlación entre ambas variables como en los estudios

pasados, puede radicar en algunos aspectos en la metodología. En los estudios previos las muestras de cada un trabajo solo con pacientes que en sus previas evaluaciones neuropsicológicas demostraban tener serios problemas de memoria. Aunado, cada estudio evaluó la memoria verbal con listas de palabras con un diseño tradicional, donde se obtiene un recuerdo inmediato y diferido (lista de palabras de Ray y el *Selective reminding test*).

Retomando la idea planteada en el párrafo anterior, en nuestro estudio, la característica de presentar problemas severos de memoria no fue un criterio de inclusión en los participantes, por lo que no se estableció un perfil de que tan preservadas estaban las capacidades mnésicas de los pacientes. Además, se utilizó un instrumento neuropsicológico que fomenta la codificación de información específica y mejora la selectividad del recuerdo en la memoria verbal (Tulving y Thompson, 1973). Esto pudo favorecer al grupo de ELT-Izq, para que tuviera un desempeño igual al del grupo ELT-Der en los recuerdos totales, influyendo a que la reducción volumétrica del hipocampo izquierdo no correlacionara con ninguno de los puntajes con los que se buscó la relación estadística.

Sawrie et al. (2001) y de Barnett et al. (2015) llegan al mismo resultado que se obtuvo en el presente trabajo, al no encontrar una correlación entre volumen hipocampal izquierdo con la memoria verbal en pacientes prequirúrgicos, pero sí con un bajo nivel de activación del hipocampo durante una tarea de memoria, con RMF, y bajos niveles de NAA, este último es un marcador neuronal, su concentración disminuye con diferentes daños del tejido. Mientras que, la RMF ayuda a esclarecer en qué medida el tejido comprometido del hipocampo continúa participando en la formación y recuperación de la memoria por cambios hemodinámicos del flujo sanguíneo durante la actividad neuronal.

El presente trabajo de investigación aporta adicionalmente datos que confirman que el volumen del hipocampo afectado no necesariamente tiene una relación estadística con el funcionamiento de la memoria cuando no ha sido seccionado por el tratamiento quirúrgico, llevando a la conclusión de que el volumen y la función no necesariamente significan lo mismo, es decir, la cantidad de tejido del hipocampo

no se traduce en un mejor o peor funcionamiento de la memoria. Se debe considerar otros aspectos anatómicos del sistema nervioso central que establezcan una mejor conexión con el funcionamiento de la memoria en este síndrome epiléptico. El hipocampo es un relevo anatómico dentro de una red funcional que participa en la formación de la memoria (Simons y Spiers, 2003), su interacción con otras estructuras y regiones cerebrales tendrían una mayor relación y valor predictivo de la consolidación de la memoria, más que el volumen aislado de su estructura o de diversas estructuras de forma aislada.

Este resultado coincide con el estudio de Baxendale et al. (1998), que no encontró esta correlación significativa de manera global, así como por grupos de ELT. Pero sí predecían este declive de la memoria cuando se tomaban en cuenta otras variables clínicas con el volumen del hipocampo, como la edad de los pacientes, la edad de inicio de la epilepsia y los años de evolución. En este estudio las variables reportadas por Baxendale et al. (1998) no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. Sin embargo, es importante considerar la interacción de las características clínicas con la memoria, y no solo a nivel fisiológico.

Cabe señalar que el grupo de ELT-Izq tuvo una edad promedio de 8.43 años, una edad muy temprana, durante la infancia, mientras que el grupo de ELT-Der 16 años, a pesar de que no se hallaron diferencias significativas entre grupos, ambos grupos tuvieron una evolución larga de su epilepsia (mayor a 20 años). En paralelo los casos izquierdos tuvieron un inicio durante la etapa infantil, lo que en conjunto pudo promover a que se diera una reorganización neuronal de la memoria, como un mecanismo de plasticidad del cerebro. Los estudios de RMF han provisto de evidencia neurofisiológica respecto al tema. En pacientes con ELT-Izq la activación del hemisferio izquierdo en el hipocampo, giro temporal, giro orbitofrontal y giro medial frontal durante la codificación de palabras a recordar estuvo relacionado con una menor duración en años de la epilepsia. En cambio, que la activación de otras regiones corticales como el giro precentral derecho, el giro frontal medial derecho, el giro supramarginal y con un menor nivel de activación de regiones del lóbulo

temporal medial izquierdo, se observaron en casos con una evolución la enfermedad más prolongada (Sidhu et al., 2015).

Una evolución más larga de la enfermedad en casos con un inicio temprano de las crisis supondría una oportunidad para que se dé una plasticidad cerebral como un mecanismo compensatorio de la memoria en otras estructuras conforme el hipocampo se ve afectado con el paso del tiempo (Bell et al., 2011). En el presente trabajo se reportó que el grupo de ELT-Izq tuvo un inicio de la epilepsia a una edad más temprano que el grupo de ELT-Der. No se debe descartar que, a lo largo de la evolución de su enfermedad, se diera un mecanismo de plasticidad neuronal que compensara la afectación del hipocampo, fomentando otras conexiones corticales en el funcionamiento y en cierto grado a una mayor preservación de la memoria verbal, dando como resultado que no se encontrara la correlación con un bajo volumen del hipocampo izquierdo. Por lo que se recomienda el un mayor control de dichas estas dos variables en los criterios de inclusión de estudios posteriores.

#### **8.4. Alcances y limitaciones del estudio**

El presente estudio logró destacar que no todos los casos con esclerosis hipocampal izquierda van a presentar un peor desempeño en memoria verbal que los casos derechos. Gargaro et al. (2013) demostraron que, de 426 casos con ELTM, sólo el 25% tenía un perfil de memoria típico en cuanto a la lateralización de los déficits de memoria, mientras que el 75% de los casos tenía un perfil atípico. La implementación de instrumentos como la prueba del recuerdo selectivamente facilitado puede ayudar en la clínica neuropsicológica a identificar problemas en la memoria episódica que se verán reflejados en su desempeño, aun cuando se trate de material verbal o visual, independientemente del hemisferio epileptógeno.

Con la prueba FCSRT, llegamos a entender que con estrategias que mejoren la codificación de la memoria, los casos con ELT pueden verse beneficiados. La mayoría de los estudios no han explorado qué otros aspectos de la memoria declarativa están o no comprometidos en este síndrome epiléptico, lo cual, ayudaría a que en el ámbito profesional de la conducta y de la salud mental se comprendan

mejor cuáles son las capacidades mnésicas de estos pacientes, y que este conocimiento pudiera dar pie a desarrollar programas de rehabilitación de la memoria.

Con los datos que se obtuvieron, se apoyan los resultados de otros estudios de que el compromiso del tejido hipocampal no estaría relacionado con el funcionamiento de la memoria, en el caso específico de la epilepsia del lóbulo temporal prequirúrgica. Con los instrumentos y técnicas de medición apropiadas, futuras investigaciones podrían complementar los estudios de volumetría con estudios de resonancia magnética funcional, PET o espectrografía para determinar qué aspecto anatómico-funcional del lóbulo temporal en la esclerosis hipocampal, es un mejor predictor de las fallas de memoria con esta prueba.

Se alienta a la continua aplicación de los trabajos de volumetría no solo limitados al hipocampo, sino considerar otras estructuras del lóbulo temporal implicadas en la memoria, como la corteza peririnal, la corteza entorrinal y la corteza parahipocampal, que junto con esta prueba de recuerdo selectivamente facilitado o pruebas neuropsicológicas similares, ayuden a investigar si existe, y en qué proporción una relación entre el grado de afectación del tejido cerebral y la memoria, con el objetivo de que los protocolos de volumetría en un futuro puedan ser implementados junto con la prueba del recuerdo libre selectivamente facilitado en diferentes instituciones clínicas, facilitando el diagnóstico de enfermedades neurológicas como en la epilepsia del lóbulo temporal.

Este trabajo tuvo ciertas limitantes que pudieron influir en los resultados. En primer lugar, la muestra fue muy pequeña, lo que reduce el poder estadístico de encontrar diferencias entre grupos y en la correlación entre los datos cuantitativos, por lo que se recomienda ampliamente aumentar la muestra en estudios posteriores que deseen replicar estos resultados.

La prueba del recuerdo selectivamente facilitado no está estandarizada en población mexicana, la selección de las palabras y categorías fue acorde a palabras que estuvieran dentro del vocabulario conocido en la comunidad mexicana, sin embargo, la escolaridad es una variable que puede influir en esta prueba y que no

se controló. La selección de estímulos verbales más adecuados, y la posterior estandarización de la prueba nos daría un instrumento más confiable en la valoración de la memoria, para integrarse en varios protocolos de exploración neuropsicológica en la detección de fallas de la memoria episódica en varias enfermedades neurológicas. Se recomienda en estudios posteriores ocupar pruebas estandarizadas en población mexicana, como la prueba de Ariola I y Fortuni et al. (1999) o con la lista de palabras de la batería NEUROPSI: ATENCION Y MEMORIA (Otrosky et al., 2007), que miden la memoria episódica verbal, brindando la posibilidad de comparar si se llegan a los mismos resultados del presente proyecto, ya que dichos instrumentos no cuentan con un componente de codificación específica.

Aunado a lo anterior, volBrain no se había utilizado con anterioridad en casos con epilepsia del lóbulo temporal, por lo que es importante buscar en estudios a futuro la sensibilidad de este programa en comparación de otros en detectar la atrofia del hipocampo esclerótico, ya que siempre es recomendable utilizar protocolos o programas de segmentación que demuestren tener una buena sensibilidad en detectar cambios anormales del tejido cerebral en ciertas patologías relacionadas con epilepsia.

La limitante más importante de este estudio fue el no contar con un grupo control, lo que hizo imposible saber qué tanto favoreció la codificación específica en la memoria en ambos grupos de epilepsia al no poder comparar su desempeño con personas sanas de su misma edad y escolaridad, ni tampoco comparar el grado de asimetría del volumen hipocampal entre pacientes con sujetos sin afectación del tejido hipocampal. Aunado, la muestra que se ocupó para este trabajo de investigación fue considerablemente pequeña, lo que resta poder estadístico en la búsqueda de diferencias significativas entre grupos que, no tenían la misma cantidad de participantes, y en la correlación entre las dos variables que se midieron. Se recomienda el aumentar el tamaño de la muestra en estudios a futuro, junto con la inclusión de un grupo control, y pruebas neuropsicológicas estandarizadas que permitan llegar a resultados más cercanos a la realidad.

## **CAPITULO IX. CONCLUSIONES**

En la epilepsia del lóbulo temporal, la consecuente pérdida de volumen del hipocampo por la afectación en su tejido no tiene relación directa con el funcionamiento de la memoria verbal en pacientes que no han sido intervenidos quirúrgicamente.

La ausencia de correlación, así como las diferencias significativas en la prueba del recuerdo libre, selectivamente facilitado en los grupos de epilepsia del lóbulo temporal, nos indican que, las capacidades mnésicas de estos pacientes prequirúrgicos son mayores cuando se utilizan pruebas con un diseño o paradigma que fortalece la codificación de la información.

## Referencias bibliográficas

- Akhondi-Asl, A., Khouzani, K., Elisevich, K., y Zadeh, H. (2011). Hippocampal volumetry for lateralization of temporal lobe epilepsy: Automated versus manual methods. *NuerolImage*; 1: S218-S226. doi: 10.1016/j.neuroimage
- Alamos, F., Batalla, K., y Navarrete, D. (2016). Epilepsias Temporales Mesiales, *Revista Chilena de Epilepsia*, (1):35-41.
- Alessio, A., Damasceno, B., Camargo, C., Kobayashi, E., Guerreiro, C. et al. (2004). Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy and Behavior*; 5(1):22-7.
- Alonso, M., Cisneros, J., Castillo, C., Martínez, A., Gómez, M. et al. (2013). Self-reported quality of life in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy: correlation with clinical variables and memory evaluation. *Epileptic Disorders*; 15(3):263-71.
- Al Sufiani, F., y Cyn. L. (2012). Neuropathology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, vol. 2012, Article ID 624519: 1-13. doi:10.1155/2012/624519
- Álvarez, J. (2012). Resonancia magnética estructural en la epilepsia, *Radiología*; 54(1):9-20.
- Artiola i Fortuny, L., Hemosillo, D., Heaton, R., y Parde II, R. (1999). Manual de normas y procedimientos para la batería neuropsicológica en español. Tucson, AZ:mPress.
- Baddeley, A. (2002). *The Psychology of Memory*. Baddeley, A., Kopelman, M., Wilson, B. (2002), *The Handbook of Memory Disorders* (pp.3-17), England, Editorial John Wiley & Sons, Ltd.
- Baxendale, S., Paesschen, W., Thompson, P., Connely, A., Duncan, J., et al. (1998). The Relationship Between Quantitative MRI and Neuropsychological Functioning in Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia*; 39(2): 158-166.

- Baxendale, S., Thompson, P., Harkness, W., y Duncan, J. (2006). Predicting Memory Decline Following Epilepsy Surgery: A Multivariate Approach. *Epilepsia*, 47(11):1887–1894.
- Benbadis, S. (2009). The differential diagnosis of epilepsy: A critical review. *Epilepsy & Behavior*; 15(1):15-21.
- Bernett, A., Park, M., Pipitone, J., Chakravarty, M., y McAndrews, M. (2015). Functional and structural correlates of memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Neurology*; 6:103. doi: 10.3389/fneur.2015.00103
- Bir, S., Ambekar, S., Kukreja, S., y Nanda, A. (2015). Julius Caesar Arantius (Giulio Cesare Aranzi, 1530–1589) and the hippocampus of the human brain: history behind the discovery. *Journal of Neurosurgery*; 122:971-975.
- Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D., Bartolomei, F. et al. (2013). International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*; 54(7):1315–1329. doi: 10.1111/epi.12220
- Bonelli, S., Powell, R., a Yogarajah, M., Samson, R., Symms, M. et al. (2010). Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain*; 133(4): 1186–1199. <https://doi.org/10.1093/brain/awq006>
- Buschke, H. (1973). Selective reminding analysis of memory and learning. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*; 12(5):543-550.
- Cano-Lopez, C., Vazquez, J., Campos, A., Gutiérrez, A, Garcés, M. et al. (2017). Age at surgery as a predictor of cognitive improvements in patients with drug-resistant temporal epilepsy. *Epilepsy & Behavior*; 70: 10-17.
- Cascino, G., Jack, C., Parisi, J., Sharbrough, F., Hirschorn, K. et al. (1991). Magnetic Resonance Imaging-based Volume Studies in Temporal Lobe Epilepsy: Pathological Correlations. *Annals of neurology*; 30(1):31-36.
- Cendes, F. (2005). Mesial Temporal Lobe Epilepsy Syndrome: An Updated Overview. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 11(3):141-144

- Cendes, F., Andermann, F., Gloor, P., Evans, A., Jones, M. et al. (1993). MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Nuerology*; 43(4):19-25.
- Cendes, F., Theodore, W., Brinkmann, B., Sulc, V., y Casino, G. (2016). Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol*, 136:985–1014. doi:10.1016/B978-0-444-53486-6.00051-X.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, 30(4): 389-399.
- Cook, M., Fish, D., Shorvon, S., Straughan, K., y Stevens, J. (1992). Hippocampal volumetric and morphometric studies in frontal and temporal lobe epilepsy. *Barin*; 115(4):1001-1015.
- Despotovic, I, Goossens, B., y Philips, W. (2015). MRI Segmentation of the Human Brain: Challenges, Methods, and Applications. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*; volume 2015, Article ID 450341: 1-23.
- Dill, V., Franco, A., y Pinho, M. (2014). Automated Methods for Hippocampus Segmentation: the Evolution and a Review of the State of the Art. *Neuroinform*; 13(2):133-50. doi: 10.1007/s12021-014-9243-4.
- EADC. Productos. Recuperado de: <http://www.hippocampal-protocol.net/SOPs/index.php>
- Falco-Walter, J., Scheffer, I., y Fisher, R. (2017). The new definition and classification of seizures and epilepsy. *Epilepsy Research*, 139:73-79. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.11.015
- Farid, N., Girard, H., Kemmotsu, N., Smith, M., Magda, S. et al. (2012). Temporal Lobe Epilepsy: Quantitative MR Volumetry in Detection of Hippocampal Atrophy. *Radiology*; 264(2):542-550.
- Fernández, G., Effren, A., Grunwald, T., Pezer, N., Lehnertz, Dümpelmann, M. et al. Real-time tracking of memory formation in the human rhinal cortex and hippocampus. *Science*; 285(5433):1582-5.

- Fiest, M., Sauro, K., Wiebe, S., Patten, S., Kown, S. et al. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*, 88(3):296-303. doi: 10.1212/WNL.0000000000003509.
- Fisher, R., van EmdeMoas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P. et al. (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.
- Fisher R., Cross, H., D'Souza, C., French, J., Haut, S. et al. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*; 58(4): 531–542. doi: 10.1111/epi.13671
- FIRST-FSL. Contenido. Recuperado de: <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST>
- Frankland, P., y Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Review neuroscience*, 6(2):119-30.
- FreeSurfer. FreeSurferwiki. Recuperado de: <https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>
- Garcia, F., Denby, C., Keller, S., Wiesmann, U., y Roberts, N. (2006). Degree of Hippocampal Atrophy Is Related to Side of Seizure Onset in Temporal Lobe Epilepsy. *AJNR*, (27): 1046 –52.
- Gargaro, C., Sakamoto, A., Bianchin, M., Geraldi, C., Rosset, S. et al. (2013). Atypical neuropsychological profiles and cognitive outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 27: 461–469
- Germeyan, S., Kalinkhkam, D., Jones L., y Theodore, W. (2014). Automated Versus Manual Hippocampal Segmentation in Preand Postoperative Epilepsy Patients. *Epilepsia*; 55(9): 1374–1379. doi:10.1111/epi.12694.
- Giorgo, A., y Stefano, N. (2013). Clinical Use of Brain Volumetry. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*; 37:1-14.
- Gleissner, U., Helmstaedter C., y Elger, C. (1998). Right hippocampal contribution to visual memory: a presurgical and postsurgical study in patients with temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatric*; 65(5):665-9.

- Gleissner, U., Helmstaedter, C., Schramm, J., y Elger, C. (2002). Memory outcome after selective amygdalohippocampectomy: a study in 140 patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*; 43(1):87-95.
- Grober, E., y Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Journal of Developmental Neuropsychology*; 3(1):13-36.
- Grober, E., Ocepek-Welikson, K., y Teresi, J. (2009). The Free and Cued Selective Reminding Test: evidence of psychometric adequacy. *Psychology Science Quarterly*, 51(3): 266-282.
- Grover, V., Tognarelli, J., Crossey, M., Cox, I., Robinson, S. et al. (2015). Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*; 5(3): 46–255.
- Mechanic-Hamilton, D., Korczykowski, M., Yushkevich, P., Lawler, K., Pluta, J. et al. (2009). Hippocampal volumetry and functional MRI of memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*; 16(1):128-38. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.07.012
- Muñoz, E., Adrover, D., Sánchez, I., Miranda, R. y Periañez, J. (2012). Bases neuroanatómicas del aprendizaje y la memoria. En Muñoz y Periañez (Eds.) *Fundamentos del aprendizaje y del lenguaje* (p.63-94). Cataluña: UOC
- Harand, C., Bertran, F., Joie, R., Landeau, B., Mézenge, F. et al. (2012). The Hippocampus Remains Activated over the Long Term for the Retrieval of Truly Episodic Memories *Plos One*; 7(8): e43495.
- Helmstaedter, C. (2002). Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. *Prog Brain Res*; 135:439 –453.
- Henry, T., Chupin, M., Lehericy, S., Strupp, J., Sikora, M., et. al. (2011). Hippocampal Sclerosis in Temporal Lobe Epilepsy: Findings at 7 T. *Radiology*, 261(1): 199-209
- Helmstaedte, C., Richter, S., Röske; S., Oltmanns, F., Schramm, J. et al. (2007). Differential effects of temporal pole resection with amygdalohippocampectomy versus selective amygdalohippocampectomy on material-specific memory in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(1):88–97.

- Helmstaedte, C., Roeske, S., Kaaden, S., Elger, C., y Schramm, J. (2011). Hippocampal resection length and memory outcome in selective epilepsy surgery. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatric*; 7:2-7.
- Helmstaedter, C. (2013). Cognitive outcomes of different surgical approaches in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disorder*; 15(3):221-239.
- Herfurth, K., Kasper, B., Schwarn, M., Stefan, H., y Pauli, E. (2010). Autobiographical memory in temporal lobe epilepsy: Role of hippocampal and temporal lateral structures. *Epilepsy and behavior*; 19(3):365-71. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.07.012
- Hermann, B., Seidenberg, M., Schoenfeld, J., y Davies, K. (1997). Neuropsychological Characteristics of the Syndrome of Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Archives of Neurology*; 54:369-376.
- Hope, C., Elger, C., y Helmstaedter, C. (2007). Long-term memory impairment in patients with focal epilepsy. *Epilepsia*; 48(9):26-19. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01397.x
- Jaimes, A., Rodríguez, M., Martínez, I., y Rodríguez, Y. (2015). Semantic Processing Impairment in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*; Volumen 2015:1-8.
- Jeyaraj, M., Menon, R., Justus, S., Alexander, A., Sarma, P. et al. (2013). A critical evaluation of the lateralizing significance of material-specific memory deficits in patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy & Behavior*; 28: 460-466.
- Jobst, B., y Cascino, G. (2015). Resective Epilepsy Surgery for Drug-Resistant Focal Epilepsy A Review. *JAMA*, 313(3):285–293. doi:10.1001/jama.2014.17426
- Jokiet, H., y Schacher, M. (2004). Neuropsychological aspects of type of epilepsy and etiological factors in adults. *Epilepsy & Behavior*; 5(1):14-20. doi:10.1016/j.yebeh.2003.11.003
- Kwan, P., y Sander, J. (2004). The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *Journal of Neurology Neurosurgery of Psychiatry*; 75(10):1376-1381.

- Kwan, P., Arzimanoglou, A., Berg, A., Brodie, M., Hauser, W. et al. (2010). Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*; 51(6):1069–1077.
- Kierman., J. (2012). Anatomy of the Temporal Lobe. *Epilepsy Research and Treatment*; 12:1-12. doi:10.1155/2012/176157
- Kilpatrick, C., Murrie; V., Cook, M., Andrewes, D., Desmond, P et al. (1997). Degree of Left hippocampal atrophy correlates with severity neuropsychological deficits; *Seizure*; 6:213-218.
- Kim, H., Chupin, M., Colliot, O., Bernhardt, B., Bernasconi, N. et al. (2012). Automatic hippocampal segmentation in temporal lobe epilepsy: Impact of developmental abnormalities. *Neuroimage*; 59(4):3178-86. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.040
- Kuzniecky, R., Bilir, E., Gilliam, F., Fought, E., Palmer, et al. (1997). Multimodality MRI in mesial temporal sclerosis: Relative sensitivity and specificity. *Neurology*; 49(3):774-778. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.49.3.774>
- Laurent, M., Moscovitch, M., Tau, B., y McAndrews, M. (2009). Determinants of autobiographical memory in patients with unilateral temporal lobe epilepsy or excisions. *Neuropsychologia*; 47(11):2211-2221.
- Lee, P.G. (2010). Introduction. Lee, P.G. (Ed.), *Neuropsychology of Epilepsy and Epilepsy Surgery* (pp. 7-25). United States of America. Oxford University Press.
- Lemos, R., Simoes, M., Santiago, B., y Santana, I. (2014). The free and cued selective reminding test: Validation for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychology*; 9(2): 242-257.
- Lencz, T., McCarthy, G. Bronen, R., Scott, T., Inserni, J. et al. (1992). Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: Relationship to neuropathology and neuropsychological function. *Annals of Neurology*, 31(6):629-37.
- Leunen, D., Caroff, X., Chmura, S., Fohlen, M., Delalande, O. et al. (2009). Verbal and spatial learning after temporal lobe excisions in children: An adaptation of the Grober and

Buschke procedure. *Epilepsy & Behavior*;16(3): :534-538. Doi: 10.1016/j.yebeh.2009.09.004

Levnex, P., y Amaral, D. (2000). Prefrontal–Temporal Circuitry for Episodic Encoding and Subsequent Memory. *Hippocampus*; 10(4):420–430.

Levenex, P. (2012). Fuctional Anatomy, Development and Patology of the Hippocampus. En T. Bartsch (Ed), *The Clinical Neurobiology of The Hippocampus: an integrative view* (pp.15-26). España, Sello editorial OXFORD.

Limotai, C., McLachlan, R., Hayman, S., Hayman, B., Brown, S. et al. (2018). Memory loss and memory reorganization patterns in temporal lobe epilepsy patients undergoing anterior temporal lobe resection, as demonstrated by pre-versus post-operative functional MRI. *Journal of Clinical Neuroscience*, 55:38-44.

Manjon, J., y Coupé, P. (2016). volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Frontiers in Neuroinformatics*, 10(39): 1-14.

Makilova, H., Kramsla., L., Vojtech, Z., Soubrek, J., Lukavsk, J. et al. (2015). Relationship between remnant hippocampus and amygdala and memory outcomes after stereotactic surgery for mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*; 11:2927-33. doi: 10.2147/NDT.S95497

Makulis, D., Roberts, T. (2007). *Neuro MR: Protocols*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*; 26(4):838-847.

Martín, R., Sawarie, S., Knowlton, R., Bilir, E., Gilliam, F. et al. (2001). Bilateral hippocampal atrophy Consequences to verbal memory following temporal lobectomy. *Neurology*; 57(4):

Martinez, A., Sosa, A., López, M., Alonso, M., y Ángel, M. (2006). La evaluación neuropsicológica en la Cirugía de Epilepsia. *Revista Ecuatoriana de Neurología*; 15(2-3).

Malmgren, K., y Thom, M. (2012). Hippocampal sclerosis-Origins and imaging. *Epilepsia*; 53(4):19-33. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03610.x

- McAndrews, M., y Cohn, M. (2012). Neuropsychology in Temporal Lobe Epilepsy: Influences from Cognitive Neuroscience and Functional Neuroimaging. *Epilepsy Research and Treatment*; 2012: 13. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/925238>
- Mechanic-Hamilton, D., Korczykowski, M., Yushkevich, P., Lawler, K., Pluta, J., ... French, J. (2009). Hippocampal volumetry and functional MRI of memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 16: 128-138. doi:10.1016/j.yebeh.2009.07.012
- Miller, L., Muñoz, D., y Finmore, M. (1993). Hippocampal Sclerosis and Human Memory. *Archives of Neurology*; 50(4):391-4.
- Miller, J., y Hakimian, S. (2013). Surgical Treatment of Epilepsy. *Continuum*, 19(3):730–742.
- Milner, B., Squire, L., y Kandel, E. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*;20(3):445-68.
- Mokri, H., Ávila, J., Meillon, C., Gutiérrez, M., y Amieva, H. (2013). Normative data for the Mini-Mental State Examination, the Free and Cued Selective Reminding Test and the Isaacs Set Test for an older adult Mexican population: The Coyoacán Cohort Study. *The Clinical Neuropsychologist*, doi:10.1080/13854046.2013.809793
- Moshé, S., Perucca, E., Rivlin, P., y Tomson, T. (2014). Epilepsy: new advances. *The Lancet*, 385(9971):884-98. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60456-6
- Morino, M., Uda, T., Naito, K., Yoshimura, M., Ishibashi, K. et al. (2006). Comparison of neuropsychological outcomes after selective amygdalohippocampectomy versus anterior temporal lobectomy. *Epilepsy and Behavior*; 9(1):95-100.
- Mura, T., Proust, C., Jacqmin, H., Akbaral, T., Touchon, J. et al. (2014). Measuring cognitive change in subjects with prodromal Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 85(4):363-370. doi: 10.1136/jnnp-2013-305078
- Nascimento, F., Gatto, L., Silvado, C., Joaquim, M., Moro, M., y Araujo, J. (2015). Anterior temporal lobectomy versus selective amygdalohippocampectomy in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*; 74(1): 35-43.

- O'Brien, C., Bowden, S., Bardenhagen, F., y Cook, M. (2003). Neuropsychological Correlates of Hippocampal and Rhinal Cortex Volumes in Patients With Mesial Temporal Sclerosis. *Hippocampus*; 13(8):892-904. doi: 10.1002/hipo.10128
- O'Dell, C., Das, A., Wallace, J., Ray, S., y Banik, N. (2012). Understanding the Basic Mechanisms Underlying Seizures in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Possible Therapeutic Targets: A Review. *Journal of Neuroscience Research*; 90:913–924.
- Organización Mundial de la Salud. (2018). Epilepsia; Datos y Cifras, recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
- Otrosky, F., Gómez, E., Matute, E., Rosselli, M., Ardilla, M. et al. (2007). NEUROPSI: Attention and Memory: A neuropsychological test battery in Spanish with norms by age and educational level. *Applide neuropsychology*, 14(3): 156-170.
- Pardoe, H., Pell, G., Abbott, D., y Jackson, G. (2009). Hippocampal volume assessment in temporal lobe epilepsy: How good is automated segmentation?. *Epilepsia*, 50(12):2586–2592. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02243.x
- Paolini, S., Morace, R., Di Gennaro, G., Picardi, A., Grammaldo, L. et al. (2006). Drug-resistant temporal lobe epilepsy due to cavernous malformations. *Neurosurg. Focus*, 21(1):1-5.
- Pedraza, O., Bowers, D., y Gilmore, R. (2004). Asymmetry of the hippocampus and amygdala in MRI volumetric measurements of normal adults. *Journal of neuropsychological society*, 10(5): 664-678.
- Pedroza, F., Millán, R., y Peñaloza, Y. (2010). Epidemiología clínica de la epilepsia. *Revista Mexicana de Neurociencia*; 11(1):82-102
- Pillon, B., Bazin, B., Deweer, B., Ehrle, N., Baulac, M. et al. (1999). Specificity of Memory Deficits after Right or Left Temporal Lobectomy. *Cortex*; 35:561-571.
- Planche, V., Koubiyr, I., Romero, J., Manjon, J., Coupe, P. et al. (2018). Regional hippocampal vulnerability in early multiple sclerosis: Dynamic pathological spreading from dentate gyrus to CA1. *Human Brain Mapping*; 39(4):1814-1824.

- Randojic, V., Malobabic, S., Randojic, V., Puskas, L., Stijak, L. et al. (2014). Hippocampus – Why is it studied so frequently?. *Vojnosanit Pregl*; 71(2): 195–201.
- Raslau, F., Mark, I., Klein, A., Ulmen, P., Mathews, V. et al. (2015). Memory part 2: the role of the medial temporal lobe. *American Journal of neuroradiology*, 36(5):846-9.
- Ruiz, A., y Cansino, S. (2005). Neurofisiología de la interacción entre la atención y la memoria episódica: revisión de estudios en modalidad visual. *Revista de Neurología*; 41(12):733-43.
- Saling, M. (2009). Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain*; 132;570-582. doi:10.1093/brain/awp012
- Sarazin, M., Chauviré, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnéhun, S. et al. (2010). The Amnesic Syndrome of Hippocampal type in Alzheimer's Disease: An MRI Study. *Journal of Alzheimer's Disease*; 22(1):285-294.
- Sawrie, S., Martín, R., Knowlton R., Fought, E., Gilliam, F. et al. (2001). Relationships among hippocampal volumetry, proton magnetic resonance spectroscopy, and verbal memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 42(11):1403-7.
- Schacter, D., y Wagner, A. (2003). Medial Temporal Lobe Activations in fMRI and PET Studies of Episodic Encoding and Retrieval. *Hippocampus*; 9(1):7-24.
- Scheffer, I., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M., French, J. et al. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):512–521. doi: 10.1111/epi.13709
- Schultz, C., y Engelhardt, M. (2014). Anatomy of the Hippocampal Formation. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*; 34:6-17.
- Secretaria de Salud de México. (2018). Prensa: Epilepsia, enfermedad que afecta a dos millones de personas en México. Recuperado de <https://www.gob.mx/salud/prensa/epilepsia-enfermedad-que-afecta-a-dos-millones-de-personas-en-mexico-61670>

- Seidenberg, M., Hermann, P., Dohan, C., Wyler, R., Perrine, A. et al. (1996). Hippocampal sclerosis and verbal encoding ability following anterior temporal lobectomy. *Neuropsychologia*; 34(7):699-708.
- Seidenberg, Kelly, K., Parrish, J., Gear, E., Dow, C. et al. (2005). Ipsilateral and Contralateral MRI Volumetric Abnormalities in Chronic Unilateral Temporal Lobe Epilepsy and Their Clinical Correlates. *Epilepsia*; 46(3): 420-430.
- Sherman, E., Weibe, S., McClymont, T., Tellez-Zenteno, J. Metcalfe, A. et al. (2011). Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: Systematic review and pooled estimates. *Epilepsia*; 52(5):857–869.
- Sidhu, M., Stretton, J., Winston, G., Symm, M., Thompson, P. et al. (2016). Factors affecting reorganisation of memory encoding networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 110: 1-9.
- Simons, J., y Spiers, G. (2003). Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nature Reviews Neuroscience*; 2(8):637-648. doi: 10.1038/nrn1178
- Solis, H., y Lopez, E. (2009). Neuroanatomía funcional de la memoria. *Archivos de Neurociencias*; 14(3): 176-187.
- Soresense, L., Igel, C., Pai., A, Balas, I., Anker, C. et al. (2017). Differential diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease using structural MRI cortical thickness, hippocampal shape, hippocampal texture, and volumetry. *NeuroImage: Clinical*, 13: 470–482.
- Stafstrom, C. (1998). Back to Basics: The Pathophysiology of Epileptic Seizures: A Primer For Pediatricians. *Pediatrics in Review*; 19(10):342-351.
- Stretton, J., y Thompson, P. (2012). Frontal lobe function in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*; 98(1): 1-13. doi:10.1016/j.epilepsyres.2011.10.009
- Squire, L., y Morgan, S. (1991). The Medial Temporal Lobe Memory System. *Science*; 253(5026):1380-6.
- Squire, L., Stark, C., y Clark, R. (2004). The medial temporal lobe. *Annual Review of Neuroscience*; 27:279-306. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130

- Tatum, W. (2012). Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Clin Neurophysiol*, 29:356-265.
- Tassi, L., Meroni, A., Deleo, F., Villani, F., Mai, R. et al. (2009). Temporal lobe epilepsy: neuropathological and clinical correlations in 243 surgically treated patients. *Epileptic Disorders*; 11(4):281-92.
- Tellez-Zenteno, J., y Ladino, L. (2013). Epilepsia temporal: aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *Neurología*, 56 (4): 229-242.
- Thom, M., Liagkouras, I., Elliot, K., Martinian, L., Harkness, W. et al. (2010). Reliability of patterns of hippocampal sclerosis as predictors of postsurgical outcome. *Epilepsia*; 51(9):1801-1808. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02681.x
- Thom, M. (2014). Review: Hippocampal sclerosis in epilepsy: a neuropathology review. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 40: 520–543. doi: 10.1111/nan.12150
- Thompson, P., Baxendale, S., McEvoy, A., y Duncan, J. (2008). Cognitive outcomes of temporal lobe epilepsy surgery in older patients. *Seizure*; 29:41-45.
- Trejo Martinez, D., Manjarrez-Garduño, D., Becerril-Montes, H., Granados-Domínguez, L., y Velazco-Monroy, M. (2017). Language lateralization through dichotic listening in a group of patients with temporal lobe epilepsy. *Revista Médica del Hospital general de México*.
- Tulving, E., y Thompson, D. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychological Review*; 80 (5):352-373.
- Tulving E., y Markowitsch, H. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*; 8(3):198-204.
- Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Review of psychology*; 53:1–25.
- Vannucci, M. (2007). Visual memory deficits in temporal lobe epilepsy: toward a multifactorial approach. *Clinical EEG and Neuroscience*; 38(1):18-24.

- Vázquez, C., Cuello, M., Rubino, P., Prosen, A., Tanriover, N. et al. (2007). Esclerosis Temporal Mesial: Paradigma de Resolución Quirúrgica. *Revista Argentina de neurocirugía*; 22(2):59-73
- Villa Rodríguez, M. (2006). Perfiles Normales para la utilización en México del Test de Barcelona abreviado. *Archivos de Neurociencia*, 11(1):49-63.
- VolBrian (2018). Instruction. Recuperado de: <http://volbrain.upv.es/instructions.php>
- Wagner, K., Uherek, M., Horstmann, S., Kadosh, N., Wisniewski, I. et al. (2013). Memory outcome after hippocampus sparing resections in the temporal lobe. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*; 84(6):630-6.
- Wehner, T. y Lüders, H. (2008). Role of Neuroimaging in the Presurgical Evaluation of Epilepsy. *Journal of Clinical Neurology*; 4(1):1-16.
- Wiebe, S. (2000). Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Can J Neurol Sci*, 1:S6-10; discussion S20-1.
- Wilkinson, H., Holdstock, J., Baker, G., Herbert, A., Clague, F. et al. (2012). Long-term accelerated forgetting of verbal and non-verbal information in temporal lobe epilepsy. *Cortex*; 48(3):317.332. doi:10.1016/j.cortex.2011.01.002
- Willment K., y Golby, A. (2013). Hemispheric lateralization interrupted: material-specific memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Frontiers in Human Neuroscience*; 7(546):1-8.
- Zhao, F., Kang, H., You, L., Rastogi, P., Venkatesh, D., y Chandra, M. (2014). Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: A comprehensive review. *Ann Indian Acad Neuro*; 17(4): 374–382.

**Apéndice**

**Apéndice (A). Estímulos de la prueba FCSRT**

I = Identificación				Ensayo 1		Ensayo 2		Ensayo 3		Rec. Diferido	
	CATEGORIA	ÍTEM	I	RL1	RF1	RL2	RF2	RL3	RF3	RLD	RFD
1	AVE	CUERVO									
2	MAT. LECTURA	ENCICLOPEDIA									
3	VERDURA	APIO									
4	CALZADO	HUARACHES									
5	REPTIL	CAIMAN									
6	MATERIAL DE CONSTRUCCIÓN	MARMOL									
7	COLOR	TURQUESA									
8	EDIFICIO	ESCUELA									
9	MUEBLE	ESCRITORIO									
10	VEHÍCULO	AUTOBÚS									
11	HERRAMIENTA	SERRUCHO									
12	INST. MUSICAL	ARMÓNICA									
13	UTENSILIO DE COCINA	COLADOR									
14	DEPORTE	GIMNASIA									
15	PLANTA	JAZMÍN									
16	TIPO DE BARCO	VELERO									
<b>Total de Identificación (I)</b>											
<b>Recuerdo libre total (0-48)</b>											
<b>Recuerdo facilitado total (0-48)</b>											
<b>RECUERDO TOTAL (0-48)</b>											
<b>Recuerdo diferido total (0-16)</b>											

## Apéndice (B). Prueba del recuerdo libre selectivamente facilitado

<b>PROYECTO NEURONORMA-MX</b>				<b>FCSRT (Buschke, 1984)</b>							
<b>Nombre:</b>				Versión A Expediente: _____							
Edad: _____ Sexo: _____ Escolaridad: _____ Fecha: ____/____/____ Examinador : _____											
<b>Nota:</b> Para la obtención de valores de primacía y de recencia es necesario anotar el orden en que el sujeto evoca las palabras en los distintos ensayos de recuerdo. Para la correcta administración de la prueba refiérase a la ficha de administración.											
I = Identificación				Ensayo 1		Ensayo 2		Ensayo 3		Rec. Diferido	
	CATEGORIA	ÍTEM	I	RL1	RF1	RL2	RF2	RL3	RF3	RLD	RFD
1	AVE	CUERVO									
2	MAT. LECTURA	ENCICLOPEDIA									
3	VERDURA	APIO									
4	CALZADO	HUARACHES									
5	REPTIL	CAIMÁN									
6	MATERIAL DE CONSTRUCCIÓN	MÁRMOL									
7	P. PRECIOSA	TURQUESA									
8	EDIFICIO	ESCUELA									
9	MUEBLE	ESCRITORIO									
10	VEHÍCULO	AUTOBÚS									
11	HERRAMIENTA	SERRUCHO									

12	INST. MUSICAL	ARMÓNICA										
13	UTENSILIO DE COCINA	COLADOR										
14	DEPORTE	GIMNASIA										
15	PLANTA	JAZMÍN										
16	TIPO DE BARCO	VELERO										
<b>Total de Identificación (I)</b>												
<b>Recuerdo libre total (0-48)</b>												
<b>Recuerdo facilitado total (0-48)</b>												
<b>RECUERDO TOTAL (0-48)</b>												
<b>Recuerdo diferido total (0-16)</b>												

**Apéndice (C). Características clínicas y demográficas de los pacientes**

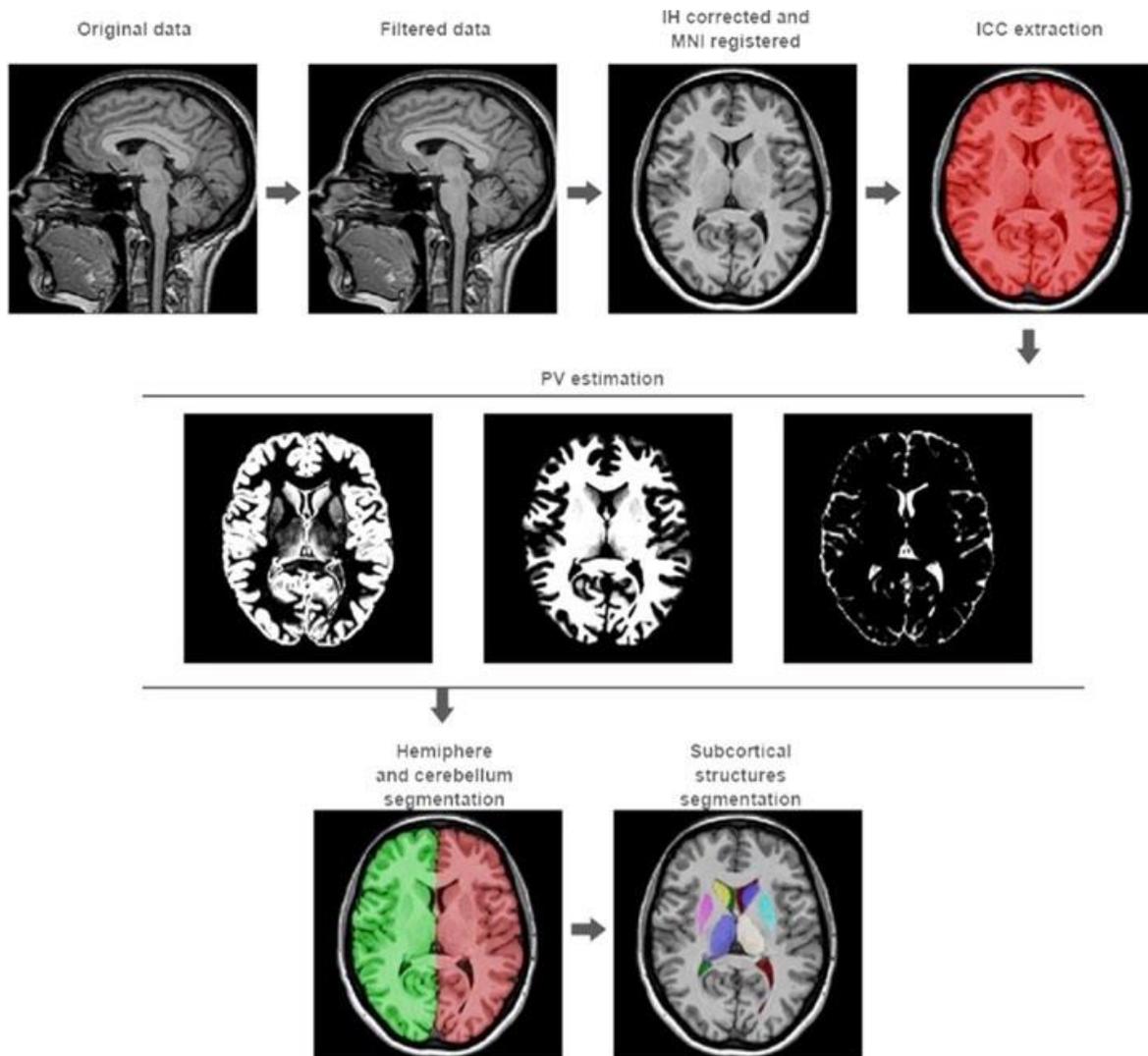
Participante	Edad	Sexo	Escolaridad	ELT	Lateralidad manual	Lateralidad Hemisférica de lenguaje	Esclerosis hipocampal (EH)	Tipo de Crisis
1	55	Hombre	9	ELT-Izq	Diestro	Izquierda	EH-Izq	CPC
2	22	Hombre	14	ELT-Izq	Diestro	Izquierda	EH-Izq	CPC
3	22	Mujer	12	ELT-Izq	Diestro	Izquierda	EH-Izq	CPC
4	30	Mujer	9	ELT-Izq	Diestro	Izquierda	EH-Izq	CPC
5	44	Hombre	16	ELT-Izq	Diestro	Izquierda	EH-Izq	CPC
6	26	Mujer	6	ELT-Izq	Diestro	Izquierda	EH-Izq	CPC
7	54	Hombre	16	ELT-Izq	Diestro	Bilateral	EH-Izq	CPC
8	49	Hombre	16	ELT-Der	Diestro	Izquierda	EH-Der	CPC
9	35	Mujer	9	ELT-Der	Diestro	Izquierda	EH-Der	CPC
10	44	Mujer	6	ELT-Der	Diestro	Izquierda	EH-Der	CPC
11	45	Hombre	16	ELT-Der	Zurdo	Derecha	EH-Der	CPC
12	34	Mujer	6	ELT-Der	Diestro	Izquierda	EH-Der	CPC/SG
13	42	Hombre	12	ELT-Der	Diestro	Izquierda	EH-Der	CPC

a. ELT= Epilepsia del lóbulo temporal

### Apéndice (D). Información de relacionada con la enfermedad

Participante	Edad de inicio de la epilepsia	Años de evolución	Frecuencia de crisis por mes
1	15	40	5
2	10	12	4
3	3	19	3
4	9	21	5
5	14	30	4
6	3	24	2
7	5	49	8
8	20	29	4
9	3	32	5
10	22	22	7
11	24	21	3
12	12	22	6
13	15	27	2

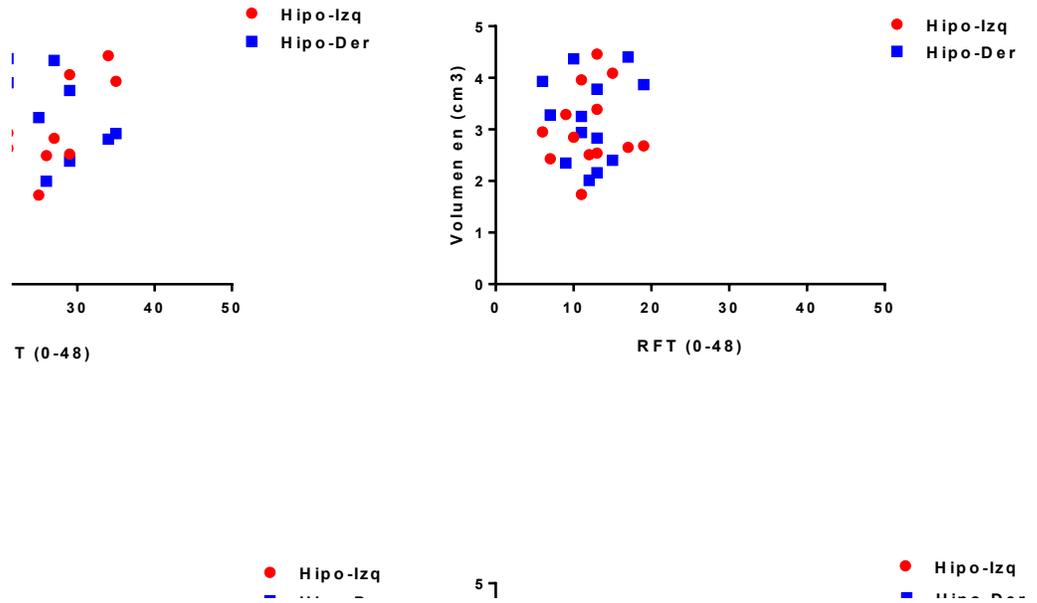
## Apéndice (E). protocolo de segmentación automatizado de volBrain



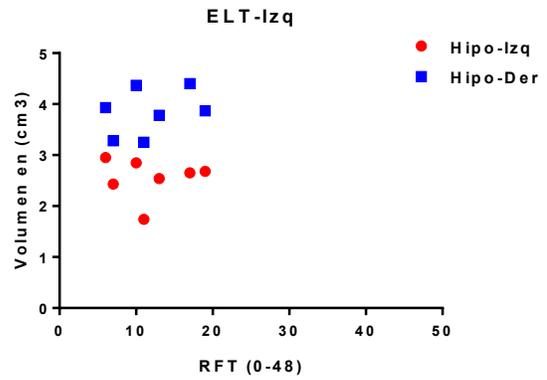
Protocolo de segmentación de volBrain en la obtención del volumen: Filtración de los datos, corrección de del volumen intracraneal por movimiento, extracción de la cavidad intra-craneal, estimación del PV, segmentación hemisférica y del cerebelo, y segmentación subcortical (tomada y modificada de Majóny Coupé, 2015).

## Apéndice (F). Gráficas de dispersión de los análisis de correlación.

### Correlación entre volumen y memoria verbal

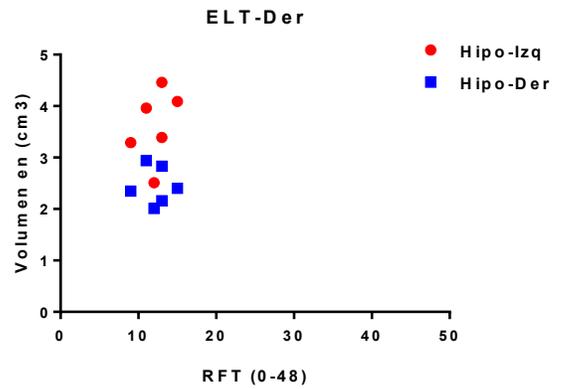


En la parte superior de la figura (A) se muestra las gráficas de dispersión entre el recuerdo libre total (RLT) (izquierda) y el recuerdo facilitado total (RFT) con el volumen del hipocampo izquierdo (círculos rojos) y el hipocampo derecho (cuadrado azul). En la parte inferior (B), se muestran las gráficas de dispersión entre el recuerdo total (RT) y el recuerdo diferido total (RDT) con el volumen del hipocampo izquierdo y derecho.



ELT-Izq

Se muestra las gráficas de dispersión entre el volumen del hipocampo izquierdo (círculo rojo) y derecho (cuadrado azul) con las mediciones de memoria verbal (en el eje horizontal) del grupo de ELT-Izq. En la parte superior de la figura (A) se muestra las gráficas de dispersión entre el recuerdo libre total (RLT) (izquierda) y el recuerdo facilitado total (RFT). En la parte inferior (B), se muestran las gráficas de dispersión entre el recuerdo total (RT) y el recuerdo diferido total (RDT).



Se muestra las gráficas de dispersión entre el volumen del hipocampo izquierdo (círculo rojo) y derecho (cuadrado azul) con las mediciones de memoria verbal (en el eje horizontal) del grupo de ELT-Der. En la parte superior de la figura (A) se muestra las gráficas de dispersión entre el recuerdo libre total (RLT) (izquierda) y el recuerdo facilitado total (RFT). En la parte inferior (B), se muestran las gráficas de dispersión entre el recuerdo total (RT) y el recuerdo diferido total (RDT).