



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA:

**ANÁLISIS DE LA CONECTIVIDAD CEREBRAL FUNCIONAL Y SU RELACIÓN CON  
DÉFICITS COGNITIVOS EN PACIENTES CON EPILEPSIA DE LÓBULO TEMPORAL**

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

ALFONSO FAJARDO VALDEZ

TUTOR:

DR. ERICK H. PASAYE ALCARAZ

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM, CAMPUS JURQUILLA

COMITÉ TUTOR:

DR. LUIS CONCHA LOYOLA

DR. EDUARDO A. GARZA VILLARREAL

INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM, CAMPUS JURQUILLA

Juriquilla, Querétaro, Febrero, 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

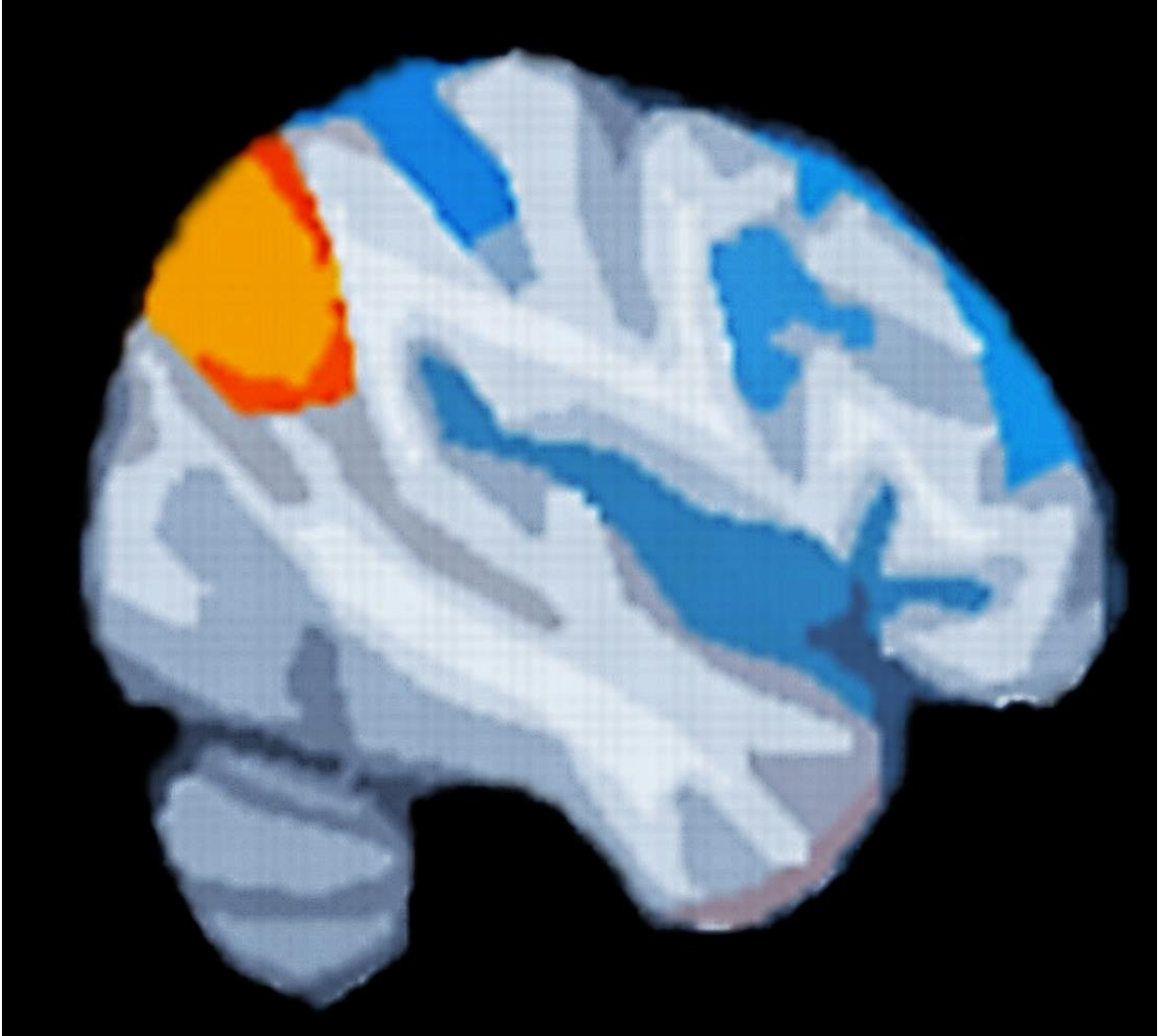


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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***

**La elaboración de esta tesis fue posible gracias a la intervención de varias personas e instituciones. Los correspondientes agradecimientos y reconocimientos a:**

- A la UNAM y al programa de posgrado por todos los buenos años de formación académica y experiencias culturales
  - Al INB por aceptarme y poner sus recursos a mi disposición.
  - Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento de esta investigación (CONACYT, No. 181508) y por la beca otorgada (No 478686)
  - A Leonor y Nuri de la Unidad de Enseñanza por su disposición para colaborar con mis tramites
  - A todo el personal la coordinación de posgrado del INB que me brindó apoyo en el papeleo para poder ingresar al programa y permanecer cada semestre.
  - A Lourdes Lara por su labor en la reservación de aulas y disposición de los recursos de video conferencia.
  - Al ingeniero Luis Alberto Aguilar, por su apoyo y su buena disposición para que pudiera usar los recursos del laboratorio de visualización científica avanzada (LAVIS).
  - A las unidades de apoyo y servicios computo por la clave del internet y todos y proyectores facilitados.
  - A todo el personal de la Unidad de Resonancia Magnética del INB y el laboratorio nacional de imagenología por resonancia magnética (LANIREM).
  - A las Clínicas de Epilepsia y Neuropsicología del Hospital General de México; al Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí, especialmente al doctor Ildefonso Rodríguez Leyva por su solidaridad y ayuda para el diagnóstico y reclutamiento de pacientes.
  - A la licenciada Leticia Velázquez por mostrar la mejor disposición y apoyarme para que pudiera aprender a calificar las pruebas.
  - A todos los pacientes que colaboraron en este estudio brindando sus datos y confianza y que hicieron posible la realización de este proyecto.
  - A todos los voluntarios que participaron como controles en este proyecto y aportaron sus datos.
- Al Dr. Luis Concha por abrirme las puertas de su laboratorio, El Dr. Erick Pasaye por toda la motivación y el apoyo como tutor, Dr. Eduardo Garza por su retroalimentación en todos mis tutoriales y su participación activa en mis presentaciones.
- A mi comité tutor y al sínodo de esta tesis por sus comentarios, sugerencias su tiempo para retroalimentar y corregir esta tesis: Dra Azalea Reyes, Dra. Marie Bedos y Dr. Sarael Alcauter
  - Al Dr. Fernando Barrios por sus clases y todo su apoyo
  - A todos los miembros del C-13 y C-12
  - A mi amigos compañeros y amigos de la maestría, con los que pasé buenos tiempos y compartí múltiples experiencias positivos.
  - A mis padres que me han apoyado de múltiples maneras para que pudiera mudarme de ciudad y estudiar este posgrado, entre muchas otras cosas
  - A todas las personas que me tuvieron la confianza, me dieron apoyo y me brindaron soporte emocional para poder hacer este proyecto.

## Lista de abreviaturas

	<b>Abreviatura</b>	<b>Nombre</b>
1	AFNI	Analysis of functional neuroimages
2	ANCOVA	Análisis de covarianza
3	ANOVA	Análisis de la varianza
4	ANT's	Advance normalization tools
5	ATP	Adenosín trifosfato
6	BET	Brain extraction tools
7	BOLD	Contraste dependiente del nivel de oxigenación de la sangre
8	CCP	Corteza Cingulada Posterior
9	CF	Conectividad funcional
10	CI	Índice de Coeficiente Intelectual
11	CPAC	Configurable pipeline for the analysis of conectomes
12	CPFVm	Corteza Prefrontal Ventromedial
13	CPVM	Corteza prefrontal ventromedial
14	DC	Deterioro cognitivo
15	DMN	Red por defecto
16	ELT	Epilepsia de lóbulo temporal
17	ETM	Esclerosis temporal mesial
18	FDR	False discovery rate
19	FDR	Framewise displacement
20	fMRI	Imagenología por resonancia magnética funcional
21	FSL	FMRIB software library
22	GPC	Giro Paracingulado
23	GPr.I	Giro Precentral Ipsilateral
24	GSM.C	Giro Supramarginal Contralateral
25	GSM.I	Giro Supramarginal Ipsilateral
26	GTM.C	Giro Temporal Medio Contralateral
27	GTM.I	Giro Temporal Medio Ipsilateral
28	GTM-TO.C	Giro Temporal Medio Contralateral (Temporo-Occipital)
29	GTM-TO.I	Giro Temporal Medio Ipsilateral (Temporo-Occipital)
30	H.M	nombre del paciente Henry Molaison
31	Hip.C	Hipocampo Contralateral

	<b>Abreviatura</b>	<b>Nombre</b>
32	HIP.I	Hippocampo Ipsilateral
33	ICA	Análisis de componentes independientes
34	ICV	Índice de Coeficiente Verbal
35	ILAE	Liga Internacional contra la epilepsia
36	IMA	Índice de Memoria Auditiva (IMA)
37	IMD	Índice de Memoria Demorada (IMD)
38	IMI	Índice de Memoria Inmediata (IMI)
39	IMT	Índice de Memoria de Trabajo
40	IMTV	Índice de Memoria de Trabajo Visual (IMTV)
41	IMV	Índice de Memoria Visual
42	INS.C	Insula Derecha
43	Ins.I	Insula Izquierda
44	LPP.C	Lobulo Parietal Posterior Contralateral
45	LPP.I	Lobulo Parietal Posterior Ipsilateral
46	MNI	Montreal neurological Institute
47	MRI	Imagenología por resonancia magnética
48	PET	Tomografía por emisión de positrones
49	PF.D	Polo Frontal Contralateral
50	PF.I	Polo Frontal Ipsilateral
51	PRC.C	Precuneo Contralateral
52	ROI	Región de interés
53	RP	Razonamiento Perceptual
54	SCA	Análisis de correlación basado en semilla
55	SDC	Sin deterioro cognitivo
56	SPO.C	Surco Parieto-Occipital Contralateral
57	SPO.I	Surco Parieto-Occipital Ipsilateral
58	TPN	Red positiva a tarea
59	VNR	Verbal numeric reasoning
60	VP	Velocidad de Procesamiento
61	WAIS-IV	Escala Wechsler de inteligencia para adultos
62	WMS-IV	Escala Wechsler de memoria

# ÍNDICE

<b>Introducción</b>	8
<b>I. Antecedentes</b>	10
<b>1.1 Introducción histórica sobre la epilepsia</b>	10
<b>1.2 Definición y clasificación de la epilepsia</b>	11
<b>1.3 Epilepsia de lóbulo temporal</b>	14
<b>1.4 Deterioro cognitivo en ELT</b>	16
<b>1.5 Fenotipos cognitivos en ELT</b>	17
<b>1.7 Principios básicos de la fMRI</b>	20
<b>1.8 Conectividad funcional y redes en estado de reposo</b>	23
<b>II. Planteamiento del problema</b>	34
<b>III. Preguntas de investigación</b>	34
<b>IV. Justificación</b>	34
<b>V. Objetivos</b>	35
<b>VI. Hipótesis</b>	35
<b>VII. Metodología</b>	35
<b>7.1 Participantes</b>	36
<b>7.2 Evaluación Neuropsicológica</b>	37
<b>7.3 Comparación de los puntajes cognitivos entre grupos</b>	38
<b>7.4 Imagenología por resonancia magnética</b>	39
<b>7.4.1 Imágenes pesadas a T1</b>	39
<b>7.4.2 Protocolo de estado de reposo</b>	39
<b>7.5 Preprocesamiento de las imágenes</b>	39
<b>7.6 Obtención de regiones de interés</b>	41
<b>7.7 Estimación de la CF</b>	41
<b>7.8 Comparación de la CF entre grupos</b>	44
<b>7.9 Relación entre habilidades cognitivas y CF durante Estado de reposo</b>	44
<b>VIII. Resultados</b>	46
<b>8.1 Evaluación Neuropsicológica</b>	46
<b>8.1.1 Controles vs pacientes con ELT</b>	46

8.1.2 Pacientes sin ETM vs ETM	47
8.1.3 Pacientes SDC vs pacientes con DC	48
8.2 Conectividad Funcional	50
8.2.1 Muestra completa	50
8.2.1 Controles vs Pacientes con ELT	51
8.2.2 Pacientes con ETM vs pacientes sin ETM	54
8.2.3 Pacientes SDC vs paciente con DC	55
8.3 Asociaciones entre la CF y la evaluación cognitiva	57
8.3.1 Controles vs Pacientes con ELT	57
8.3.2 Pacientes con ETM vs pacientes sin ETM	58
8.3.3 Pacientes con DC vs pacientes sin DC	58
IX. Discusión	60
9.1 Evaluación neuropsicológica	60
9.2 Análisis de la conectividad funcional	62
9.3 Relación entre la CF y el desempeño cognitivo	66
X. Conclusiones	69
XI. Perspectivas	70
XII. Referencias	70

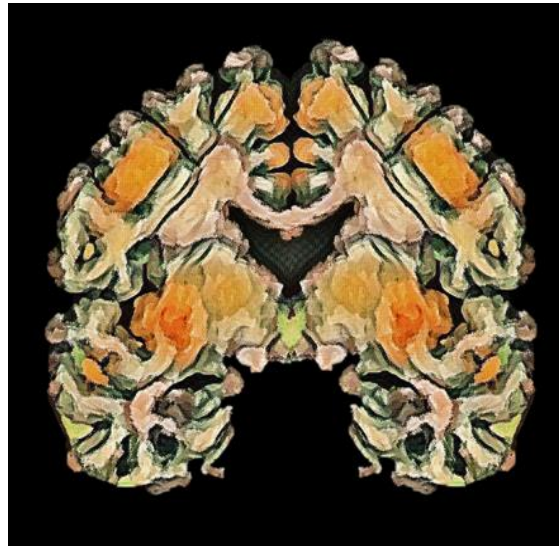


## Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes en todo el mundo y se caracteriza por ser una condición de susceptibilidad para presentar crisis epilépticas. Cerca del 30% de los pacientes con algún tipo de epilepsia focal padecen epilepsia de lóbulo temporal. Entre los problemas frecuentes que acarrea la epilepsia de lóbulo temporal, se encuentra la resistencia a los tratamientos antiepilépticos y el deterioro cognitivo progresivo en la memoria. Además de la memoria, se ha reportado que los pacientes también pueden padecer deterioro en otros dominios cognitivos como lenguaje, funciones ejecutivas y memoria de trabajo. Por lo anterior y debido a la gran variabilidad y heterogeneidad en que se manifiesta el deterioro cognitivo en los pacientes, en la última década se han publicado estudios que, a través de imagenología por resonancia magnética, han buscado identificar afecciones en la estructura e integridad de la materia cerebral en pacientes con diferentes fenotipos o perfiles cognitivos. Los hallazgos de estos estudios sugieren que el grado de daño de la sustancia gris y blanca, la pérdida de conectividad estructural y de disrupción de distintas redes cerebrales, se asocia directamente con diferentes fenotipos cognitivos y con la severidad del déficit. Además de ello, se han publicado algunos estudios en los que se sugiere que la conectividad funcional en estado de reposo se ve alterada debido a la epilepsia. No obstante, aún se desconoce si estas alteraciones pueden asociarse directamente con el deterioro cognitivo. Particularmente, algunos estudios han reportado que la alteración de dos redes de estado de reposo conocidas como la red por defecto y la red positiva a tareas asocian con desempeño cognitivo más bajo. Por lo tanto, una de las preguntas emergentes que se buscó responder en este trabajo, fue si las alteraciones en la conectividad funcional de estas dos redes, estimada mediante resonancia magnética funcional, se asocian con el desempeño cognitivo en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal. Adicionalmente, se buscó indagar sobre las particularidades de este posible deterioro en la conectividad funcional y su relación con el desempeño cognitivo, agrupando a los pacientes en subgrupos según si presentaban o no daño hipocampal o de acuerdo con si presentaban deterioro cognitivo o no. Para responder estas preguntas, se generó una plantilla con regiones de interés pertenecientes a la red positiva a tarea y a la red por defecto. Se adquirieron imágenes ecoplanares de resonancia magnética funcional y se realizó por cada sujeto una matriz de correlación entre las series temporales por pares de regiones de interés para modelar la conectividad funcional.

Posteriormente, se realizaron comparaciones estadísticas entre grupos de pacientes contra controles y entre subgrupos de pacientes. Por último, se construyeron modelos de regresión lineal simple con el fin de encontrar el grado de asociación entre la conectividad funcional y el desempeño cognitivo. Se realizaron comparaciones entre modelos para determinar si existían interacciones y asociaciones particulares de cada grupo, tanto en los pacientes con respecto a sujetos sanos, como en los diferentes subgrupos de pacientes. Entre los resultados más sobresalientes destaca que la red hipocampal y de red de prominencia, subredes de la red por defecto y la red positiva a tarea, presentan pérdida de conectividad funcional en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal. Adicionalmente, se encontró que la conectividad funcional covaría de manera significativa con el desempeño cognitivo en estos pacientes. Esto sugiere una potencial aplicación del análisis de la señal de resonancia magnética funcional como biomarcador del deterioro cognitivo ya que, los pacientes con deterioro cognitivo mostraron también pérdida de conectividad con respecto a los pacientes sin deterioro. Otra de las conclusiones obtenidas fue que el daño hipocampal en los pacientes parece ser también un factor que se asocia de manera importante con la variabilidad y el deterioro cognitivo.

# I. Antecedentes



## 1.1 Introducción histórica sobre la epilepsia

Al realizar un viaje a través de la historia de la humanidad, es posible percatarse de que en las primeras civilizaciones del mundo ya existía un conocimiento y concepción sobre la epilepsia. Aunque la etimología de este concepto deriva del griego *epilambanein* (ataque o intercepción), existen vestigios mucho más antiguos que documentan casos de esta enfermedad. Los pueblos asirios de Babilonia, por ejemplo, la consideraron como un mal causado por el castigo divino. De manera similar, los egipcios la describieron como una enfermedad mágica resultado de la posesión demoniaca y para su tratamiento practicaban la unción corporal de diversas sustancias y hierbas (Figuroa-duarte & Campbell-Araujo, 2015). Es apreciable, por consiguiente, que en diversas épocas antes y después de Cristo muchas sociedades atribuyeron a la epilepsia explicaciones divinas, espirituales o sobrenaturales que llegaron a mantenerse vigentes incluso hasta la edad media y el renacimiento (Longrigg, 2000). A partir del siglo XVIII, como consecuencia de la ilustración, el positivismo y algunas otras doctrinas filosóficas, la epilepsia tuvo por primera vez una concepción científica. Aparecieron importantes trabajos médicos como los de Maisonneuve, Calmeil, Herpin, Esquirol y muchos otros, los cuales resultaron de vital importancia para realizar las primeras clasificaciones de la epilepsia, describir sus signos y síntomas y elaborar procedimientos clínicos para la atención de los pacientes. Una de las descripciones más notables

fue aquella realizada hacia el año 1870 por Hughlings Jackson, coetáneo de Ramón y Cajal y considerado el padre de la neurología británica, quien describió por fin el origen orgánico de la epilepsia, estableciendo el cerebro como órgano responsable de las convulsiones y definiendo a la epilepsia como una enfermedad relacionada a la excesiva actividad eléctrica del tejido nervioso y a una actividad desordenada de la sustancia gris (Magiorkinis, Diamantis, Sidiropoulou, & Panteliadis, 2014). A comienzos del siglo XX comenzaron a describirse más detalladamente los correlatos electrofisiológicos de la epilepsia mediante electroencefalografía. En las últimas décadas del siglo XX y hasta nuestros días, la neuroimagen a través de sus diferentes modalidades ha revolucionado el campo tanto en aspectos básicos como clínicos. La imagenología por resonancia magnética (MRI por sus siglas en inglés) constituye hoy en día una poderosa herramienta para el diagnóstico y seguimiento de esta enfermedad.

## **1.2 Definición y clasificación de la epilepsia**

De acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS) cerca de 50 millones de personas en el mundo padecen epilepsia, lo que la sitúa como una de las enfermedades neurológicas más comunes, especialmente en países subdesarrollados o en vías de desarrollo (Spiciarich et al., 2019). En términos generales la epilepsia se define como una enfermedad caracterizada por interrupciones recurrentes en el funcionamiento cerebral causadas por eventos conocidos como crisis epilépticas (Fisher et al., 2017). Una crisis epiléptica es un evento transitorio en el que ocurre un patrón anormal e impredecible de actividad neuronal que involucra descargas eléctricas excesivas de manera repentina e hipsincrónica en el cerebro. Como consecuencia de ello, se manifiestan respuestas conductuales estereotipadas, deterioro en el estado de conciencia, cambios sensoriales, motores, emocionales, cognitivos y autonómicos (Tatum et al., 2009). Si bien no todos los tipos de crisis epilépticas producen todas estas respuestas, sí deben producir al menos una de ellas. Adicionalmente, la severidad de las crisis varía y se ve influida por diversos factores como su sitio de origen, el patrón de propagación de la actividad eléctrica, la maduración cerebral, el ciclo sueño-vigilia, el tratamiento médico empleado, y la comorbilidad con otras enfermedades (Fisher et al., 2005).

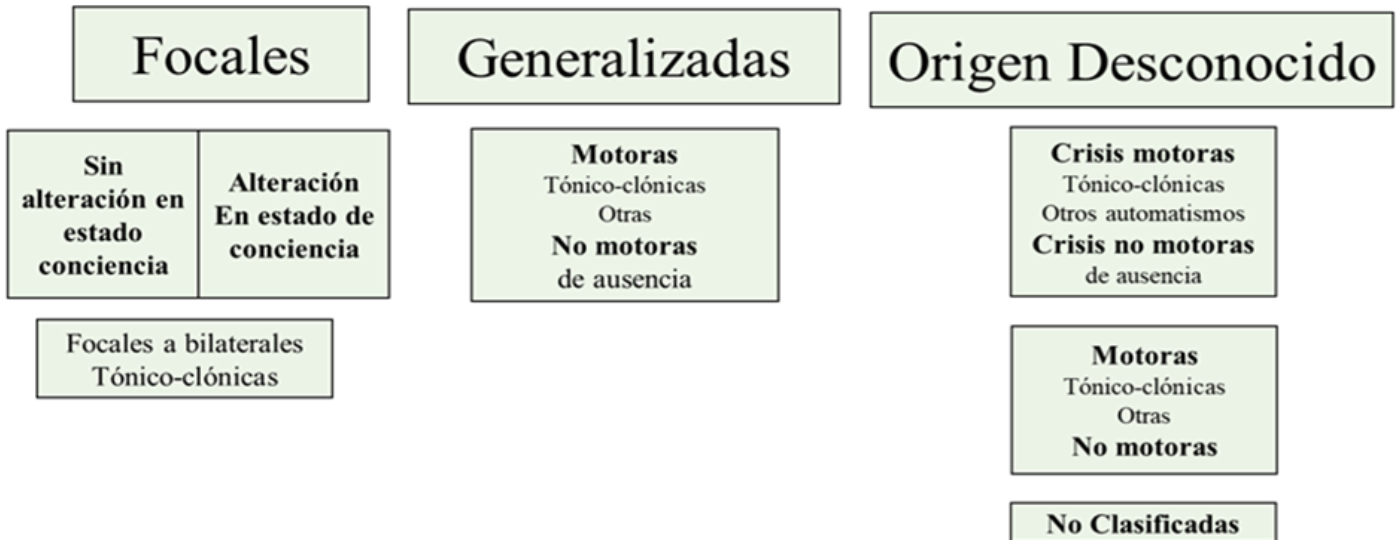
En años recientes, la liga internacional contra la epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés) ha establecido una clasificación operacional para identificar la epilepsia y las crisis. Los criterios establecidos señalan que una persona padece epilepsia si a) experimenta al menos dos crisis no

provocadas (o reflejas) en un periodo de más de 24 horas, b) experimenta una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de experimentar más crisis similar al riesgo general recurrente (al menos 60%) en el curso de los 10 años siguientes o c) existe diagnóstico de un síndrome epiléptico (Fisher et al., 2014). Esto en resumen implica que más que una sola enfermedad, la epilepsia es una gran familia de enfermedades que se tienen en común una condición crónica de susceptibilidad o predisposición a experimentar crisis epilépticas (Fisher et al., 2017).

La clasificación básica de las crisis epilépticas propuesta por la ILAE comienza de acuerdo con su sitio de origen (figura 1a). Las crisis pueden ser agrupadas en crisis generalizadas, las cuales se caracterizan por una ráfaga de descargas eléctricas de origen simultáneo en ambos hemisferios cerebrales; crisis focales, las cuales se distinguen por el inicio de la actividad epiléptica en una región localizada y particular del cerebro (foco epileptogénico) que en ocasiones se propaga hacia otras regiones; o bien, crisis cuyo origen es desconocido (Adkinson et al., 2019; Fisher, 2017). Por lo regular, las crisis generalizadas conllevan pérdida de conciencia transitoria durante el evento. Las crisis focales, por otra parte, pueden subdividirse en aquellas que provocan pérdida de la conciencia del entorno y del sí mismo y aquellas que no lo provocan. Salvo por estas generalidades, el origen y las manifestaciones de las crisis, así como su causa resultan ampliamente variados y a veces desconocidos, motivo por el cual la clasificación no tiene un orden jerárquico y requiere de actualizaciones constantes. La figura 1.0 esquematiza la más reciente clasificación propuesta por la ILAE.

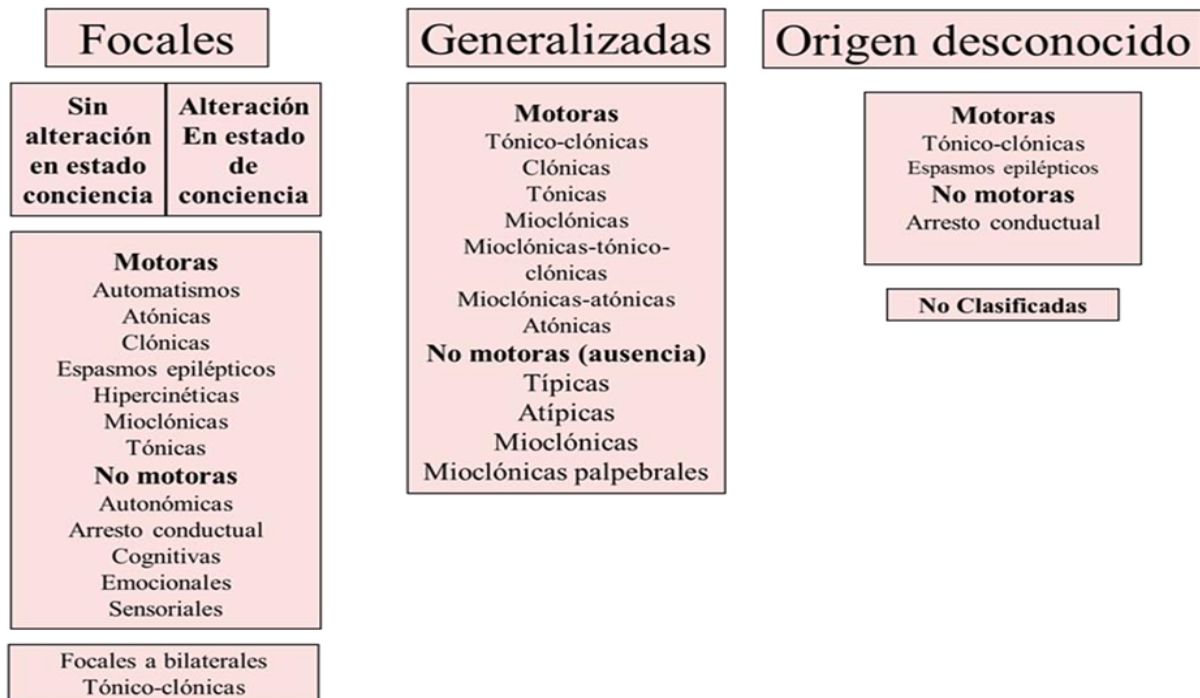
A)

## Crisis epilépticas



B)

## Crisis epilépticas (Versión extendida)



**Figura 1.0** Clasificación actual de las crisis epilépticas propuesta por la ILAE. En a)

se muestra la clasificación básica, y en b) la clasificación extendida (Adaptado de Fischer et al., 2017)

### **1.3 Epilepsia de lóbulo temporal**

El lóbulo temporal es la región más epileptogénica de todo el cerebro. Aproximadamente el 60% de casos de epilepsia corresponden a epilepsia focal, de los cuales cerca del 30% son de epilepsia de lóbulo temporal (ELT). Este hecho convierte a la ELT en el tipo más frecuente de entre todas las epilepsias focales. La incidencia de casos de ELT es variable en la población mundial; en países desarrollados, se detectan anualmente de 25-50 casos por cada 100,000 habitantes, mientras que en países en desarrollo la incidencia es de 35-110 casos por cada 100,000 habitantes (Téllez-Zenteno & Hernández-Ronquillo, 2011). La ELT disminuye significativamente la calidad de vida de quienes la padecen. Factores que influyen sobre esta disminución en la calidad de vida son el grado de severidad de las crisis y el grado de deterioro cognitivo, el cual es frecuente especialmente en procesos de memoria (Baker, Jacoby, Buck, Stalgis, & Monnet, 1997; Giovagnoli & Avanzini, 2000).

Uno de los problemas que representa mayores retos para el tratamiento de la ELT es que cerca del 40% de los pacientes manifiesta refractariedad o resistencia a los fármacos antiepilépticos (Rabadán et al., 2002). La resistencia a fármacos implica un mal pronóstico para el control de las crisis epilépticas y es diagnosticada cuando la aparición de las crisis persiste tras haber probado tratamiento con dos diferentes fármacos antiepilépticos adecuadamente seleccionados y tolerados por el paciente. Las causas de la epilepsia resistente a fármacos involucran múltiples factores como variantes genéticas, desensibilización a los fármacos blanco e incremento en la actividad de los transportadores de los fármacos (Pressl et al., 2019). La resección quirúrgica del foco epileptogénico puede ofrecer cierta mejoría en pacientes con ELT resistente a fármacos. No obstante, a pesar de ser una alternativa para el control de las crisis epilépticas, existen otras complicaciones médicas como infecciones, meningitis y otros síntomas psicológicos (Suppiah et al., 2009) y, por desgracia, no todos los pacientes tienen acceso a tratamiento quirúrgico, o en muchos casos no son referidos para ello (Steinbrenner, Kowski, & Holtkamp, 2019).

Con base en el sitio de origen de la actividad epileptiforme, la clasificación actual de la ILAE establece que existen dos tipos de ELT: neocortical y mesial. Se estima que entre el 80-90% de los pacientes con ELT padece ELT mesial, cuyo distintivo es la localización de focos

epileptogénicos en regiones límbicas del lóbulo temporal. La característica histopatológica más frecuentemente encontrada en la ELT mesial es la esclerosis temporal mesial (ETM). La ETM consiste en una atrofia -frecuentemente bilateral- del hipocampo, la amígdala o la corteza entorrinal, como consecuencia de la pérdida neuronal y la astrogliosis que ocurre de manera lenta y progresiva. Actualmente se considera tanto una causa como una consecuencia de la epileptogénesis. Otras causas menos frecuentes de la ELT mesial pueden ser gliomas, angiomas o cavernomas (Walker, 2015). Más del 60% de los pacientes con ELT mesial reporta antecedentes clínicos de crisis febriles siendo este uno de los principales factores de riesgo asociados. Otros antecedentes clínicos recurrentes son historia de infecciones del sistema nervioso central, complicaciones perinatales, trauma cerebral, malformaciones congénitas del cerebro, y predisposición genética. El inicio de las crisis epilépticas en la ELT mesial usualmente ocurre entre la primera y segunda década de vida. Más del 80% de los pacientes reporta experimentar áureas gástricas - descritas como una creciente sensación de mariposas en el estómago – antes de una crisis. Durante las crisis se presentan típicamente síntomas como arresto conductual, automatismos manuales ipsilaterales, cambios posturales súbitos, automatismos orales (masticación, sensación de sequedad bucal, movimientos involuntarios de la mandíbula), dilatación pupilar, taquicardia, piloerección, y una variedad de fenómenos cognitivos como *déjà vu*, *jamais vu*, sensación de vértigo, miedo y ansiedad (Ladino & Moien-afshari, 2011).

Siendo más ambiguo el sitio de origen de las crisis, la ELT neocortical se diagnostica con mucha menor frecuencia que la ELT mesial (Ladino & Moien-afshari, 2011). En este caso, el foco epileptogénico se localiza principalmente en el lóbulo temporal lateral y la neocorteza cerebral (Kennedy & Schuele, 2012). La epileptogénesis en estos casos ocurre en la adolescencia tardía y la adultez, alrededor de 10 años más tarde que la ELT mesial. Entre las posibles causas subyacentes se incluyen malformaciones en el desarrollo de la corteza cerebral, tumores benignos tales como gangliomas, tumores neuroepiteliales disembrionoplásticos, o malformaciones vasculares (Bercovici, Kumar, & Mirsattari, 2012). Cerca del 60% de las crisis en la ELT neocortical son precedidas por un aura, comúnmente experimentada a través de fenómenos auditivos o visuales. Durante las crisis se presentan *jamais vu*, *déjà vu*, distorsiones visuales, síntomas de vértigo, síntomas sensoriales, arresto conductual, automatismos contralaterales, movimientos de la cabeza y las extremidades, postura distónica, hiperventilación, entre algunos otros signos y síntomas clínicos (Ladino & Moien-afshari, 2011).



## 1.4 Deterioro cognitivo en ELT

El lóbulo temporal es una región cerebral de gran importancia en procesos de memoria. Uno de los casos en la historia que dieron cuenta de este hecho fue el del paciente Henry Molaison, conocido en la literatura neurocientífica como H.M. Cuando H.M era niño desarrolló epilepsia como consecuencia de un golpe en la cabeza. Con el paso del tiempo, su enfermedad se agravó a tal grado que lo incapacitaba completamente para realizar actividades cotidianas y, tras años de intentos fallidos por controlar las crisis epilépticas, se determinó que la única manera en que H.M podría mejorar sería realizando la extirpación de la porción cerebral responsable de las crisis. Como consecuencia, a H.M le fue removida bilateralmente la región mesial temporal, la cual contenía ambos hipocampos. Las crisis epilépticas cesaron. No obstante, el precio pagado fue que a partir de entonces H.M padeció una profunda amnesia e incapacidad para formar nuevas memorias declarativas, la cual perduró el resto de su vida. Tras la publicación de este caso, se dieron a conocer otros casos de pacientes que tras sufrir lesiones hipocampales o lobectomías temporales presentaban amnesia y deterioro en la memoria similar al de H.M (Scoville & Milner, 2000; Squire, 2009). Adicionalmente, la importancia del hipocampo en la memoria ha sido ampliamente corroborada en roedores – y en otros modelos animales - en los cuales se ha observado deterioro en esta capacidad tras la lesión o inhibición del hipocampo y su respectiva circuitería (Wang & Cai, 2006). Como es lógico suponer dados los antecedentes recién mencionados, los pacientes con ELT experimentan con gran frecuencia déficits de memoria (Delaney, Rosen, Mattson, & Novelly, 1980; Glowinski, 1973; Viskontas, McAndrews, & Moscovitch, 2000). Un hecho notable es que, aunque otros tipos de epilepsia también acarrearán déficits de memoria, en la ELT esto suele ser más severo a causa de la pérdida de sustancia neuronal y atrofia del hipocampo que frecuentemente acompaña a esta enfermedad (Glowinski, 1973; Baxendale et al., 1998; Bonilha et al., 2007). No obstante, la ELT no afecta únicamente la memoria, sino a una variedad de capacidades cognitivas cuyos sustratos neurobiológicos se sitúan fuera del lóbulo temporal (B. Hermann, Seidenberg, Lee, Chan, & Rutecki, 2018; Kellermann et al., 2016; Rodríguez-Cruces & Concha, 2015; Zhao et al., 2014). Por ejemplo, se ha reportado que, en comparación con personas sanas, los pacientes con ELT pueden presentar coeficiente intelectual (CI) más bajo, déficits en lenguaje, velocidad de procesamiento, razonamiento lógico y perceptual, memoria de trabajo, memoria visual, funciones ejecutivas y cognición social (Kellermann et al., 2016; Zanao et al., 2017; Zhao et al., 2014).

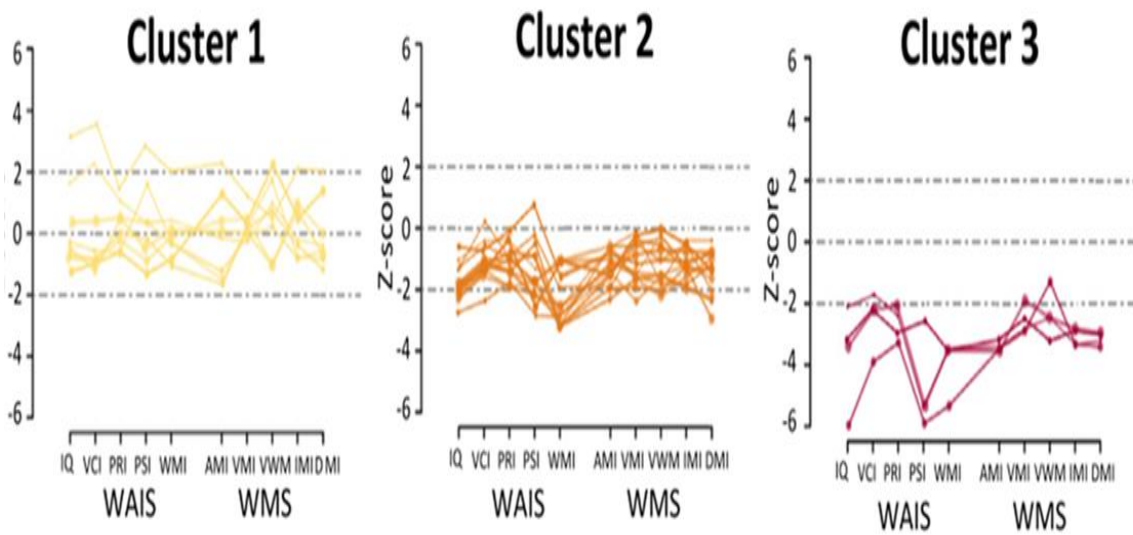
## 1.5 Fenotipos cognitivos en ELT

La ELT afecta de manera muy heterogénea a los pacientes y existen marcadas diferencias individuales en el grado de deterioro cognitivo (DC) que manifiestan. En los últimos años se han publicado algunos estudios en los cuales se presentan clasificaciones de los pacientes en perfiles o fenotipos cognitivos (Dabbs, Jones, Seidenberg, & Hermann, 2009a; B. P. Hermann et al., 2006; Rodríguez-Cruces et al., 2018). Uno de los antecedentes más directos de esta tesis son los resultados obtenidos en el laboratorio de conectividad cerebral del instituto de neurobiología por Rodríguez-Cruces et al. (2018). En dicho trabajo se realizó una clasificación guiada por los datos (*data driven*) de los puntajes derivados de las pruebas neuropsicológicas WAIS-IV (escala de inteligencia de Wechsler para adultos) y WMS-IV (escala de memoria de Wechsler), a través del método de clusterización de Ward, con el fin separar a los pacientes con ELT en diferentes fenotipos cognitivos (figura 1.1.a). Se obtuvieron tres fenotipos o clústeres: El clúster I sin alteraciones cognitivas, el clúster II con DC de leve a moderado en todas las capacidades, y el clúster III con deterioro severo en todas las capacidades. Los resultados de este procedimiento replicaron esencialmente los de Hermann, et al (2007) , quien años antes también obtuvo tres fenotipos cognitivos en la ELT con características similares (fig. 1.1.b) Más recientemente, Reyes, Kaestner, Bahrami, Balachandra, & Hegde (2019) basándose únicamente en habilidades de memoria y lenguaje de los pacientes con ELT, obtuvieron 4 fenotipos distinguidos de la siguiente manera: 1) ausencia de deterioro en memoria o lenguaje, 2) DC solamente de la memoria, 3) DC solamente en lenguaje, o 4) DC en ambas habilidades cognitivas.

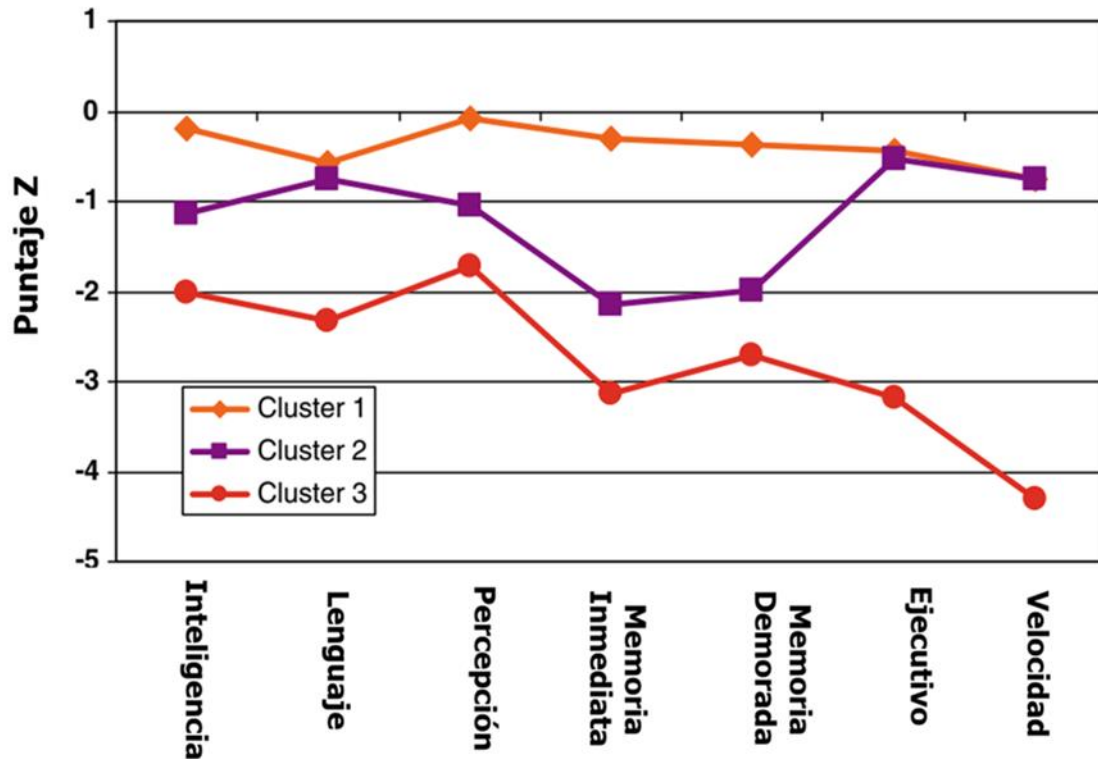
Los estudios por medio de MRI han sido de gran utilidad para comenzar a entender las diferencias cerebrales responsables del DC en pacientes con ELT. Se ha reportado, por ejemplo, que los pacientes con ELT tienen reducción en el volumen de sustancia gris en estructuras cerebrales como el hipocampo, tálamo, corteza cerebelar, giros del lóbulo frontal, parietal, temporal y occipital, cíngulo anterior, ínsula, entre otras (Bernasconi et al., 2004; Dabbs et al., 2009a; Doucet, He, Sperling, Sharan, & Tracy, 2016) La ELT ocasiona también alteraciones en la integridad de la sustancia blanca en áreas como la corteza perirrinal, cuerpo calloso, lóbulo temporal, lóbulo parietal y diversos fascículos que conectan áreas distantes del cerebro, lo cual implica que existe una disminución de la conectividad estructural entre regiones, y alteraciones en diversos parámetros derivados del análisis de imágenes de MRI sensibles a difusión (Bernasconi

et al., 2004; Concha, Beaulieu, & Gross, 2005; Reyes et al., 2019; Rodríguez-Cruces et al., 2018). Un hecho notable es que las alteraciones en sustancia gris y sustancia blanca correlacionan de manera significativa con el grado de DC, lo cual explica (al menos parcialmente) la existencia de distintos fenotipos cognitivos en pacientes con ELT. También, dado que la ELT es una enfermedad que afecta redes neuronales, el modelamiento de conectoma a diferentes escalas y sus parámetros derivados, parecen ser sensibles al DC causado por alteraciones estructurales y funcionales en el cerebro.

A)



B



**Figura 1.1** Los pacientes con ELT manifiestan DC en diferentes habilidades cognitivas además de en la memoria. A través de métodos de clusterización los pacientes han sido clasificados en diferentes perfiles cognitivos. En a) se muestra la clasificación de los pacientes en tres fenotipos distintos con base en el desempeño de los controles (tomada de Rodríguez-Cruces et al., 2018). En B) se muestra la clasificación en tres fenotipos del estudio de Dabbs et al., (2012).

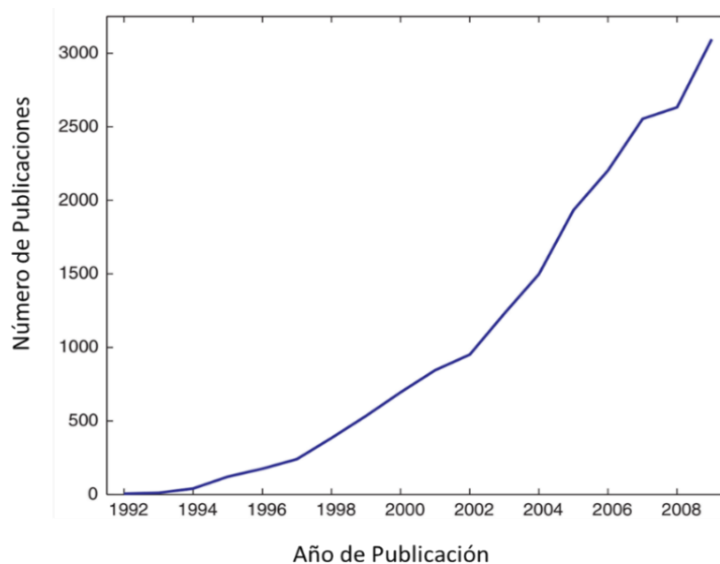
### 1.6 Imagenología por resonancia magnética

La MRI es una técnica que emplea gradientes de campo magnético y pulsos de radiofrecuencia para obtener imágenes del tejido interno de los organismos. Se basa principalmente en el fenómeno de resonancia magnética nuclear y en la precesión de los átomos o *spins* de hidrógeno. Dentro de un resonador magnético, los *spins* de hidrógeno del tejido escaneado se comportan como pequeñas barritas magnéticas que se alinean de manera paralela con un intenso campo magnético ( $B_0$ ) producido por un manojó de cables superconductores enrollados en forma de anillo. Cuando un emisor de radiofrecuencias envía un pulso a una frecuencia específica (42.5 Mhz/Tesla), se produce el fenómeno de resonancia magnética en los *spins* de hidrógeno, cambiando su orientación y permitiendo que la señal proveniente del tejido sea captada por una

antena. Esta señal es posteriormente reconstruida espacialmente y se generan imágenes digitales en escala de grises (Grover et al., 2015; Mark A. Brown, 2012). La MRI es una técnica tanto con aplicaciones básicas como clínicas, y debido a su gran flexibilidad y variedad de contrastes, es posible obtener muchos tipos de imágenes estructurales y funcionales. En este caso, una imagen funcional puede referirse a cualquier imagen del cerebro que posea información cuantitativa sobre las variaciones temporales en la actividad metabólica, el consumo de oxígeno, el volumen sanguíneo local, o liberación y recaptura de neurotransmisores.

### 1.7 Principios básicos de la fMRI

La imagenología por resonancia magnética funcional (fMRI) es una técnica no invasiva cuya popularidad en neurociencias cognitivas, psiquiatría, psicología y planeamiento quirúrgico, ha crecido exponencialmente desde su desarrollo a principios de la década de los 90, y hoy en día es posible encontrar miles de estudios en la base de datos [PubMed](#) que la han empleado (figura 1.2). Esto es probablemente debido a su buena resolución espacial, así como a algunas ventajas respecto a otras técnicas funcionales como PET y SPECT, las cuales requieren de la inyección de medios de contraste o radioligandos, y del empleo de radiación ionizante (Poldrack, Nichols, & Mumford, 2011).

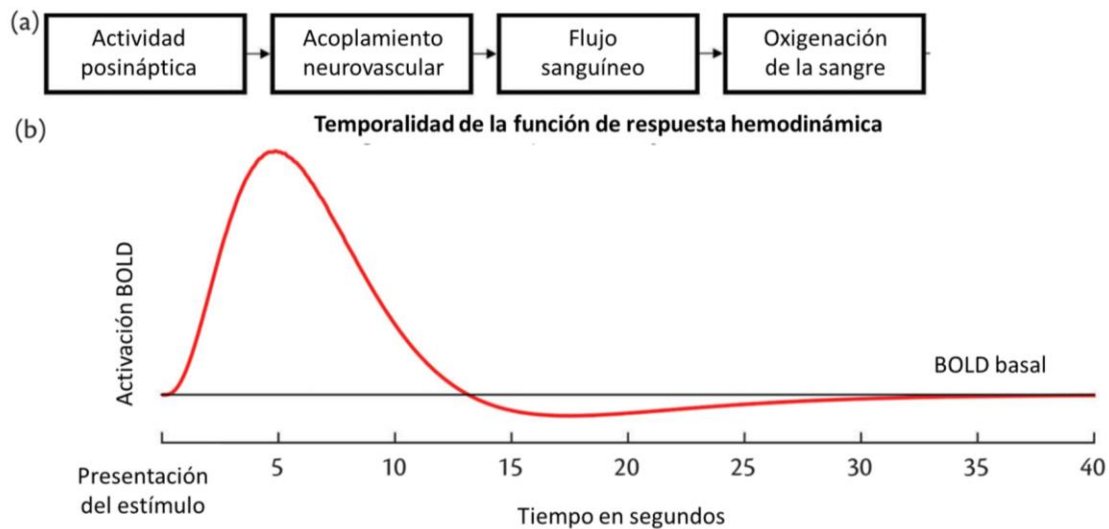


**Figura 1.2** Numero estudios científicos publicados en los que se reporta el uso de fMRI (adaptado de Poldrack et al., 2011)

En la fMRI se adquieren por medio de resonancia magnética imágenes con contraste T2\* (T2 estrella o T2 efectivo) a lo largo del tiempo. Esto permite medir la actividad cerebral y conocer los sustratos

neuroanatómicos que subyacen a la cognición y la conducta. El método más comúnmente empleado es el contraste o señal BOLD (contraste dependiente del nivel de oxígeno en la sangre), en el cual la hemoglobina es usada como principal agente de contraste. El contraste BOLD es entendido como la combinación de varios fenómenos que ocurren a causa de los procesos homeostáticos necesarios para restablecer la cantidad de energía que se consume durante la actividad cerebral. Entre estos fenómenos, pueden destacarse aquellos cambios ocurridos en el volumen sanguíneo y la tasa de consumo de oxígeno. Todos los procesos celulares consumen energía en forma de ATP (adenosín trifosfato) que se sintetiza a través el metabolismo de la glucosa, para lo cual es necesario el oxígeno que es transportado por la hemoglobina en la sangre. Al desoxigenarse, la hemoglobina cambia de un estado diamagnético a un estado paramagnético, produciendo inhomogeneidades de campo magnético alrededor de los vasos sanguíneos y en consecuencia ocurre la disminución local de la señal de resonancia magnética del tejido (Buxton, 2013; Chow, Wu, Webb, Gluskin, & Yew, 2017). No obstante, con el fin de compensar la pérdida de oxígeno y nutrientes, y debido al acoplamiento vascular entre neuronas, glía y vasos sanguíneos, se produce una respuesta de aumento en el flujo y volumen sanguíneo local, proveyendo así de una mayor cantidad de oxígeno a la que se ha consumido y de la que se requiere para satisfacer la demanda metabólica. Este brutal incremento del flujo sanguíneo se refleja – aunque a la vista del ojo humano es probablemente imperceptible - como un aumento en el brillo de la imagen en los voxels correspondientes a las regiones cerebrales que se han incrementado su actividad. A este conjunto de procesos fisiológicos se le conoce como función de respuesta hemodinámica. La figura 1.3 ilustra este fenómeno. En ella puede apreciarse que, tras la presentación de un estímulo, el contraste BOLD aumenta y llega a un pico máximo después de varios segundos. Tras la finalización del estímulo el contraste disminuye lentamente hasta llegar a su estado basal alrededor de 15 segundos después. La razón de la lenta velocidad de la respuesta hemodinámica es la temporalidad con la que ocurren los cambios en el flujo sanguíneo y la gran cantidad de fenómenos fisiológicos que subyacen a este el contraste, entre los que se incluyen los potenciales de acción posinápticos, el acoplamiento neurovascular, el flujo sanguíneo cerebral, la oxigenación y desoxigenación de la hemoglobina, y una gran variedad de procesos metabólicos. Al ser el contraste BOLD un reflejo de cambios vasculares en el cerebro, la actividad neuronal asociada sólo puede inferirse de manera indirecta (Nair, 2005; Poldrack et al., 2011). Si bien esto resulta una limitante de la técnica, existen trabajos como los de Magri, Schridde, Murayama, Panzeri, & Logothetis (2012), en los cuales se ha mostrado que el contraste BOLD tiene una alta correlación temporal con la

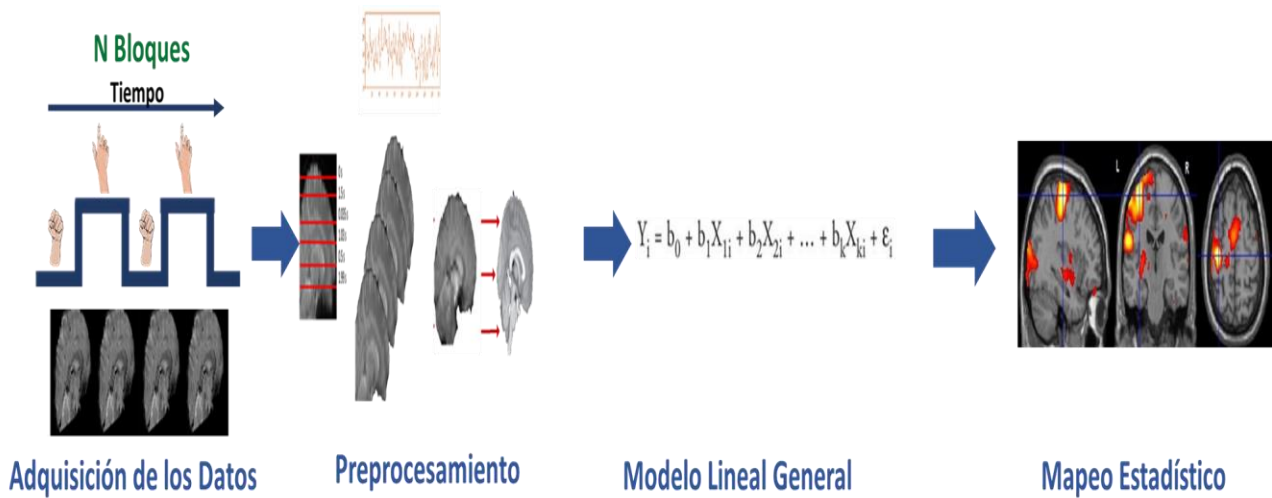
ocurrencia de los potenciales locales de campo usados en electrofisiología, los cuales sí constituyen una medida directa de la actividad de poblaciones neuronales.



**Figura 1.3.** Ilustración de la respuesta hemodinámica tras la presentación de un estímulo. En el panel a) se ilustran algunos de los procesos subyacentes al contraste BOLD responsables de la temporalidad de la respuesta hemodinámica; mientras que en B) se observa un gráfico de dicha función a lo largo del tiempo después de la presentación de un estímulo (adaptada de Bijsterbosch, Smith, & Beckmann, 2017).

Mediante fMRI, la inferencia de las regiones cerebrales que participan en procesos cognitivos y conductuales requiere de varios pasos que incluyen el diseño experimental, la adquisición de los datos, el preprocesamiento y procesamiento de las imágenes, y el uso de estadística inferencial y ajuste en la tasa de falsos positivos por múltiples comparaciones. En cuanto al diseño experimental, la aproximación más frecuente es la adquisición de volúmenes funcionales durante la realización de tareas en diseños por bloques (aunque también son populares los diseños por eventos), en los que se alterna entre periodos con diferentes condiciones y periodos de reposo para poder comparar la actividad cerebral basal con la actividad asociada a cada condición de la tarea. Como se ilustra en la figura 1.4 los pasos siguientes a la adquisición de los datos involucran la remoción de artefactos y ruido en las imágenes y la estandarización espacial (preprocesamiento), el ajuste a un modelo estadístico comúnmente agrupado dentro de la familia de modelos lineales generales (GLM), la realización de estadística inferencial y la corrección por múltiples

comparaciones. Todo ello permitirá finalmente realizar un mapeo cerebral de aquellos voxeles con cambio significativo en su actividad.



**Figura 1.4.** Esquema de un diseño por bloques en un experimento de resonancia magnética funcional.

### 1.8 Conectividad funcional y redes en estado de reposo

Además de los cambios en la actividad cerebral asociados a tareas cognitivas, la fMRI cuenta con otro tipo de aproximaciones populares que se interesan más por las propiedades intrínsecas del contraste BOLD y sus patrones de coherencia entre diversas regiones del cerebro. A esto último se refiere el concepto de conectividad funcional (CF). La CF se define operacionalmente como la correlación temporal entre la actividad de regiones cerebrales anatómicamente distantes. En términos generales, esto implica una dependencia temporal entre los patrones de actividad de distintas regiones cerebrales, reflejando cierto grado de comunicación entre ellas (Van den Heuvel y Hulshoff, 2010; Poldrack et al., 2011). En resumen, dos o más regiones están funcionalmente conectadas si su actividad fluctúa de manera sincrónica. Un aspecto destacable de la CF es que, al analizar la sincronía de la actividad a través de correlaciones temporales, no es posible asumir ni la direccionalidad ni la causalidad de la conectividad entre dos nodos A y B (ya que su conectividad puede estar mediada por C, D o N nodos), y que, a diferencia de la conectividad estructural, la CF no implica la existencia de conexiones anatómicas directas entre los nodos. Es por ello que existe también el concepto de CF efectiva, el cual alude a

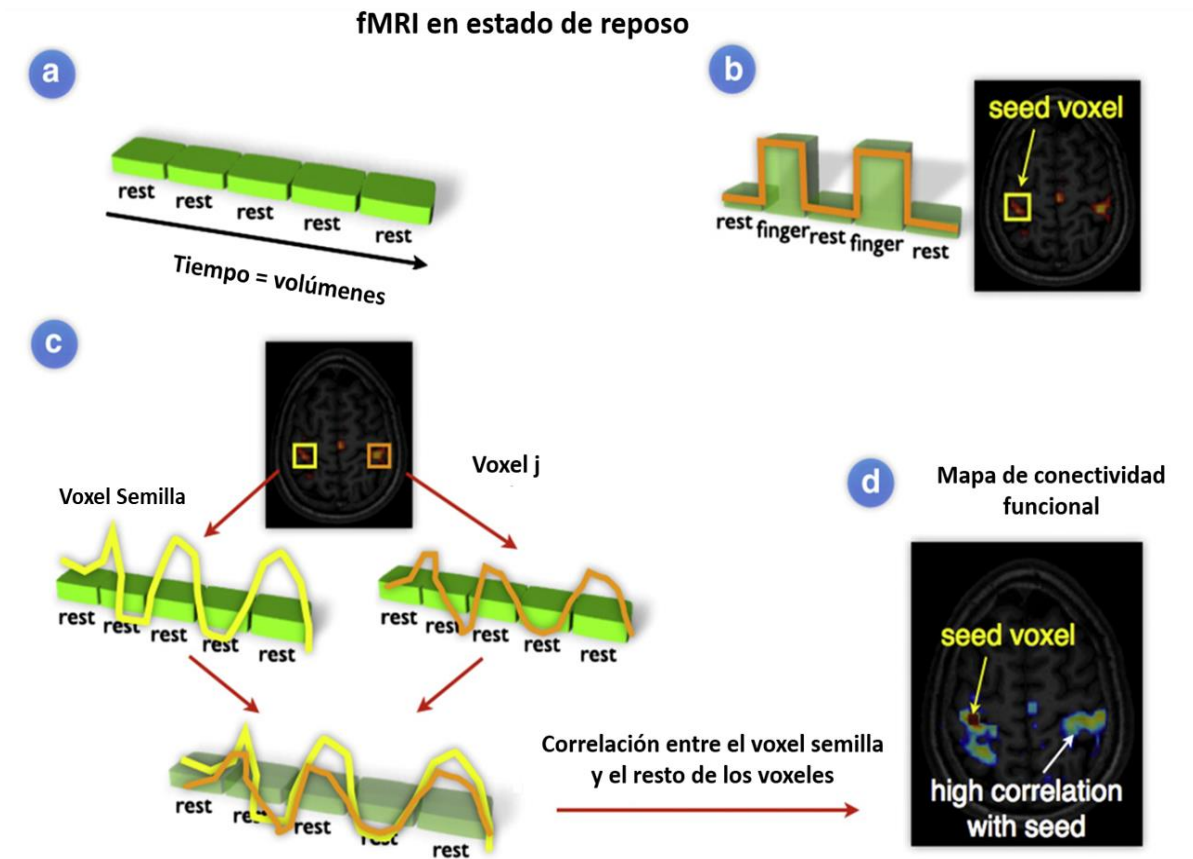


causalidad, por lo que, si la CF entre dos nodos es efectiva, es probable que también exista una conexión anatómica que los vincule (Friston, 2011).

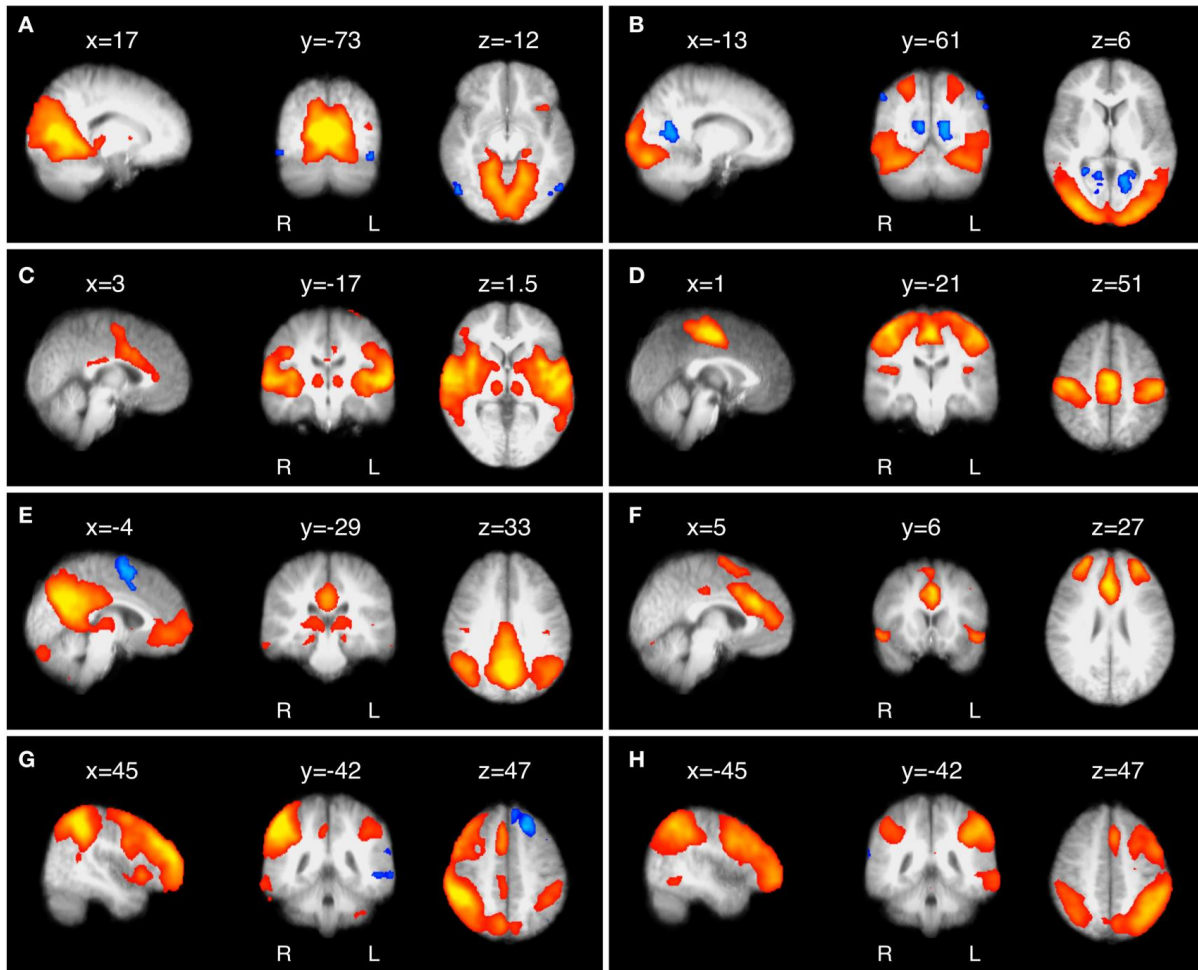
En el estudio de la CF, en las últimas dos décadas la fMRI en estado de reposo (*resting state*) ha cobrado gran relevancia en el campo. Existen razones tanto técnicas como teóricas por las cuales esto ha ocurrido, entre las cuales puede destacarse que existe un interés y necesidad de conocer el funcionamiento del cerebro en estado basal, así como la mayor facilidad que supone la adquisición los datos en estado de reposo, ya que el requerimiento de esfuerzo por parte de los participantes (y del investigador) resulta menor en comparación con los paradigmas de tareas cognitivas. Lo anterior resulta ventajoso en el estudio de poblaciones clínicas, pediátricas y de la tercera edad, en las cuales la calidad de los datos tiende a sufrir afecciones debido a la tendencia de los participantes a moverse más durante la adquisición de las secuencias (Geerligts, Tsvetanov, & Henson, 2017; Makowski, Lepage, & Evans, 2019). Por otra parte, el estudio durante estado de reposo de la CF, los espectros de potencia de las señales, la homogeneidad regional, y otros análisis de la señal BOLD, son sensibles alteraciones funcionales en pacientes en coma, pacientes con patologías neurológicas y/o psiquiátricas, y personas con DC, por lo cual pueden resultar marcadores útiles del funcionamiento cerebral anormal (Bijsterbosch et al., 2017; Rosazza & Minati, 2011). En conclusión, el estudio de la actividad en estado de reposo aporta valiosa información sobre el funcionamiento del cerebro, tanto en un estado saludable como patológico.

Durante los protocolos de estado de reposo se analiza la actividad basal del cerebro en ausencia de cualquier tarea explícita o estímulo controlado por el investigador y se instruye a los participantes a permanecer relajados, ya sea manteniendo los ojos abiertos, cerrados, o mirando hacia una cruz de fijación. Un aspecto sumamente interesante de la fMRI en estado de reposo es que las señales que son descartadas en los paradigmas de tarea son consideradas como fluctuaciones espontáneas en la actividad cerebral. Estas señales de interés son oscilaciones lentas que se encuentran en el rango de frecuencias de 0.01-0.08 Hertz (Cole et al., 2010). Mediante el estudio de estas frecuencias, han logrado describirse varios sistemas de organización funcional intrínsecos del cerebro a nivel macroescalar. Aunque la naturaleza de esta actividad intrínseca y espontánea no está exenta de controversias en torno a su interpretación biológica y a los procesos fisiológicos subyacentes, es destacable que se encuentran en un dominio de frecuencias diferente del de artefactos de la señal BOLD como la respiración (0.1-0.5 Hz) y la frecuencia cardíaca (0.6

– 1.2 Hz). El origen del interés en estas oscilaciones lentas se encuentra en el estudio de Biswal, Zerrin Yetkin, Haughton, & Hyde (1995), quienes buscando eliminar artefactos y ruido en la señal BOLD durante el estado de reposo, correlacionaron la serie temporal de todo el cerebro con la de un voxel semilla de la corteza motora (a este método se le conoce como es *seed-based correlation analysis*, SCA, y en español podría traducirse como análisis de correlaciones basado en semilla). De manera sorprendente y serendípica, Biswal notó que existía una alta correlación entre la actividad de la corteza motora y la de la región homóloga del hemisferio contralateral, es decir un acoplamiento en la actividad de ambas cortezas motoras, muy similar a lo que ocurría durante la realización de la tarea de *finger tapping* en la que la persona debía mover bilateralmente los dedos. La figura 1.5 ilustra los resultados del experimento de Biswal, en la cual fue por primera vez descrita la red sensoriomotora de estado de reposo. Además de esta red, actualmente se han caracterizado ya varios casos más de patrones diferenciados de actividad cerebral durante tareas cognitivas, que a su vez mantienen cierta sincronía y ocurrencia durante el estado de reposo. Por esta razón, estos patrones han sido clasificados como redes de CF y nombradas de acuerdo la habilidad cognitiva en la que participan. A través de métodos como el análisis de correlación basado en semilla y el análisis de componentes independientes (ICA) se han descrito varias redes de estado de reposo consistentes en humanos (figura 1.6). Algunas de estas redes son la red por defecto (*default mode network*), las redes visuales primarias y secundarias, la red de lenguaje, de prominencia o saliencia, las redes de atención dorsal y ventral, la red de los ganglios basales, la red auditiva, la red motora-somatosensorial y las redes frontales ejecutivas (Van den Heuvel & Pol, 2010).



**Figura 1.5.** Representación del estudio de Biswal et al. (1995). En a) y b) se representan los paradigmas de estado de reposo y tarea motora respectivamente durante la adquisición de fMRI. En c) se ejemplifica la extracción de la serie de tiempo del voxel semilla y su correlación con el voxel j durante la tarea de *finger tapping*. Mientras que en d) se representa un mapa de conectividad funcional señalando aquellos voxes que mantienen alta correlación con la semilla en estado de reposo. Es apreciable que el patrón observado guarda gran similitud con el mapa de activación de la tarea motora (adaptado de Van den Heuvel & Pol, 2010).



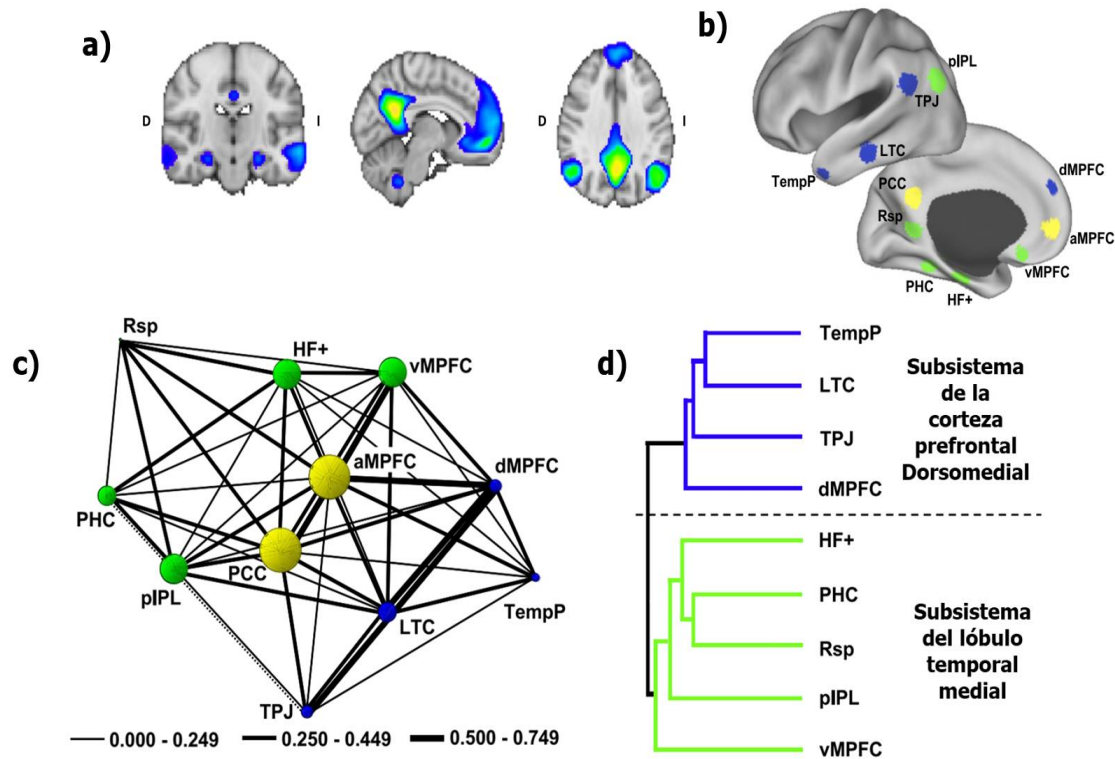
**Figura 1.6.** Algunas de las redes más consistentes en estado de reposo obtenidas en humanos: A) red visual primaria, B) red visual secundaria, (C) red auditiva y otras cortezas sensoriales de asociación (D) red sensoriomotora; (E) red por defecto; (F) red de saliencia, (G) red fronto-parietal derecha, (H) red fronto-parietal izquierda (tomada de Cole et al., 2010)

### 1.9 La red por defecto y las redes positivas de tarea

Como se mencionó anteriormente, el cerebro se encuentra intrínsecamente organizado en diferentes redes de estado de reposo. A partir de la década de los 80, con el surgimiento y popularización de la tomografía por emisión de positrones (PET), comenzó a buscarse establecer las bases funcionales de ciertos procesos cognitivos. En muchos de los estudios conducidos a partir de entonces los investigadores notaban que consistentemente había un conglomerado de varias estructuras cerebrales que disminuían su actividad durante la realización de diferentes tareas explícitas, lo cual solía atribuirse a ruido o pérdida de señal por artefactos. Fue hasta muchos años

después, cuando Raichle et al. (2001) se aventuraron a investigar estos patrones de “ruido” a través de PET, y llegaron a la conclusión de que en realidad podría tratarse de un sistema *default* o un estado de modo basal del cerebro, el cual involucraba la actividad sincrónica y una fuerte CF entre estas estructuras que disminuían su actividad durante la realización de tareas, pero se manifestaban activas durante el estado de reposo. Raichle et al (2001) bautizaron a este sistema como *default mode network* o red por defecto (DMN).

La DMN es un sistema que se compone por cuatro nodos principales que son la corteza del cíngulo posterior/precúneo, la corteza prefrontal ventromedial (CPMV) y las cortezas parietales laterales izquierda y derecha. A través de métodos como ICA y SCA (generalmente utilizando como semilla el cíngulo posterior), aparecen de manera consistente estos cuatro componentes de la red (Raichle, 2015). No obstante, posteriormente ha sido posible identificar otras estructuras como la corteza del lóbulo temporal medial y el hipocampo, cuya actividad espontánea correlaciona de manera significativa con la de estos cuatro nodos y por lo tanto se consideran una extensión a la red. Actualmente existe evidencia de que la DMN cuenta con dos subsistemas de organización jerárquica: el subsistema de la corteza prefrontal dorsomedial, conformado por la corteza prefrontal dorsomedial, la unión temporo-parietal, el polo temporal y la corteza temporal lateral, y el subsistema del lóbulo temporal medial conformado por la corteza prefrontal ventromedial, el lóbulo parietal posterior inferior, la corteza retrosplenial, la corteza parahipocampal y la formación hipocampal (figura 1.7; Andrews-Hanna, Reidler, Sepulcre, Poulin, & Buckner, 2010). Dadas las circunstancias en las cuales fue descubierta la DMN, los primeros estudios relacionados asociaban la función de la DMN a un estado de relajación en la actividad mental. Más precisamente, la DMN se asoció con un proceso mental que en inglés se conoce como *mind wandering*, cuya traducción más cercana en español quizás sea divagación mental o hacer introspección (Anticevic et al., 2012).



**Figura 1.7** Componentes de la red por defecto. En a) se muestra una visualización robusta de las principales regiones cerebrales que componen a la red (cíngulo posterior, corteza prefrontal ventromedial, giro temporal medio, hipocampo) durante estado de reposo (generada en [neurosynth.org](http://neurosynth.org)). En b) y c) se muestra la organización espacial y topológica de los nodos de la DMN. Los nodos coloreados en verde corresponden al subsistema de la corteza prefrontal dorsomedial, en azul los nodos del sistema del lóbulo temporal medial y en amarillo los nodos con alta centralidad que modulan la interacción entre ambos subsistemas. En d) se muestra la organización jerárquica de los dos subsistemas de la DMN con sus respectivas etiquetas: TempP (polo temporal), LTC (corteza temporal lateral), TPJ (unión temporo-parietal), dMPFC (corteza prefrontal dorsomedial), HF+ (formación hipocampal), PHC(corteza parahipocampal), Rsp (corteza retrosplenial), pIPL(lóbulo parietal posterior inferior), y vMPFC(corteza prefrontal ventromedial (modificado de Andrews-hanna, Reidler, Sepulcre, Poulin, & Buckner, 2010)

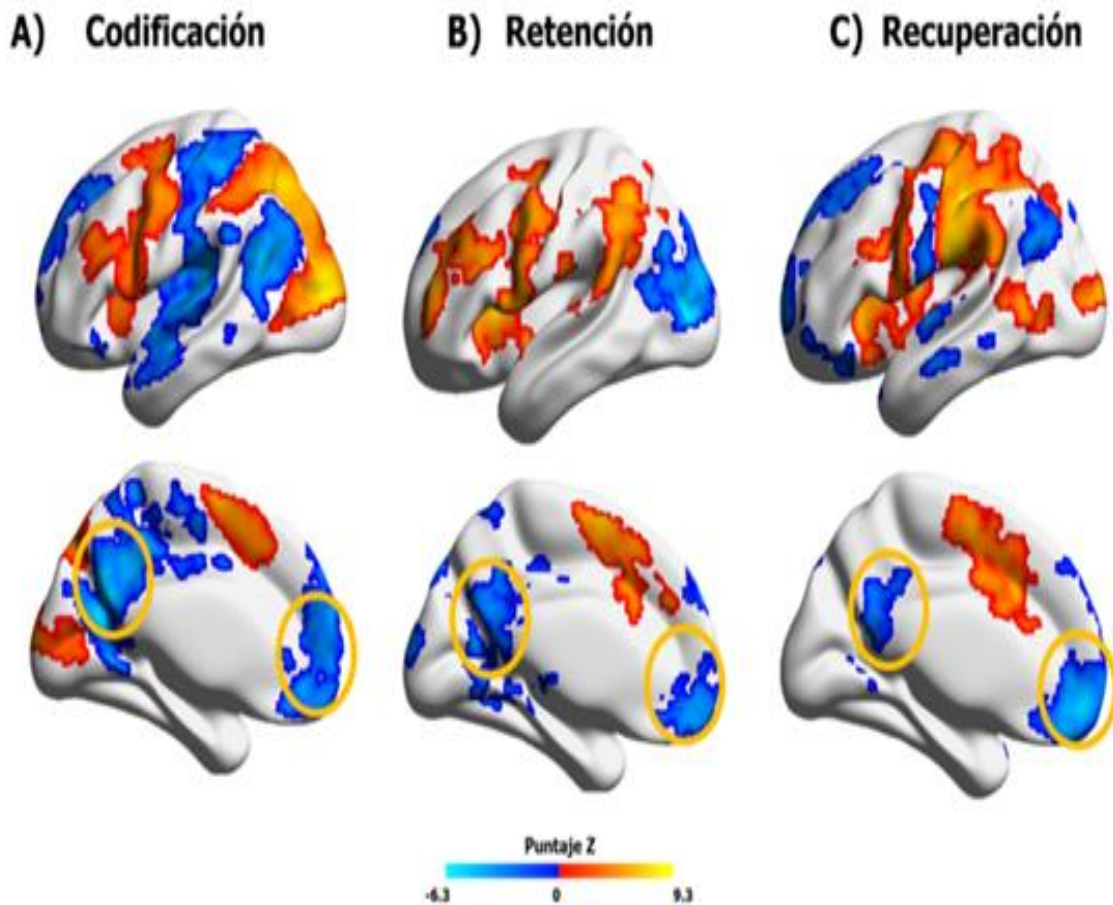
Posteriormente se reportó que la DMN además de la asociación con *mind wandering*, posee una importante asociación con procesos de memoria declarativa y de autorreferencia, lo

cual implica que la DMN probablemente tenga una función importante en la organización de la información que permite procesos de memoria prospectiva y retrospectiva (Whitfield-Gabrieli et al., 2011). En extensión a estos hallazgos Andrews-Hanna et al. (2010) reportaron que el subsistema de la corteza prefrontal dorsomedial de la DMN se muestra activo durante la realización de procesos de autorreferencia situados en el presente, mientras que el subsistema del lóbulo temporal se muestra activo durante procesos de autorreferencia situados en el futuro. La conclusión de este y algunos otros estudios fue que pese a la aparente naturaleza de la DMN asociada al estado de relajación y tranquilidad, existen una correlación entre la actividad de la DMN y el desempeño en pruebas cognitivas, por lo cual se ha sugerido que la DMN podría integrar o modular procesos importantes para que el desempeño de otros sistemas involucrados directamente en tareas cognitivas sea el óptimo (Smith, Mitchell, & Duncan, 2018). Un hecho interesante es que incluso en estado de reposo, la magnitud de la CF entre regiones cerebrales de la DMN muestra una correlación significativa con el desempeño en diferentes dominios cognitivos evaluados mediante pruebas neuropsicológicas (Damoiseaux et al., 2006)

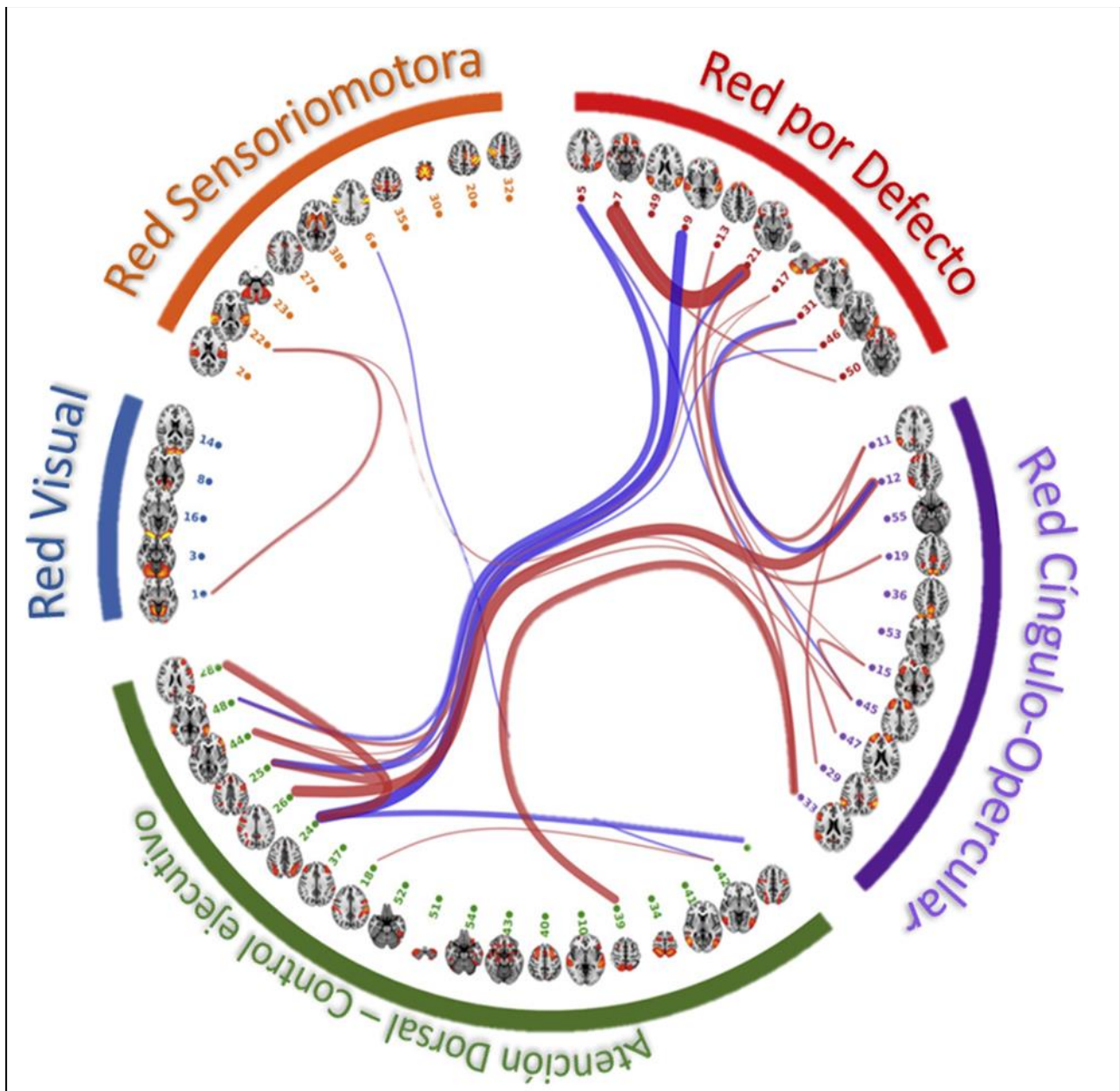
Como se mencionó previamente, la DMN típicamente presenta menor actividad durante la realización de tareas explícitas, motivo por el cual se le considera un sistema negativo a tarea (*task-negative*). Por consiguiente, debe existir también un sistema *task-positive* o una red positiva a tarea (TPN). La TPN es un sistema conformado por diferentes subredes que típicamente incrementan su actividad durante la realización de tareas explícitas o controladas por el investigador. Algunas de estas subredes son la red frontal ejecutiva, la red de atención dorsal y la red de saliencia o prominencia. Las subredes agrupadas dentro de la TPN interactúan de forma compleja con la DMN (Di & Biswal, 2014). Fox et al. (2005) reportaron por primera vez que la TPN presenta una fuerte anticorrelación con la DMN; es decir, cuando la DMN se encuentra activa durante el estado de reposo, la TPN se encuentra inactiva, pero una vez que el sujeto se involucra en un estado activo de tarea, la DMN disminuye su actividad mientras que la TPN manifiesta un incremento en su actividad (ver figura 1.8 que ilustra estas anticorrelaciones en la tarea de memoria de Sternberg). De esta forma, actualmente se ha hipotetizado que la interacción y anticorrelación entre DMN y TPN tiene una importante función en la organización de la información y los procesos cognitivos, y la comunicación entre los diferentes módulos de los que se componen estos sistemas podría resultar crucial para el desarrollo y funcionamiento de procesos cerebrales complejos. Es interesante e intrigante la

razón por la cual se presenta anticorrelación entre ambos sistemas. El hecho de que la DMN disminuya su actividad durante la realización de tareas cognitivas, se encuentra lejos de significar que la DMN no tenga influencia o participación en ellas. De hecho, actualmente se han propuesto sólidas hipótesis que indican que la anticorrelación entre la DMN y la TPN se encuentra directamente relacionada con el nivel de desempeño cognitivo (Anticevic et al., 2012). Hampson, Driesen, Roth, Gore, & Constable (2010), por ejemplo, reportaron que la magnitud de la correlación negativa (medida a través del coeficiente de Pearson) entre regiones de la DMN y de la TPN, tienen una asociación con la capacidad de memoria de trabajo. Además de esto, en trabajos subsecuentes se ha atribuido un papel activo a la DMN en la modulación de la memoria de trabajo función de la carga de ítems de la tarea (Newton, Morgan, Rogers, & Gore, 2011) mostrándose activa en la fase de preparación de la tarea probablemente con el fin de facilitar la actividad de las redes atencionales (Koshino, Minamoto, Yaoi, Osaka, & Osaka, 2014). Cabe mencionar que la organización intrínseca y la magnitud de la CF de cada una de estas redes son métricas que en sí mismas pueden asociarse con la integridad de las capacidades cognitivas. Como se muestra en la figura 1.8 la CF de diversas redes de estado de reposo, así como la interacción entre los sistemas *task-positive* y *task-negative*, se asocia directamente con la prueba VNR (*verbal numerical reasoning*), la cual es usada para medir la inteligencia global (figura 1.9; Shen et al., 2018). Por todos estos antecedentes se ha intentado usar a la CF de las redes de estado de reposo como biomarcador del desempeño (o incluso como posible predictor de deterioro) cognitivo, tanto en condiciones normales como en condiciones de neuropatología. Hoy en día existen miles de estudios que han asociado las alteraciones en la CF de redes en estado de reposo con estados patológicos o DC y su popularidad ha aumentado significativamente en áreas relacionadas con el estudio de enfermedades neurodegenerativas, neuropatologías, enfermedades neuropsiquiátricas, y otras patologías de diversa índole. En el caso de este trabajo, el estudio de las redes de estado de reposo resulta relevante para un mejor entendimiento del cerebro de los pacientes con epilepsia como factor asociado al daño en diferentes habilidades cognitivas.





**Figura 1.8.** Correlatos funcionales de la tarea de reconocimiento de Sternberg en las fases de a) codificación, b) retención y c) recuperación (se muestra sólo hemisferio izquierdo). La escala de color rojo-amarillo ejemplifica aquellas regiones que presentan mayor activación durante las fases de la tarea. La escala de color en tonos de cian muestra aquellas regiones que disminuyen su actividad durante las diferentes fases de la tarea. Aquellas regiones en el interior de los círculos amarillos, señala la corteza del cíngulo posterior y la CPFV con el propósito de remarcar que la DMN disminuye su actividad durante la tarea.



**Figura 1.9** Asociación entre la conectividad funcional en estado de reposo con la prueba de inteligencia VNR. Las líneas rojas representan correlaciones positivas significativas mientras que las líneas azules correlaciones negativas significativas. El grosor de las líneas es mayor conforme aumenta la magnitud de la correlación entre regiones. Nótese que el puntaje en VNR asocia significativamente con la correlación entre estructuras que pertenecen a la misma red, y con la anticorrelación entre las subredes de la TPN con la DMN (modificado de Shen et al., 2018)

## **II. Planteamiento del problema**

Entre los pacientes con ELT se manifiestan diferentes perfiles o fenotipos cognitivos. Adicionalmente es común que se presente deterioro en habilidades y funciones cognitivas asociadas (como en la memoria de trabajo, lenguaje etc.) a regiones cerebrales fuera del lóbulo temporal, sugiriendo así alteraciones estructurales y funcionales en dichas regiones y su conectividad. Se han reportado alteraciones en la conectividad funcional y anatómica en pacientes con ELT. No obstante, aún no ha sido esclarecido si en la ELT la conectividad funcional en estado de reposo se asocia de alguna manera con diferentes habilidades cognitivas. En particular resulta de interés conocer si existen cambios en la integridad de la DMN, la TPN, y la anticorrelación de ambas redes. Un aspecto que no se ha estudiado de manera profunda es si el funcionamiento de estos sistemas y su interacción se asocia con un mejor o peor desempeño de los pacientes con ELT en diversas habilidades cognitivas. Resulta de interés también, evaluar si los pacientes que tienen mayor grado de DC poseen también mayores alteraciones en la CF de las redes de estado de reposo mencionadas.

## **III. Preguntas de investigación**

- ¿Existen alteraciones en la CF en estado de reposo de las DMN y TPN en pacientes con ELT en comparación con sujetos sanos?
- ¿Los pacientes con DC o EMT presentan alteraciones en la CF al compararse con pacientes sin EMT o DC?
- ¿La CF en estado de reposo entre estructuras cerebrales pertenecientes a las redes DMN y TPN se asocia significativamente (a través de modelos de regresión lineal simple) con el desempeño cognitivo en pacientes con ELT?

## **IV. Justificación**

Entender los patrones de conectividad cerebral funcional en estado de reposo podría ayudar en un futuro a entender de mejor manera los patrones de actividad durante la realización de tareas y el funcionamiento del cerebro. De igual forma, el análisis de la CF en estado de reposo podría servir como biomarcador del DC en pacientes con ELT, y de esta forma incentivar el desarrollo de métodos y terapias para la prevención de dicho deterioro.

## **V. Objetivos**

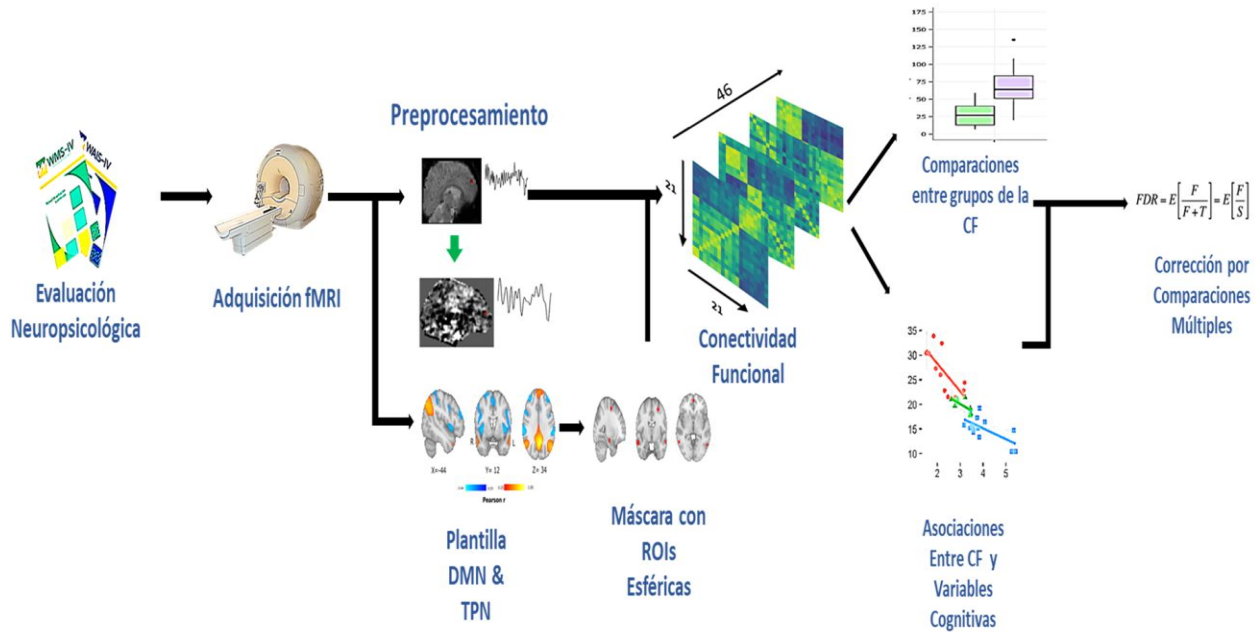
- Comparar el desempeño cognitivo entre controles y pacientes con ELT.
- Analizar la conectividad funcional de la DMN, TPN y la interacción entre ambas para compararla entre controles y pacientes con ELT.
- Analizar la CF de la DMN y TPN de pacientes con ELT de acuerdo a los diferentes fenotipos cognitivos y presencia o ausencia de ETM.
- Analizar la CF de pacientes con ELT de acuerdo a la presencia o ausencia de ETM
- Analizar en controles y pacientes con ELT si existen asociación entre la CF de la DMN, TPN o la interacción de ambas redes, y diferentes habilidades cognitivas, así como también en pacientes con ETM y DC.

## **VI. Hipótesis**

- Los pacientes con ELT presentan déficit cognitivo generalizado
- Los pacientes con ELT tienen una disminución en la CF de la DMN y TPN en comparación con sujetos sanos, así como una interacción más débil entre ambas.
- Los pacientes con DC tienen mayor cantidad de alteraciones en la CF en comparación con pacientes sin DC
- La CF presenta mayores alteraciones en la CF en pacientes que poseen ETM
- La CF se asocia significativamente con el nivel de DC

## **VII. Metodología**

La figura 7.1 ilustra todo el procedimiento empleado a lo largo de este trabajo. En los párrafos siguientes se describe de manera detallada cada uno de estos aspectos.



**Figura 7.1** Representación esquemática de la metodología empleada.

## 7.1 Participantes

Se reclutó una muestra total de 44 pacientes con ELT y 36 controles. Los pacientes fueron reclutados de dos instituciones de salud del país: Hospital General de México y Hospital Central de San Luis Potosí, en donde obtuvieron el diagnóstico de ELT y se les invitó a participar en el estudio. En el momento de la selección todos los pacientes se encontraban tomando algún tratamiento antiepiléptico. Dentro de la muestra reclutada se clasificaron estos pacientes, mediante criterios clínicos, electrofisiológicos y de imagen, como pacientes con ELT en el hemisferio izquierdo ( $n = 20$ ), en el hemisferio derecho ( $n = 15$ ), en ambos hemisferios ( $n = 4$ ) y con origen focal desconocido ( $n = 5$ ). Adicionalmente, 21 de estos pacientes presentaron ETM mientras que el resto de los pacientes no mostraron evidencia de lesión mesial a través de RM convencional ( $n = 23$ ). Esta información fue determinada por el personal médico de las instituciones anteriormente mencionadas. Para el análisis de los datos únicamente se excluyeron los pacientes con origen focal bilateral y desconocido. Adicionalmente, los pacientes fueron excluidos del estudio si cumplían alguna de las siguientes condiciones:

- A) Comorbilidad con alguna otra enfermedad neurológica o psiquiátrica
- B) Contraindicaciones para la realización de estudios de resonancia magnética como claustrofobia, prótesis metálicas, marcapasos etc.

C) Hallazgo de lesiones cerebrales más allá de ETM.

D) Tener indicaciones de tratamiento antiepiléptico con topiramato, benzodicepinas o barbitúricos, dado que dichos tratamientos se han asociado con alteraciones en habilidades cognitivas.

E) No completar la evaluación cognitiva

E) Exceso de movimiento durante la RM (ver la sección de preprocesamiento)

Por lo que respecta los controles, estos se fueron sujetos sanos, que fueron pareados por edad, sexo y escolaridad con la muestra pacientes. Adicional a esto los criterios de inclusión fueron:

A) que supieran leer y escribir

B) encontrarse dentro del rango de edad mencionado.

C) no presentar antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas.

Todos los participantes leyeron y firmaron un consentimiento informado previo a su participación en el estudio. La muestra final analizada estuvo compuesta por 25 controles (edad:  $32.7 \pm 12.7$  años, 18 mujeres) y 21 pacientes (edad:  $30.9 \pm 11.95$  años, 14 mujeres).

## **7.2 Evaluación Neuropsicológica**

Para la evaluación neuropsicológica se emplearon las siguientes escalas psicométricas:

A) Escala de inteligencia de Weschler para adultos (cuarta edición, WAIS-IV) estandarizada para población mexicana.

B) Escala de memoria de Weschler (cuarta edición, WMS-IV).

Dichas pruebas fueron seleccionadas de acuerdo con la recomendación de la ILAE para la evaluación neuropsicológica de pacientes con epilepsia. La escala WAIS-IV estandarizada para población mexicana permite obtener un perfil neuropsicológico general del individuo a través de un coeficiente de inteligencia global (CI), un índice de coeficiente verbal (ICV) que mide la habilidad verbal y conocimiento semántico del individuo, un índice de razonamiento perceptual (RP) como indicador de la capacidad de razonamiento lógico no verbal, un índice de memoria de trabajo (IMT) como indicador de la habilidad para almacenar y manipular información a corto

plazo, y un índice de velocidad razonamiento (IVP) indicador de la capacidad del individuo para reaccionar ante estímulos del entorno y de su capacidad atencional y habilidad para realizar operaciones bajo presión.

Por su parte la escala WMS-IV se emplea para una evaluación detallada de diferentes tipos y modalidades de memoria. La escala WMS-IV permite obtener 5 índices relacionados al desempeño en memoria que incluyen el índice de memoria auditiva (IMA), índice de memoria visual (IMV), índice de memoria de trabajo visual (IMTV), índice de memoria inmediata (IMI), e índice de memoria demorada (IMD).

Todas las pruebas fueron aplicadas en una sola sesión (duración aproximada de 4 horas) por personal calificado del Centro Estatal de Salud Mental de Querétaro (CESAM). Las puntuaciones crudas por participante fueron transformadas a puntuaciones estándar de acuerdo con la norma mexicana y normalizadas conforme a la edad. De estas puntuaciones fueron obtenidos los diez índices cognitivos anteriormente mencionados.

### **7.3 Comparación de los puntajes cognitivos entre grupos**

Los puntajes cognitivos fueron comparados a través de los promedios de cada grupo. Se realizaron comparaciones estadísticas a través de la prueba de t-student para muestras independientes ( $H_0: \bar{X}_1 = \bar{X}_2$ ). Inicialmente se compararon las medias del grupo control vs pacientes con ELT en todos los puntajes. Subsecuentemente se realizaron comparaciones entre los pacientes agrupándolos por dos factores: presencia o ausencia de ETM y presencia o ausencia de DC. En lo que respecta a esta última variable, los pacientes fueron clasificados como sin deterioro cognitivo (SDC) y con DC de acuerdo con los resultados previamente obtenidos en el laboratorio de conectividad cerebral del INB por Rodríguez-Cruces et al., (2018), quien a través de un análisis de clusterización encontró tres fenotipos cognitivos (sin deterioro cognitivo, deterioro leve-moderado y deterioro severo). Dado que el fenotipo cognitivo con DC severo contaba con un número reducido de individuos ( $n = 5$ ) se optó mezclarlo con el fenotipo cognitivo con deterioro leve a moderado. Adicionalmente, se optó por la realización de un análisis de la varianza (ANOVA) de una vía para comparar los puntajes de los pacientes con los dos fenotipos cognitivos contra el grupo control. En todos los casos, los resultados de estas comparaciones se reportan con el ajuste en los grados de libertad asumiendo la no homogeneidad en las varianzas. El nivel de significancia fue establecido

en  $\alpha = 0.05$ . Dado que los índices cognitivos no cumplen con el supuesto de independencia de las medidas, se empleó la corrección *False Discovery Rate* (FDR) para controlar la tasa de falsos positivos por múltiples comparaciones.

## **7.4 Imagenología por resonancia magnética**

Todas las imágenes cerebrales fueron obtenidas en la Unidad de Resonancia Magnética de la UNAM, campus Juriquilla. Se empleó un resonador Philips de 3T modelo Achieva TX y una antena para cráneo de 32 canales. Las imágenes obtenidas fueron digitalizadas y almacenadas en formato DICOM (*digital Imaging and communications in Medicine*) para su posterior procesamiento.

### **7.4.1 Imágenes pesadas a T1**

Se adquirieron imágenes estructurales pesadas al contraste T1 (T1w) con las siguientes características:

- Tiempo de repetición (TR): 8.1 ms
- Tiempo de eco (TE): 3.7 ms
- Flip Angle: 8°
- Field of view (FOV): 175 x 256 x 256
- Resolución: 1mm x 1mm x 1mm

### **7.4.2 Protocolo de estado de reposo**

Para la realización de este protocolo se instruyó a los participantes a permanecer relajados, despiertos y con los ojos cerrados dentro del resonador. Mientras tanto, se obtuvieron imágenes BOLD ecoplanares pesadas a contraste T2\* (TR=2000 ms, TE= 30ms) con una resolución de 2mm x 2mm x 3mm. En total se adquirieron 200 volúmenes por participante a lo largo de 6 minutos 40 segundos.

## **7.5 Preprocesamiento de las imágenes**

Las imágenes adquiridas fueron transformadas de formato DICOM a formato BIDS (*Brain Imaging Data Structure*; para una descripción detallada consultar <https://bids.neuroimaging.io/>). Se empleó la herramienta de software CPAC (*Configurable Pipeline for the analysis of connectomes*; Sharad et al., 2014). CPAC es un software que compila funciones y de tres de los



más populares programas especializados en el procesamiento de imágenes de resonancia magnética - FSL (*FMRIB Software Library*), AFNI (*Analysis of Functional NeuroImages*) y ANTs (*Advanced Normalization Tools*) - permitiendo así la realización automatizada y personalizada de los procedimientos más comunes en el preprocesamiento y procesamiento de fMRI. El preprocesamiento de las imágenes estructurales T1w incluyó los siguientes pasos:

- Normalización de la intensidad (*Bias Field Correction*)
- Extracción de cerebro (BET)
- Registro lineal a través de Transformación afín de 12 parámetros al atlas standard MNI152 (voxel de 2mm x 2mm x 2mm)

El preprocesamiento de las imágenes funcionales incluyó los siguientes pasos:

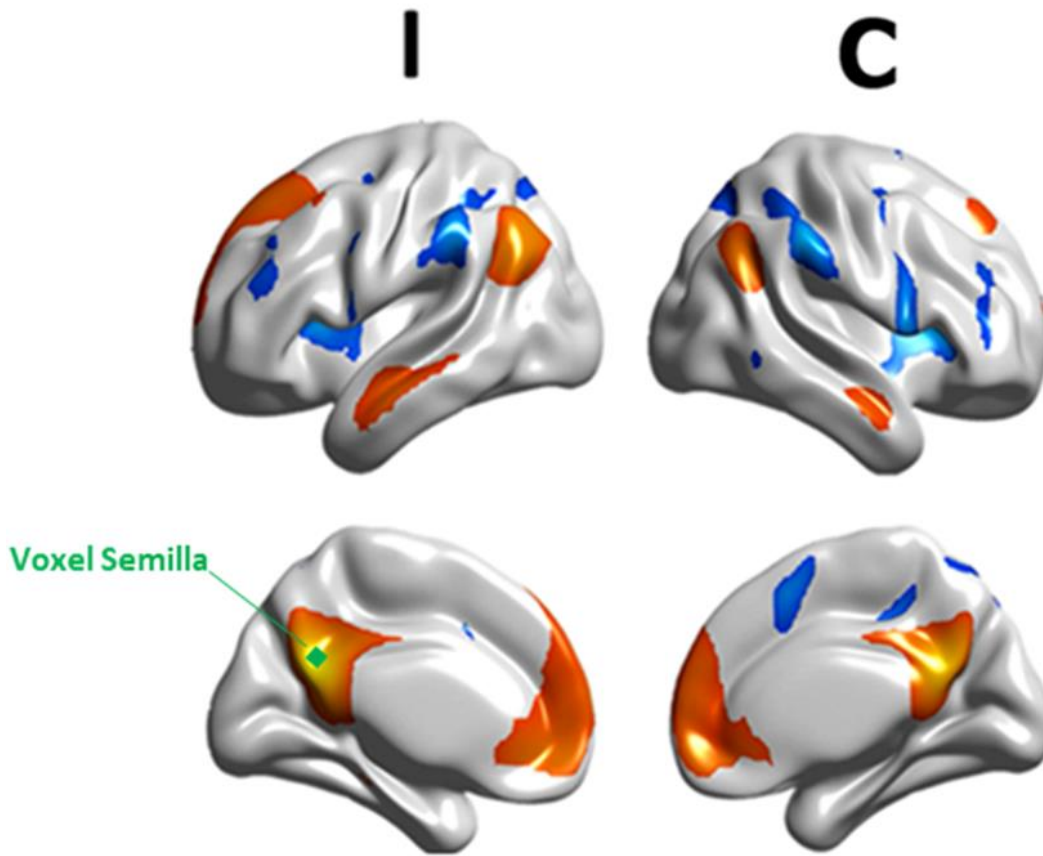
- Corrección de *slice timing*
- Corrección de movimiento
- BET
- Regresión de Ruido (*Nuisance regression*): sustancia blanca (intensidad promedio por volumen), líquido cerebroespinal (intensidad promedio por volumen), aCompCor (primeros 6 componentes de sustancia blanca y primeros 6 componentes de líquido cerebroespinal), 24 parámetros de movimiento de Friston, y tendencias lineales y cuadráticas (consultar (Behzadi, Restom, Liao, & Liu, 2007; Caballero-gaudes & Reynolds, 2017; Satterthwaite et al., 2013))
- *Spike Signal Regression*: Dado que los artefactos de movimiento se han asociado con incremento de falsas correlaciones en análisis de CF (Power, Barnes, Snyder, Schlaggar, & Petersen, 2012), aquellos volúmenes con un valor superior a 0.25 en la métrica de *framewise displacement* (FD) fueron censurados por medio de una regresión del volumen. Aquellos sujetos cuyas imágenes funcionales preprocesadas no contaran con al menos 120 volúmenes no censurados (4 minutos) fueron descartados del análisis.
- Filtrado Temporal: Filtro pasabandas de 0.01-0.08 Hz.
- Corregistro de la imagen estructural T1w y registro lineal a atlas MNI152.
- Suavizado espacial: Aplicación de un kernel gaussiano de 6mm.

## 7.6 Obtención de regiones de interés

Para el análisis de la DMN y TPN, se generó una plantilla de regiones de interés (ROIs) pertenecientes a la DMN y TPN. A través de la herramienta *Neurosynth* (véase <https://neurosynth.org/>) se realizó un mapa de CF estimado a través del coeficiente de correlación Pearson. Se eligió como semilla la coordenada en espacio MNI del voxel  $x = -8$ ,  $y = -56$ ,  $z = 26$  (tomada de Leech et al., 2011), correspondiente a la corteza del cíngulo posterior. Dicho mapa fue enmascarado usando una imagen binaria del cerebro promedio de los 46 participantes incluidos en el estudio. Todos aquellos voxeles cuyo valor absoluto de rho fuera menor a 0.25 fueron computados a cero. Subsecuentemente se realizó una clusterización de los voxeles sobrevivientes por medio de sus distancias empleando el programa *cluster* de FSL. Se consideraron como ROIs aquellos clústeres que estuviesen conformados por un mínimo de 25 voxeles (figura 7.2). Como se muestra en la tabla 7.1 el resultado final de este procedimiento fue la obtención de una máscara con 21 ROIs. Debido a la gran heterogeneidad en el tamaño de estos ROIs, se optó por la creación de nuevas ROIs esféricas de 4mm de radio, a partir del máximo local de cada clúster obtenido en el procedimiento anterior.

## 7.7 Estimación de la CF

Con el fin de incrementar la sensibilidad del análisis, todas las imágenes funcionales de pacientes con lateralidad derecha del foco epileptogénico, fueron invertidas en el eje x a mediante del comando *fslswapdim* de FSL. De esta forma, el hemisferio izquierdo fue considerado ipsilateral, y el hemisferio derecho contralateral. Subsecuentemente, por sujeto, a cada imagen funcional preprocesada se le extrajo la serie temporal promedio en cada una de las 21 ROIs. Se realizaron correlaciones de Pearson por pares de series temporales de manera que por sujeto se obtuvo una matriz (A) de CF de 21 x 21 celdas. Cada matriz fue normalizada a través de la aplicación de la transformada Z de Fisher para que los datos en conjunto cumplieran con el supuesto de distribución normal.



**Figura 7.2.** Ilustración de la plantilla de la DMN (rojo -amarillo) y TPN (cyan-azul) obtenida tras la umbralización y clusterización del mapa de CF obtenido de neurosynth.org. Las siglas I y C corresponden a las abreviaturas ipsilateral y contralateral respectivamente.

**Tabla 7.1** Nombre y abreviatura de las ROIs obtenidas y coordenadas del máximo local de cada una. Las coordenadas se reportan en el espacio del atlas MNI152 (2mm).

Cluster	Abreviatura	X	Y	Z
Hipocampo Contralateral	Hip.c	26	-16	-16
Hipocampo Ipsilateral	Hip.i	-24	-18	-16
Giro Temporal Medio Contralateral	GTM.c	62	-4	-16
Giro Temporal Medio Ipsilateral	GTM.i	-62	-8	14
Loóbulo Parietal Posterior Contralateral	LPP.c	52	-60	32
Lobulo Parietal Posterior Ipsilateral	LPP.i	-55	-66	34
Corteza del Cingulo Posterior	CCP	-8	-56	26
Corteza Prefrontal Ventromedial.	CPFvm	0	54	-6
Giro Temporal Medio ipsilateral (Temporo-Occipital)	GTM-to.i	-56	-62	0
Giro Temporal Medio Contralateral (Temporo-Occipital)	GTM-to.c	60	-54	-4
Giro Precentral Ipsilateral	GPr.i	-28	-6	52
Surco Parieto-Occipital Ipsilateral	SPO.i	-18	-70	50
Surco Parieto-Occipital Contralateral	SPO.c	18	-70	54
Giro Paracingulado	GPC	4	12	52
Insula Ipsilateral	INS.i	-32	16	8
Insula Contralateral	INS.c	34	18	6
Polo Frontal Ipsilateral	PF.i	-38	42	34
Polo Frontal Contralateral	PF.c	38	46	30
Precuneo Contralateral	PC.c	14	-34	44
Giro Supramarginal Ipsilateral	GSM.i	-62	-36	38
Giro Supramarginal Contralateral	GSM.c	62	-32	42

## 7.8 Comparación de la CF entre grupos

Para hacer comparaciones estadísticas entre grupos, las matrices individuales de CF fueron concatenadas para generar una matriz tridimensional de 21x21x46 elementos para su importación en R. El triángulo inferior de dicho arreglo fue linealizado en cada punto de manera que se obtuvieron 210 vectores correspondientes a la CF entre pares de ROIs en todos los sujetos. Para determinar aquellas correlaciones que fueron significativas en cada grupo se emplearon pruebas t-student para una sola muestra. Para las comparaciones entre diferentes grupos, cada una de las conexiones  $A_{ij}$ , fue comparada a través de pruebas t de Student para muestras independientes. En total se realizaron tres análisis comparativos entre grupos: Controles vs ELT, pacientes sin ETM vs pacientes con ETM, y pacientes SDC vs pacientes con DC. El nivel de significancia estadística fue fijado en  $\alpha = 0.05$ . En todos los análisis se incluyó la edad del participante como covariable y se empleó FDR para el ajuste de la tasa de falsos positivos.

## 7.9 Relación entre habilidades cognitivas y CF durante Estado de reposo

La posible asociación entre CF en estado de reposo y los puntajes cognitivos obtenidos fue estimada a través de modelos de regresión lineal simple. Se realizaron regresiones lineales considerando cada métrica cognitiva como variable predicha y la CF entre cada par de ROIs como variable predictora. Adicionalmente se buscaron efectos de interacción en los diferentes grupos a través del análisis de covarianza (ANCOVA) buscando comparar las pendientes de los diferentes grupos (Controles vs pacientes; pacientes sin ETM vs ETM; pacientes SDC vs pacientes con DC) para lo cual el intercepto de las pendientes de los grupos comparados fue removido. Se probó la significancia estadística de las betas de la interacción por grupo a través de pruebas t de student para cada modelo. La tasa de falsos positivos fue controlada por puntaje a través de FDR. Además, se realizaron modelos ANCOVA adicionales exclusivamente en los pacientes con ELT para probar los efectos de las variables ETM (ausencia vs presencia) y DC (ausencia vs presencia). En los resultados se reportan únicamente aquellos con significancia estadística ( $\alpha = 0.05$ ) tras la corrección de FDR. La siguiente fórmula ilustra el modelo ANCOVA empleado para el análisis de las pendientes por grupo:

$$\psi = \beta_0 + A_{IJ}(G) - \beta_0 + \epsilon$$

Donde:

- $\Psi$  = variable o puntaje cognitivo
- $\beta_0$  = intercepto del modelo
  - $A_{ij}$  = CF entre los nodos de la matriz i y j
  - $G$  = interacción por grupo  $\epsilon$  = Varianza no explicada por el modelo

## VIII. Resultados

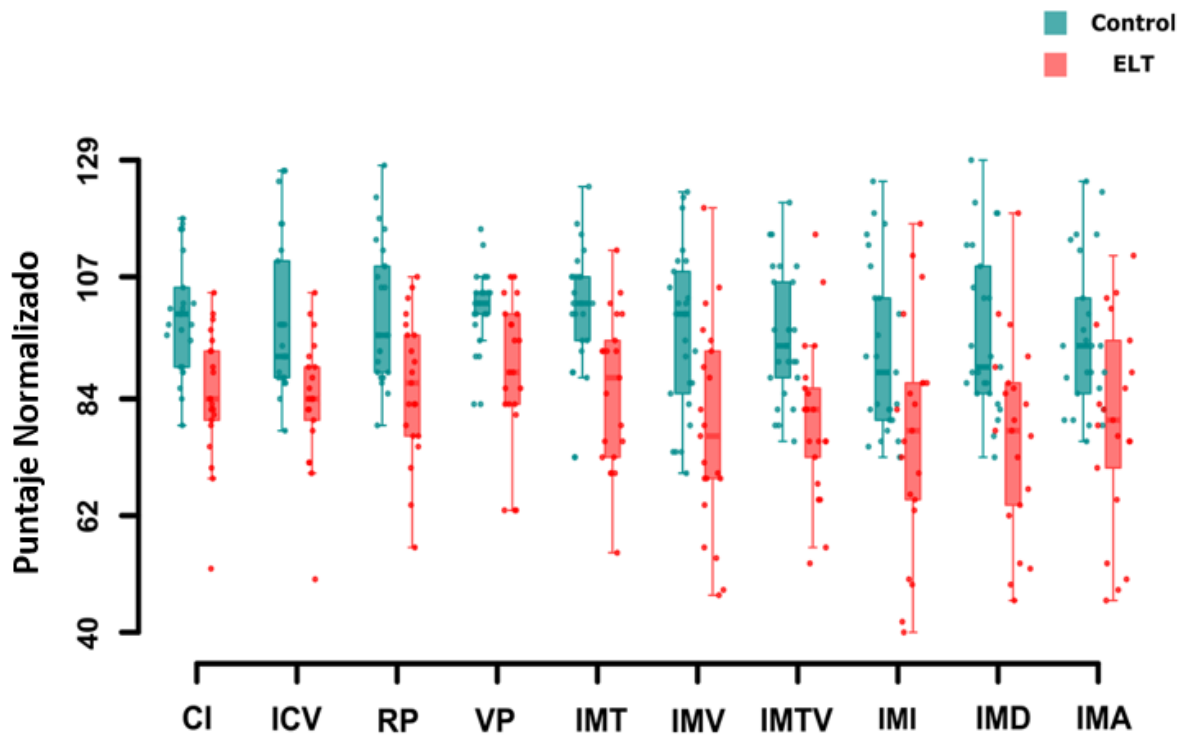
### 8.1 Evaluación Neuropsicológica

#### 8.1.1 Controles vs pacientes con ELT

Al comparar las puntuaciones cognitivas entre sujetos con ELT, los pacientes tuvieron en promedio un CI más bajo ( $\bar{X}$ :  $84.85 \pm 12.11$ ) que los controles ( $\bar{X}$ :  $99.88 \pm 11.05$ ). En términos generales este puntaje refleja la presencia de DC de leve a moderado. Subsecuentemente se compararon el resto de los índices para evaluar los dominios específicos de la cognición. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todas las comparaciones tras la corrección de la p con FDR. La tabla 8.1 contiene los resultados de los estadísticos empleados, los grados de libertad ajustados y la significancia estadística. Como se ilustra en la figura 8.1 los pacientes presentaron puntuaciones más bajas en todos los índices cognitivos en comparación con los controles. No se encontraron diferencias entre pacientes en función del hemisferio epileptogénico (es decir, entre ELT izquierda y derecha). Por lo tanto, el resto de los resultados se presentan en función de otros factores, como la presencia de ETME y, cuando se refiere a estructuras anatómicas pares, se utilizan los términos ipsilateral y contralateral para referirse al hemisferio correspondiente.

**Tabla 8.1** Resultados de la comparación por grupos (Control vs ELT) en los puntajes cognitivos. Se muestra el ajuste en los grados de libertad (GL), el valor de la prueba estadística, el valor de la p y la significancia estadística (sig:  $p < 0.05$ ).

Indice	GL	t-student	p-val	sig (alfa = 0.05)
Coficiente Intelectual (CI)	41.096	4.353	8.7101E-05	sig.
Coficiente Verbal (ICV)	43.990	3.775	4.7598E-04	sig.
Razonamiento Perceptual (RP)	41.945	3.581	8.8202E-04	sig.
Velocidad de Procesamiento (VP)	30.198	3.476	1.5627E-03	sig.
Memoria de Trabajo (IMT)	39.063	3.751	5.7052E-04	sig.
Memoria Visual (IMV)	38.132	3.401	1.5893E-03	sig.
Memoria de Trabajo Visual (IMTV)	39.292	3.845	4.3064E-04	sig.
Memoria Inmediata (IMI)	36.329	2.797	8.2047E-03	sig.
Memoria Demorada (IMD)	39.281	3.810	4.7808E-04	sig.
Memoria Auditiva (IMA)	36.808	3.075	3.9507E-03	sig.



**Figura 8.1.** Diagramas de Caja y bigotes representando los puntajes cognitivos a través de la mediana en controles y pacientes con ELT.

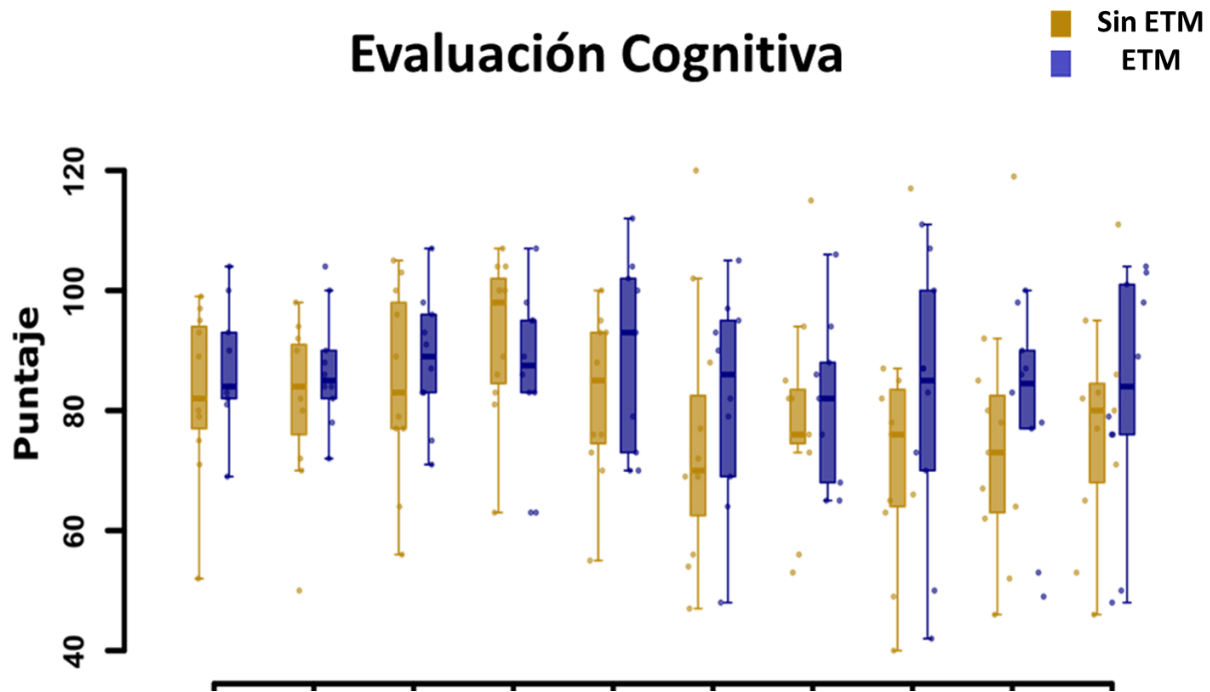
### 8.1.2 Pacientes sin ETM vs ETM

Se compararon las puntuaciones cognitivas de los pacientes sin ETM (n = 11) y con ETM (n = 10). La tabla 8.2 y la figura 8.2 ilustran estas comparaciones. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los índices entre los grupos.

**Tabla 8.2** Comparaciones estadísticas entre el grupo de pacientes sin ETM vs pacientes con ETM. Se muestra el ajuste en los grados de libertad, el valor de la prueba y el de la p y la significancia estadística de la prueba. (ns:  $p \geq 0.05$ )

Indice	GL	t-student	p-val	sig (alfa = 0.05)
Coefficiente Intelectual (CI)	18.200	-0.776	0.447	n.s
Coefficiente Verbal (ICV)	17.932	-1.052	0.307	n.s
Razonamiento Perceptual (RP)	17.725	-0.668	0.513	n.s
Velocidad de Procesamiento (VP)	18.458	1.007	0.327	n.s
Memoria de Trabajo (IMT)	17.977	-1.168	0.258	n.s
Memoria Visual (IMV)	18.803	-0.855	0.403	n.s
Memoria de Trabajo Visual (IMTV)	18.635	-0.348	0.732	n.s
Memoria Inmediata (IMI)	18.280	-0.792	0.439	n.s
Memoria Demorada (IMD)	18.912	-0.705	0.489	n.s
Memoria Auditiva (IMA)	18.111	-0.610	0.550	n.s





**Figura 8.2** Diagramas de cajas y bigotes representando las medianas de las puntuaciones cognitivas en los pacientes con sin ETM y con ETM.

### 8.1.3 Pacientes SDC vs pacientes con DC

Como se mencionó en la sección de metodología, los pacientes fueron agrupados de acuerdo a su fenotipo cognitivo mediante los análisis de clusterización previamente realizados por Rodríguez-Cruces et al. (2018). Se compararon las puntuaciones cognitivas de los pacientes SDC ( $n = 6$ ) y con DC ( $n = 15$ ). Las tablas 8.3 y 8.4 y la figura 8.3 ilustran estas comparaciones. Al realizar pruebas t de student para muestras independientes no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos fenotipos. No obstante, al realizar un análisis de la varianza (ANOVA) para poder comparar las puntuaciones del grupo control contra las de ambos fenotipos cognitivos, se encontraron efectos con significancia estadística. La tabla 8.3 muestra los resultados de los estadísticos F de los modelos ANOVA empleados y su significancia estadística tras la corrección de FDR. Al realizar comparaciones poshoc mediante la prueba de Tukey para diferencias honestas, en todos los índices se detectaron diferencias exclusivamente entre el grupo control y los pacientes con DC.

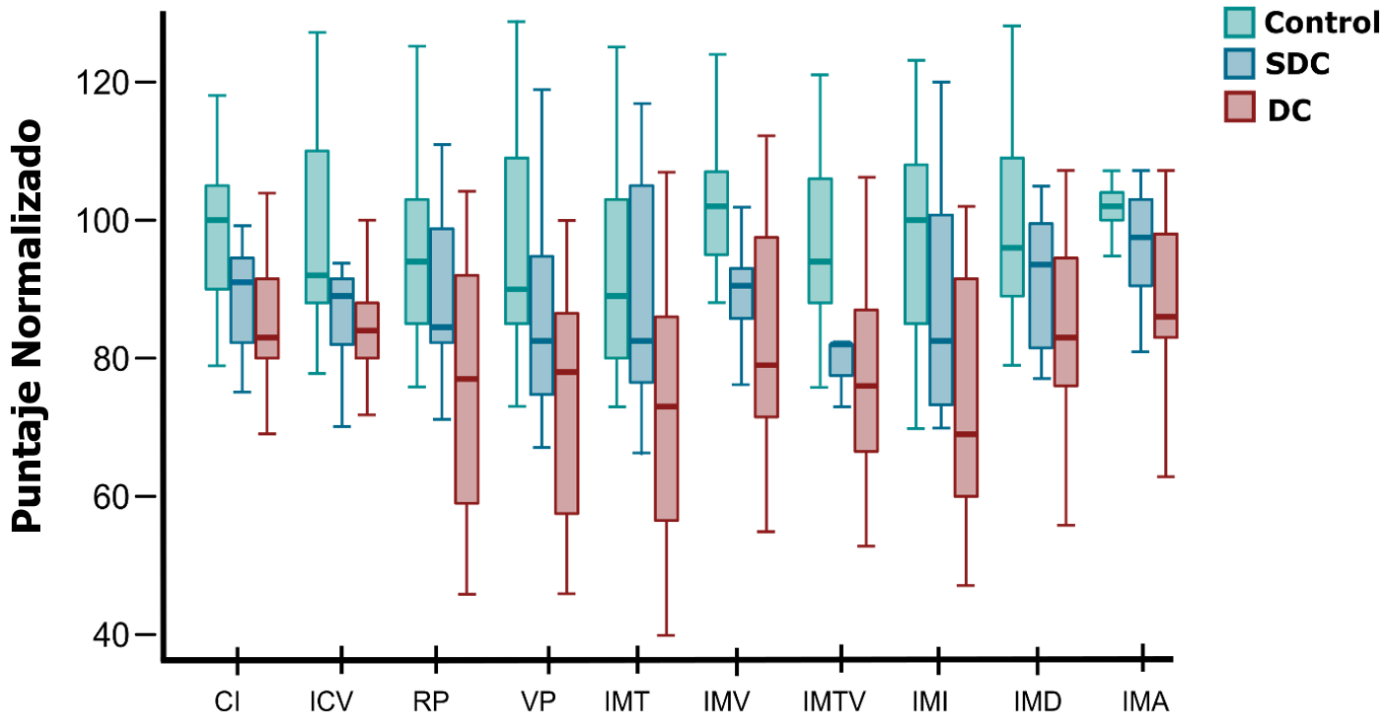
**Tabla 8.3.** reporte de pruebas ANOVA realizadas comparación entre los grupos control, pacientes SDC y pacientes con DC. Por cada índice se

reportan, grados de libertad, valor de la F, valor de la p ajustada y nivel de significancia. (sig.:  $p < 0.05$ )

Indice	GL	F	p-val	sig (alfa=0.05 )
Coeficiente Intelectual (CI)	2,43	10.00	2.19e-03	sig.
Coeficiente Verbal (ICV)	2,43	6.81	3.36e-03	sig.
Razonamiento Perceptual (RP)	2,43	7.09	3.11e-03	sig.
Velocidad de Procesamiento (VP)	2,43	8.60	2.40e-03	sig.
Memoria de Trabajo (IMT)	2,43	7.55	2.58e-03	sig.
Memoria Visual (IMV)	2,43	7.79	2.58e-03	sig.
Memoria de Trabajo Visual (IMTV)	2,43	8.21	2.40e-03	sig.
Memoria Inmediata (IMI)	2,43	6.25	4.14e-03	sig.
Memoria Demorada (IMD)	2,43	9.31	2.19e-03	sig.
Memoria Auditiva (IMA)	2,43	6.63	3.43e-03	sig.

**Tabla 8.4** Pruebas pos hoc entre grupos. Por cada comparación realizada se reporta el valor corregido de la p y su significancia estadística (n.s:  $p \geq 0.05$ , sig:  $p < 0.05$ ).

Indice	Control vs SDC	Control vs DC	SDC vs DC
Coeficiente Intelectual (CI)	8.99e-02 (n.s)	2.36e-04 (sig.)	6.36e-01 (n.s)
Coeficiente Verbal (ICV)	9.78e-02 (n.s)	3.25e-03 (sig.)	9.31e-01 (n.s)
Razonamiento Perceptual (RP)	2.94e-01 (n.s)	1.59e-03 (sig.)	5.22e-01 (n.s)
Velocidad de Procesamiento (VP)	5.43e-01 (n.s)	4.48e-04 (sig.)	1.80e-01 (n.s)
Memoria de Trabajo (IMT)	1.66e-01 (n.s)	1.33e-03 (sig.)	6.92e-01 (n.s)
Memoria Visual (IMV)	5.87e-01 (n.s)	8.25e-04 (sig.)	2.03e-01 (n.s)
Memoria de Trabajo Visual (IMTV)	2.02e-01 (n.s)	7.22e-04 (sig.)	5.43e-01 (n.s)
Memoria Inmediata (IMI)	8.92e-01 (n.s)	3.09e-03 (sig.)	1.41e-01 (n.s)
Memoria Demorada (IMD)	4.23e-01 (n.s)	2.68e-04 (sig.)	2.07e-01 (n.s)
Memoria Auditiva (IMA)	7.04e-01 (n.s)	2.08e-03 (sig.)	2.15e-01 (n.s)

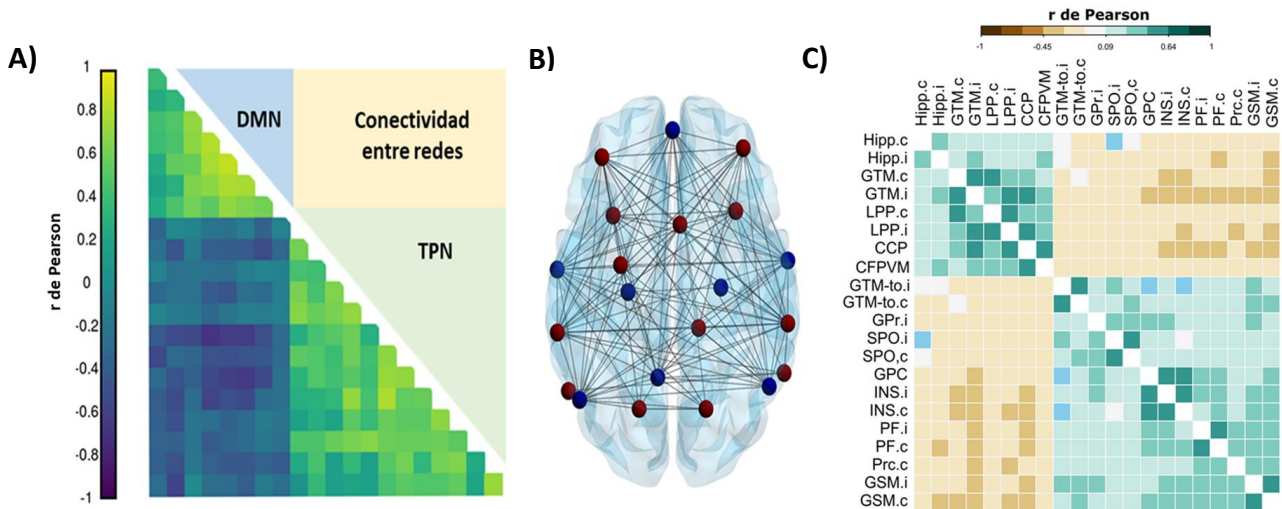


**Figura 8.3** Diagramas de cajas y bigotes. Se ilustran los grupos control, pacientes SDC y pacientes con DC en comparación con el grupo control.

## 8.2 Conectividad Funcional

### 8.2.1 Muestra completa

Después de obtener matrices de CF por sujeto, se procedió a probar estadísticamente la significancia de todas las correlaciones. La figura 8.4 ilustra la organización de las redes estudiadas. Como se muestra en el panel A de dicha figura, es posible apreciar cualitativamente la segregación de la DMN, TPN y la anticorrelación entre estas redes. En términos generales, tras corregir con FDR la mayoría de las correlaciones fueron estadísticamente diferentes de 0 salvo por algunos casos especialmente notables en la porción temporo-occipital del giro temporal medial izquierdo (GTM-to.i).

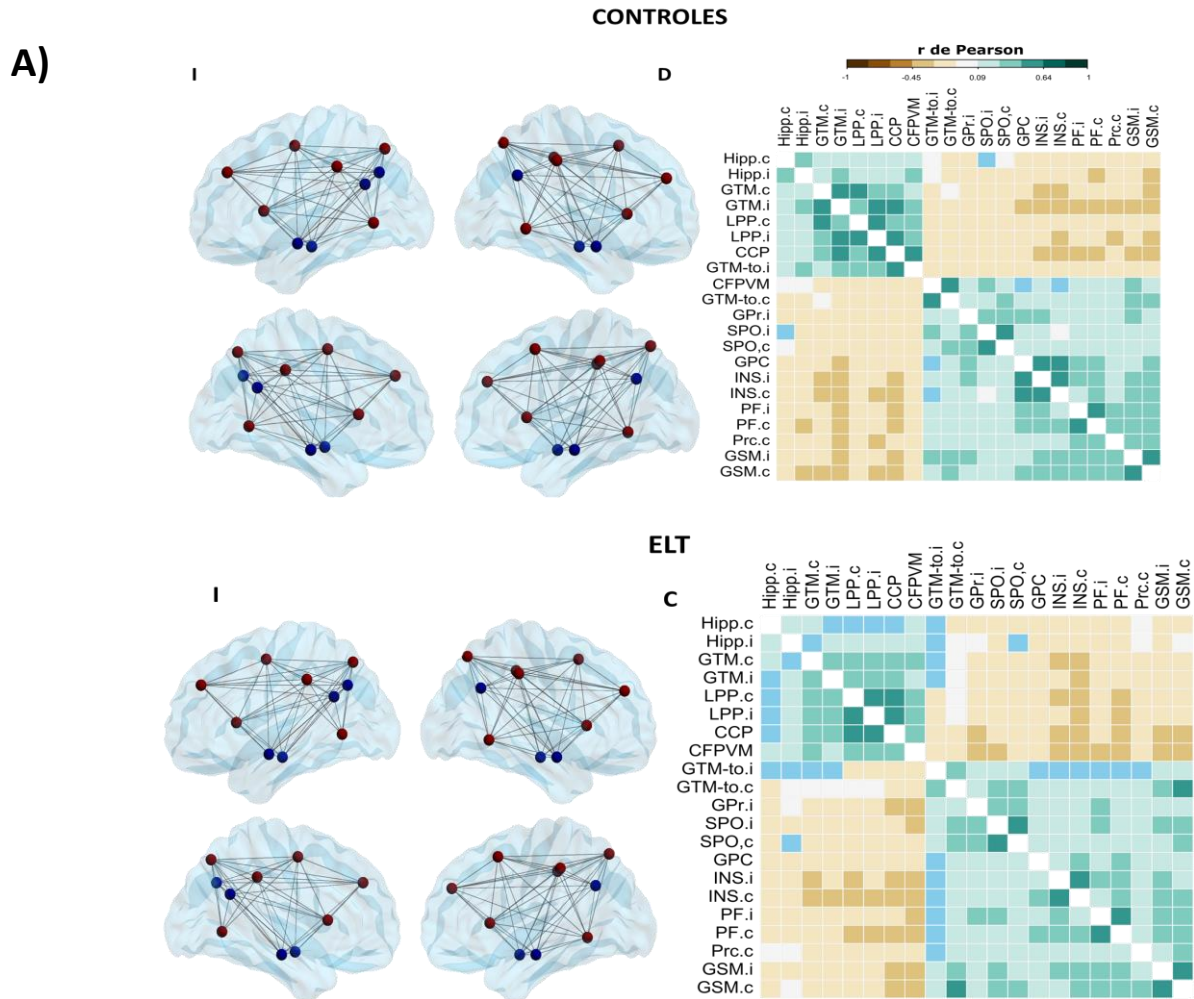


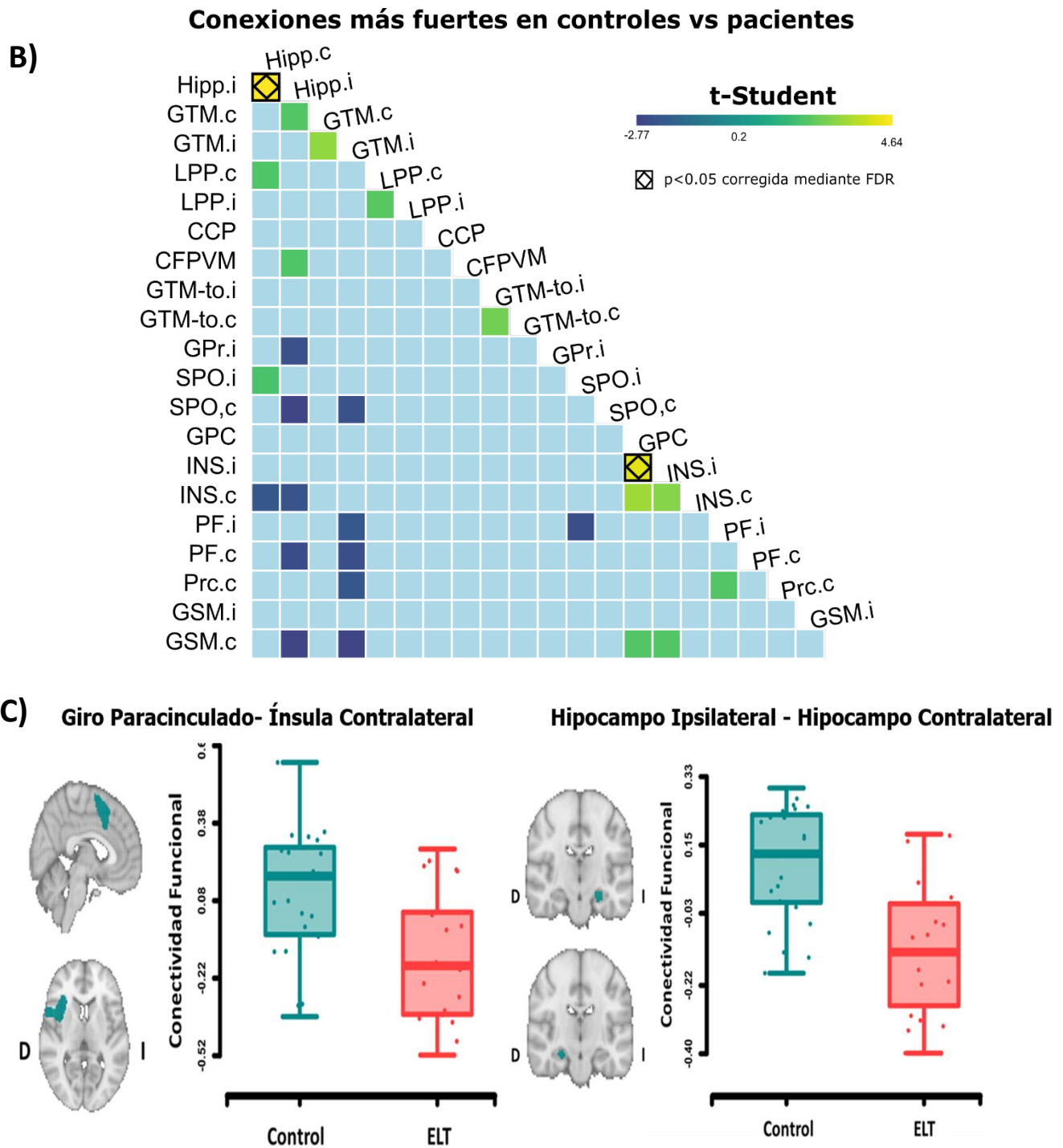
**Figura 8.4** Ilustración de la CF promedio de los 46 sujetos incluidos. El panel a) muestra de manera cualitativa la segregación de la matriz de CF en tres sectores, entre los cuales pueden apreciarse las correlaciones positivas entre los nodos de la DMN, las correlaciones positivas entre los nodos de la TPN y las correlaciones negativas entre nodos de la DMN y TPN. en b) se muestra una representación espacial de las conexiones entre los nodos de la DMN (en color azul) y los nodos de la TPN (en color rojo), y c) muestran la significancia estadística de estas correlaciones en todos los sujetos. Las celdas marcadas en azul claro indican correlaciones no significativas tras la corrección con FDR.

### 8.2.1 Controles vs Pacientes con ELT

La aproximación inicial para explorar alteraciones en la CF fue la realización de pruebas de hipótesis intragrupo. Al realizar estadísticos t-student independientes por grupo, en los sujetos control la mayoría de las correlaciones corregidas resultaron significativas (figura 8.5 a), mientras que el grupo de pacientes con ELT existe mayor cantidad de correlaciones no significativas, especialmente aquellas que conciernen al GTM-to y al hipocampo contralateral (Hip.C) con respecto a la lateralidad del foco epileptogénico (figura 8.5 b). Posteriormente se realizó una comparación formal entre ambos grupos (figura 8.5 c). Se encontraron diferencias estadísticas en la CF de los pacientes con respecto a los controles. Como es apreciable en la figura 8.5 (b) y c), en los pacientes existe una disminución de la conectividad relacionada a estructuras temporales como Hip.i, Hip.c y GTM.i así como de la conectividad de regiones localizadas fuera del lóbulo temporal como la Ins.i y el GPC. No obstante, la mayoría de las comparaciones resultan no significativas

tras la corrección por múltiples comparaciones. En la figura 8.5c se muestran únicamente las diferencias entre grupos en las conexiones entre pares de nodos que mantienen la significancia estadística tras la corrección FDR.



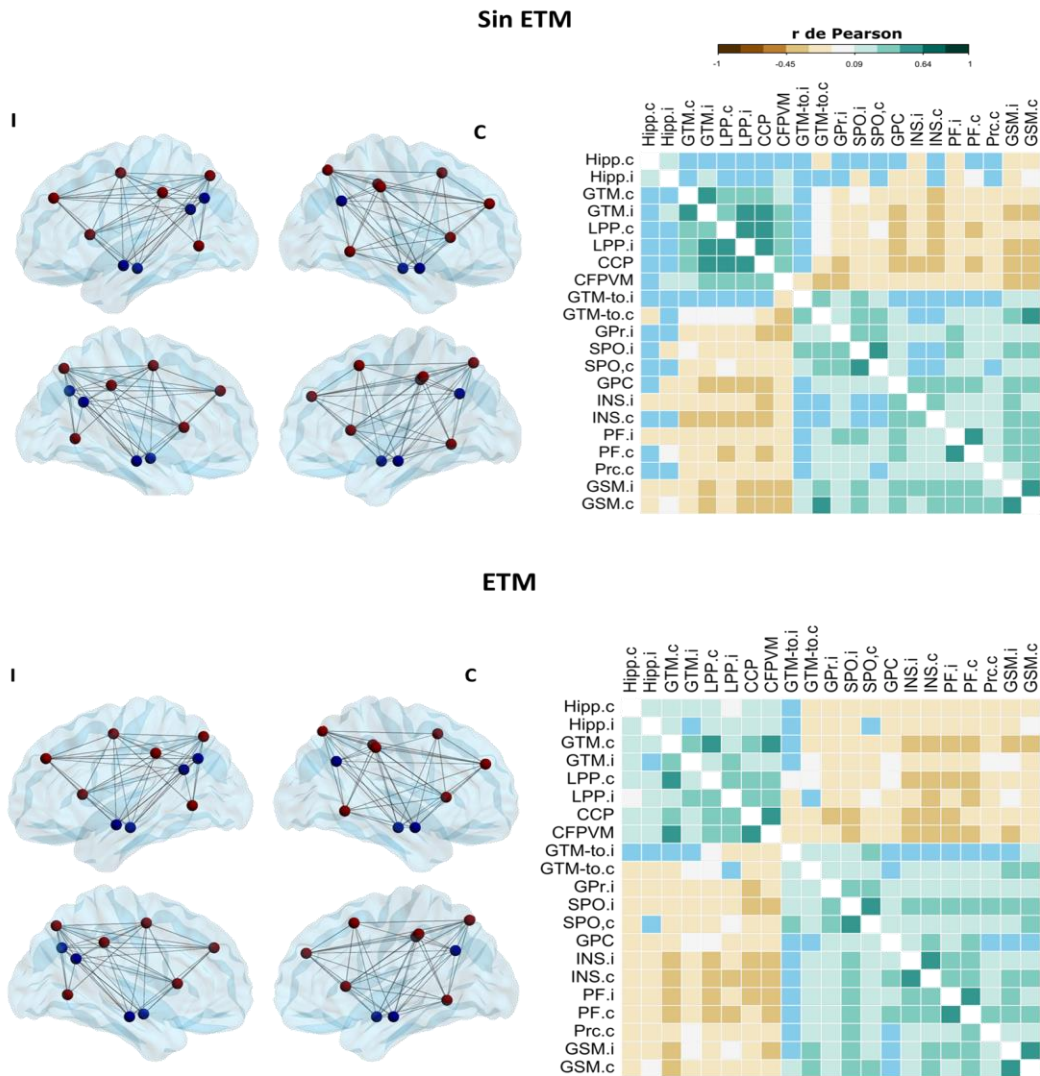


**Figura 8.5** Diferencias en la CF entre pacientes ELT y controles. En A) se muestran aquellas conexiones significativas en el grupo control y en pacientes, en B) se muestran los valores de las conexiones más fuertes estadísticamente significativas entre grupos control y ELT. c ) aquellas conexiones que mantienen diferencias entre grupos tras corregir por múltiples comparaciones con FDR.

## 8.2.2 Pacientes con ETM vs pacientes sin ETM

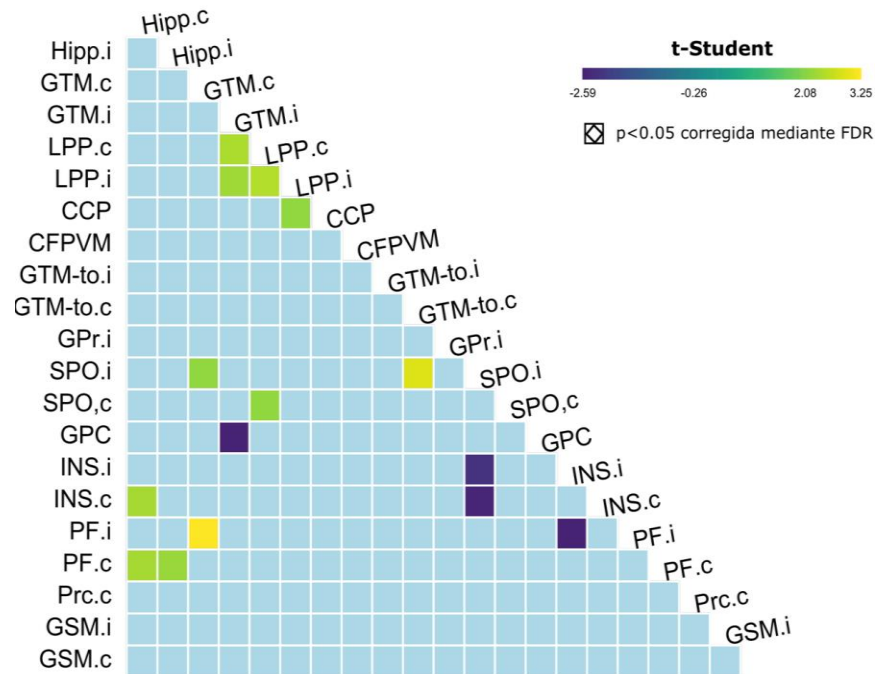
Se comparó la CF de los pacientes sin ETM vs pacientes con ETM. La figura 8.6 (A y B) ilustra las correlaciones significativas en ambos grupos. En términos globales puede observarse menor cantidad de correlaciones significativas en el grupo sin ETM. Al comparar las matrices entre grupos no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas tras la corrección con FDR.

A)



B)

### Conexiones más fuertes en pacientes sin EH vs con EH



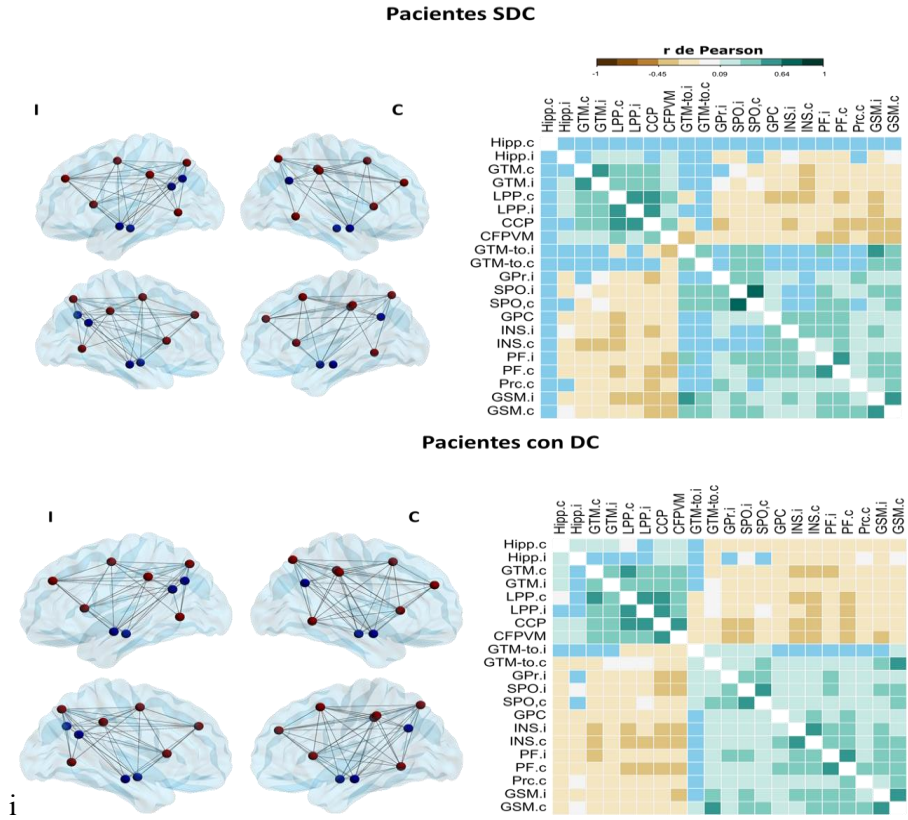
**Figura 8.6.** En A) correlaciones significativas por grupo en pacientes sin ETM y con ETM (corregido con FDR); En B) se muestran los valores de las comparaciones estadísticas entre la conectividad de ambos grupos (sin corregir). Ninguna de las comparaciones resultó significativa tras aplicar la corrección FDR.

### 8.2.3 Pacientes SDC vs paciente con DC

La figura 8.7 ilustra las diferencias en la CF en pacientes con presencia o ausencia de DC. Al comparar las diferencias entre los grupos de pacientes SDC vs DC, se encontró que las medias de los grupos fueron diferentes en algunas conexiones especialmente en la CF del hipocampo contralateral. No obstante, tras la realización de FDR se reveló que la única diferencia que mantuvo la significancia estadística fue en la CF del giro precentral ipsilateral (GPr.i). En este caso, como se ilustra en el panel C de la figura 8.7b los pacientes sin mostraron CF más alta que los pacientes con DC.

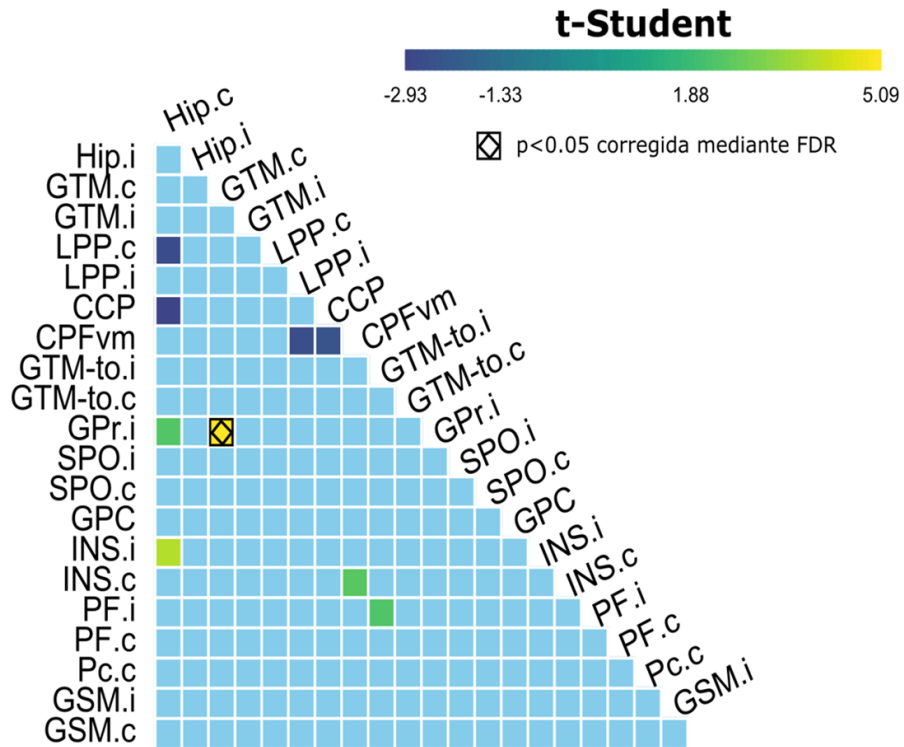


A)

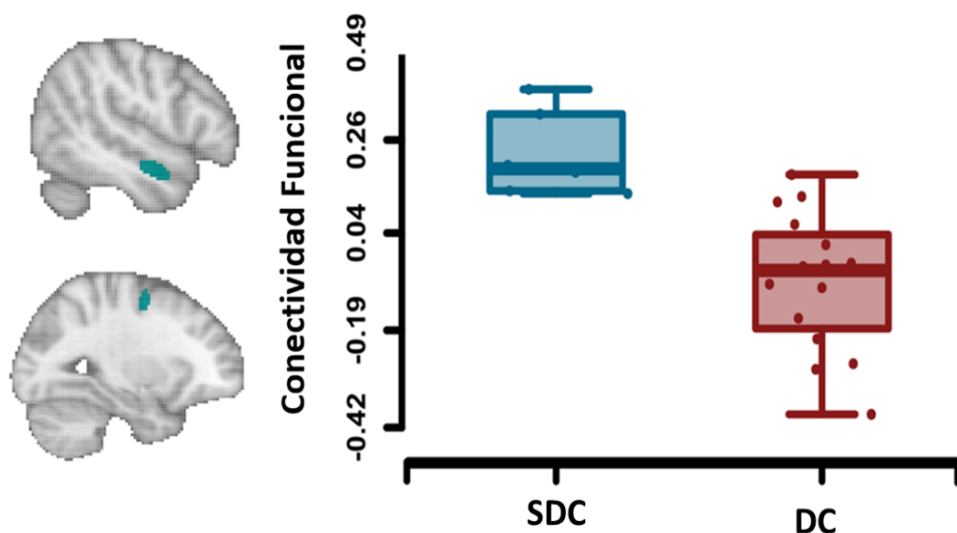


B)

**Conexiones más fuertes en pacientes sin deterioro cognitivo vs pacientes con deterioro cognitivo**



### C) Giro Temporal Medio Contralateral – Giro Precentral Ipsilateral



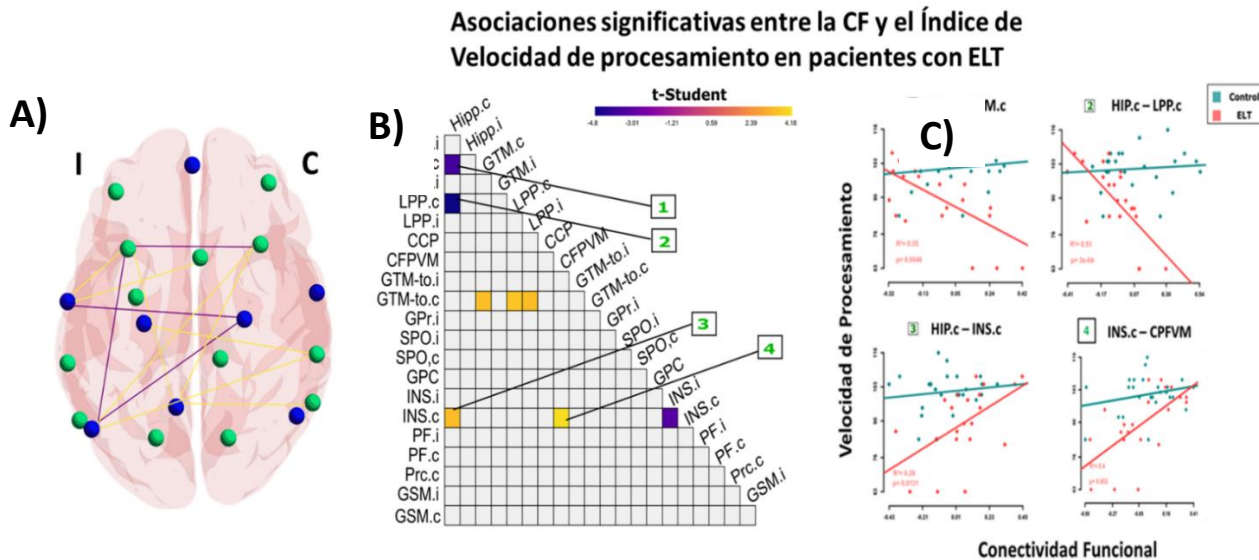
**Figura 8.7** Efectos del en la CF. Los paneles A) y B) muestran las correlaciones significativas en los grupos SDC y DC. Las celdas en azul indican correlaciones no significativas. En B) se muestran los valores de las pruebas estadísticas realizadas y finalmente en C) diferencias estadísticamente significativas en la CF que mantienen la significancia tras la corrección FDR.

## 8.3 Asociaciones entre la CF y la evaluación cognitiva

### 8.3.1 Controles vs Pacientes con ELT

Como se mencionó en la sección de metodología, para el hallazgo de asociaciones entre la CF y el desempeño cognitivo se realizaron regresiones lineales simples. Para probar la diferencia entre grupos se optó por la realización de un análisis de covarianza. Después de todas las comparaciones realizadas se optó por presentar únicamente aquellas asociaciones significativas que mostraran interacciones por grupo. En términos generales al realizar los modelos ANCOVA, no se encontraron correlaciones significativas propias del grupo control. Sin embargo, en el grupo de pacientes con ELT, la CF mostró asociaciones significativas con el IVP. La figura 8.6 ilustra estos resultados. En términos globales, los resultados del análisis arrojan que la conectividad funcional correlaciona de manera significativa exclusivamente en los pacientes con ELT. Además

de las asociaciones de la CF con el índice de velocidad de procesamiento en pacientes con ELT, no se encontraron asociaciones o diferencias con otros índices.



**Figura 8.8** Asociaciones significativas ( $p$  corregida) entre la conectividad funcional y el índice de velocidad de procesamiento en pacientes con ELT. En A) se muestra una representación espacial de la red de conexiones que se asocian significativamente con el IVP en donde las esferas azules corresponden a nodos de la DMN y las verdes a nodos de la TPN; en B) se reporta en la matriz el valor estadístico de la asociación y en c) diagramas de dispersión con las líneas de regresión como ejemplo. Como se muestra en la gráfica, la CF correlaciona positivo o negativamente con el IVP en pacientes mientras que no se encontró correlación significativa en el grupo control.

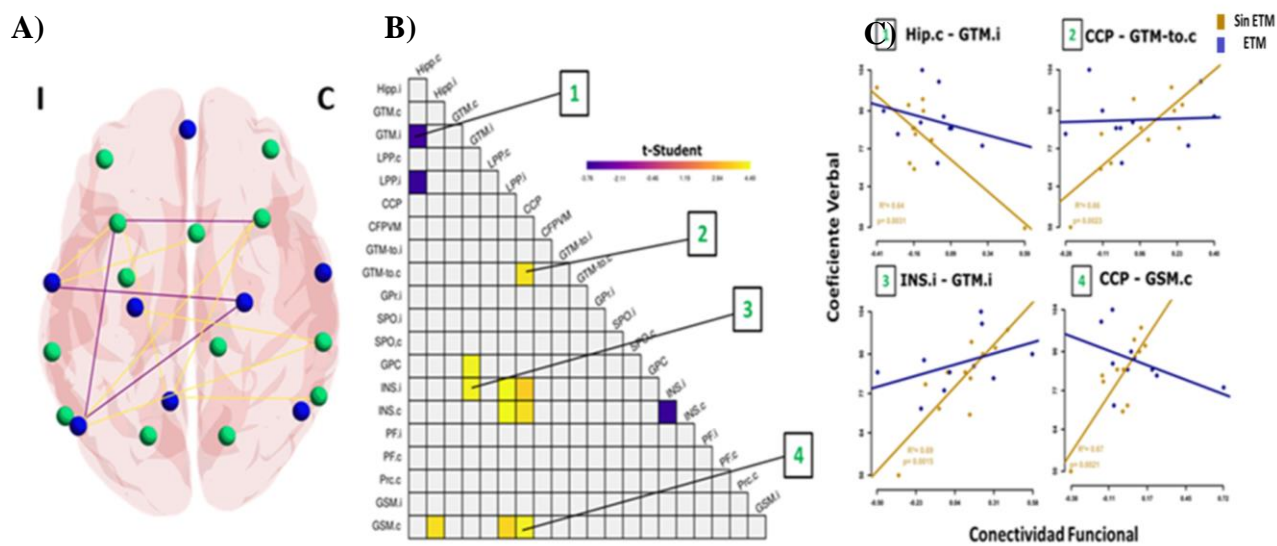
### 8.3.2 Pacientes con ETM vs pacientes sin ETM

Al realizar correlaciones exclusivas en los grupos de pacientes, no se encontró ningún efecto por medio del análisis de covarianza en los pacientes con ETM. No obstante, el grupo de pacientes sin ETM presentó asociaciones significativas en tres métricas cognitivas: ICV, PR y IMT. Las figuras 8.8, 8.9 y 8.10 ilustran estas diferencias en sus respectivos índices.

### 8.3.3 Pacientes con DC vs pacientes sin DC

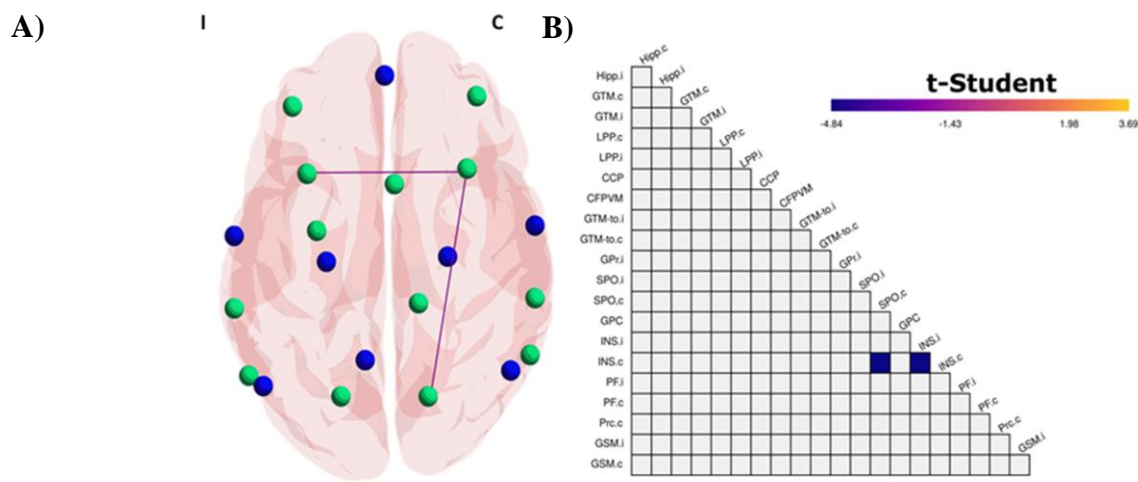
AL agrupar a los pacientes de acuerdo con su nivel de DC y realizar los modelos ANCOVA no se encontraron asociaciones significativas específicas para ninguno de los grupos.

### Asociación entre la CF y el coeficiente verbal en pacientes sin ETM



**Figura 8.9** Conexiones significativas ( $p$  corregida) en pacientes sin ETM que se asocian con el ICV. En A) se muestra una representación espacial de la red de conexiones que se asocian significativamente con el ICV en donde las esferas azules corresponden a nodos de la DMN y las verdes a nodos de la TPN; en B) El valor de las pruebas estadísticas empleadas y con la  $p$  corregida y en C) una representación de la interacción por grupo entre algunas de las conexiones significativas y el índice de coeficiente verbal.

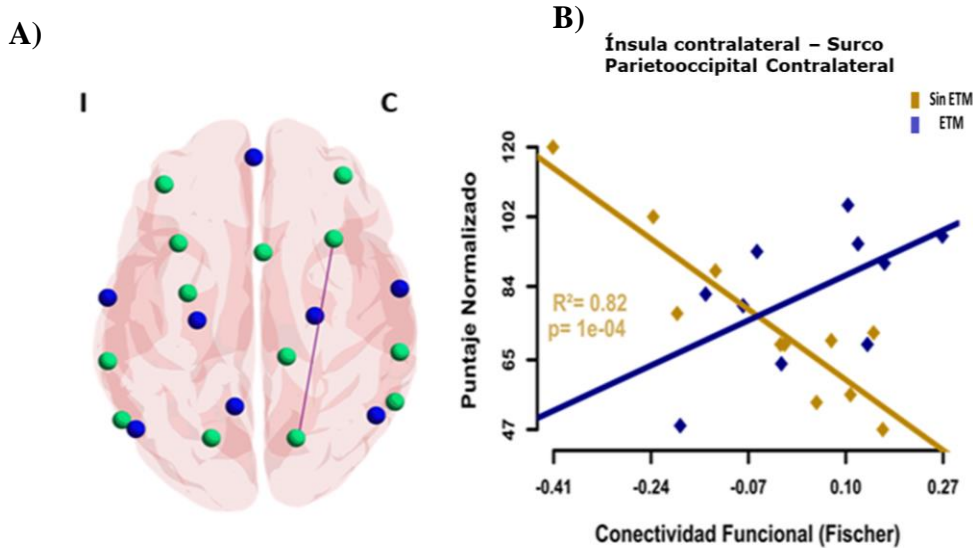
### Asociaciones entre la CF y el índice de razonamiento perceptual en pacientes sin ETM



**Figura 8.10** conexiones significativas ( $p$  corregida) en pacientes sin ETM que se asocian con el IRP. En A) se muestra una representación espacial de la red de conexiones que se asocian

significativamente con el IRP en donde las esferas azules corresponden a nodos de la DMN y las verdes a nodos de la TPN. en B) El valor de las pruebas estadísticas empleadas.

### Asociación entre la CF y el índice de memoria de trabajo en pacientes sin ETM



**Figura 8.11.** Interacción significativa ( $p$  corregida) entre la CF y el IMT en pacientes sin ETM. En A) se observan espacialmente las conexiones que se asocian significativamente con el IMT en donde las esferas azules corresponden a nodos de la DMN y las verdes a nodos de la TPN y B) un diagrama de dispersión ilustrando la interacción significativa para el grupo sin ETM.

## IX. Discusión

### 9.1 Evaluación neuropsicológica

La primera parte de los resultados del presente estudio reporta las diferencias de capacidad cognitiva entre pacientes con ELT y controles pareados por edad y sexo. Los resultados de las comparaciones corregidas muestran que los pacientes tienen un coeficiente intelectual más bajo en promedio. Además de ello, las pruebas aplicadas también permiten observar que los pacientes con ELT tienen déficit en dominios específicos de la cognición entre los que se incluyen habilidades de memoria, habilidad verbal, razonamiento y de procesamiento de información. Estos resultados implican un déficit generalizado y replican en esencia lo encontrado por estudios anteriores. En estos estudios, se ha sugerido que las alteraciones cognitivas pueden deberse a una variedad

cambios cerebrales tanto en la sustancia blanca como en sustancia gris (Dabbs, Jones, Seidenberg, & Hermann, 2009b; Rodríguez-Cruces et al., 2018). Un hecho destacable de la muestra reclutada en este estudio es que se constituyó principalmente con pacientes con epilepsia resistente a fármacos. Un estudio de cohorte previo había ya reportado que el deterioro cognitivo en pacientes con ELT tiene una significativa correlación positiva con el número de años padeciendo crisis no controladas, es decir, a mayor tiempo padeciendo crisis, mayor el grado de DC observado (Jokeit & Ebner, 1999). Por lo tanto, es factible argumentar que la refractariedad de la epilepsia constituye por si misma un factor de riesgo para el DC. Un hallazgo que parece fortalecer esta hipótesis es que tras la extirpación quirúrgica del foco epileptogénico, muchos de los pacientes mejoran cognitivamente (con excepción de en algunas habilidades relacionadas a la memoria) de manera global (Helmstaedter, Kurthen, Lux, Reuber, & Elger, 2003), probablemente debido tanto al cese de las crisis, así como de la interrupción del tratamiento con fármacos que alteran la cognición. Si bien es cierto que entre los criterios de exclusión de este trabajo se solicitaba que los pacientes no estuvieran tomando tratamiento con benzodiazepinas, barbitúricos y topiramato, dados sus conocidos efectos secundarios sobre el desempeño cognitivo, también es verdad que no es posible descartar que algunos de los efectos en el déficit cognitivo de los pacientes de esta muestra sean el resultado de efectos no deseados del tratamiento antiepiléptico indicado en el momento de la evaluación. Sin embargo, dado que uno de los objetivos de este trabajo era buscar asociación entre anomalías en la CF, se optó por buscar realizar comparaciones en entre subgrupos de pacientes con ELT.

Al comparar los índices cognitivos de los pacientes sin ETM contra los pacientes con ETM no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas. Este resultado resulta contradictorio respecto a la literatura científica en este campo. Estudios previos reportan que la ETM se asocia con un mayor grado de DC (Marques et al., 2007; Zhao et al., 2014). Algunas de las razones por las cuales no se obtuvieron diferencias pueden concernir al tamaño de los grupos ( $n_1 = 11$ ,  $n_2 = 10$ ) así como la gran variabilidad intragrupo que hay en cada uno de los puntajes. Quizás el único hallazgo a destacar al respecto es que la media y mediana del grupo sin ETM en la mayoría de las subescalas es menor que la del grupo con ETM. Aunque probablemente esta observación no es digna de considerarse significativa debido a los valores de los estadísticos empleados, es importante enfatizar que comúnmente la ETM es uno de los factores que empeoran el estado de las capacidades cognitivas de los pacientes (Hermann, Seidenberg, Schoenfeld, & Davies, 1997; Marques et al.,

2007) y en general se ha observado que los pacientes con menor déficit cognitivo son aquellos cuya anatomía cerebral se mantiene más intacta (Dabbs et al., 2009b). Por estas razones es difícil concluir el efecto de la ETM en la muestra analizada.

Uno de los aspectos que presentan mayor reto para entender el DC en la ELT, es la gran variabilidad y heterogeneidad que existe entre sujetos. En atención a esto, la muestra analizada de pacientes fue dividida en tres diferentes fenotipos cognitivos basándose en el método de clusterización de Ward. Debido a que el fenotipo cognitivo con daño severo constaba de pocos individuos ( $n = 4$ ) se optó por mezclarlo con el fenotipo de deterioro moderado. Pese a que al comparar cada uno de los índices entre los dos grupos de pacientes no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de ellos (implicando que las medias de ambos grupos no difieren), es necesario comentar que esto no resulta un impedimento metodológico para aseverar y discernir entre los distintos fenotipos cognitivos que existen en los pacientes, ya que la clasificación empleada se realizó con un método multivariado guiado por los datos, por lo cual más que considerar los puntajes aislados en cada una de las subescalas, los pacientes fueron clasificados considerando todas las mediciones en su conjunto. Si bien entre los grupos SDC y DC no se obtuvieron diferencias a través de pruebas t de student, al realizar ANOVAs para comparar contra el grupo control, se observaron diferencias significativas entre el grupo control y los pacientes con DC. Por lo tanto, al considerar el desempeño cognitivo a partir de múltiples dimensiones usando métodos de clusterización, es posible clasificar los datos en diferentes subgrupos de acuerdo con su similitud. Entre las capacidades que parecen separar mejor a los perfiles cognitivos se encuentra la memoria de trabajo ya sea en la modalidad auditiva o visual.

Por último, si bien la aproximación recién mencionada es apropiada en muchos sentidos para separar a los pacientes en distintos grupos de acuerdo a su fenotipo cognitivo, uno de los problemas del presente estudio que suponen mayor preocupación es la desigualdad en el número de individuos de cada fenotipo cognitivo, ya que, de la muestra total de 21 individuos, solamente 6 de ellos se agruparon dentro del fenotipo SDC mientras que el resto tenían DC. Lo anterior puede tener importantes implicaciones en el poder estadístico y en la sensibilidad de los análisis para detectar las diferencias.

## **9.2 Análisis de la conectividad funcional**

Debido al déficit generalizado en la cognición de los pacientes con ELT, esta investigación se centró en responder si existían diferencias en la CF entre pacientes con ELT y controles. Específicamente se evaluó la integridad de la DMN y la TPN y la interacción entre ambos sistemas a través de coeficientes de correlación de Pearson entre los nodos de las dos redes. Como se menciona a lo largo de este trabajo, ambas redes corresponden a los sistemas negativo y positivo a tarea respectivamente, y la magnitud de la anticorrelación entre ambas se ha asociado con la capacidad cognitiva (Fox et al., 2005). Tras comparar entre grupos las medias de los coeficientes de correlación de Pearson entre 21 nodos (210 conexiones) y controlar la tasa de falsos positivos, los resultados arrojaron que los pacientes presentan una pérdida de la CF entre ambos hipocampos. Como se sabe desde hace tiempo, la ELT es una enfermedad en la cual frecuentemente la formación hipocampal atraviesa por diversos cambios patológicos que pueden alterar la compuerta del giro dentado y por lo tanto causar alteraciones en su excitabilidad y funcionamiento (Navidhamidi, Ghasemi, & Mehranfard, 2017). Además, al ser la ELT una patología hipocampal, una de las características fisiopatológicas más frecuentes en la ELT es la esclerosis hipocampal, la cual consiste en la reducción del volumen y astrogliosis en el hipocampo. Por consiguiente, la explicación más práctica de la pérdida de CF del hipocampo es precisamente su daño anatómico. En modelos animales de ELT, por ejemplo, ha sido documentado que las crisis epilépticas generan alteraciones estructurales que afectan la plasticidad sináptica hipocampal y la excitabilidad de las neuronas, disminuyendo su respuesta en procesos de potenciación a largo plazo y alterando la memoria (Han et al., 2016), por lo cual se puede decir que existe una correspondencia entre la integridad física del hipocampo y su funcionalidad. En conclusión, la disminución en la CF en la red hipocampal puede ser explicada por anomalías estructurales y fisiológicas que conlleva la ELT. Es necesario añadir, que un hecho que podría apoyar esta hipótesis es que la muestra de pacientes analizada en promedio tuvo un menor volumen hipocampal (Rodríguez-Cruces et al., 2018). La pérdida de CF inter-hipocampal constituye un hallazgo que se replica de otros estudios y en este sentido los resultados obtenidos se encuentran en concordancia con la literatura previa, ya que en pacientes con ELT mesial unilateral se observó una pérdida de CF entre ambos hipocampos, y menor conectividad – mayoritariamente del hipocampo ipsilateral al foco- con la DMN (Gao et al., 2018; Pereira et al., 2010; Pittau, Grova, Moeller, Dubeau, & Gotman, 2012). Una característica interesante que ha sido reportada es que estos pacientes presentan alteraciones en la CF del hipocampo contralateral al foco (Haneef et al., 2014; Pittau et al., 2012). A pesar de ello, existen



también reportes de muestras de pacientes con ELT en los que el hipocampo contralateral parece atravesar por procesos compensatorios por el daño ipsilateral, generando así un aumento de la CF del hipocampo contralateral con otras regiones (Bettus et al., 2009; Powell et al., 2007). Además, aunque no necesariamente es una generalidad de la ELT, se ha encontrado una correlación directa entre el deterioro estructural de la DMN (estimada mediante imágenes sensibles a difusión) y la CF de esta red en pacientes con ELT mesial (Liao et al., 2011). Esto podría explicar parcialmente además de los déficits en memoria, el déficit cognitivo generalizado que la ELT suele conllevar. La DMN parece ser importante para el óptimo funcionamiento de las capacidades cognitivas. Una de las evidencias de ello, es que en poblaciones ancianas que poseen habilidades cognitivas superiores para su promedio de edad (*superagers*), existe una CF incrementada en la DMN en comparación con ancianos con desempeño normal (Sun et al., 2016; Zhang, Andreano, Dickerson, Touroutoglou, & Barrett, 2019). Por consiguiente, es probable que el deterioro hipocampal debido a las crisis epilépticas sea uno de los puntos iniciales para facilitar alteraciones de la DMN que a su vez podría estar asociado con el déficit cognitivo generalizado. En los análisis realizados en esta tesis no se encontraron anomalías en otras regiones de la DMN adicionales a las hipocampales. Al respecto puede discutirse bastante en términos metodológicos. Los aspectos que más podrían ensombrecer estas posibles alteraciones son, por un lado, la variabilidad y el tamaño reducido de la muestra, pero sobre todo, es notable que las múltiples comparaciones realizadas disminuyen la sensibilidad del análisis al controlar la tasa de falsos positivos. Interesantemente, como se muestra en la figura 8.5, si se considerasen como significativos los cambios sin corregir el valor de la  $p$  de los estadísticos empleados, la tendencia indicaría a que existe una desconexión de estructuras del lóbulo temporal (giro temporal medio ipsilateral, e hipocampo ipsilateral y contralateral) de la DMN y TPN en los pacientes con ELT. No obstante, estos hallazgos deben ser tomados con extrema cautela y sometidos a un escrutinio mayor dado que podrían tratarse de falsos positivos. Aunque a primera vista parece lógico que exista pérdida de CF regiones temporales en los pacientes con ELT, estos resultados deben ser analizados con métodos estadísticos que permitan menor sensibilidad a las múltiples comparaciones sin inflar la tasa de falsos positivos por arriba de los umbrales establecidos.

El segundo hallazgo notorio al realizar comparaciones entre grupos es que los pacientes con ELT mostraron menor CF entre dos regiones de la TPN: el giro paracingulado y la ínsula ipsilateral. Las cortezas de la ínsula anterior en conjunto con el giro paracingulado/corteza del cíngulo anterior

(CCA) mantienen una organización sincrónica intrínseca que en la literatura de fMRI se conoce como red de saliencia o prominencia. En psicología, el término “saliencia” es empleado para describir a un estímulo que es llamativo o sobresale por encima de otros (Yantis & Hillstrom, 1994). Por lo tanto, como su nombre lo indica la red de saliencia es un sistema que trabaja en conjunto con otros subsistemas como las redes de atención dorsal y ventral, y se encarga de guiar procesos atencionales hacia estímulos relevantes o salientes que permiten respuestas conductuales óptimas y coordinan la dinámica de las redes cerebrales asociadas a la atención (Uddin, 2014). La conectividad aberrante en la red de saliencia se asocia con condiciones de patología, y DC. Por otra parte, la red de saliencia en conjunto con la DMN y la red central ejecutiva son sistemas que constituyen partes de la hipótesis de las tres redes neurocognitivas, que regulan el control cognitivo en el cerebro (Menon, 2011). La coordinación entre estas redes parece ser fundamental para la preservación de la cognición y en este caso, la red de saliencia cumple una función de coordinación de encendido y apagado (*switching*) entre la DMN en la red ejecutiva central. Además, tanto la disrupción de la CF como las aberraciones en la CF de la ínsula se asocian con patología o con estados anormales en la cognición (Menon, 2011; Uddin, 2014). En términos generales la pérdida de CF de la red de saliencia por sí misma pudiera reflejar una disfunción en la interacción de los sistemas positivo y negativo a tarea en pacientes ELT y puede resultar una de las causas subyacentes al DC. Estudios realizados en el laboratorio de conectividad cerebral del INB con los pacientes con ELT observaron mayor tiempo de reacción en la tarea de memoria de Sternberg (Camacho-Tellez., 2016). Esto es un hallazgo complementario que podría reflejar tanto problemas atencionales como cambios en la dinámica de la red de saliencia que causan disrupción en la DMN y alteran la eficiencia en el procesamiento de la información.

Adicional a lo anterior, un hallazgo curioso es que en ELT frecuentemente se reportan alteraciones en la CF de la ínsula ipsilateral (Burianová et al., 2017; Pedersen, Curwood, Vaughan, Omidvarnia, & Jackson, 2016; Scanlon et al., 2013). En pacientes con ELT mesial, por ejemplo, un estudio reportó mediante el electroencefalograma que en un gran porcentaje de los pacientes, las crisis se propagan e invaden la ínsula ipsilateral (Isnard et al., 2000). Esta es potencialmente una de las razones por las que también se ha encontrado daño estructural en la corteza de la ínsula (Scanlon et al., 2013). Teniendo en cuenta que las alteraciones en la ínsula son tan frecuentes como aquellas del lóbulo temporal, podría pensarse que la ELT comparte similitudes con otro tipo de epilepsias frontales.. Un estudio reportó que muchos pacientes cuyo diagnóstico

es de ELT, presentan origen de crisis en la ínsula, por lo cual es difícil distinguir clínicamente entre ambos tipos de epilepsia (Isnard et al., 2000).

En los análisis subsecuentes se subdividió a la muestra de pacientes en diferentes grupos. Al comparar la CF entre pacientes con ETM y sin ETM no se encontraron diferencias significativas. Lo anterior resulta sorprendente e inconsistente puesto que, en mucha de la literatura citada en este escrito, se reportan marcadas diferencias en CF de la DMN y otras redes de estado de reposo. Es difícil concluir si las alteraciones debido a la ETM no fueron observadas por diversos aspectos metodológicos. Un hecho a considerar es que con la idea de simplificar los análisis y su sensibilidad se dejó de lado la lateralidad del foco epileptogénico y las imágenes de los pacientes con ELT derecha fueron invertidas en el eje x. Si bien esto ha permitido obtener generalidades sobre la CF en pacientes con ELT, es importante resaltar que muchas alteraciones en la ELT que han sido previamente reportadas se encuentran lateralizadas en función del hemisferio en el que se encuentra el foco (Campos, Coan, Yasuda, Casseb, & Cendes, 2016). Al comparar la CF entre grupos de pacientes con DC y SDC se encontraron diferencias entre la correlación giro temporal medio contralateral y giro precentral ipsilateral. Como se muestra en la figura 8.4 la correlación entre estas estructuras es negativa dado que pertenecen a diferentes sistemas, por lo cual entre más negativa la correlación puede considerarse más fuerte la relación que describe a los dos sistemas. Esta única comparación significativa tras el ajuste del valor de la p no aporta demasiadas pistas acerca de cuáles son las anomalías en la CF asociadas con el DC. Sin embargo, al tratar de interpretar el patrón puede observarse que el hipocampo contralateral aumenta su conectividad con el resto de los nodos. Como se mencionó en el párrafo anterior, en otros estudios se ha observado un incremento en la CF del hipocampo contralateral que se atribuye a mecanismos de compensación. De cualquier forma, este argumento es una especulación ya que se trata de comparaciones no corregidas y el tamaño desigual entre los grupos podría afectar el poder estadístico. Como generalidad en futuros estudios podría evaluarse el tamaño del efecto y el análisis de otros derivados de la señal BOLD en estado de reposo como la homogeneidad regional y las fluctuaciones de baja amplitud (FALFF y ALFF), las cuales suelen ser más sensibles a las diferencias individuales (Lv et al., 2018).

### **9.3 Relación entre la CF y el desempeño cognitivo**

El presente trabajo tuvo como uno de sus principales objetivos explorar la posible asociación entre la CF de la DMN y TPN con el desempeño cognitivo de pacientes con ELT. De obtener resultados que indiquen esta asociación, en el futuro la CF podría ser usada como predictor de DC. Esta idea no es nueva; de hecho, en algunos estudios se ha encontrado que las alteraciones en la CF pueden asociarse con DC. Por ejemplo, Wang et al. (2011) reportaron que en pacientes con enfermedad de Alzheimer con DC leve, existe una disminución bilateral de la CF del hipocampo. Adicionalmente, encontraron que la CF en los hipocampos presenta correlaciones positivas con el desempeño en tareas de memoria y el desempeño cognitivo en general (Wang et al., 2011). Más recientemente, Cabral et al. (2017) encontraron que en adultos mayores, un desempeño cognitivo más pobre se asocia con CF más débil del lóbulo temporal y con alteraciones en la dinámica de esta CF en estado de reposo. A pesar de lo anterior, la pregunta de si la CF se asocia con DC en pacientes con ELT aún permanece latente. En la literatura existen algunos hallazgos que sugieren esto: por ejemplo Zanao et al. (2017) describen déficit neuropsicológico en pacientes con ELT mesial y alteraciones en la CF del cíngulo posterior (DMN); Yang et al., (2018) por su parte, subdividieron pacientes con ELT en dos grupos dependiendo de si tenían o no DC y encontraron alteraciones en la CF de ambos grupos con respecto a los controles y una correlación entre la CF y el nivel de atención.

En el presente estudio, al ajustar modelos de regresión simple considerando todos los sujetos como un solo grupo (controles y pacientes) no se encontraron asociaciones significativas entre la CF y los nueve índices cognitivos (datos no mostrados). No obstante, considerando el factor grupo (controles vs pacientes), los modelos ANCOVA empleados revelaron que existen algunas asociaciones entre la CF y la cognición de los pacientes (figura 8.8). Dichas asociaciones no se encuentran presentes en el grupo control. En términos generales, se observó que la CF de varios nodos analizados se asocia de manera significativa con el IVP en los pacientes. ¿Como puede interpretarse este efecto de grupo? En términos estadísticos es muy notable que la medida que presenta menor variabilidad en los controles es el IVP. Es decir; que, si tomásemos exclusivamente el IVP como indicador del desempeño cognitivo, casi todos los controles estarían en el mismo rango. Debido a la poca variabilidad de este índice, al asociarse con otra variable como la CF, la pendiente que describe la relación entre ambas variables es cercana a 0. Por el contrario, es preciso notar que en los pacientes existe mucha mayor variabilidad en el IVP y por lo tanto en varios de los nodos existen pendientes significativas que difieren del grupo control. Si la varianza se comportase de manera similar en los otros índices cognitivos es posible que se hallaran resultados

similares en todas las subescalas, ya que todos los índices tienen alta correlación entre sí (datos no mostrados). Lo anterior nos indica que una de las subescalas a través de las cuales se separan estadísticamente los pacientes de los controles es el IVP. Esto, sin embargo, se encuentra lejos de significar que las asociaciones con la CF sean espurias, dado que se han tomado medidas rigurosas para el control de falsos positivos. Además de ello, Rodríguez-Cruces et al. (2018) obtuvieron asociaciones diferenciales entre la conectividad estructural de la misma muestra de pacientes y su desempeño en memoria de trabajo y velocidad de procesamiento. Recapitulando los hallazgos de las comparaciones entre grupos de la CF, se observó que el hipocampo ipsilateral – de manera similar a lo reportado en el estudio de Wang et al. (2011) –, el giro temporal medio ipsilateral, y la ínsula ipsilateral disminuyen su CF con otros nodos de las redes. Interesantemente, si observamos aquellos nodos cuya CF se asocia con el IVP, podemos apreciar los homólogos contralaterales de estas estructuras que tuvieron pérdida (hipocampo contralateral, ínsula contralateral). En términos generales esto implica que, dada la desconexión de ciertos nodos en la DMN y TPN, el grado de DC en los pacientes se describe por el grado en que la estructura homóloga del hemisferio contralateral se encuentre vinculada con estas redes. En conclusión, esto podría significar que el daño en una región por la epilepsia puede ser compensatoria. Esto en términos generales podría implicar que la CF homotópica tiene un potencial de ser un biomarcador y asociarse con el desempeño de diferentes habilidades cognitivas (Gracia-Tabuenca et al., 2018)

Al intentar profundizar en los efectos de la ETM, la CF tuvo una covarianza significativa con algunos de los índices cognitivos en los pacientes sin ETM. Esto puede ser interpretado como un efecto piso en aquellos pacientes con ETM. Como se mencionó en el párrafo anterior la poca variabilidad de los datos de uno de los grupos, incrementa la probabilidad de encontrar asociaciones significativas en el otro grupo, en aquellas medidas en las que haya un cierto nivel de covarianza. Por lo tanto, uno de los hechos notables es que los pacientes no presentan este efecto piso pertenecen en su mayoría al grupo de pacientes sin ETM. Esto resulta particularmente cierto para el ICV. Un hecho interesante es que Rodríguez-Cruces et al. al realizar este mismo análisis entre la conectividad estructural y el desempeño cognitivo, reportaron este mismo efecto en pacientes con ELT derecha, de los cuales casi el cien por ciento tenían ETM. En conclusión, los pacientes con ETM presenta DC de manera tan homogénea (demasiada poca variabilidad entre sujetos), tal que sea difícil encontrar asociaciones entre el DC y la CF.

Lamentablemente no se encontraron asociaciones significativas entre la CF y la cognición dependiendo del perfil cognitivo. Aunque actualmente estudios como el de Yang et al. (2018) también obtuvieron resultados confusos en este aspecto, puede que sea aún temprano para descartar falsos negativos. Algunos de las limitaciones en este aspecto ya han sido mencionadas: el número desigual de individuos en los grupos SDC y DC y el poder estadístico son cosas que pueden haberse comprometido al realizar múltiples comparaciones. En estudios futuros resulta indispensable buscar métodos estadísticos multivariados.

En términos generales los análisis realizados permitieron estudiar generalidades de la ELT en cuanto a su conectividad. No obstante, no se observaron de manera clara las particularidades. Sigue siendo de interés saber que tan relevante es la CF en términos del desempeño cognitivo en pacientes y para ello deberían considerarse reclutar una muestra más homogénea o bien emplear métodos de análisis más robustos.

## **X. Conclusiones**

- Los pacientes tienen una pérdida de CF en la red hipocampal y red de saliencia: dos subredes que se integran dentro de la DMN y TPN respectivamente. Esta pérdida tiene implicaciones funcionales en redes implicadas en el control de eje neurocognitivo, por lo que son un hallazgo que potencialmente puede asociarse con otras anomalías cerebrales y con el DC.
- La CF se asocia de manera significativa con el DC en la velocidad de procesamiento en los pacientes con ELT.
- De manera general se caracterizaron las alteraciones en la CF de pacientes con ELT. Sin embargo, los análisis realizados no resultaron sensibles a algunas características de la muestra como la presencia y/o ausencia de ETM y DC.
- Es necesario utilizar métodos más sensibles a las múltiples comparaciones que mantengan la tasa de falsos positivos en un nivel óptimo.
- Debido a la violación del supuesto de independencia de los errores al dividir los pacientes en diferentes grupos, métodos multivariados o multidimensionales podrían ser de mayor utilidad para determinar el papel de las redes de estado de reposo sobre la cognición en pacientes con ELT.

## XI. Perspectivas

Pese a los aciertos y desaciertos de este trabajo una de las sugerencias globales es buscar métodos más robustos para lidiar con el problema de las múltiples comparaciones. En este sentido uno de los cambios que pueden realizarse de manera inmediata es el empleo de la herramienta *network based statistics* (Zalesky, Fornito, & Bullmore, 2010). Esta herramienta ha sido desarrollada en respuesta al problema de sensibilidad debido a la corrección por múltiples comparaciones. Otra línea para seguir para obtener más información sobre la relación entre el DC y la CF en pacientes con ELT, además de aumentar el tamaño de la muestra (lo cual podría resultar útil en términos de poder estadístico) es buscar métodos multivariados para describir asociaciones entre la CF y el desempeño cognitivo sin tener que hacer subdivisiones de la misma muestra.

## XII. Referencias

- Adkinson, J. A., Karumuri, B., Hutson, T. N., Liu, R., Alamoudi, O., Vlachos, I., & Iasemidis, L. (2019). Connectivity and Centrality Characteristics of the Epileptogenic Focus Using Directed Network Analysis. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 27(1), 22–30. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2018.2886211>
- Andrews-hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Article of the Brain ' s Default Network. *Neuron*, 65(4), 550–562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Anticevic, A., Cole, M. W., Murray, J. D., Corlett, P. R., Wang, X. J., & Krystal, J. H. (2012, December 1). The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends in Cognitive Sciences*. Elsevier Current Trends. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.008>
- Baker, G. A., Jacoby, A., Buck, D., Stalgis, C., & Monnet, D. (1997). Quality of life of people with epilepsy: A European study. *Epilepsia*, 38(3), 353–362. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01128.x>
- Bercovici, E., Kumar, B. S., & Mirsattari, S. M. (2012). Neocortical Temporal Lobe Epilepsy, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/103160>
- Bernasconi, N., Duchesne, S., Janke, A., Lerch, J., Collins, D. L., & Bernasconi, A. (2004). Whole-brain voxel-based statistical analysis of gray matter and white matter in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, 23(2), 717–723. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.06.015>
- Bettus, G., Guedj, E., Joyeux, F., Confort-Gouny, S., Soulier, E., Laguitton, V., ... Guye, M. (2009). Decreased basal fMRI functional connectivity in epileptogenic networks and contralateral compensatory mechanisms. *Human Brain Mapping*, 30(5), 1580–1591. <https://doi.org/10.1002/hbm.20625>
- Behzadi, Y., Restom, K., Liu, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*, 37(1), 90–101. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.04.042>
- Bijsterbosch, J., Smith, M. S., & Beckmann, C. F. (2017). *Introduction to Resting State fMRI Functional Connectivity*. Oxford University Press.
- Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910340409>

- Burianová, H., Faizo, N. L., Gray, M., Hocking, J., Galloway, G., & Reutens, D. (2017). Altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, *137*(March), 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.eplesyres.2017.09.001>
- Buxton, R. B. (2013). The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). *Reports on Progress in Physics*, *76*(9), 096601. <https://doi.org/10.1088/0034-4885/76/9/096601>
- Caballero-gaudes, C., & Reynolds, R. C. (2017). NeuroImage Methods for cleaning the BOLD fMRI signal.
- Cabral, J., Vidaurre, D., Marques, P., Magalhães, R., & Silva, P. (2017). Cognitive performance in healthy older adults relates to spontaneous switching between states of functional connectivity during rest, (December 2016), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05425-7> *NeuroImage*, *154*(December 2016), 128–149. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.018>
- Camacho-Tellez V. (2016). Correlación entre perfiles neuropsicológicos y actividad cortical secundaria a la memoria de trabajo evaluada mediante imagen por resonancia magnética funcional en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Catálogo de Tesis UNAM. Recurso electrónico disponible en <http://132.248.9.195/ptd2016/septiembre/0750619/Index.html>
- Campos, B. M. De, Coan, A. C., Yasuda, C. L., Casseb, R. F., & Cendes, F. (2016). Large-Scale Brain Networks Are Distinctly Affected in Right and Left Mesial Temporal Lobe Epilepsy, *3152*(May), 3137–3152. <https://doi.org/10.1002/hbm.23231>
- Chow, M. S., Wu, S. L., Webb, S. E., Gluskin, K., & Yew, D. (2017). Functional magnetic resonance imaging and the brain: A brief review. *World Journal of Radiology*, *9*(1), 5. <https://doi.org/10.4329/wjr.v9.i1.5>
- Cole, D. M., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2010). Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data, *4*(April), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00008>
- Concha, L., Beaulieu, C., & Gross, D. W. (2005). Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *57*(2), 188–196. <https://doi.org/10.1002/ana.20334>
- Dabbs, K., Jones, J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2009a). Epilepsy & Behavior Neuroanatomical correlates of cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *15*(4), 445–451. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.05.012>
- Dabbs, K., Jones, J., Seidenberg, M., & Hermann, B. (2009b). Neuroanatomical correlates of cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *15*(4), 445–451. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.05.012>
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2006). Consistent resting-state networks, (2).
- Delaney, R. C., Rosen, A. J., Mattson, R. H., & Novelly, R. A. (1980). Memory Function in Focal Epilepsy: A Comparison of Non-Surgical, Unilateral Temporal Lobe and Frontal Lobe Samples. *Cortex*, *16*(1), 103–117. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(80\)80026-8](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(80)80026-8)
- Di, X., & Biswal, B. B. (2014). Modulatory interactions between the default mode network and task positive networks in resting-state. <https://doi.org/10.7717/peerj.367>
- Doucet, G. E., He, X., Sperling, M., Sharan, A., & Tracy, J. I. (2016). Gray Matter Abnormalities in Temporal Lobe Epilepsy: Relationships with Resting-State Functional Connectivity and Episodic Memory Performance, 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154660>
- Figuroa-duarte, A. S., & Campbell-araujo, O. A. (2015). La Visión de la Epilepsia a Través de la Historia ., *32*(2).
- Fisher, R. S. (2017). The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *17*(6), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0758-6>
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., ... Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Boas, W. van E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, *46*(4), 470–472. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., ... Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Essen, D. C. Van, & Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks.



- Friston, K. J. (2011). Functional and Effective Connectivity: A Review. *Brain Connectivity*, 1(1), 13–36. <https://doi.org/10.1089/brain.2011.0008>
- Gao, Y., Zheng, J., Li, Y., Guo, D., Wang, M., Cui, X., & Ye, W. (2018). Abnormal default-mode network homogeneity in patients with temporal lobe epilepsy. *Medicine (United States)*, 97(26). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011239>
- Geerligns, L., Tsvetanov, K. A., & Henson, R. N. (2017). Challenges in Measuring Individual Differences in Functional Connectivity Using fMRI : The Case of Healthy Aging, 4156(May), 4125–4156. <https://doi.org/10.1002/hbm.23653>
- Giovagnoli, A. R., & Avanzini, G. (2000). Quality of life and memory performance in patients with temporal lobe epilepsy, (15), 295–300.
- Glowinski, H. (1973). Cognitive deficits in temporal lobe epilepsy: An investigation of memory functioning. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 157(2), 129–137. <https://doi.org/10.1097/00005053-197308000-00005>
- Gracia-Tabuenca, Z., Moreno, M. B., Barrios, F. A., & Alcauter, S. (2018). Hemispheric asymmetry and homotopy of resting state functional connectivity correlate with visuospatial abilities in school-age children. *NeuroImage*, 174, 441–448. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.051>
- Grover, V. P. B., Tognarelli, J. M., Crossey, M. M. E., Cox, I. J., Taylor-Robinson, S. D., & McPhail, M. J. W. (2015, September 1). Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques: Lessons for Clinicians. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2015.08.001>
- Hampson, M., Driesen, N., Roth, J. K., Gore, J. C., & Constable, R. T. (2010). Functional connectivity between task-positive and task-negative brain areas and its relation to working memory performance. *Magnetic Resonance Imaging*, 28(8), 1051–1057. <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.03.021>
- Han, T., Qin, Y., Mou, C., Wang, M., Jiang, M., & Liu, B. (2016). Seizure induced synaptic plasticity alteration in hippocampus is mediated by IL-1 $\beta$  receptor through PI3K / Akt pathway, 8(10), 4499–4509.
- Haneef, Z., Lenartowicz, A., Yeh, H. J., Levin, H. S., Engel, J., & Stern, J. M. (2014). Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 55(1), 137–145. <https://doi.org/10.1111/epi.12476>
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 54(4), 425–432. <https://doi.org/10.1002/ana.10692>
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., & Bell, B. (2006). Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, 60(1), 80–87.
- Hermann, B. P., Seidenberg, M., Schoenfeld, J., & Davies, K. (1997). Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 54(4), 369–376. <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550160019010>
- Hermann, B., Seidenberg, M., Lee, E., Chan, F., & Rutecki, P. (2018). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy, (May), 12–20.
- Hermann, B., Seidenberg, M., Lee, E. J., Chan, F., & Rutecki, P. (2007). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(1), 12–20. <https://doi.org/10.1017/S135561770707004X>
- Heuvel, M. P. Van Den, & Pol, H. E. H. (2010). Exploring the brain network : A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20(8), 519–534. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- Isnard, J., Gue, M., Ostrowsky, K., Sindou, M., Ostrowsky, K., & Sindou, M. (2000). The Role of the Insular Cortex in Temporal Lobe Epilepsy, 614–623.
- Jokeit, H., & Ebner, A. (1999). Long term effects of refractory temporal lobe epilepsy on cognitive abilities: A cross sectional study. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 67(1), 44–50. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.1.44>
- Kellermann, T. S., Bonilha, L., Eskandari, R., Garcia-ramos, C., Lin, J. J., & Hermann, B. P. (2016). Epilepsy & Behavior Mapping the neuropsychological profile of temporal lobe epilepsy using cognitive network topology and graph theory. *Epilepsy & Behavior*, 63, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.030>
- Kennedy, J. D., & Schuele, S. U. (2012). Neocortical Temporal Lobe Epilepsy, 29(5), 366–370.
- Koshino, H., Minamoto, T., Yaoi, K., Osaka, M., & Osaka, N. (2014). Coactivation of the Default Mode Network regions and Working Memory Network regions during task preparation, 34–39. <https://doi.org/10.1038/srep05954>

- Ladino, L. D., & Moien-afshari, F. (2011). A Comprehensive Review of Temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*.
- Liao, W., Zhang, Z., Pan, Z., Mantini, D., Ding, J., Duan, X., ... Chen, H. (2011). Default mode network abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy: A study combining fMRI and DTI. *Human Brain Mapping*, 32(6), 883–895. <https://doi.org/10.1002/hbm.21076>
- Longrigg, J. (2000). Epilepsy in ancient Greek medicine—the vital step. *Seizure*, 9(1), 12–21. <https://doi.org/10.1053/seiz.1999.0332>
- Lv, X. H., Wang, X. Z., Tong, X. E., Williams, X. L. M., Zaharchuk, X. G., Zeineh, X. M., ... Wintermark, X. M. (2018). Resting-State Functional MRI : Everything That Nonexperts Have Always Wanted to Know, 1–10.
- Magiorkinis, E., Diamantis, A., Sidiropoulou, K., & Panteliadis, C. (2014). Highlights in the History of Epilepsy: The Last 200 Years, 2014.
- Magri, C., Schridde, U., Murayama, Y., Panzeri, S., & Logothetis, N. K. (2012). The amplitude and timing of the BOLD signal reflects the relationship between local field potential power at different frequencies. *Journal of Neuroscience*, 32(4), 1396–1407. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3985-11.2012>
- Makowski, C., Lepage, M., & Evans, A. C. (2019). Head motion: The dirty little secret of neuroimaging in psychiatry. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. Canadian Medical Association. <https://doi.org/10.1503/jpn.180022>
- Mark A. Brown, P. D. (2012). *MRI BASIC PRINCIPLES*. עלון הגרנט (Vol. 66).
- Marques, C. M., Caboclo, L. O. S. F., da Silva, T. I., da Silva Noffs, M. H., Carrete, H., Lin, K., ... Yacubian, E. M. T. (2007). Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy and Behavior*, 10(3), 477–485. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.02.002>
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology : a unifying triple network model. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(10), 483–506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Nair, D. G. (2005). About being BOLD. *Brain Research Reviews*, 50(2), 229–243. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.07.001>
- Navidhamidi, M., Ghasemi, M., & Mehranfard, N. (2017). Epilepsy-associated alterations in hippocampal excitability. *Reviews in the Neurosciences*, 28(3), 307–334. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0059>
- Newton, A. T., Morgan, V. L., Rogers, B. P., & Gore, J. C. (2011). Modulation of steady state functional connectivity in the default mode and working memory networks by cognitive load. *Human Brain Mapping*, 32(10), 1649–1659. <https://doi.org/10.1002/hbm.21138>
- Pedersen, M., Curwood, E. K., Vaughan, D. N., Omidvarnia, A. H., & Jackson, G. D. (2016). Abnormal Brain Areas Common to the Focal Epilepsies: Multivariate Pattern Analysis of fMRI. *Brain Connectivity*, 6(3), 208–215. <https://doi.org/10.1089/brain.2015.0367>
- Pereira, F. R. S., Alessio, A., Sercheli, M. S., Pedro, T., Bilevicius, E., Rondina, J. M., ... Cendes, F. (2010). Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting state fMRI. *BMC Neuroscience*, 11, 66. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-66>
- Pittau, F., Grova, C., Moeller, F., Dubeau, F., & Gotman, J. (2012). Patterns of altered functional connectivity in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 53(6), 1013–1023. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03464.x>
- Poldrack, R. A., Nichols, T., & Mumford, J. (2011). *Handbook of Functional MRI Data Analysis*. Cambridge: Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511895029>
- Powell, H. W. R., Richardson, M. P., Symms, M. R., Boulby, P. A., Thompson, P. J., Duncan, J. S., & Koepp, M. J. (2007). Reorganization of verbal and nonverbal memory in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 48(8), 1512–1525. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01053.x>
- Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *NeuroImage*, 59(3), 2142–2154. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.018>
- Pressl, C., Brandner, P., Scha, S., Blackmon, K., Dugan, P., Holmes, M., ... Devinsky, O. (2019). Resting state functional connectivity patterns associated with pharmacological treatment resistance in temporal lobe epilepsy, 149(October 2018), 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.11.002>

- Raichle, M. E. (2015). The Brain's Default Mode Network, 433–449. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676–681. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Reyes, A., Kaestner, E., Bahrami, N., Balachandra, A., & Hegde, M. (2019). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy are associated with distinct patterns of white matter network abnormalities. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007370>
- Rodríguez-Cruces, R., & Concha, L. (2015). White matter in temporal lobe epilepsy: clinico-pathological correlates of water diffusion abnormalities. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, 5(2), 264–278. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2223-4292.2015.02.06>
- Rodríguez-Cruces, R., Velázquez-Pérez, L., Rodríguez-Leyva, I., Velasco, A. L., Trejo-Martínez, D., Barragán-Campos, H. M., ... Concha, L. (2018). Association of white matter diffusion characteristics and cognitive deficits in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 79, 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.11.040>
- Rosazza, C., & Minati, L. (2011). Resting-state brain networks: Literature review and clinical applications. *Neurological Sciences*. <https://doi.org/10.1007/s10072-011-0636-y>
- Satterthwaite, T. D., Elliott, M. A., Gerraty, R. T., Ruparel, K., Loughhead, J., Calkins, M. E., ... Wolf, D. H. (2013). An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *NeuroImage*, 64(1), 240–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.08.052>
- Scanlon, C., Mueller, S. G., Cheong, I., Hartig, M., Weiner, M. W., & Laxer, K. D. (2013). Grey and white matter abnormalities in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. *Journal of Neurology*, 260(9), 2320–2329. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-6974-3>
- Scoville, W. B., & Milner, B. (2000). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(1), 103–113. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- Sharad, S., Brian, C., Ranjit, K., Satra, G., Chao-gan, Y., Qingyang, L., ... Michael, M. (2014). Towards Automated Analysis of Connectomes: The Configurable Pipeline for the Analysis of Connectomes (C-PAC). *Frontiers in Neuroinformatics*, 8. <https://doi.org/10.3389/conf.fninf.2014.08.00117>
- Shen, X., Cox, S. R., Adams, M. J., Howard, D. M., Lawrie, S. M., Ritchie, S. J., ... Whalley, H. C. (2018). Resting-State Connectivity and Its Association With Cognitive Performance, Educational Attainment, and Household Income in the UK Biobank. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(10), 878–886. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.06.007>
- Smith, V., Mitchell, D. J., & Duncan, J. (2018). Role of the Default Mode Network in Cognitive Transitions, (October), 3685–3696. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy167>
- Spicciarich, M. C., von Gaudecker, J. R., Jurasek, L., Clarke, D. F., Burneo, J., & Vidaurre, J. (2019). Global Health and Epilepsy: Update and Future Directions. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 19(6), 30. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0947-6>
- Squire, L. R. (2009, January 15). The Legacy of Patient H.M. for Neuroscience. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.12.023>
- Steinbrenner, M., Kowski, A. B., & Holtkamp, M. (2019). Referral to evaluation for epilepsy surgery: Reluctance by epileptologists and patients. *Epilepsia*, 60(2), 211–219. <https://doi.org/10.1111/epi.14641>
- Sun, F. W., Stepanovic, M. R., Andreano, J., Barrett, L. F., Touroutoglou, A., & Dickerson, B. C. (2016). Youthful Brains in Older Adults: Preserved Neuroanatomy in the Default Mode and Salience Networks Contributes to Youthful Memory in Superaging. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(37), 9659–9668. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1492-16.2016>
- Suppiah, R., Mee, E., Walker, E. B., Roberts, L., Finucane, G., & Bergin, P. S. (2009). Temporal lobe resection for refractory temporal lobe epilepsy at Auckland Hospital. *The New Zealand Medical Journal*, 122(1305), 47–56. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966878>
- Tatum, W. O., Kaplan, P. W., & Jallon, P. (2009). *Epilepsy A to Z: a concise encyclopedia*. Demos Medical. Retrieved from [https://books.google.com.mx/books/about/Epilepsy\\_A\\_to\\_Z.html?id=LlW5ygzV6YC&redir\\_esc=y](https://books.google.com.mx/books/about/Epilepsy_A_to_Z.html?id=LlW5ygzV6YC&redir_esc=y)

- Télez-Zenteno, J. F., & Hernández-Ronquillo, L. (2011). A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012.
- Uddin, L. Q. (2014). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nature Publishing Group*, 16(1), 55–61. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>
- van den Heuvel, M. P., & Hulshoff Pol, H. E. (2010). Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2010.03.008>
- Viskontas, I. V., McAndrews, M. P., & Moscovitch, M. (2000). Remote episodic memory deficits in patients with unilateral temporal lobe epilepsy and excisions. *Journal of Neuroscience*, 20(15), 5853–5857. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.20-15-05853.2000>
- Walker, M. C. (2015). Hippocampal Sclerosis :Causes and Prevention.
- Wang, G. W., & Cai, J. X. (2006). Disconnection of the hippocampal-prefrontal cortical circuits impairs spatial working memory performance in rats. *Behavioural Brain Research*, 175(2), 329–336. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.09.002>
- Wang, Z., Liang, P., Jia, X., Qi, Z., Yu, L., Yang, Y., ... Li, K. (2011). Baseline and longitudinal patterns of hippocampal connectivity in mild cognitive impairment: Evidence from resting state fMRI. *Journal of the Neurological Sciences*, 309(1–2), 79–85. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.07.017>
- Whitfield-Gabrieli, S., Moran, J. M., Nieto-Castañón, A., Triantafyllou, C., Saxe, R., & Gabrieli, J. D. E. (2011). Associations and dissociations between default and self-reference networks in the human brain. *NeuroImage*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.048>
- Yang, H., Zhang, C., Liu, C., Yu, T., Zhang, G., Chen, N., & Li, K. (2018). Brain network alteration in patients with temporal lobe epilepsy with cognitive impairment. *Epilepsy and Behavior*, 81, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.01.024>
- Yantis, S., & Hillstrom, A. P. (1994). Stimulus-Driven Attentional Capture: Evidence From Equiluminant Visual Objects. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20(1), 95–107. <https://doi.org/10.1037/0096-1523.20.1.95>
- Zalesky, A., Fornito, A., & Bullmore, E. T. (2010). Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*, 53(4), 1197–1207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.041>
- Zanao, T. A., Lopes, T., Campos, B., Nogueira, M. H., Yasuda, C. L., & Cendes, F. (2017). Default Mode Network patterns and its interactions with memory performance in patients with Temporal Lobe Epilepsy and controls. *Doi.Org*, 205476. <https://doi.org/10.1101/205476>
- Zhang, J., Andreano, J. M., Dickerson, B. C., Touroutoglou, A., & Barrett, L. F. (2019). Stronger Functional Connectivity in the Default Mode and Salience Networks Is Associated With Youthful Memory in Superaging. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz071>
- Zhao, F., Kang, H., You, L., Rastogi, P., Venkatesh, D., & Chandra, M. (2014). Neuropsychological deficits in temporal lobe epilepsy: A comprehensive review. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 17(4), 374–382. <https://doi.org/10.4103/0972-2327.144003>