



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN PSICOLOGÍA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

**PARTICIPACIÓN DEL CUERPO CALOSO EN LA CORRELACIÓN INTERHEMISFÉRICA. EFECTO
DE LA CALLOSOTOMÍA EN HUMANOS.**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

DOCTORA EN PSICOLOGÍA

PRESENTA

OLGA ARACELI ROJAS RAMOS

TUTORA PRINCIPAL

DRA. MARÍA CORSI CABRERA, FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:

DRA. JOSEFINA RICARDO GARCELL, INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

DRA. JULIETA RAMOS LOYO, INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS, U DE G

DRA. IRMA YOLANDA DEL RÍO PORTILLA, FACULTAD DE PSICOLOGÍA, UNAM

DRA. THALÍA HARMONY BAILLET, INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA, UNAM

MÉXICO, D.F. JUNIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedico esta tesis a:

Mis padres (Ángela y Jesús) que me han dejado ser la mujer que decidí ser y no me han cuestionado por la mujer que pude haber sido; por enseñarme que todos tenemos un deber de amor que cumplir, una historia que construir y muchas metas que alcanzar en una sola vida. Gracias papás.

Mis hermanos (Margarita, José y Carlos) porque al formar parte de mi vida nos hechizamos mutuamente con el encantamiento del otro y porque al nacer antes que yo me permitieron desembarcar en un mundo más estructurado en donde pude construir mi propia individualidad de una forma más segura, acompañada por Uds.

Mis sobrinos (Diego, Fer, Carla y Sofos) porque el amor que me inspiran me ha enseñado que aunque no podemos escoger el mundo en el que nacemos, sí podemos hacer el mundo en el que nacerán y crecerán los otros, aquellos a quienes queremos tan incondicionalmente que no podremos evadir la responsabilidad de construir un mundo mejor.

Agradecimientos

A la Dra. María Corsi Cabrera una mujer de ciencia ejemplar por su amor a la investigación y al conocimiento, gracias por su ejemplo como científica, como docente y como mujer.

A la Dra. Josefina Ricardo Garcell una científica extraordinariamente generosa con su conocimiento y su persona, gracias por su apoyo y comentarios, siempre tuvo las palabras precisas para conmigo.

A la Dra. Julieta Ramos Loyo otra mujer extraordinaria que me enseñó a buscar más allá de lo evidente en el cerebro, gracias porque con su dadivosidad característica siempre estuvo dispuesta a compartirme mucho de su saber.

A la Dra. Irma Yolanda del Río Portilla que me ofreció más que su conocimiento y me dio su amistad, gracias por la cercanía y convivencia diaria en la que aprendí tanto del EEG.

A la Dra. Thalía Harmony Baillet otra científica ejemplar, gracias porque siendo una destacada investigadora muy comprometida con el tiempo dedicado a su labor, siempre tuvo la gentileza de atender los avances del proyecto.

A la UNAM que me cobijado desde los 15 años y durante todo este tiempo me ha enseñado el significado de “*Alma mater*”, no puedo siquiera pensar mi vida fuera de ella ya que me ha dado los mejores profesores, conocimiento, profesión, amigos y trabajo.

A mis maestros de la Alfonso Salgado, Dolores Rodríguez, Blanca Reguero, Carlos Contreras, Sergio Meneses, quienes marcaron mi vida para siempre con su ejemplo, sus enseñanzas y sus fortalezas.

Al Dr. Miguel Ángel Guevara porque siempre confió en mí y generosamente construyó el programa para la referencia promedio sin el cual no hubiera concluido este trabajo.

A Juan Manuel Sánchez porque es de las personas que cultivan sus sueños hasta que sus sueños se convierten en realidad y me ha acompañado cuando me he arriesgado para ir detrás de los míos. Gracias querido amigo.

A César Casasola Castro porque en la convivencia cotidiana aprendimos a trabajar juntos y su presencia en mi vida contribuyó a hacerme mejor persona, me gusta la persona que soy cuando estoy contigo querido amigo.

A Vero y a Lolita dos amigas invaluable, fuertes y libres que todos los días se levantan orgullosas, gracias porque en todo momento me recuerdan la bendición que es ser mujer y luchar por vivirse como tal.

A Mundo porque me enseñó que aunque haya gente que me lastime, puedo seguir confiando siempre y cuando sea más cuidadosa de en quien confío.

A Alex porque se lo debo, llegaste en el mejor momento que pudiste llegar a mi vida, cuando necesitaba aprender a despedirme y reconocirme como una persona capaz de dar.

A Maura, Óscar, Fer, Irma, Itzel, Octavio, Chivis y Saris porque con su mano franca y sincera me han enseñado invaluable lecciones sobre la amistad.

A Benjamín, porque su presencia en mi vida me ha conducido por caminos insospechados y me ha hecho renacer de las cenizas.

A mis queridos alumnos Gerardo, Belén, Monse, Ceci, Kenji, Mariana, Jonathan y tantos más que no alcanzó nombrar, gracias porque no han dejado que les maten el amor y forman parte de mi presente, permitiéndome compartir su futuro.

A mis compañeras de laboratorio: Marmen y Rebeca, porque su presencia en mi vida me enseñó que no siempre es bueno quedarse con la primera impresión.

A Denissa e Iván, por permitirme compartir su crecimiento aún en la distancia y porque siempre nos sabemos presentes en los momentos importantes de nuestras vidas.

A Paty y Diana, por todas las historias que hemos compartido y que nos faltan por compartir, mientras las tazas de aromático café se agrupan en nuestra mesa, cálidas como su mano amiga siempre presente.

A Misael y a Lucy, porque son mi mano derecha y mi mano izquierda, a veces incluso los dos hemisferios cerebrales.

A todas y a todos mi más infinito agradecimiento.

Contenido

ABSTRACT	7
CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO	8
Las fibras de conexión interhemisférica: fibras comisurales	9
El Cuerpo Caloso.	9
La comisura anterior.	21
La comisura hipocámpica.	22
Las fibras de conexión cortico-corticales intrahemisféricas y cortico-subcorticales	22
Las fibras de asociación intrahemisférica.	22
Las fibras tálamo-corticales.	23
Las fibras de proyección cortico-subcorticales.	23
Las funciones del cuerpo caloso.	24
La importancia de las influencias callosas en la integración funcional cortical.	26
Capítulo 2. MÉTODO	35
Pacientes	35
Procedimiento	37
Análisis de ECoG	40
Preprocesamiento del ECoG	42
Procesamiento del ECoG para analizar variabilidad en el tiempo.	44
Procesamiento del ECoG para analizar el comportamiento de la correlación en la espacio.	44
Análisis estadístico del ECoG	45
CAPÍTULO 3. RESULTADOS	46
Resultados para el registro con referencia común.	46
Correlación cruzada promedio.	46
Variabilidad en el tiempo	52
Análisis espacial	54
Efecto de la callosotomía total con respecto a la callosotomía anterior.	55
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	57
CONCLUSIÓN	61
Capítulo 5. Análisis con referencia promedio.	62
Resultados para el registro con referencia promedio.	63
Correlación cruzada promedio.	63
Variabilidad en el tiempo.	70
Distribución espacial.	71
CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES DEL ANÁLISIS CON REFERENCIA PROMEDIO.	73
CONCLUSIÓN	74
REFERENCIAS	76

RESUMEN

El objetivo del presente estudio fue investigar el papel agudo del cuerpo calloso en el acoplamiento temporal inter e intrahemisférico, en la actividad electrocorticográfica (ECoG), durante la cirugía de callosotomía.

El ECoG intraoperatorio permitió investigar el papel agudo del cuerpo calloso en el acoplamiento temporal o sincronía cortical, sin realizar ninguna intervención adicional y evitando los efectos de difusión de los registros de superficie y de la posible reorganización a largo plazo sobre la conectividad funcional. El ECoG fue registrado durante la callosotomía, en tres pacientes con epilepsia multifocal, refractaria a tratamiento farmacológico, sometidos a cirugía. Se colocaron dos rejillas de electrodos, una a cada lado de la cisura interhemisférica, sobre la corteza frontal y el ECoG se registró inmediatamente antes y después de la transección de los dos tercios anteriores del cuerpo calloso. El ECoG fue digitalizado a una frecuencia de muestreo de 512 Hz y se analizó fuera de línea. Después de la inspección visual de la señal para evitar artefactos, se obtuvo el espectro de potencia absoluta y la correlación cruzada a tiempo cero entre los pares de electrodos inter e intrahemisféricos, para bandas estrechas de 1 Hz y para dos bandas anchas especiales, obtenidas mediante Análisis de Componentes Principales, para cada paciente, antes y después de la callosotomía. Se observó que la interrupción de las influencias provenientes del cuerpo calloso tiene efectos agudos sobre la actividad contralateral, al decrementar el acoplamiento temporal entre áreas corticales del mismo hemisferio, en los pares de electrodos que excedieron el límite de confiabilidad para la correlación. El presente estudio es el primero en analizar la sincronía cortical en humanos durante la callosotomía, con registro ECoG transoperatorio, concluyendo que el cuerpo calloso participa en la sincronía intrahemisférica contralateral y que el acoplamiento temporal o sincronía intrahemisférica no depende solamente de vías intracorticales ipsilaterales o de influencias subcorticales, pues implica la participación de las vías callosas.

ABSTRACT

The objective of this work was to investigate the acute role of the corpus callosum on inter and intrahemispheric coherent electrocorticographic activity (ECoG) during surgery, immediately before and after anterior two-thirds callosal transection.

Intraoperative ECoG allowed to investigate acute role of corpus callosum in the temporal coupling or cortical synchrony, without additional intervention and avoiding diffusion effects of scalp recordings, as well as possible long-term reorganization of functional connectivity.

The ECoG register was done undergoing callosotomy in three patients with medical intractable refractory multifocal epilepsy. Bilateral electrode grids were placed anterior to the central sulcus, parallel to interhemispheric fissure, over frontal cortex and ECoG was recorded immediately before and after two-thirds callosal transection. ECoG was digitized at a sampling rate of 512 Hz, inspected for artifacts and analyzed offline. Spectral absolute power and cross-correlation between inter- and intrahemispheric electrode pairs were obtained for 1 Hz bins and two special broad bands submitted as independent variables to Principal Component Analysis, for each patient immediately before and after callosotomy. The results of this study show that the interruption of corpus callosum influences have acute effects on contralateral activity, decreasing temporal coupling between frontal cortical areas in the same hemisphere, in electrode pairs that exceeded confidence level for correlation. This is the first study to analyze the cortical synchrony in humans during callosotomy, with transoperative ECoG, concluding that the corpus callosum participates in contralateral intrahemispheric synchrony and that the temporal coupling or intrahemispheric synchrony does not depend exclusively on ipsilateral cortico-cortical pathways or on subcortical influences, but also on callosal pathways.

CAPÍTULO 1. MARCO TEÓRICO

La investigación en Neurociencia Cognoscitiva ha arrojado múltiples datos de la existencia de una asimetría cerebral, a grado tal que este se ha vuelto un campo de gran tradición en las ciencias biomédicas y de la conducta (Harrington, 1995).

Desde la perspectiva de la Neurociencia, el concepto de asimetría está ligado particularmente a los dos hemisferios del cerebro humano y a la organización simétrica del cuerpo. En general, el cerebro humano es simétrico en sus elementos macroanatómicos, en el tipo de células que lo constituyen y en sus neurotransmisores. Sin embargo, se ha demostrado que existe una asimetría funcional (Harrington, 1995; Hughdal, 2005).

Ahora bien, es cierto que la asimetría cerebral se presenta como un hecho, pero también lo es que en condiciones normales el cerebro funciona como un todo integrado que permite dar respuesta oportuna y precisa a las demandas del medio ambiente.

Esta afirmación se aplica particularmente a la parte evolutivamente más reciente de la corteza cerebral, ya que la neocorteza es considerada esencial para llevar a cabo las llamadas funciones superiores y, a pesar de que está subdividida en varias áreas o regiones que realizan un análisis básico de la información, se sabe que se encuentra ricamente interconectada por fibras tanto inter como intrahemisféricas (Abeles, 1991).

Cada una de las mitades cerebrales o hemisferios recibe y envía información sensoriomotriz preferentemente de forma contralateral y, en una proporción menor, ipsilateralmente. Sin embargo, se requiere de un intercambio de información y de una cooperación precisa y flexible entre ellas para el control coordinado de ambos lados del cuerpo y para llevar a cabo las funciones cognoscitivas de manera íntegra (Cardoso de Oliveira et al., 2001; Ellenberg & Sperry, 1980; Gazzaniga, 2005; Stancak, Lucking & Kristeva-Feige, 2002).

Las fibras de conexión interhemisférica: fibras comisurales

Las diferentes áreas de los dos hemisferios cerebrales están unidas entre sí por las fibras comisurales o transversas, conexiones horizontales o laterales que interconectan grupos neuronales de ambos hemisferios cerebrales. Forman tres grandes grupos que en conjunto se conocen como comisuras telencefálicas: el cuerpo calloso, la comisura anterior y la comisura hipocámpica (de Groot, 1985; López-Antúnez, 1979/1996; Vasquez et al., 2008). Por ser de interés básico para el presente trabajo, la descripción del cuerpo calloso se hará con mayor detalle.

El Cuerpo Calloso.

El cuerpo calloso es la comisura interhemisférica más importante en los mamíferos placentarios (Aboitiz & Montiel, 2003; Aboitiz, Lopez & Montiel, 2003; Aboitiz et al., 1992; Bloom & Hynd, 2005; Fitsiori et al., 2011; Mooshagian, 2008). Cruza la cisura longitudinal o interhemisférica del cerebro e interconecta grandes porciones de los hemisferios, relacionando la mayor parte de la neocorteza a ambos lados del cerebro. Puesto que conecta tanto áreas homólogas como no homólogas de ambos hemisferios, al parecer su función principal es la integración de la información entre los hemisferios (Aboitiz & Montiel, 2003; Aboitiz et al., 1992; de Groot, 1985; Fitsiori et al., 2011; Ruiz-Liard & Latarjet, 2006; Snell, 2006; Vasquez et al., 2008; Witelson & Kigard, 1988).

En la especie humana, el cuerpo calloso mide en promedio 9 cm de longitud, tiene un espesor aproximado de 6 mm hacia el tercio anterior del tronco, 4 mm hacia el tercio posterior y 7 mm en el esplenio (López-Antúnez, 1979/1996). Se ha descrito que esta comisura en nuestra especie está compuesta por entre 200 y 300 millones de fibras (Aboitiz & Montiel, 2003; Aboitiz et al., 1992; Fitsiori et al., 2011, Hofer & Frahm, 2006; Witelson, 1989; Witelson & Kigard, 1988). Si bien muchas de estas fibras son estrictamente comisurales, ya que conectan áreas funcionalmente homólogas de ambos hemisferios cerebrales, otra parte importante conecta áreas no homólogas, en el sentido funcional del término y el resto está formado por colaterales a las fibras de proyección (Vasquez et al., 2008).

El análisis macroanatómico del cuerpo calloso desde un plano sagital provee de una vista global de la integridad estructural y de la extensión del desarrollo del cuerpo calloso, mientras que en la imagen coronal es posible evaluar la interrelación entre los hemisferios cerebrales (Fitsiori et al., 2011). Desde la perspectiva de un plano sagital, el cuerpo calloso se ve como una estructura alargada y cóncava hacia abajo, en donde los anatomistas pueden distinguir cuatro regiones principales en un sentido antero-posterior (Ver figura 1): el rostrum, la rodilla, el tronco y el esplenio (de Groot, 1985; Fitsiori et al., 2011; López Antúñez, 1979/1996; Luders, Thompson & Toga, 2010).

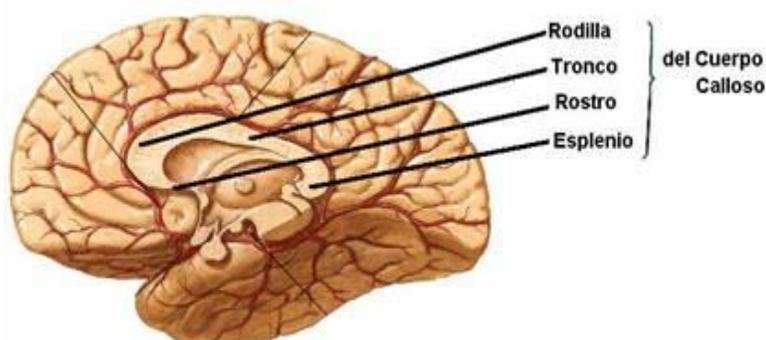


Figura 1. Plano sagital del encéfalo humano. Se aprecia la división anatómica típica en las cuatro regiones del cuerpo calloso. Tomado y modificado de Netter 2006.

El rostrum está situado en la parte anterior del cuerpo calloso, desde ahí y hacia abajo parte la lámina terminal; sigue la rodilla curvada hacia atrás y se continúa con el tronco del cuerpo calloso, para terminar en la parte posterior en el esplenio, que se ubica inmediatamente por arriba de la epífisis y de los colículos superiores del mesencéfalo.

A su vez, el esplenio está dividido en otras tres partes (ver figura 2), una parte superior o extremo posterior del tronco, una parte intermedia o rodilla posterior del cuerpo calloso y una parte inferior, esta última es el esplenio propiamente dicho (Aboitiz & Montiel, 2003; Aboitiz et al., 1992; Luders, Thompson & Toga, 2010; Vasquez et al., 2008). Existe una zona adelgazada entre el tronco y el esplenio denominada istmo, la cual podría coincidir con la primer parte del esplenio o extremo posterior del tronco (Luders, Thompson & Toga, 2010; Vasquez et al., 2008).

Witelson (1989) desarrolló un método de trazado para hacer un análisis aritmético regional, a fin de poder determinar el tamaño del cuerpo calloso y la distribución de sus fibras. Este método de trazado es el más utilizado en la literatura sobre cuerpo calloso (Ver Figura 2). Dicho método consiste en medir las subdivisiones del cuerpo calloso desde un plano sagital, tomando como puntos de referencia las partes más anterior y posterior del cuerpo calloso. Al unir estos puntos mediante una línea recta, es posible calcular la longitud máxima y obtener cinco subdivisiones aritméticas verticales identificadas con números romanos. El cálculo de la mitad de la longitud máxima así obtenida, permite dividir al cuerpo calloso en dos partes: anterior y posterior. Nuevamente se toma la longitud máxima y se divide en tercios iguales, quedando en el tercio anterior con la región I (rostrum y rodilla), el tercio medio con las regiones II y III (cuerpo o tronco) y el tercio posterior regiones IV y V (itsmo y esplenio). Con este método para medir al cuerpo calloso se ha determinado que el esplenio ocupa el último quinto posterior de la longitud total.

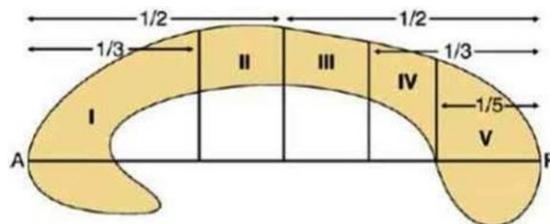


Figura 2. Esquema de las divisiones aritméticas del cuerpo calloso derivadas del método de Witelson (1989). A y P, puntos más anterior y posterior del cuerpo calloso, respectivamente, los cuales son unidos por una línea recta para calcular la longitud máxima y obtener las subdivisiones geométricas del calloso (mitades anterior y posterior, tercio posterior, cuartil posterior y quinto de la región posterior). Tomada y adaptada de Hofer & Frahm, 2006.

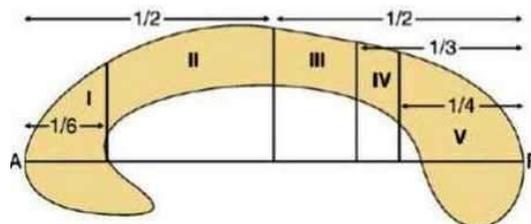


Figura 3. Esquema de las divisiones del cuerpo calloso determinado mediante tractografía (Hofer & Frahm, 2006). Las siglas son la mismas que para la Figura 5. Nótese que la partición vertical de las regiones ha variado en su tamaño en relación a las particiones de Witelson. Tomada y adaptada de Hofer & Frahm, 2006.

De manera similar a Witelson (1989), Hofer & Frahm (2006) determinaron la línea recta que conecta los extremos anterior y posterior, en una vista sagital medial del cuerpo calloso y, de acuerdo con la constitución microanatómica, también distinguieron cinco particiones verticales del cuerpo calloso, pero con una magnitud diferente a la determinada por Witelson (1989). La región I, segmento más anterior, cubre la primera sexta parte del cuerpo calloso y contiene fibras que proyectan en la región prefrontal. El resto de la mitad anterior del cuerpo calloso (Región II) contiene fibras que proyectan hacia el área premotora y motora suplementaria, pero se extienden más lejos en una dirección posterior en relación con lo descrito por Witelson, quien describe que las fibras motoras primarias cruzan el cuerpo calloso por la mitad anterior. La región IV que distribuye las fibras sensoriales primarias, también abarca un área menor. Finalmente, la región V es definida por estos autores como el cuarto posterior del cuerpo calloso. En suma, la diferencia entre la segmentación de Witelson (1989) y la de Hofer & Frahm (2006) radica principalmente en el extremo anterior y en la extensión del área media del tronco.

La dirección de las proyecciones de las divisiones del cuerpo calloso, en un plano horizontal dorsal, permite hacer otra división anatómica del mismo. Las fibras de la rodilla y del esplenio que conectan áreas de los lóbulos frontales y occipitales, respectivamente, se curvan adoptando una forma de pinza por lo que se denominan fórceps (Ver figura 4). Las fibras de la rodilla cruzan formando al fórceps menor y conectan las regiones homólogas de las cortezas lateral y medial de los lóbulos frontales. Las fibras del esplenio siguen un curso posterior y forman el fórceps mayor que conecta los lóbulos occipitales. Las fibras del cuerpo o tronco se dirigen hacia la corteza cerebral en un eje transversal formando la corona radiada, otra de las vías principales de sustancia blanca. Las fibras rostrales conectan las cortezas orbitales de los lóbulos frontales (Fitsiori et al., 2011; Hofer & Frahm, 2006; Vasquez et al. 2008).

Se ha demostrado que existe una distribución topográfica organizada en el cuerpo calloso. Si se observa el tronco del cuerpo calloso siguiendo una dirección a lo ancho, es posible

determinar que las fibras se distribuyen topográficamente en tres estratos. Las fibras del estrato más alto provienen de la cara medial del lóbulo frontal y parietal; en el estrato intermedio se encuentran fibras de la cara lateral del lóbulo frontal (circunvoluciones segunda frontal, pre y posrolándicas y parietal inferior), finalmente, las fibras del estrato más profundo o fibras bajas provienen de la región opercular silviana, de las porciones posteriores de T1 y T2 y quizás de las circunvoluciones insulares (Fitsiori et al., 2011; López-Antúnez, 1979/1996; Snell, 2006).



Figura 4. Vista superior del encéfalo humano. A-B. Se aprecian los forceps mayor y menor. A. Esquema anatómico de un plano horizontal dorsal. Tomada de Netter, 2006. B. Tractografía del cuerpo caloso, se observa el cruce de fibras, en verde los fórceps menor y mayor, en rojo las fibras del tronco del cuerpo caloso y en morado su contribución a la corona radiada. Tomada de Fitsiori et al., 2011.

El mapeo del curso de las fibras del cuerpo caloso mediante el uso de difusión de tensión que permite una visualización de la sustancia blanca en 3-D, ha permitido determinar que el cuerpo caloso está íntimamente relacionado con el fórnix y los ventrículos, además de que representa los bordes superior y posterior del septum pellucidum, éste junto con el fórnix separan los ventrículos uno de otro. Algunas fibras del tronco y del esplenio del cuerpo caloso forman el tapetum, que se recarga en el mismo tronco y en la parte posterior de los ventrículos laterales (Fitsiori et al., 2011).

La irrigación y el drenaje sanguíneo del cuerpo caloso son muy específicos. El sistema de la arteria carótida interna provee al cuerpo caloso de sangre arterial mediante la arteria

pericallosa (rama de la arteria cerebral anterior), exceptuando el esplenio que está vascularizado mediante las ramas terminal y coroidal de la arteria cerebral posterior (sistema vertebro basilar). El sistema carotideo también contribuye al sistema arterial del cuerpo calloso mediante la arteria comunicante anterior, que emite una arteria inconstante llamada arteria cerebral mediana del cuerpo calloso. Por su parte, el drenado venoso es facilitado por las venas callosa y cingular hacia las venas cerebrales internas (Fitsiori et al., 2011; López-Antúnez, 1979/1996).

Las fibras que constituyen el cuerpo calloso.

El cuerpo calloso parece exhibir una representación topográfica de las diferentes áreas corticales, correspondiente a una especialización funcional de los diferentes segmentos callosos. Además, se ha reportado una diferenciación histológica correspondiente a esos hallazgos (Aboitiz, López & Montiel, 2003; Aboitiz & Montiel, 2003; Aboitiz et al., 1992). Hasta ahora se ha descrito que el cuerpo calloso no es una estructura homogénea en el sentido de que las fibras que conectan las áreas corticales específicas viajan por diferentes regiones del cuerpo calloso, lo que da como resultado una representación topográfica gruesa en el cuerpo calloso que puede resumirse en que las áreas anteriores están conectadas a través del cuerpo calloso anterior, mientras que las áreas más posteriores están conectadas por las regiones callosas más posteriores (Aboitiz, López & Montiel, 2003; Aboitiz & Montiel, 2003; Aboitiz et al., 1992; de Groot, 1985; Fitsiori et al., 2011; Hofe r& Frahm, 2006; López-Antúnez, 1979/1996; Vasquez et al., 2008; Witelson, 1989; Witelson & Kigard, 1988). Tal topografía es más precisa en macacos, pero en los roedores puede ser muy difusa (Aboitiz & Montiel, 2003; Aboitiz et al., 1992; La Mantia & Racik, 1990).

Sin embargo, el análisis de la composición de las fibras del cuerpo calloso en primates revela que el cuerpo calloso está integrado por fibras con una alta variedad de calibres, mismas que están distribuidas longitudinalmente de manera irregular a lo largo de esta estructura (Ver Figura 5). Las regiones callosas que conectan las áreas de asociación prefrontal y temporo-parietal se caracterizan por tener grandes proporciones de fibras poco mielinizadas y de calibre pequeño (<2µm), por lo que su conducción es lenta. Las

regiones del cuerpo calloso que conectan a las áreas sensoriomotrices primarias y secundarias, tienen una concentración mayor de fibras de conducción rápidas de gran calibre (>2 y $3 \mu\text{m}$) y altamente mielinizadas (Aboitiz, López & Montiel, 2003; Aboitiz & Montiel, 2003; Aboitiz et al., 1992). Este arreglo es más difuso en otros mamíferos no primates, como los carnívoros, los ungulados y los roedores (Aboitiz et al., 1992).

La distribución desigual de los diferentes tipos de fibras callosas sugiere la existencia de diferencias importantes en la comunicación hemisférica entre las áreas corticales. De acuerdo con Aboitiz et al. (1992), la proporción general de fibras en el cuerpo calloso en el cerebro humano corresponde a aproximadamente 20% de fibras de más de $1 \mu\text{m}$; cerca de 0.1% mayores de $3 \mu\text{m}$ y alrededor de 0.02% de fibras de un calibre mayor a $5 \mu\text{m}$. Esto indica que, proporcionalmente hablando, las fibras de mayor velocidad de conducción son escasas. En este mismo estudio, el análisis de la proporción de fibras de calibre pequeño ($0.2\text{-}1 \mu\text{m}$) por región, indicó que la rodilla contenía un 20% de fibras; 45% en el istmo. Las fibras no mielinizadas fueron escasas, excepto en la rodilla (16%), lo cual indica una proporción alta en comparación con el resto del cuerpo calloso en donde la presencia de este tipo de fibras es de tan sólo del 5%.

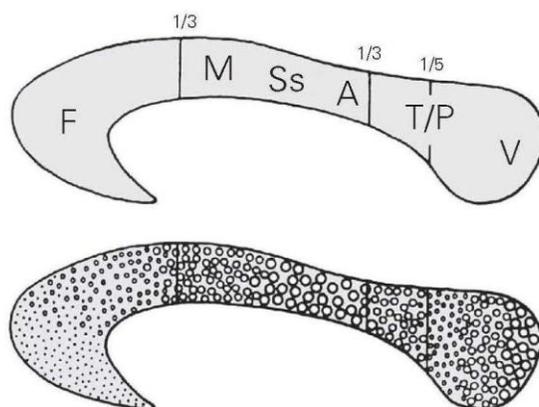


Figura 5. Representación esquemática en un plano sagital de la distribución de fibras de diferente diámetro a lo largo del cuerpo calloso. Panel superior, representación de las diferentes regiones corticales (F, frontal; M, motora, Ss, somatosensorial, A, auditiva; T/P, temporoparietal; V, visual). Panel inferior, diferencias regionales en la distribución de fibras a lo largo del cuerpo calloso, el tamaño de los círculos representa el diámetro de las fibras. Tomada de Aboitiz et al., 1992.

Las consecuencias funcionales de tal distribución se han estudiado en relación con la velocidad de conducción del cuerpo calloso. El planteamiento básico es que, dada la distribución de los axones de gran calibre en las regiones que conectan las áreas sensoriales primarias y secundarias, las fibras de gran diámetro deberían estar especializadas en la fusión de la línea media, en virtud de sus altas velocidades de conducción (Andres et al., 1999; Baba & Wada, 1987; Berlucchi et al., 1971; Bloom & Hynd, 2005; Clarke & Zaidel, 1989; Cracco et al., 1989).

La comunicación interhemisférica a través del cuerpo calloso.

La distribución de las fibras callosas permite hipotetizar que esta estructura participa de manera importante en la sincronía entre las áreas corticales funcionalmente homólogas y heterólogas, en ambos hemisferios. Sin duda, este papel del cuerpo calloso depende de su capacidad de transmitir información entre los dos hemisferios cerebrales. El estudio de la comunicación interhemisférica ha estado fundamentado en diversas metodologías.

Una de los abordajes más empleados desde 1912, es el paradigma de Poffenberger, desarrollado con la finalidad de medir el tiempo que le toma a una señal neuronal simple, cruzar de un hemisferio a otro. La tarea consistía en presionar una tecla con una mano para indicar la detección de un estímulo lateralizado y fue denominada Tiempo de Reacción Simple (SRT por sus siglas en inglés). Cuando el estímulo se presenta en el campo visual del mismo lado de la mano con la que se responderá, la respuesta sensorial y motora está controlada por el hemisferio ipsilateral. Esta condición de la tarea se denomina “no cruzada” (uncrossed o UC) o directa, porque no requiere de la participación del cuerpo calloso para dirigir la información al área motora contralateral. En contraposición, en la condición “cruzada” (crossed o C), el estímulo es presentado en el campo visual contralateral al de la mano con la que deberá darse la respuesta, por lo que la ejecución adecuada implica la participación del cuerpo calloso (Ver Figura 6). Al substrair el tiempo de reacción (RT) en la condición UC del RT de la condición C y dividirla entre 2, se obtiene el tiempo de transferencia interhemisférica o IHTT, por sus sigla en inglés. La respuesta callosa está mediada por las vías callosas homotópicas, por conexiones callosas heterotópicas y por conexiones no callosas, pero Ponfferberger

concluyó empíricamente que era el relevo calloso el que contribuía de manera más importante a la diferencia entre el tiempo en condición UC y la condición C y, por lo tanto, al IHTT (Zaidel & Iacoboni, 2003).

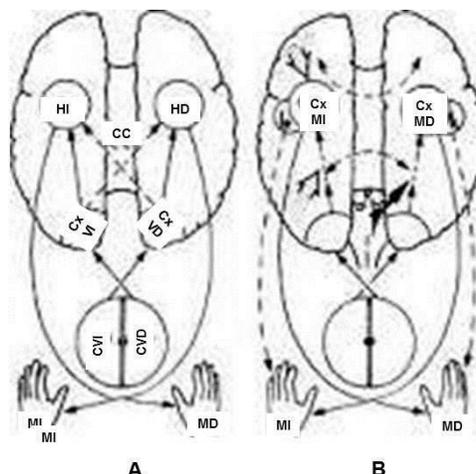


Figura 6. Diagrama esquemático que ilustra el diseño del paradigma clásico de Poffenberger (1912), Tiempo de Reacción Simple (SRT). A, dirección de la entrada del estímulo. B, dirección de la salida del estímulo. MI; mano izquierda, MD; mano derecha; CVI y CVD, campos visuales izquierdo y derecho, respectivamente. CxVI, corteza visual izquierda; CxVD, corteza visual derecha; CC, cuerpo calloso; HI y HD, hemisferios izquierdo y derecho, respectivamente; CxMI, corteza motora izquierda y CxMD, corteza motora derecha. Esquema elaborado con base en Saron et al., 2003.

Los resultados obtenidos mediante el paradigma de Tiempo de Reacción Simple (SRT) han sido abundantes, pero en general se ha encontrado un pequeño retardo entre la vía cruzada y no cruzada (CUD) de 1-5 ms en adultos. Este CUD ha sido atribuido al IHTT (Anglioti et al., 1993; Bashore et al., 1981; Berlucchi et al., 1971; Saron et al., 2003, Westerhausen et al., 2006).

El CUD obtenido mediante el paradigma clásico de SRT ha sido un indicador muy empleado para referirse al tiempo que tarda en transmitirse la información de un hemisferio al otro, a través del cuerpo calloso. Pero un conjunto de investigaciones han demostrado que el CUD tiene varios problemas como indicador de la transferencia interhemisférica a través del cuerpo calloso, pues se trata de una medida poco sensible para detectar diferencias entre algunas condiciones patológicas y los sujetos normales. Además, no necesariamente refleja la complejidad de la vía anatómica y no es lo

suficientemente precisa para disectar la participación de las otras vías de activación no callosas. Pero quizás la crítica más importante se basa en el hecho de que el CUD obtenido de la aplicación clásica del paradigma SRT no permite medir simultáneamente la respuesta de ambos hemisferios (Saron et al., 2003).

Como una respuesta a estas limitantes, se propuso el uso de los Potenciales Relacionados a Eventos (PRE's) para calcular el tiempo de transferencia entre hemisferios, pues tiene la ventaja de medir simultáneamente la respuesta de ambos hemisferios cerebrales (Andreassi, Okamura & Stern, 1975; Ledlow, Swanson & Kinsbourne, 1978), lo que da la posibilidad de inferir el IHTT a partir de calcular la diferencia en tiempo de componentes específicos del PRE, particularmente entre P100 y N160, para estímulos visuales.

El uso de estímulos no lateralizados mostró resultados concordantes, en la latencia y la amplitud, con las predicciones anatómicas. Los IHTT de entre 10 y 23 ms en los estudios con adultos, son consistentes con los valores predichos con base en el diámetro de los axones (Saron & Davidson, 1989). Se ha descrito que existe una correlación entre los resultados de IHTT obtenidos mediante TR y los obtenidos con PRE's, independientemente del sexo y la edad. Estos resultados se explican porque ambas mediciones reflejan partes diferentes del mismo proceso. Mientras el TR es una medida que indica el tiempo del proceso de transferencia primaria, el cual requiere de la integración sensoriomotriz y de la transferencia de la información sensorial y motora, los PRE's permiten registrar la respuesta de la corteza sensorial sin la respuesta de la corteza motora (Saron et al., 2003; Thut et al., 1999).

Otro tipo de aproximación al estudio de comunicación entre hemisferios a través del cuerpo calloso es el registro de la respuesta transcallosa es decir el potencial evocado en la región contralateral a la de la estimulación (Amassian & Cracco, 1987; Amassian, Cracco & Maccaboe, 1987; Cracco et al., 1989). Este paradigma refleja la excitabilidad eléctrica de las neuronas de proyección callosa y el tiempo de conducción de sus fibras, así como el procesamiento transináptico en la corteza contralateral (Amassian & Cracco, 1987; Cracco et al., 1989). Merton & Morton (1980) demostraron la posibilidad de usar la estimulación

transcraneal para estimular neuronas y, al mismo tiempo registrar la respuesta evocada. Cracco et al. (1989) registraron la respuesta transcallosa en sitios homólogos de la corteza frontal a la estimulación magnética transcraneal, lo que les permitió caracterizar a la onda de transferencia callosa, misma que tuvo una latencia de 8.8 ms, puesto que la conducción callosa mide aproximadamente 126 mm, fue posible calcular la velocidad de conducción en aproximadamente 16 m/s entre áreas homólogas de la corteza motora. La onda generada se describió como inicialmente positiva, precedida por un potencial bifásico breve y de corta latencia. Estos datos concuerdan con los obtenidos mediante otros métodos: 15 ms para corteza occipital medida con STR (Milner & Lines, 1982), 11-25 ms para PRE's (Andreassi et al., 1975); 8-24 ms para el componente motor de los PRE (Rossini, Caramia & Zarola, 1987), y con registro EMG del movimiento de ambas extremidades (Shibasaki, Yamashita & Kuroiwa, 1978; Wilkins et al., 1987).

La respuesta transcallosa también ha sido estudiada en pacientes epilépticos y en modelo de epilepsia en animales, bajo el hecho de que la integridad del cuerpo calloso es crítica para la generalización bisimétrica de la actividad epiléptica (Wada & Mizogouchi, 1984; Wada, Mizogouchi & Komai, 1985; Wada, Nakashima & Kaneko, 1982; Wada & Sato, 1975). Baba & Wada (1987), registraron la respuesta transcallosa de monos *Papio papio*, entre áreas homólogas de la corteza posrolándica (área de máxima descarga paroxística) a fin de determinar las características electrofisiológicas de la respuesta transcallosa y su ciclo de recuperación. Examinaron la amplitud de los componentes P100 y N100, debido a su característica de estabilidad en forma y latencia. Observaron que la respuesta transcallosa evocada presentó una secuencia inicial P100-N100, seguida de los componentes P200 (pequeño) y N200 (largo). Las latencias en la respuesta fueron de 6 a 9.3 ms (media de 7.4 ms) para P100; 15.5-25.5 ms (media de 20.4 ms) para N100; 29.8-41.8 ms (media de 35.3 ms) para P200 y 62.4-94.1 ms (media de 80.0 ms), para N200. La respuesta transcallosa cambió con el incremento en la intensidad, pero la intensidad subliminal sólo indujo P100 y un incremento ligero se asoció con la presencia de N100.

A pesar de la cantidad de datos que se han recabado sobre las características estructurales, la conectividad y algunas de las propiedades fisiológicas de las células callosas, son pocos los estudios que han empleado registro intracelular para investigar el efecto electrofisiológico de las descargas callosas sobre las neuronas corticales y corticotálamicas.

El origen y proyección de las fibras callosas no sigue una distribución topográfica estrictamente entre las capas de la neocorteza. Esta distribución ha sido estudiada en varias especies. En el ratón se ha determinado un origen en todas las láminas corticales, incluyendo las piramidales y las polimórficas, pero no en las células granulosas de la capa IV. Las terminaciones de las células parecen limitarse a las células piramidales. En el mono, las fibras callosas terminan en las capas III a VI, pero se concentran principalmente en la capa IV. Aunque la mayor parte de las regiones corticales reciben fibras callosas, hay áreas corticales que no lo hacen. En las áreas corticales sensoriales somáticas I y II del gato, la proyección comisural total está limitada a regiones homotópicas del hemisferio opuesto, sin fibras que pasen por la corteza de asociación y se ubican principalmente en las capas II/III y V (Barbaresi, Bernardi & Manzoni, 1989; Barbaresi, Minelli & Manzoni, 1994; Kasper et al., 1994; Matsubara, Chase & Thejomayen, 1996; Miller et et al. 1994; Porter & White, 1986; White & Czeiger, 1991).

Por lo tanto, la trayectoria de las fibras después de salir de la línea media del cuerpo calloso parece no obedecer a una proyección estrictamente ordenada. Ya en el hemisferio contralateral, la trayectoria de las fibras callosas proyecta asimétricamente con respecto a la línea media, es decir, las proyecciones son extremadamente divergentes (Clarke et al., 1995; Clasca et al. 2000; Matsunami et al. 1994; Olavarria 1996). Además, Farinas & DeFelipe (1991) y Soloway et al. (2002) encontraron que las neuronas corticales que recibían proyecciones callosas tenían mayor densidad de espinas dendríticas que las neuronas con proyecciones corticales ipsilaterales. Así pues, la ultraestructura y la sinaptología de las neuronas callosas difieren de las neuronas cortico-tálamicas. Incluso hay algunos autores que plantean que la información del cuerpo calloso que llega a la

corteza contralateral es complementaria a la enviada por los axones tálamo-corticales y de asociación ipsilateral (Pandya & Rosene, 1993).

En este contexto, la determinación de las características diferenciales de las proyecciones callosas y corticales se vuelve esencial para entender la función de estas estructuras en la sincronía cerebral. Cissé et al. (2003, 2004, 2007), han realizado una serie de estudios con el objetivo de caracterizar las influencias excitatorias (PPSE) e inhibitorias (PPSI) que ejerce el cuerpo calloso sobre las neuronas corticales y diferenciarlas de las influencias talámicas en la corteza cerebral de gato. A partir de estas investigaciones, se ha determinado que las latencias de inicio de la respuesta contralateral va de 1.3 a 4.5 ms en las capas más superficiales, pero el registro neuronal a profundidad (8 mm), mostró latencias de 19-20 ms. La primera aproximación para explicar estos resultados hacía referencia a que se trataba de una activación polisináptica. Sin embargo, esta hipótesis no se sostiene porque se han encontrado latencias callosas antidrómicas de hasta 18.5 ms, lo que indica que existen neuronas callosas con velocidades de conducción muy lentas. Un hallazgo interesante para comprender la función del cuerpo calloso fue que los PPSE fueron de 1-4.3 mV, con configuraciones simples y compuestas (depolarizaciones consecutivas) y presencia de PPSI con una latencia menor a 2 ms, en comparación con las latencias de los PPSE, por lo que surgió la pregunta sobre la existencia de neuronas inhibitorias en el cuerpo calloso.

La comisura anterior.

Es una estructura filogenéticamente antigua que surge en los vertebrados y se ubica por delante de las columnas anteriores del fórnix y debajo del pico del cuerpo calloso. Se trata de una estructura mixta, ya que tiene dos tipos de fibras: un sistema interbulbar o anterior (evolutivamente antiguo y compuesto por fibras paleocorticales, que une ambos núcleos olfatorios anteriores con fibras en forma de herradura), y un sistema intertemporal (reciente en la evolución), compuesto por fibras neocorticales y que, en el humano, conecta las áreas de los lóbulos temporales de ambos hemisferios (de Groot, 1985; Ruiz-Liard & Latarjet, 2006; López-Antúnez, 1979/1996; Snell, 2006; Vasquez et al., 2008). En la

especie humana hay un predominio de las fibras de origen neocortical, particularmente de la corteza temporal (Vasquez et al., 2008).

La comisura hipocámpica.

También se le denomina comisura del fórnix. Tiene un tamaño variable y une a los dos hipocampos, aunque también tiene fibras que van de la región septal al hipocampo (de Groot, 1985; López-Antúnez, 1979/1996; Vasquez et al.; 2008).

Las fibras de conexión cortico-corticales intrahemisféricas y cortico-subcorticales

La entrada de información a la corteza cerebral ocurre principalmente mediante fibras aferentes provenientes del tálamo (tálamo-corticales) o de regiones corticales del mismo hemisferio (fibras de asociación intrahemisférica), así como de fibras provenientes del hemisferio del lado opuesto (fibras transversales).

De igual manera, las fibras eferentes que tienen su origen en la corteza pueden terminar en otras regiones de la corteza del mismo hemisferio mediante fibras de asociación intrahemisférica; en las regiones del hemisferio opuesto (fibras comisurales) y en niveles subcorticales.

Las fibras de asociación intrahemisférica.

En cada hemisferio cerebral hay fibras que establecen relación entre las diferentes regiones del mismo. En muchos casos asocian circunvoluciones vecinas salvando el surco o los surcos que las separan, mediante fibras cortas o en U que conectan circunvoluciones adyacentes. Hay dos tipos de fibras cortas, las fibras intracorticales que se ubican en las porciones más profundas de la sustancia blanca y las fibras subcorticales que se sitúan justo por debajo de la corteza (de Groot, 1985; López-Antúnez, 1979/1996).

Además de las fibras cortas o en U, existen otras fibras intrahemisféricas que forman verdaderos sistemas que se extienden entre diferentes lóbulos o regiones corticales más o menos lejanas y que, por sus dimensiones, se denominan fascículos de asociación largos, entre los más importantes se encuentran: el cíngulo; el fascículo longitudinal superior (conecta las porciones laterales de los lóbulos occipital y temporal); el fascículo

longitudinal inferior (cuyas fibras terminan en los giros angular y supramarginal); fascículo occipito-frontal superior (se extiende desde el lóbulo frontal hasta la ínsula, irradiando a los lóbulos temporal y occipital); fascículo occipito-frontal inferior (conecta la parte posterior de la corteza fusiforme y lingual con la corteza lateral del lóbulo frontal); y el fascículo unciforme (relaciona a la amígdala y al hipocampo con la circonvolución del hipocampo).

Las fibras tálamo-corticales.

La vía principal mediante la cual la información proveniente de los niveles subcorticales alcanza a la corteza cerebral es la vía tálamo-cortical. Una porción importante de estas fibras proviene de los núcleos talámicos específicos relacionados con el procesamiento de la información sensorial (de Groot, 1985; López-Antúnez, 1979/1996).

Sin embargo, el tálamo también envía aferentes a la corteza a través de sus núcleos inespecíficos. Esta proyección tálamo-cortical está organizada espacialmente de forma muy precisa, de tal manera que una región talámica determinada está en relación con una zona particular de la corteza. A su vez, cada núcleo talámico recibe impulsos de la parte cortical con la que está relacionada.

Además de las fibras tálamo-corticales, un conjunto importante de fibras noradrenérgicas subcorticales proveen a la corteza de entradas que se originan en el locus coeruleus y llegan a diferentes regiones paleo y neocorticales. Estas fibras son de proyección difusa y modulan a las neuronas posinápticas al interactuar con diferentes sistemas corticales, contribuyendo así con información divergente y simultánea a la corteza cerebral.

Las fibras de proyección cortico-subcorticales.

Las fibras de proyección que conectan a la corteza cerebral con las porciones inferiores del encéfalo o de la médula espinal se originan, en su mayoría, en las capas profundas de la corteza y, en general, se agrupan como *fibras corticópedas* o aferentes y *fibras corticofugas* o eferentes (López-Antúnez, 1979/1996).

Las fibras corticocípedas incluyen al fascículo genículo-calcarino que parte del cuerpo geniculado lateral y llega hasta la corteza calcarina; a la radiación auditiva que parte del núcleo geniculado medial hasta la corteza auditiva y a las radiaciones talámicas que van de los núcleos talámicos, hasta las áreas cerebrales corticales específicas. Por su parte, las fibras corticofugas proceden de la corteza cerebral y van al tálamo, al tallo cerebral o a la médula espinal, formando varios sistemas (de Groot, 1985; López-Antúnez, 1979/1996; Vasquez et al.; 2008).

Una vez descrita la estructura anatómica de las conexiones inter e intrahemisféricas, así como los principales métodos empleados para la determinación de las características diferenciales de las fibras callosas, es indispensable describir cuáles son las funciones de la mayor comisura en los mamíferos.

Las funciones del cuerpo calloso.

El predominio aparente de las fibras callosas en regiones corticales correspondientes a la representación axial de diferentes campos sensoriales y motores, se interpretó funcionalmente como una forma de asegurar la superposición o “fusión” de la información procedente de receptores situados en áreas simétricas a cada lado de la línea media (de Groot, 1985; López-Antúnez, 1979/1996). Ciertamente existe mucha investigación que demuestra la participación de las proyecciones callosas en funciones integradoras sensoriomotrices de la información procedente de ambos hemisferios (Berlucchi et al., 1995; Innocenti, 2009; Iwamura, 2000; Roelfselma, Lamme & Spekreijse, 1998).

Como ya se ha vislumbrado, la descripción más reciente de la organización microanatómica del cuerpo calloso ha permitido descubrir que se trata de un tracto muy complejo con distintos componentes que actúan separadamente. Particularmente, no puede pensarse que se trata de fibras que simplemente conducen de manera pasiva la información de un hemisferio a otro. Se trata de un conjunto de fibras que colabora en la integración de información de acuerdo a las demandas de la tarea. El cuerpo calloso a

veces puede inhibir y otras excitar, dependiendo de la tarea (Bloom & Hynd, 2005, Witelson & Kygard, 1988).

Aboitiz et al. (1992) y Aboitiz & Montiel (2003) describen que en los primates, particularmente en el humano, solo una pequeña proporción de las fibras del cuerpo calloso conectan las áreas motoras y sensoriales primarias y secundarias. Ellos encontraron que la mayoría de las fibras callosas conectan áreas de asociación que tienen una pobre organización topográfica. Están de acuerdo con la hipótesis evolutiva de que el incremento en el tamaño cerebral, particularmente en el tamaño de la corteza, provocó una demanda extraordinaria a los cerebros primates, por lo que el aislamiento interhemisférico y la lateralización cerebral de funciones fue una buena estrategia para enfrentar esta demanda. Entonces, la presencia evolutiva de una estructura como el cuerpo calloso que hiciera eficiente la velocidad de transmisión entre áreas con funciones lateralizadas, permitiría compensar las largas distancias de transmisión en los cerebros grandes.

Esto impacta la sincronía interhemisférica que implica una alta velocidad de transmisión a través de regiones distantes en el cerebro, lo cual puede no ser un problema para los cerebros pequeños, pero en los cerebros grandes la distancia interhemisférica es tanta que compromete la velocidad de transmisión. Así, es posible que la transmisión interhemisférica en estos cerebros sea función de algunos canales especializados del cuerpo calloso (Aboitiz & Montiel, 2003).

Por ello, se ha propuesto una función más general para el cuerpo calloso: promover la coherencia interhemisférica de las diferentes oscilaciones durante estados de activación cerebral en la vigilia, en diferentes fases del sueño de ondas lentas y en el sueño MOR (Corsi-Cabrera, 2006; Engel et al., 1991; Kiper et al., 1999; Knyazeva et al., 1997, 2006; Steriade, 1997).

La importancia de las influencias callosas en la integración funcional cortical.

Adicionalmente a conexiones anatómicas la integración de las áreas cerebrales segregadas puede ocurrir por influencias funcionales que, sin implicar conexiones anatómicas directas entre las áreas, impactan en el intercambio de información.

Los mecanismos mediante los cuales ocurre esta acción coordinada o integración funcional entre áreas corticales han ocupado la atención de los investigadores en las últimas dos décadas (Friston, 1994; 2011). Se han propuesto dos mecanismos principales: conectividad efectiva y conectividad funcional (Friston, 1994; 2002; 2011; Friston et al., 1993). La conectividad efectiva se debe entender como la correlación temporal de dos señales entre eventos neurofisiológicos remotos espacialmente, debida a la influencia anatómica directa ejercida por un sistema sobre otro. Por su parte, la conectividad funcional se define en términos de correlación o de covarianza entre las mediciones espacialmente lejanas de la actividad neuronal, el término se refiere a una inferencia estadística entre eventos neuronales remotos, sin que importe la relación punto a punto entre las áreas, pues la relación entre áreas puede deberse a la influencia de una tercer estructura que modifique simultáneamente la actividad de ambas (Friston 1994; 2011).

En términos generales, el modelo de comunicación neuronal mediante conexiones anatómicas o conectividad específica implica que una neurona manda un mensaje codificado como tasa de potenciales de acción, en una dirección hacia todas las otras neuronas con las que está conectada anatómicamente. Estas neuronas, a su vez, reciben la información y la combinan sumándola o cambiando el umbral de disparo. Así, este modelo se basa en el hecho de que tanto la distribución como la recepción de las señales neuronales dependen de las conexiones anatómicas que establecen entre sí.

Para varios autores (Fricker & Miles, 2001; Fries, 2005; Fries et al., 1997; Singer, 1999, 2011; Varela et al., 2001) esto representa un problema debido a que las funciones cognitivas requieren de mucha flexibilidad para dar respuesta a las demandas del contexto, lo cual impone al sistema la necesidad de una comunicación flexible en el tiempo, que no puede explicarse por una estructura de suyo fija.

Freeman (1960 a, b) demostró que la actividad cooperativa de los receptores olfatorios provocaba una acción en masa que correspondía a un percepto olfatorio específico, demostrando con ello que con un número finito de receptores era posible representar un universo casi infinito de olores mediante la actividad sincrónica, con lo que se abrió una alternativa al mecanismo de coordinación por conexiones uno a uno.

Fries (2005) plantea que una estructura de comunicación neuronal eficiente y flexible está implementada por el patrón de coherencia entre grupos neuronales, es decir, por la puesta en fase de las oscilaciones en los grupos de comunicación neuronal.

Se propone entonces que uno de los mecanismos flexibles en el tiempo es que la comunicación neuronal entre dos grupos de células depende de la coherencia entre ellas y, por la tanto una ausencia de ésta previene la comunicación. Este modelo en general se conoce como Comunicación Mediante Coherencia o hipótesis CTC, por sus siglas en inglés, la cual se basa en dos supuestos (Kopell et al., 2000):

1. Los grupos neuronales activos tienen la propiedad intrínseca de oscilar.
2. Las oscilaciones constituyen modulaciones rítmicas en la excitabilidad neuronal que afectan tanto al ajuste de las espigas de salida, como a las entradas sinápticas.

Entonces, los picos de excitabilidad rítmica y oscilaciones intrínsecas, constituyen ventanas de tiempo rítmicamente recurrentes para la comunicación. Fries (2005) asegura que solamente los grupos neuronales que oscilan coherentemente (en fase) pueden establecer una comunicación efectiva, toda vez que sus ventanas de comunicación para entradas y salidas están abiertas al mismo tiempo (Ver Figura 8).

Otros autores proponen que la coherencia neuronal es un enfasamiento o sincronización de la actividad neuronal, que podría funcionar como un conjunto etiquetado de neuronas que representan el mismo objeto perceptual. Tales etiquetas serían un código flexible para unir a las células en una asamblea neuronal y, así, incrementar la capacidad de representar un contexto muy complejo y variado con un número específico de neuronas (Engel, Fries & Singer, 2001; Engel et al., 1991, 1997; Von der Malsburg & Schneider 1986;

Varela et al., 2001). A este modelo se le conoce como Unión Mediante Sincronización o la hipótesis BBS, por sus siglas en inglés (Ver Figura 9).

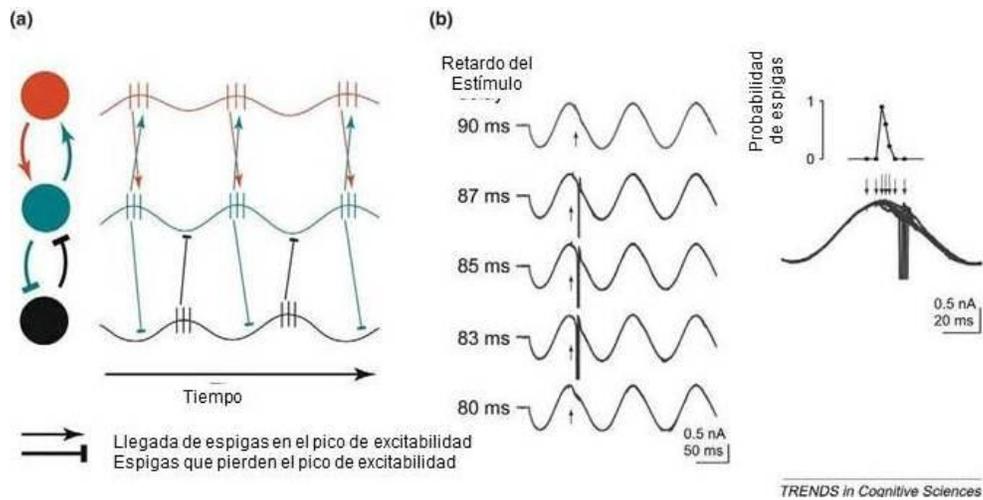


Figura 8. Representación de la comunicación Neuronal Mediante Coherencia (CTC, por sus siglas en inglés). (a) Las espigas que llegan en los picos de excitabilidad del grupo neuronal receptor están representadas por las flechas. Las espigas que pierden los picos de excitabilidad están representadas por las líneas sin flecha. Los grupos neuronales rojo y verde están oscilando en una excitabilidad coherente y su comunicación es efectiva. El grupo neuronal en negro oscila de manera no coherente con el grupo neuronal verde, por lo que su comunicación está vetada. (b) Potenciales de membrana ocurridos durante la administración combinada de corriente sinusoidal y estimulación eléctrica de un axón aferente. El tiempo de estimulación del axón varía de tal forma que la entrada sináptica puede llegar a la neurona registrada en el momento mismo del pico de excitabilidad o ligeramente antes. Tomado y traducido de Fries, 2005.

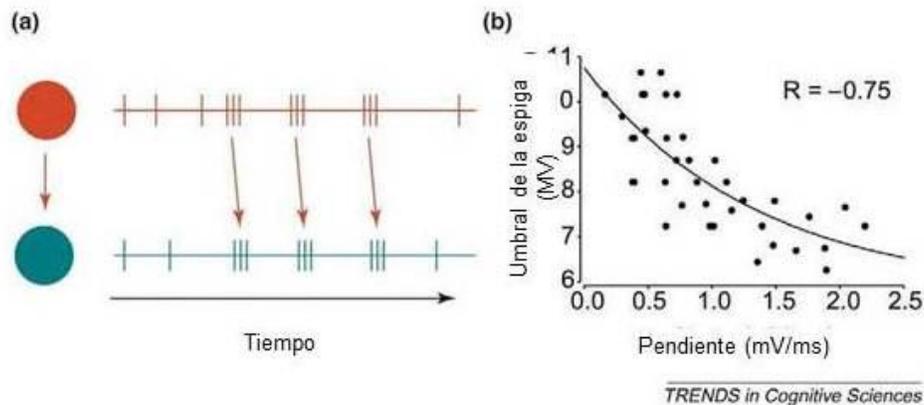


Figura 9. Representación de la comunicación neuronal mediante la sincronización. (a) Los círculos rojo y verde representan un grupo neuronal enviando y recibiendo información, respectivamente. Las líneas verticales ilustran los potenciales de acción de las neuronas en los dos grupos. Las flechas representan a los potenciales de acción viajando por los axones de conexión. (b) Umbral de la espiga en función de la pendiente inmediatamente antes de la espiga. Tomado y traducido de Fries, 2005.

Ambos modelos de los mecanismos (CTC y BBS) son totalmente compatibles, pues los dos proponen una estructura dinámica de comunicación que permite la flexibilidad necesaria que requiere el ensamblaje de las regiones cerebrales. Sin embargo, en esencia hay diferencias en sus planteamientos, pues mientras los modelos BBS sostienen que las células nerviosas que se ensamblan entre sí en un mismo proceso lo hacen al transmitir un código mediante conexiones físicas. Por su parte, la hipótesis CTC fundamenta el ensamblaje de neuronas en un mismo proceso, en las características rítmicas de sus oscilaciones.

Investigaciones posteriores a las de Freeman (1960 a, b) permitieron demostrar que el acoplamiento temporal o sincronía de las oscilaciones de la actividad eléctrica cerebral a diferentes niveles, en diferentes frecuencias y entre diversas regiones corticales, establece ventanas de tiempo en las que las neuronas pueden responder a una entrada determinada, facilitando o vetando la transmisión sináptica en varios procesos cognitivos (Engel et al., 1991; Fricker & Miles, 2001; Fries et al., 1997; Singer, 1999; 2011; Varela et al., 2001).

Actualmente se acepta que cualquier mecanismo de integración neuronal involucra la participación de redes locales. Pero la pregunta aún vigente es cómo ocurren tales interacciones. De acuerdo con Varela et al., 2001, el debate alrededor de la naturaleza de tales integraciones puede agruparse en dos posturas: quienes proponen que la base de la integración está en la organización jerárquica del cerebro y que depende de la mediación de las áreas de asociación entre las áreas sensoriales y las áreas motoras (Van Haesen, 1993); y quienes plantean que la clave de la integración está en las redes de interacción recíproca (Damasio, 1990; Mesulam, 1990; Mundy & Jarrold, 2010; Varela et al., 2001).

El ensamblaje neuronal es un marco de análisis para la integración de la información en las redes de interacción. Un ensamblaje neuronal es una red local distribuida de neuronas ligadas transitoriamente por conexiones dinámicas y recíprocas. De cada ensamblaje neuronal específico emergería una función cognoscitiva. Los ensamblajes neuronales son transitorios y dinámicos, solamente se sostienen por el tiempo suficiente para mantener

un proceso cognoscitivo, pero también para que la actividad se propague a otros grupos neuronales que se unirán al ensamble (Varela et al., 2001). Lo importante entonces son las relaciones entre los componentes individuales, no la actividad individual de los componentes de la red.

Así, las neuronas que se integran a un ensamblaje determinado están ligadas por interacciones selectivas entre subensamblajes y ensamblajes, mediante conexiones directas (monosinápticas) o indirectas (polisinápticas).

Estas conexiones son recíprocas y pueden categorizarse a escala local, a gran escala (Ver Figura 10) y a mesoescala. En el primer caso, las conexiones son monosinápticas y se establecen entre neuronas de una misma área o módulo en una escala espacial menor a 1 cm, con un retardo de transmisión de la información de 4 a 6 ms (Girard, Hupe & Buller, 2001). Este tipo de ensamblaje se ha observado entre neuronas de una misma columna visual (Gray, 1999), entre columnas de las áreas visuales (Destexshe, Contreras & Steriade, 1999) y en el hipocampo (Traub, Whittington & Jeffreys, 2001).

Por su parte, la sincronización a gran escala se establece entre áreas cerebrales distantes (mayores a 1 cm), con retardos de transmisión mayores 8-10 ms. En este caso, la sincronía no puede circunscribirse a conexiones monosinápticas, es decir, la sincronización a gran escala requiere de la participación de vías polisinápticas, no locales ya que unen diferentes niveles en distintas regiones cerebrales (Philips & Singer, 1997). En este caso se requiere de la participación de vías cortico-corticales (por ejemplo, entre los lóbulos frontal y occipital, o entre regiones de ambos hemisferios) o tálamo-corticales recíprocas.

Varela et al., 2001 proponen un nuevo nivel de integración o sincronía: la mesoescala, para incluir a regiones cerebrales cuya separación está dentro de una escala intermedia entre las sincronías a pequeña y a gran escala. Aquí se incluirían aquellos ensamblajes de grupos locales, que participan en el procesamiento cognitivo con una duración de cientos de milisegundos (Palm, 1990; Tononi, Sporn & Edelman, 1992).

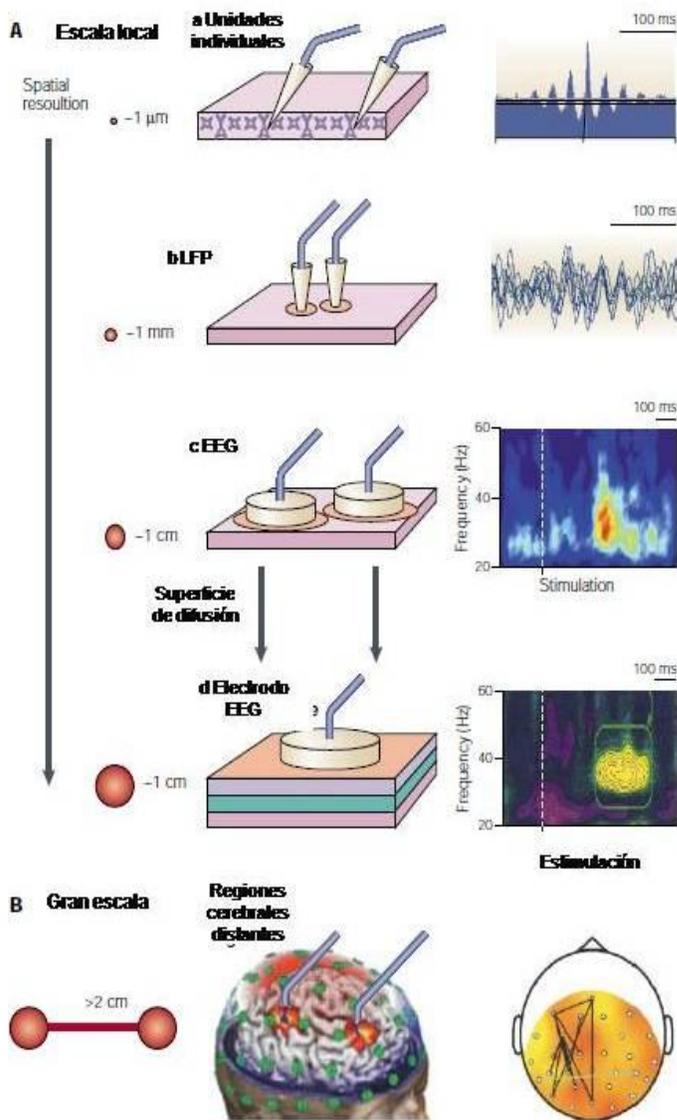


Figura 10. Se muestra que la sincronía ocurre a varias escalas. A. Escala local: sincronía entre neuronas de una misma región cerebral o dentro de una red local. Se pueden distinguir tres niveles de análisis; a: sincronía medida por correlograma cruzado, entre unidades en el área visual V1 de monos estimulados a través de una rejilla de electrodos b: Potenciales locales de campo (LFP); c: Episodios transitorios de sincronía en una población neuronal registradas intracranalmente; d: cuando se registra desde un electrodo de superficie, tales parches sincrónicos aparecen como suma espacial de las respuestas corticales que dan lugar a un incremento transitorio en la banda de gamma. B. Gran escala: parches de sincronía local en sitios cerebrales distantes durante tareas cognitivas. Los patrones sincrónicos entre electrodos de superficie distantes se registraron en sujetos normales durante una tarea de reconocimiento de rostros. Las líneas negras unen electrodos que están sincrónicos durante la percepción de rostros (iEEG, electrodos de electroencefalografía intracortical; EEG; electroencefalografía). Tomado y traducido de Varela et al., 2001.

Existe abundante evidencia sobre la sincronización a gran escala, derivada de registros multiunitarios de potenciales locales de campo (LFP) y con registros de superficie, tanto entre áreas corticales de un mismo hemisferio, como entre hemisferios, para tareas sensoriomotrices (Maynard et al., 1999; Miltner et al., 1999; Murthy & Fezt, 1992) en humanos y otras especies; en tareas de atención y memoria (Bressler, 1996, Bressler, Coppola & Nakamura, 1993; Buszaki, Leung & Vanderwolf, 1983; Sarnhthein et al., 1998) y en alteraciones neurológicas y neuropsiquiátricas (Uhlhaas & Singer, 2006).

Así pues, la sincronía entre las oscilaciones eléctricas influye la recepción de la información, por lo que se ha propuesto que este acoplamiento temporal entre regiones corticales es el mecanismo básico para la integración de la información (Engel et al., 1991, 2005; Fricker & Miles, 2001; Fries et al., 1997; Llinás et al., 1998; Tononi & Edelman, 1998; Singer, 1999, 2011; Varela et al., 2001).

Pero la integración funcional de la información cortical proveniente de áreas segregadas es difícil de evaluar pues, además de las entradas sensoriales específicas directas provenientes de la vía sensorial y de las influencias moduladoras, la corteza cerebral también recibe entradas mediante la retransmisión de esa misma información vía las fibras comisurales que comunican áreas homólogas entre ambos hemisferios, como es el caso del cuerpo calloso.

Uno de los elementos clave en la generación de las oscilaciones y del ensamblaje neuronal a través de la sincronía son las interacciones entre las neuronas vecinas. Fricker & Miles (2001) proponen que dichas interacciones en un ensamblaje están limitadas por la conectividad anatómica, pues la mayoría de las células corticales contactan entre sí y con otras estructuras cerebrales, mediante varios cientos de células. Por su parte, Varela et al. (2001) aseguran que un ensamblaje determinado está ligado a interacciones selectivas entre neuronas, mediadas por conexiones directas o indirectas. De ahí la importancia de haber detallado algunas de las conexiones anatómicas que proveen de información a la corteza cerebral.

El papel del cuerpo calloso en esa sincronía bilateral del EEG se ha investigado extensamente en modelos experimentales con animales (Batini et al., 1967; Baba & Wada, 1987; Berlucchi, 1966; Cissé, 2004; Cissé et al., 2003; Cissé et al., 2007; Engel et al., 1991) pero, en humanos solamente ha sido posible estudiarlo en condiciones patológicas que involucran a esta estructura, ya sea en casos de agenesia del cuerpo calloso donde se observa un decremento en la sincronía interhemisférica (Koeda et al., 1995; Kuks, Vos & O'Brien, 1987; Nielsen, Montplaisir & Lassonde, 1983) o en intervenciones quirúrgicas para seccionar el cuerpo calloso en casos de epilepsia intratable (Corsi-Cabrera et al.,

2006; Knyazeva & Innocenti, 2001; Knyazeva et al., 1997; Koeda et al., 1995; Kwan et al., 2005; Matsuo et al., 2003; Johnston et al., 2008; Montplaisir et al., 1990; Ono & Ono, 2003). Los dos tipos de modelos han mostrado como resultado asimetrías de la actividad eléctrica entre los dos hemisferios.

Sin embargo, a pesar de los grandes aportes que se han obtenido con el estudio de la actividad EEG en pacientes callosotomizados, en relación con la comprensión del papel del cuerpo calloso en la sincronía eléctrica entre ambos hemisferios, estos resultados en humanos se han obtenido mediante el registro EEG de superficie, el cual tiene una resolución espacial relativamente limitada por el filtrado espacial y por el efecto de difusión debido al cráneo, cuero cabelludo y dura madre (Gevins et al., 1994; Pfurtscheller & Cooper, 1975). Además, esos estudios se llevaron a cabo varios meses o años después de la callosotomía, razón por la cual es imposible asegurar que el efecto no esté mediado por la reorganización de la conectividad funcional interhemisférica. Por ejemplo, en un estudio realizado por Corsi-Cabrera et al. (1995) se encontró que la sincronía interhemisférica de un paciente, registrado dos años después de la cirugía, no tenía diferencias con la de los sujetos normales.

Una manera de subsanar estas dos limitantes es registrar la actividad eléctrica de ambos hemisferios subduralmente e inmediatamente antes y después de la sección del cuerpo calloso, para posteriormente analizar con métodos matemáticos el grado de sincronía entre los dos hemisferios. La necesidad de seccionar el cuerpo calloso para controlar la epilepsia refractaria a tratamiento farmacológico y de registrar la actividad eléctrica intracraneal y transoperatoriamente, con el fin de preservar al máximo la integridad del tejido cortical, brinda una posibilidad única de registrar la actividad eléctrica de ambos hemisferios subduralmente, inmediatamente antes y después de la sección del cuerpo calloso, sin una manipulación adicional. Entonces, con el registro transoperatorio directo de la actividad eléctrica cortical de los dos hemisferios se reduce considerablemente el problema de la difusión de la actividad, propio del registro EEG extracraneal, además de que se evita la confusión por la posibilidad de cambios plásticos a largo plazo.

Existen unas cuantas investigaciones en pacientes epilépticos que, por motivos de evaluación clínica, requieren registrar la actividad electrocorticográfica directamente con electrodos subdurales con la finalidad de decidir la extensión del corte del cuerpo calloso (Aoki et al., 1999; Bullock, 1995a; Gotman, 1987; Menon et al., 1996; Shen et al., 1999; Towle et al., 1998). Sin embargo, dado que el registro fue realizado prequirúrgicamente, el CC estuvo intacto y no se realizó un análisis cuantitativo de la actividad eléctrica cerebral.

En cuanto al problema de la mediación de la reorganización funcional debida al paso del tiempo en los estudios realizados tiempo después de la cirugía, el registro transoperatorio agudo de la actividad eléctrica también ofrece una posible solución, al permitir que se pueda registrar la actividad antes y después del corte del cuerpo calloso. Ciertamente, algunos estudios han registrado la sincronía durante la cirugía de callosotomía, pero de igual manera su interés se centró en los aspectos clínicos de la actividad epiléptica y tampoco evaluaron la sincronización ECoG interhemisférica (Kwan et al., 2005; Ono et al., 2002). Por lo tanto, actualmente no se cuenta con ningún reporte de registros simultáneos realizados transoperatoriamente de los dos hemisferios, ni con análisis cuantitativo del grado de sincronía.

Así pues, el objetivo general del presente estudio fue examinar el impacto agudo de la callosotomía sobre la sincronía o el acoplamiento temporal de la actividad eléctrica cerebral inter e intrahemisférica, mediante el registro subdural transoperatorio de la actividad eléctrica cerebral, empleando análisis cuantitativo. Se esperaba observar una disminución de la sincronía o acoplamiento temporal interhemisférico entre las áreas corticales frontales funcionalmente homólogas, después del corte de los dos tercios anteriores del cuerpo calloso, sin que se viera afectada la sincronía intrahemisférica de las mismas áreas.

Capítulo 2. MÉTODO

Pacientes

Participaron tres pacientes masculinos con epilepsia multifocal refractaria a tratamiento, cuyas edades, al momento de la cirugía, eran AS (26 años), EG (38 años) y RC (38 años), seleccionados para cirugía estereotáctica de cuerpo caloso de acuerdo con los criterios de epilepsia refractaria al tratamiento y los criterios para callosotomía, de la Clínica de Epilepsias del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNNMVS). Los tres pacientes fueron sometidos a cirugía de los dos tercios anteriores del cuerpo caloso (CC); pero aunque a RC primero se le practicó resección de los dos tercios anteriores del CC, debido a que el registro ECoG siguió mostrando la propagación de la actividad epiléptica, posteriormente y en la misma intervención quirúrgica, se le seccionó el resto del cuerpo caloso.

De acuerdo con el protocolo del Instituto, a fin de determinar si el paciente era candidato a cirugía y el tipo de cirugía a practicar, cada paciente fue sometido a Tomografía Computarizada (TC), Imagen por resonancia Magnética Funcional (IMR) y Tomografía por Emisión de Fotones Individuales (SPECT), además de pruebas neuropsicológicas, de electrofisiología clínica y de registro crónico con Técnicas de video-EEG. Cada caso fue presentado para su discusión en sesión del Programa Institucional de Epilepsias de la Subdirección de Neurocirugía del mismo Instituto.

Una semana antes del procedimiento quirúrgico, cada paciente fue internado en la División de Neurocirugía del INNNMVS, tiempo durante el cual les fueron practicados los estudios preoperatorios de rutina.

Consideraciones éticas del estudio

En todos los casos, los pacientes requerían la sección del cuerpo caloso independientemente de los objetivos de la presente investigación y, como parte del protocolo quirúrgico, era indispensable realizar el registro subdural durante la cirugía con la finalidad de que el neurocirujano tuviera un indicador instantáneo de la disminución de la propagación de la actividad epileptiforme entre ambos hemisferios cerebrales y,

determinar así, la necesidad de proseguir con la sección o no. Por lo tanto, el único manejo extra realizado para cumplir el objetivo de este estudio fue la digitalización de la señal del ECoG.

En los tres pacientes se realizaron registros electrocorticográficos (ECoG) subdurales durante la cirugía (fase transoperatoria), a fin de determinar la extensión de la sección. Todos los pacientes o uno de sus familiares cercanos firmaron la carta de consentimiento informado para el procedimiento y la investigación cumplió los principios éticos para la investigación con humanos, especificados en la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki.

Criterios de inclusión:

Los criterios de inclusión de los tres pacientes estuvieron determinados por la Clínica de Epilepsia del INNNMVS, los cuales consideran al paciente en su contexto familiar y social, así como el tipo de epilepsia y la patología agregada de fondo. Todos los pacientes tenían una epilepsia farmacológicamente intratable, la cual les imposibilitaba llevar una vida independiente. En todos los casos, los resultados de los estudios clínicos, electrofisiológicos, de neuroimagen y neuropsicológicos determinaron imposibilidad para localizar el foco epiléptico, pero descartaron alguna lesión. A continuación se enlistan los criterios de inclusión para cirugía de epilepsia de la Clínica de Epilepsia del Instituto.

1. Haber sido asignados al tratamiento quirúrgico por el Módulo de Neurocirugía Estereotáctica y Funcional de la División de Neurocirugía del INNNMVS.
2. Estar entre la segunda a octava década de la vida.
3. Contar con la valoración preoperatoria: examen neurológico, examen neuropsicológico, EEG analógico y/o digital, mapeo cerebral bi y/o tridimensionalidad seriados, registros crónicos, estudios de neuroimagen (TC, RMI, SPECT) y niveles séricos de antiepilépticos.
4. Haber sido tratados farmacológicamente por un periodo ininterrumpido de dos años, con seguimiento de niveles séricos de antiepilépticos sin mostrar mejoría.

5. Presentar crisis epilépticas de tal magnitud en frecuencia e intensidad que ponían en peligro su vida.
6. Estar impedidos por la epilepsia para realizar sus actividades cotidianas con asociación al deterioro en su calidad de vida.
7. Tener condiciones sistémicas adecuadas para ser candidatos a cirugía y para resistirla.
8. Presentar epilepsia como su mal principal, por lo que ningún paciente debía estar afectado por otras lesiones incapacitantes graves.

Procedimiento

Preparación preoperatoria y cirugía

A cada paciente se le retiraron los fármacos antiepilépticos 24 horas antes de los estudios electrofisiológicos y de la realización de la cirugía, conforme a los procedimientos de la Clínica de Epilepsia del INNNMVS. Los niveles séricos de antiepilépticos en los pacientes se valoraron en la mañana de la cirugía, antes de trasladarlos para la realización de la TC. Como profilaxis, a cada paciente se le administraron antibióticos cumpliendo lo indicado por el Servicio de Infectología del hospital. La preparación de los pacientes para la cirugía se realizó en el área de recuperación.

Una vez trasladado el paciente para la TC, se le administró un régimen anestésico que incluyó desflurano, sevoflurano o isoflurano y medicamentos anticolinérgicos, así como relajantes musculares y analgésicos locales estándar. La dosis y tiempo de aplicación de las drogas anestésicas no tuvieron un protocolo fijo y fueron determinados a discreción por el anestesiólogo encargado.

La intervención quirúrgica se realizó mediante técnica estereotáctica, siguiendo el protocolo del Módulo de Neurocirugía Estereotáctica y Funcional del Instituto, pero el tipo de intervención quirúrgica fue específico para cada paciente, de acuerdo con los resultados de los estudios preoperatorios y de los resultados del registro de ECoG trasoperatorio.

Después de haber preparado al paciente para la cirugía, se le colocaron los electrodos de superficie para el registro de electromiograma, electrocardiograma y pletismografía. Se realizó la asepsia y antisepsia de la región de abordaje, así como la preparación con los campos estériles. Después se marcó y se realizó la incisión. Se llevó a cabo la craneotomía y se expuso el área cortical frontal del paciente, en ese momento el neurocirujano colocó las rejillas para el registro ECoG. Después de concluida la cirugía, se realizó el cierre de manera habitual.

Registro transoperatorio del ECoG.

Todos los registros de trasoperatorios de la señal eléctrica cerebral se realizaron de forma aguda, en la sala de operaciones, bajo anestesia general ligera de los pacientes y de acuerdo con los protocolos clínicos estandarizados para el INNNMVS. Los potenciales locales de campo del ECoG se registraron simultáneamente durante todo el procedimiento quirúrgico, de la superficie frontal del hemisferio derecho y del hemisferio izquierdo, con la finalidad de determinar la necesidad de extender el corte y, así preservar la mayor parte de tejido.

Una vez realizada la craneotomía, después de dejar expuesta la corteza cerebral frontal, se colocaron los electrodos de superficie para el registro bipolar de la actividad cortical, consistentes en dos rejillas rectangulares de 4 X 5cm. Cada rejilla constó de 20 electrodos de iridio-platino en una lámina sylastic, manufacturada por Quality Instruments and Medical Disposables. Cada electrodo tenía un diámetro de 3mm y una distancia de 10mm de centro a centro.

Las rejillas se colocaron bilateralmente, anteriores al surco central de cada hemisferio, cubriendo parcialmente la corteza frontal y paralelamente a la fisura interhemisférica, 2 cm lateral a la línea media. En uno de los pacientes (EG), la rejilla izquierda se retiró después de la callosotomía, permaneciendo solamente la rejilla derecha (Figura 11).

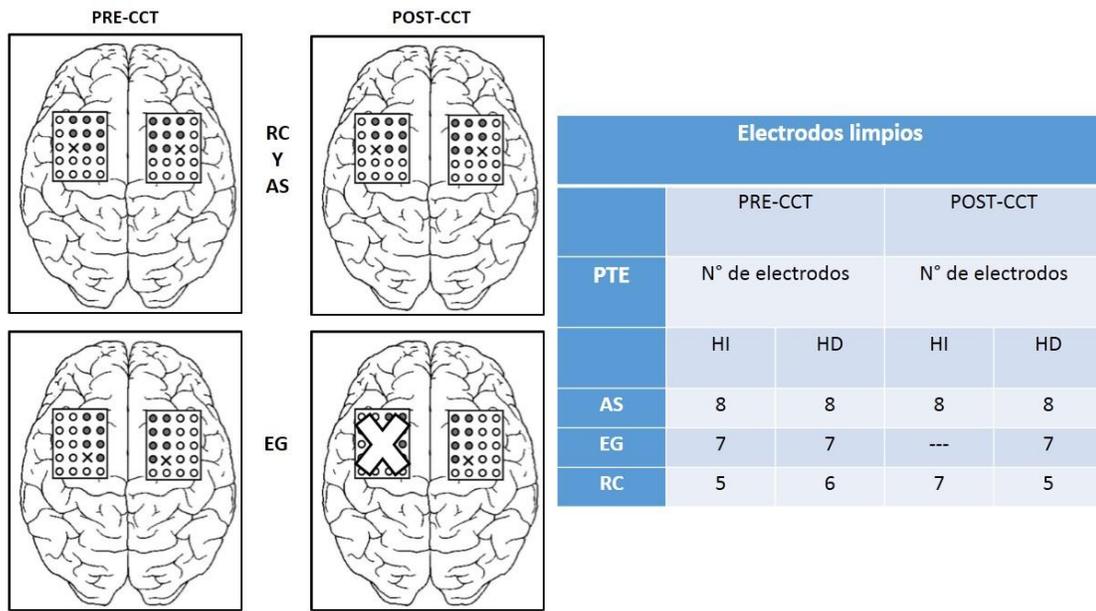


Figura 11. Colocación de las rejilla para los tres pacientes (AS, RC y EG) antes (PRE-CCT) y después (POST-CCT) de la callosotomía. La X indica el electrodo de referencia. La X blanca sobre la rejilla izquierda de EG indica la ausencia de esta en POST-CCT. La tabla especifica el número de electrodos de los cuales se pudo obtener señal limpia para cada paciente.

Inmediatamente después de colocadas las rejillas izquierda y derecha, se registró la actividad ECoG de 8 electrodos para AS y RC y 7 electrodos para EG, en cada una de las rejillas (16 pares de electrodos para AS y RC, y 14 pares para EG). Para ello se empleó un polígrafo Grass modelo 8-16E, con filtros de 1-70 Hz (AS y EG) y de 1-30 Hz (RC). La ubicación de las rejillas y la elección de los electrodos de registro fueron determinadas por el neurocirujano, de acuerdo con las necesidades de cada paciente. Todos los electrodos subdurales estuvieron referidos a uno de los electrodos de la parte posterior de la misma rejilla. El electrodo de referencia común para cada paciente también fue seleccionado por el neurocirujano, con base en los requerimientos de la cirugía para cada caso. La señal del ECoG fue digitalizada y almacenada en una computadora PC mediante un convertidor analógico-digital de 12 bits de resolución, con una frecuencia de muestreo de 512 Hz, usando el programa de adquisición de señales CAPTUSEN (Guevara et al., 2000).

Como se muestra en la Figura 12, en total se registraron 336 segundos antes de la callosotomía (PRE-CCT) y 496 segundos inmediatamente después de la sección del cuerpo

calloso (POST-CCT). La actividad ECoG se segmentó en épocas no superpuestas de un segundo, las cuales fueron inspeccionadas cuidadosamente y se rechazaron para el análisis aquellos segmentos que presentaban artefactos, actividad epiléptica y trazos anormales. Finalmente se obtuvieron 153 épocas de un segundo, libres de artefactos. No se observó supresión de salvas, como podría ocurrir bajo anestesia ligera (Bennett et al.,

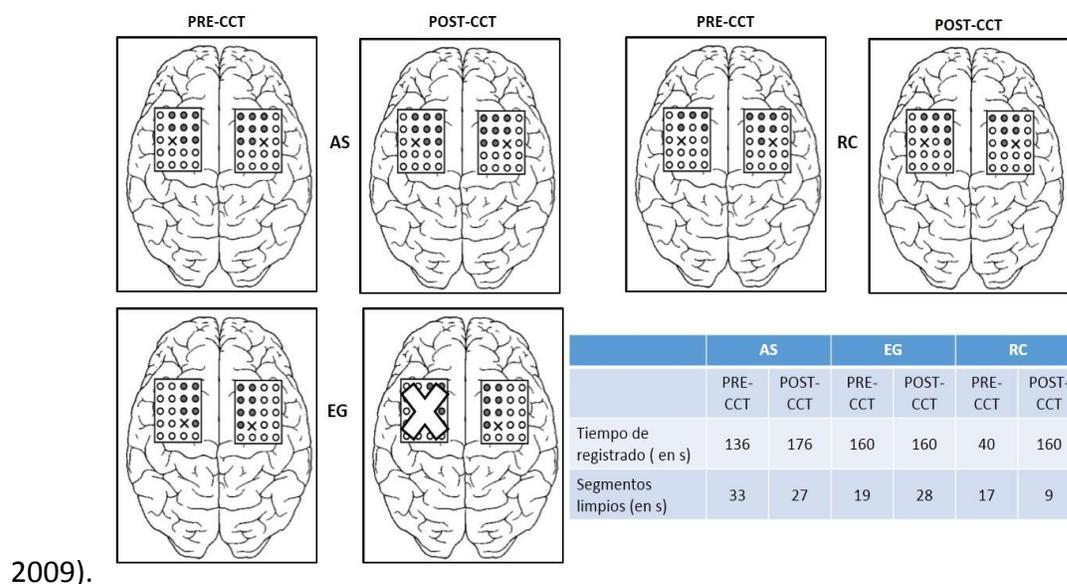


Figura 12. Electrodo con señal limpia para los tres pacientes (AS, RC y EG) antes (PRE-CCT) y después (POST-CCT) de la callosotomía. La tabla especifica el tiempo (en segundos) registrado así como el número de segmentos limpios obtenidos después de la inspección visual.

Debido a que RC continuaba presentando actividad epileptiforme después de haber realizado el corte de los dos tercios anteriores del cuerpo calloso, el neurocirujano decidió continuar con la callosotomía, cortando el tercio posterior de cuerpo calloso durante la misma cirugía y sin modificar la ubicación inicial de las rejillas. Durante esta fase quirúrgica, se registraron un total de 160 segundos, obteniéndose 144 segmentos de un segundo libres de artefactos.

Análisis de ECoG

Sobre las épocas seleccionadas para análisis, se calculó el espectro de potencia absoluta (PA) para cada electrodo, condición (PRE-CCT y POST-CCT) y paciente, para bandas estrechas de 1 Hz, de 1 a 30 Hz, mediante el método de Transformada Rápida de Fourier. A fin de determinar la sincronización/acoplamiento temporal entre las señales de EEG

espontáneas durante la callosotomía, se calculó la correlación cruzada a tiempo cero para pares de electrodos homotópicos entre ambos hemisferios (correlación interhemisférica) y entre todas las combinaciones posibles de pares de electrodos del hemisferio derecho (correlación intrahemisférica). Todo el análisis se realizó para el hemisferio derecho debido a que en el paciente EG, el cirujano retiró la rejilla izquierda al iniciar la callosotomía por así requerirlo la intervención. El espectro de correlación se calculó para las mismas bandas estrechas, en el mismo hemisferio, usando los valores promedio de la correlación producto-momento de Pearson para cada par de electrodos mediante el programa POTENCOR (Guevara et al., 2003).

Este programa calcula inicialmente la Transformada Rápida de Fourier y, posteriormente, determina el espectro de correlación en el dominio del tiempo, mediante los coeficientes de correlación producto-momento de Pearson, usando los valores de voltaje para cada canal, después de filtrar las señales en el dominio de la frecuencia. El espectro de correlación se calcula del autoespectro y del espectro cruzado de los valores de señal generados entre -1 y +1, para frecuencias específicas después del filtrado alrededor de una frecuencia elegida. Las señales son procesadas de acuerdo con la ecuación:

$$r(x) = \frac{S_{AB\ real}(x)}{\sqrt{S_{AA}(x)S_{BB}(x)}}$$

Donde:

$r(x)$, $x = 0,1,2,\dots, N-1$ N valores del espectro de correlación entre los segmentos de señal A y B.

$S_{AA}(X)$, $S_{BB}(x)$, $x = 0,1,2,\dots, N-1$ Transformada Inversa de Fourier del autoespectro (de las señales A y B).

$S_{AB\ real}(x)$, $x = 0, 1,2,\dots, N-1$ parte real de la Transformada Inversa de Fourier del espectro de cruzado (entre A y B).

Se eligió la correlación cruzada por tres razones principales: 1) la correlación calcula la relación lineal entre la amplitud de dos señales registradas; 2) puede calcularse para cada segundo; y 3) mantiene la información sobre la polaridad (Guevara & Corsi-Cabrera,

1996). La elección de calcular la correlación con retardo cero se debió a que en este caso se trabajó con la actividad eléctrica cerebral espontánea bajo anestesia, la cual depende tanto de conexiones estructurales específicas (en este caso intracorticales) e influencias moduladoras globales y difusas entre dos sitios (Friston, 1994; 2002; 2011; Friston et al., 1993) y no de la transmisión de información específica o conectividad efectiva entre dos sitios donde necesariamente ocurre un retraso cuando se aplica un estímulo.

Los espectros de correlación cruzada se calcularon para cada época de un segundo, además se obtuvo el promedio de todas las épocas antes y después de la callosotomía, para cada frecuencia y par de electrodos de cada paciente. Antes de realizar cualquier procedimiento estadístico, la potencia absoluta y los valores de correlación de cada bin de frecuencia fueron transformados a \ln (Gasser, Bächer & Möcks, 1982) y a puntajes Z de Fisher (John et al., 1980), respectivamente, con la finalidad de obtener una distribución normal.

Preprocesamiento del ECoG

Debido a que las bandas anchas tradicionales pudieran no ser adecuadas para el análisis del ECoG en un estado bajo anestesia y con la finalidad de reducir el número de variables, los valores \ln de PA para cada banda de 1 Hz de cada electrodo y época de un segundo, se sometieron a un Análisis de Componentes Principales (ACP), seguido de una rotación VARIMAX. Este método permite extraer los factores ortogonalmente independientes o componentes principales, para este caso, las frecuencias con actividad correlacionada, y se ha empleado exitosamente para obtener bandas anchas de frecuencias que corresponden a estados fisiológicos específicos (Corsi-Cabrera et al., 2000; 2001; De Gennaro et al., 2001; Merica & Fortune, 2005), como la condición bajo anestesia.

En la Figura 13 se puede observar el gran promedio del espectro de PA (PRE-CCT+POST-CCT de todos los electrodos y pacientes) y las dos bandas anchas que se derivaron del análisis de ACP: una banda de 1-10 Hz y la otra de 11-30 Hz, así como el porcentaje de varianza explicada por cada banda. Como se muestra, la PA de las frecuencias lentas es mayor, particularmente para 1 a 4 Hz, pero la PA de la banda de 11-30 Hz decrementa casi

linealmente. Esto concuerda con lo esperado para pacientes con anestesia ligera (Watts et al., 1999).

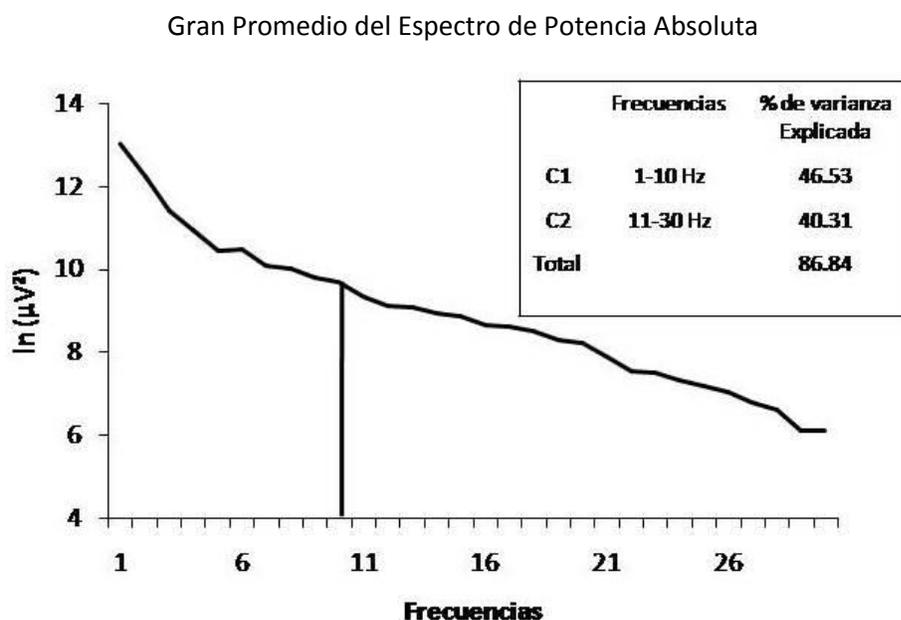


Figura 13. Gran Promedio del Espectro de Potencia Absoluta, transformado a ln, obtenido de la Potencia Absoluta promedio de los tres pacientes antes y después de la callosotomía. La línea vertical indica las frecuencias de ECoG agrupadas por el Análisis de Componentes Principales en dos componentes independientes (C1 y C2). El porcentaje total de varianza explicada y los porcentajes asociados a cada uno de estos componentes se muestran dentro de la caja.

Para el análisis estadístico posterior, los coeficientes de correlación calculados para cada época de un segundo y transformados a puntajes Z de Fisher, se promediaron para las frecuencias incluidas en las dos bandas anchas derivadas del ACP, para cada época, condición y paciente.

Ya que se pueden observar ciertos valores de correlación por azar, dependiendo del número de muestras sometidas a análisis, se calculó el límite de confiabilidad al 95% (Ver Tabla 1) para dicha correlación para cada paciente y condición de acuerdo con la fórmula de Rosenberg et al. (1989). Para la comparación estadística del efecto de la callosotomía (PRE-CCT vs POST-CTT), solamente se tomaron aquellos valores de correlación de los pares de electrodos que excedieron el nivel de confiabilidad durante la línea base (PRE-CCT), cuya cantidad se especifica en la Tabla 1 para cada paciente, antes y después de la callosotomía (PRE-CTT y POS-CTT).

Tabla 1. Límite confiabilidad y número de pares de electrodos por arriba de dicho límite en los tres pacientes (AS, EG y RC) antes (PRE_CCT) y después (POSTC-CCT) de la callosotomía.

	AS		EG		RC	
	PRE-CTT	POST-CTT	PRE-CTT	POST-CTT	PRE-CTT	POST-CTT
Límite de confiabilidad al 95%	0.09	0.11	0.15	0.11	0.17	0.31
Pares de electrodos por arriba del límite de confiabilidad						
Correlación interhemisférica						
1-10 Hz	5	3	3	*	1	1
11-30 Hz	2	2	0	*	1	1
Correlación intrahemisférica						
1-10 Hz	24	22	19	16	6	6
11-30 Hz	28	28	21	18	6	6

*, en este paciente se retiró la rejilla derecha después de la callosotomía.

Procesamiento del ECoG para analizar variabilidad en el tiempo.

Puesto que en trabajos previos se ha observado gran variabilidad en el nivel de sincronía con periodos breves de alta sincronización en la actividad espontánea durante la vigilia y el sueño normales (Bullock et al., 1995b; Menon et al., 1996), y a fin de analizar la variabilidad de la señal de ECoG a lo largo del tiempo, se graficaron los valores de correlación para cada segmento de 1 seg antes de la callosotomía (PRE-CTT). Se observó entonces una gran variabilidad en la r , con valores a veces altos y a veces cercanos a cero y con valores a veces negativos y a veces positivos. Por lo tanto, se comparó el número de segmentos con valores de correlación por arriba y por debajo del límite de confiabilidad (95%), mediante la prueba de Chi-cuadrada. El mismo tratamiento recibieron los picos negativos de correlación contra los positivos. Si la $\chi^2 > 0.05$, entonces la distribución se consideró como aleatoria.

Procesamiento del ECoG para analizar el comportamiento de la correlación en la espacio.

De igual manera, probamos si existían diferentes niveles de correlación intrahemisférica, dependiendo de la distancia entre electrodos, debido a que existen reportes de que la actividad eléctrica cerebral se desincroniza con el incremento en la distancia entre electrodos (Bullock et al., 1995a; Menon et al., 1996; Shen, Nadkarni & Zapulla, 1999; Towle et al., 1998). Para ello promediamos los valores de correlación cruzada transformados en puntajes Z de Fisher en pares de electrodos vecinos cercanos (1 cm de distancia entre ellos) con respecto a pares de electrodos no vecinos (más de 1 cm de distancia entre ellos), entonces se comparó la correlación mediante una prueba t de Student.

Como un control del efecto agudo de la callosotomía de los dos tercios anteriores del cuerpo calloso sobre la sincronía/acoplamiento temporal inter e intrahemisférica y ya que se contaba con el registro de la señal ECoG de las mismas regiones frontales de RC, después de que fue seccionada la porción posterior del cuerpo calloso, durante la misma cirugía, se compararon los resultados de la correlación inter e intrahemisférica, transformados a puntajes Z de Fisher, entre las condiciones de callosotomía anterior y posterior en este paciente, mediante una prueba t de Student.

Análisis estadístico del ECoG

Los datos del ECoG antes y después de la callosotomía se describieron y compararon individualmente para cada paciente. Solamente se analizaron los pares de electrodos cuya correlación superará el límite de confiabilidad del 95% en la condición PRE-CCT. No se realizó un análisis por grupo debido al número de pacientes con los que se contó. A fin de determinar el efecto de la callosotomía sobre la sincronía inter e intrahemisférica, se realizó un análisis mediante Prueba t de Student para grupos relacionados para cada paciente (Menon et al., 1996) entre los valores de correlación promedio PRE-CCT y POST-CCT, transformados a puntajes Z de Fisher. Las diferencias se consideraron como estadísticamente significativas con una $p < 0.05$.

CAPÍTULO 3. RESULTADOS

La Figuras 11 y 12 muestran esquemáticamente la ubicación en la colocación de las rejillas, así como los electrodos registrados y los electrodos con señal limpia después de la inspección visual, para los tres pacientes en las condiciones antes (PRE-CCT) y después (POST-CCT) de la callosotomía.

El número de épocas de un segundo con señales limpias, el límite de confiabilidad al 95% y el número de pares de electrodos con valores de correlación por encima del nivel de ruido para cada paciente y condición, puede consultarse en la Tabla 1.

Resultados para el registro con referencia común.

Correlación cruzada promedio.

Como se observa en la Tabla 2, las medias de los valores de correlación interhemisférica transformados a puntajes Z de Fisher PRE-CCT fueron muy bajos, incluso en algunos pares por debajo del límite de confiabilidad, de hecho dichos valores fueron cercanos a cero y con rangos muy amplios. Solamente algunos pares de electrodos homólogos alcanzaron coeficientes de correlación transformados a puntajes Z de Fisher por arriba del 95% del límite de confiabilidad. Para la banda ancha especial de 1-10 Hz, solamente 5 pares de electrodos excedieron el límite de confiabilidad en AS y uno en RC. En la banda ancha especial de 11-30 Hz, sólo excedieron ese límite tres pares: dos en AS y uno en RC.

En el paciente EG en la banda ancha de 1-10 Hz, tres pares de electrodos estuvieron por arriba del límite de confiabilidad, pero ningún par superó este límite en la banda de 11-30 Hz. Debido a que en este paciente la rejilla izquierda se removió después de la callosotomía, no fue posible analizar la correlación interhemisférica después de la callosotomía.

En la misma tabla (Tabla 2) se puede observar que la dispersión o amplitud de variación (rango) de los puntajes de correlación es muy grande, lo cual sugiere que la carencia de correlación interhemisférica significativa pudo deberse a una gran fluctuación en los valores de correlación a lo largo del tiempo (ver más abajo).

Tabla 2. Valores de correlación interhemisférica transformados a puntajes Z de Fisher, con referencia común en los tres pacientes (AS, EG y RC) antes y después de la callosotomía.

Par de electrodos	PRE-CCT				POST-CCT				t	p(t)
	Media	SD	SE	Rango	Media	SD	SE	Rango		
1-10 Hz										
AS										
E12I-E7D	0.25	0.56	0.09	2.77	-0.18	0.62	0.12	2.60	0.29	0.77
E1I-E16D	0.25	0.55	0.09	2.16	0.22	0.52	0.10	1.88	-0.75	0.46
E8I-E13D	0.17	0.51	0.08	1.97	0.01	0.55	0.10	2.04	0.30	0.76
E3I-E18D	0.13	0.50	0.08	2.03	0.06	0.58	0.11	2.94	-0.21	0.83
E11I-E6D	0.10	0.70	0.12	3.15	0.23	0.39	0.07	1.60	0.67	0.50
E6I-E11D	0.01	0.55	0.09	2.44	0.05	0.48	0.09	2.08	-----	-----
E2I-E17D	-0.02	0.58	0.10	2.19	0.09	0.53	0.10	1.78	-----	-----
E7I-E12D	-0.04	0.51	0.08	1.91	-0.13	0.42	0.08	1.56	-----	-----
EG										
E1I-E16D	0.18	0.67	0.15	2.50	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E8I-E13D	0.18	0.72	0.16	3.16	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E7I-E12D	0.16	0.65	0.15	2.67	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E3I-E18D	0.11	0.74	0.17	2.99	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E6I-E11D	0.11	0.50	0.11	1.63	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E2I-E17D	0.05	0.70	0.16	2.73	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E4I-E19D	-0.03	0.69	0.16	3.04	-----	-----	-----	-----	-----	-----
RC										
E6I-E11D	0.23	0.55	0.13	2.02	0.27	0.50	0.17	1.67	-0.36	0.72
E11I-E6D	0.08	0.67	0.16	2.52	-0.19	0.50	0.16	1.44	-----	-----
E12I-E7D	-0.02	0.46	0.11	1.63	0.43	0.63	0.21	2.13	-----	-----
E1I-E16D	-0.08	0.46	0.11	1.58	0.01	0.43	0.14	1.26	-----	-----
11-30 Hz										
AS										
E3I-E18D	0.09	0.46	0.08	1.97	-0.03	0.44	0.08	2.08	-0.49	0.62
E1I-E16D	0.04	0.48	0.08	2.00	0.04	0.38	0.07	1.30	-----	-----
E2I-E17D	0.03	0.40	0.07	2.06	0.07	0.41	0.08	1.98	-----	-----
E8I-E13D	0.03	0.34	0.05	1.16	0.01	0.47	0.09	2.36	-----	-----
E7I-E12D	-0.02	0.47	0.08	1.79	-0.09	0.44	0.08	1.64	-----	-----
E11I-E6D	-0.03	0.43	0.07	1.83	0.11	0.37	0.07	1.75	-----	-----
E6I-E11D	-0.06	0.35	0.06	1.47	0.01	0.39	0.07	1.48	-----	-----
E12I-E7D	-0.18	0.46	0.08	2.22	-0.11	0.55	0.10	2.24	-0.28	0.78
EG										
E7I-E12D	0.10	0.40	0.09	1.47	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E3I-E18D	0.02	0.38	0.08	1.94	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E8I-E13D	0.01	0.37	0.08	1.53	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E2I-E17D	-0.01	0.42	0.09	1.95	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E1I-E16D	-0.08	0.37	0.08	1.40	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E4I-E19D	-0.10	0.41	0.09	1.33	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E6I-E11D	-0.11	0.44	0.10	1.40	-----	-----	-----	-----	-----	-----
RC										
E11I-E6D	-0.21	0.42	0.10	1.58	-0.78	0.21	0.05	0.70	-----	-----
E6I-E11D	0.07	0.40	0.09	1.40	-0.01	0.54	0.13	1.70	-----	-----
E12I-E7D	-0.02	0.34	0.08	1.19	-0.22	0.31	0.07	0.96	-----	-----
E1I-E16D	0.08	0.19	0.04	0.60	-0.03	0.24	0.05	0.68	-----	-----

SD, desviación estándar; SE, error estándar; PRE-CCT, antes de la callosotomía; POST-CCT, después de la callosotomía; los números en negritas indican los valores por encima del límite de confianza del 95% para los valores de correlación antes de la callosotomía.

La correlación interhemisférica no difirió significativamente entre condiciones (PRE-CCT y POST-CCT) en los pacientes AS y RC en ninguno de los pares que rebasaron el nivel de

confiabilidad, esto se muestra en un par representativo de electrodos en cada uno de esos pacientes en la Figura 14.

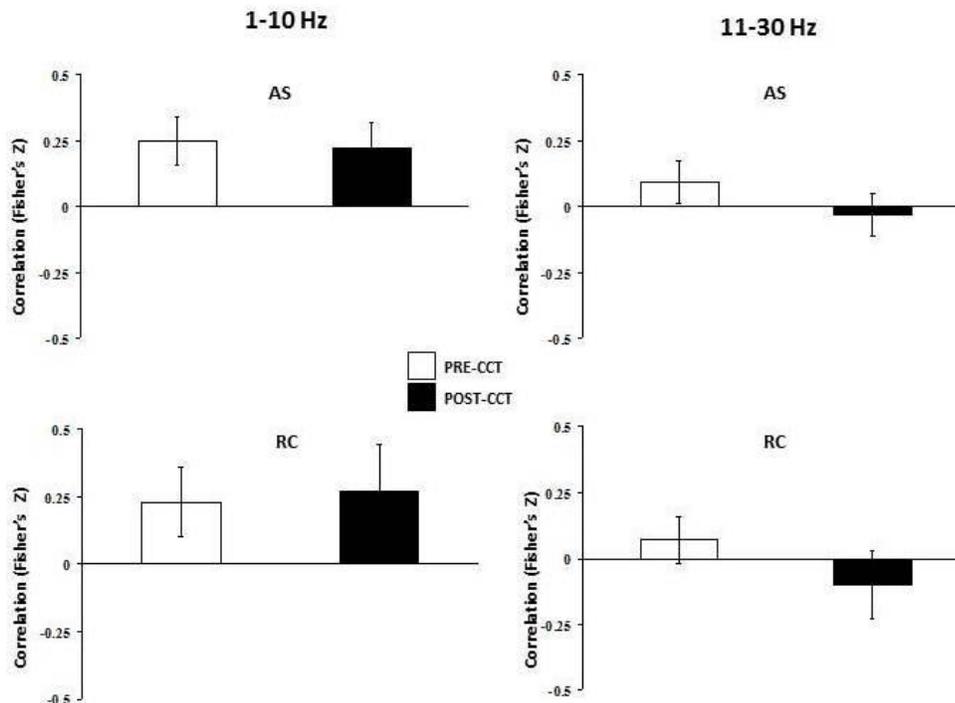


Figura 14. Correlación interhemisférica antes y después de la callosotomía. Media y error estándar de la correlación transformada a puntajes Z de Fisher para tres pares de electrodos representativos, cuyos valores de correlación estuvieron por arriba del límite de confiabilidad de 95%, antes de la callosotomía, en dos pacientes (AS y RC). Se muestra el comportamiento de esos pares antes (PRE-CCT) y después (POST-CCT) de la callosotomía.

Por su parte, los coeficientes de correlación intrahemisférica transformada a puntajes Z de Fisher mostraron medias mayores a las medias de la correlación interhemisférica y la mayoría de los pares de electrodos superaron el límite de confiabilidad. Al contrario de lo encontrado en la correlación interhemisférica, del total de pares analizados para la correlación intrahemisférica, solamente tres pares en AS, dos en EG y ninguno en RC tuvieron valores por debajo del 95% de límite de confiabilidad, en la banda de 1-10 Hz y para la banda de 11-30 Hz en ningún paciente hubo pares de electrodos por debajo del límite de confiabilidad (Tablas 3 y 4).

Tabla 3. Valores de correlación intrahemisférica transformados a puntajes Z de Fisher con referencia común para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes y después de la callosotomía en la banda especial de 1-10 Hz.

Par de electrodos	PRE-CCT				POST-CCT				t	p (t)
	Media	SD	SE	Rango	Media	SD	SE	Rango		
AS										
E17D-E18D	2.12	0.55	0.09	2.71	0.49	0.51	0.10	2.29	10.74	0.0001
E11D-E6D	2.01	0.45	0.07	2.13	0.78	0.56	0.10	2.20	9.88	0.00001
E16D-E18D	1.78	0.52	0.09	2.31	0.81	0.48	0.09	1.70	7.09	0.00001
E11D-E12D	1.77	0.47	0.08	2.00	0.15	0.48	0.09	1.96	4.90	0.00001
E16D-E11D	1.45	0.61	0.10	3.15	-0.15	0.44	0.08	1.61	9.96	0.00001
E12D-E6D	1.44	0.41	0.07	1.82	1.31	0.90	0.11	2.15	0.76	0.45
E16D-E17D	1.35	0.61	0.10	2.57	0.46	0.55	0.10	2.02	6.10	0.00001
E16DE6D	1.16	0.37	0.06	1.70	-0.04	0.47	0.09	2.21	11.54	0.00001
E18D-E13D	1.15	0.51	0.08	2.03	-0.44	0.40	0.07	1.71	12.88	0.00001
E18D-E11D	1.12	0.52	0.09	2.02	0.51	0.51	0.09	2.11	3.63	0.001
E17D-E13D	1.11	0.53	0.09	2.19	0.32	0.55	0.10	2.32	5.0	0.00001
E18D-E12D	1.03	0.47	0.08	1.83	-0.00	0.49	0.09	1.90	7.64	0.00001
E16D-E12D	1.03	0.45	0.08	1.74	0.14	0.49	0.09	1.77	6.92	0.00001
E12D-E13D	1.02	0.52	0.09	2.69	0.92	0.45	0.08	2.20	1.04	0.30
E6D-E7D	1.01	0.58	0.10	2.40	1.55	0.63	0.12	2.71	3.22	0.003
E11D-E7D	0.98	0.56	0.09	2.93	0.73	0.52	0.10	1.94	1.96	0.06
E17D-E11D	0.88	0.57	0.10	2.82	0.48	0.48	0.09	1.66	2.62	0.01
E18D-E6D	0.84	0.39	0.06	1.59	-0.09	0.51	0.09	1.76	7.15	0.00001
E11D-E13D	0.83	0.50	0.08	1.99	0.14	0.58	0.11	2.55	4.53	0.0001
E16D-E13D	0.82	0.47	0.08	2.06	0.37	0.48	0.09	2.16	3.88	0.0006
E12D-E7D	0.82	0.54	0.09	2.76	1.29	0.49	0.09	2.12	3.30	0.002
E17D-E12D	0.78	0.49	0.08	1.76	0.72	0.46	0.08	2.14	0.31	0.75
E17D-E6D	0.73	0.46	0.08	1.89	0.42	0.51	0.10	2.30	2.17	0.03
E13D-E6D	0.59	0.54	0.09	2.70	0.58	0.43	0.08	1.65	0.36	0.72
E16D-E7D	0.26	0.65	0.11	3.91	-0.60	0.59	0.11	2.41	1.61	0.11
E13D-E7D	0.01	0.55	0.09	1.96	0.71	0.49	0.09	1.71	-----	-----
E18D-E7D	0.01	0.45	0.07	2.01	-0.09	0.44	0.08	1.74	-----	-----
E17D-E7D	-0.07	0.42	0.07	1.77	0.56	0.55	0.10	1.98	-----	-----
EG										
E17D-E18D	2.63	0.53	0.12	1.62	2.15	0.51	0.09	1.81	2.94	0.008
E16D-E17D	2.61	0.48	0.11	1.75	2.45	0.41	0.08	1.59	0.67	0.51
E17D-E19D	2.59	0.48	0.11	1.64	2.06	0.51	0.09	1.90	2.97	0.008
E19D-E11D	2.57	0.51	0.12	2.17	1.87	0.50	0.09	1.63	6.53	0.00001
E16D-E19D	2.40	0.58	0.13	1.93	2.07	0.52	0.09	1.98	1.12	0.27
E17D-E11D	2.27	0.59	0.14	2.50	1.46	0.48	0.09	1.94	3.91	0.001
E18D-E19D	2.12	0.34	0.08	1.20	1.49	0.54	0.10	2.25	4.26	0.0005
E18D-E11D	2.12	0.56	0.12	2.10	1.11	0.42	0.08	1.77	7.03	0.00001
E11D-E12D	2.02	0.33	0.08	1.30	1.12	0.58	0.11	2.75	7.01	0.00001
E16D-E18D	1.86	0.55	0.13	2.06	1.59	0.59	0.11	2.20	1.14	0.26
E16D-E11D	1.83	0.51	0.12	1.92	1.36	0.41	0.07	1.63	2.29	0.303
E18D-E12D	1.75	0.39	0.09	1.39	1.15	0.58	0.11	2.10	4.09	0.007
E19D-E12D	1.75	0.52	0.12	2.47	1.11	0.61	0.12	2.24	3.20	0.005
E17D-E12D	1.57	0.48	0.11	2.01	0.97	0.59	0.11	2.04	2.65	0.01
E16D-E12D	1.14	0.54	0.13	2.23	0.74	0.61	0.12	2.42	1.79	0.09
E12D-E13D	0.48	0.71	0.16	2.41	1.15	0.63	0.12	3.03	5.23	0.0001
E11D-E13D	0.19	0.65	0.15	2.42	0.15	0.47	0.09	2.09	0.18	0.85
E18D-E13D	0.00	0.67	0.15	2.58	0.01	0.52	0.09	1.90	-----	-----
E19D-E13D	-0.08	0.67	0.15	2.54	0.09	0.59	0.11	2.40	-----	-----
E17D-E13D	-0.18	0.61	0.14	2.16	-0.14	0.57	0.11	2.27	0.57	0.57
E16D-E13D	-0.32	0.62	0.14	1.71	-0.10	0.63	0.12	2.46	1.32	0.20
RC										
E11D-E12D	2.25	0.62	0.16	1.89	2.83	0.70	0.25	2.66	2.78	0.02
E16D-E13D	2.26	0.53	0.13	1.93	2.50	1.04	0.37	3.45	0.68	0.51
E16D-E12D	1.72	0.54	0.13	2.02	1.66	0.48	0.17	1.73	1.31	0.22
E6D-E7D	1.72	0.67	0.16	2.26	1.33	0.48	0.16	1.58	2.19	0.06
E12D-E6D	1.50	0.44	0.11	1.23	1.48	0.52	0.18	1.68	0.31	0.76
E11D-E6D	1.49	0.72	0.18	2.23	1.30	0.52	0.17	1.69	1.49	0.17
E11D-E7D	1.40	0.65	0.16	2.04	1.20	0.34	0.11	0.93	1.93	0.08
E12D-E7D	1.30	0.63	0.16	1.85	1.16	0.37	0.13	1.10	1.31	0.22
E16D-E11D	1.28	0.51	0.12	2.23	1.52	0.47	0.16	1.51	1.10	0.30
E16D-E6D	1.23	0.55	0.13	2.15	1.55	0.69	0.23	1.98	0.47	0.64
E12D-E13D	1.14	0.53	0.13	1.90	1.25	0.38	0.14	0.96	0.36	0.73
E16D-E7D	1.14	0.58	0.14	2.01	1.23	1.42	1.14	1.14	0.23	0.82
E11D-E13D	1.05	0.42	0.11	1.68	1.19	0.35	0.13	1.03	0.83	0.42
E13D_E6D	1.00	0.48	0.12	1.69	1.21	0.74	0.26	2.25	0.02	0.98
E13D-E7D	0.84	0.48	0.12	1.89	1.06	0.54	0.19	1.54	1.69	0.12

SD, desviación estándar; SE, error estándar; PRE-CTT, antes de la callosotomía; POST-CTT, después de la callosotomía; los números en negritas indican los valores por encima del límite de confianza del 95% para los valores de correlación antes de la callosotomía y los valores significativos de p.

Tabla 4. Valores de correlación intrahemisférica transformados a puntajes Z de Fisher con referencia común para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes y después de la callosotomía en la banda especial de 11-30 Hz.

Par de electrodos	PRE-CTT				POST-CTT				t	p (t)
	Media	SD	SE	Rango	Media	SD	SE	Rango		
AS										
E11D-E6D	1.81	0.40	0.07	1.68	0.59	0.57	0.11	2.34	9.91	0.00001
E16D-E18D	1.70	0.47	0.08	2.23	1.11	0.691	0.13	2.96	3.65	0.001
E11D-E12D	1.63	0.40	0.07	1.77	0.73	0.47	0.09	1.92	7.00	0.00001
E17D-E18D	1.51	0.45	0.07	2.09	0.63	0.74	0.14	3.43	5.00	0.00001
E12D-E6D	1.39	0.37	0.06	1.48	0.40	0.43	0.08	1.79	8.91	0.00001
E16D-E11D	1.30	0.47	0.08	2.03	1.58	0.51	0.09	2.03	2.24	0.03
E16D-E12D	1.11	0.60	0.10	2.56	1.19	0.66	0.12	2.73	0.26	0.79
E16D-E17D	1.08	0.41	0.07	1.64	0.64	0.52	0.10	2.12	3.20	0.003
E18D-E12D	1.07	0.49	0.08	1.89	0.26	0.49	0.09	1.68	6.16	0.00001
E16D-E6D	1.02	0.43	0.07	1.96	0.97	0.57	0.11	2.49	0.01	0.98
E18D-E11D	1.02	0.44	0.07	2.02	0.19	0.49	0.09	1.55	6.79	0.00001
E17D-E13D	1.02	0.46	0.08	1.81	0.50	0.47	0.09	1.72	3.58	0.001
E11D-E7D	1.02	0.56	0.09	2.36	0.65	0.43	0.08	1.54	3.35	0.002
E12D-E7D	1.02	0.58	0.10	2.52	0.15	0.50	0.09	1.94	7.41	0.00001
E6D-E7D	0.99	0.43	0.07	1.81	0.99	0.58	0.11	2.22	0.13	0.89
E18D-E13D	0.98	0.49	0.08	2.06	0.58	0.43	0.08	1.57	2.44	0.02
E12D-E13D	0.91	0.52	0.09	2.49	0.56	0.44	0.08	1.58	2.40	0.02
E18D-E6D	0.87	0.40	0.07	2.05	0.56	0.46	0.09	1.77	1.91	0.06
E17D-E11D	0.82	0.46	0.08	2.08	0.61	0.53	0.10	2.39	1.30	0.20
E17D-E12D	0.82	0.49	0.08	1.94	0.70	0.46	0.09	2.10	1.23	0.23
E16D-E13D	0.78	0.58	0.10	2.24	0.72	0.47	0.09	1.88	0.35	0.72
E17D-E6D	0.77	0.38	0.06	1.88	0.46	0.34	0.06	1.27	2.55	0.01
E11D-E13D	0.60	0.51	0.08	1.93	0.54	0.47	0.09	2.14	0.26	0.79
E13D-E6D	0.53	0.46	0.08	2.10	0.41	0.48	0.09	1.79	0.73	0.46
E16D-E7D	0.47	0.75	0.13	2.69	0.83	0.56	0.10	2.48	1.63	0.11
E13D-E7D	0.37	0.52	0.09	2.15	1.18	0.76	0.14	2.67	4.88	0.0001
E18D-E7D	0.35	0.55	0.09	2.36	0.79	0.39	0.07	1.35	3.01	0.005
E17D-E7D	0.28	0.47	0.08	2.35	0.58	0.46	0.08	1.90	2.09	0.04
EG										
E19D-E11D	2.46	0.30	0.07	1.07	1.65	0.34	0.06	1.80	8.98	0.00001
E16D-E17D	2.31	0.24	0.05	0.96	2.31	0.35	0.06	1.55	0.10	0.92
E17D-E18D	2.28	0.41	0.09	1.71	2.01	0.49	0.09	2.43	2.31	0.03
E17D-E19D	2.20	0.31	0.07	1.31	1.95	0.37	0.07	1.38	2.28	0.03
E16D-E19D	2.13	0.32	0.07	1.20	2.17	0.43	0.08	2.04	0.80	0.43
E17D-E11D	2.00	0.29	0.06	1.52	1.36	0.38	0.07	1.41	7.86	0.00001
E11D-E12D	1.96	0.33	0.07	1.36	0.90	0.39	0.07	1.87	14.14	0.00001
E18D-E19D	1.86	0.35	0.08	1.44	1.43	0.41	0.07	1.97	3.21	0.004
E18D-E11D	1.80	0.33	0.07	1.36	1.14	0.48	0.09	1.87	6.40	0.00001
E16D-E11D	1.75	0.28	0.06	1.05	1.57	0.45	0.08	2.02	0.59	0.32
E19D-E12D	1.75	0.31	0.07	1.13	1.15	0.40	0.07	1.70	4.39	0.0004
E18D-E12D	1.70	0.25	0.05	1.15	1.12	0.38	0.07	1.55	4.23	0.0005
E16D-E18D	1.65	0.33	0.07	1.28	1.46	0.46	0.08	2.21	1.55	0.13
E17D-E12D	1.51	0.30	0.06	1.11	0.99	0.42	0.08	1.87	3.18	0.005
E16D-E12D	1.23	0.33	0.07	1.16	0.86	0.35	0.06	1.31	2.55	0.02
E12D-E13D	0.92	0.40	0.09	1.30	1.30	0.38	0.07	1.48	3.14	0.005
E11D-E13D	0.58	0.47	0.10	1.35	0.13	0.47	0.09	1.96	3.02	0.007
E19D-E13D	0.38	0.48	0.11	1.50	0.23	0.39	0.07	1.62	0.84	0.40
E18D-E13D	0.34	0.46	0.10	1.75	0.11	0.43	0.08	1.74	1.26	0.22
E17D-E13D	0.26	0.41	0.09	1.61	0.15	0.40	0.07	1.59	0.09	0.93
E16D-E13D	0.17	0.57	0.13	1.69	0.09	0.33	0.06	1.31	0.07	0.94
RC										
E11D-E12D	2.33	0.37	0.09	1.66	2.86	0.48	0.17	1.59	2.77	0.02
E16D-E13D	2.09	0.58	0.15	2.12	2.37	0.73	0.26	2.30	1.67	0.13
E16D-E12D	1.56	0.39	0.10	1.46	1.76	0.37	0.13	1.04	1.28	0.23
E11D-E6D	1.28	0.42	0.10	1.44	1.06	0.47	0.17	1.37	0.08	0.93
E12D-E6D	1.24	0.39	0.10	1.34	1.16	0.54	0.19	1.76	0.31	0.76
E6D-E7D	1.22	0.41	0.10	1.72	1.16	0.37	0.12	0.84	0.22	0.83
E12D-E13D	1.21	0.47	0.12	1.71	1.25	0.39	0.14	1.12	0.45	0.47
E11D-E7D	1.13	0.36	0.08	1.52	1.14	0.38	0.12	1.21	1.58	0.15
E16D-E11D	1.12	0.40	0.09	1.45	1.50	0.26	0.08	0.78	0.03	0.97
E12D-E7D	1.11	0.33	0.08	1.27	1.10	0.32	0.11	0.97	0.08	0.94
E11D-E13D	0.99	0.44	0.11	1.72	1.19	0.42	0.15	1.35	0.46	0.65
E13D-E7D	0.96	0.44	0.11	1.36	1.20	0.32	0.11	1.03	1.68	0.13
E16D-E7D	0.95	0.34	0.08	1.27	1.12	0.28	0.0	0.76	1.54	0.16
E13D-E6D	0.91	0.40	0.10	1.65	1.14	0.37	0.13	1.14	2.90	0.01
E16D-E6D	0.90	0.33	0.08	1.08	1.16	0.26	0.08	0.80	2.64	0.02

SD, desviación estándar; SE, error estándar; PRE-CCT, antes de la callosotomía; POST-CCT, después de la callosotomía; los números en negritas indican los valores por encima del límite de confianza del 95% para los valores de correlación antes de la callosotomía y los valores significativos de p.

Los coeficientes de correlación transformados a puntajes Z de Fisher en la banda ancha especial de 1-10 Hz (Tabla 3) cambiaron significativamente después de la callosotomía en 19 de los 25 pares de electrodos en el paciente AS, los valores de r promedio disminuyeron en 17 de esos pares; en el paciente EG la correlación cambió en 11 de los 19 pares de electrodos, en cuyo caso la r promedio disminuyó en 10 pares de los 11 que cambiaron. Para RC no hubo cambio significativo en ninguno de los pares (Figura 15).

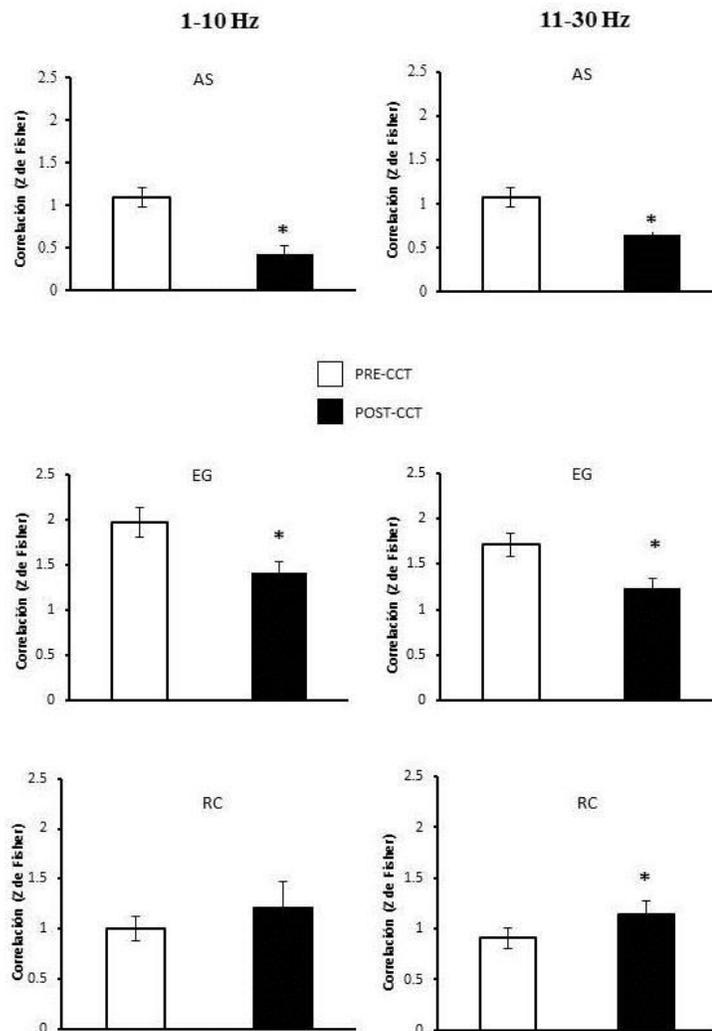


Figura 15. Correlación intrahemisférica antes y después de la callosotomía. Media y error estándar de la correlación transformada a puntajes Z de Fisher para tres pares de electrodos representativos, cuyos valores de correlación estuvieron por arriba del límite de confiabilidad de 95% antes de la callosotomía, en los tres pacientes (AS, EG y RC). Se muestra el comportamiento de esos pares antes (PRE-CCT) y después (POST-CCT) de la callosotomía. Los asteriscos señalan las diferencias significativas.

En algunos pares de electrodos, los valores del coeficiente de correlación intrahemisférica transformados a puntajes Z de Fisher, alcanzaron un valor de r hasta 0.98, dos para el paciente AS y 5 para el paciente EG. En el paciente EG, todos los pares de electrodos que mostraron una correlación intrahemisférica cercana a 1.00 se ubicaron cerca de la línea media y fueron los mismos pares de electrodos para ambas bandas anchas especiales (1-10 Hz y 11-30 Hz), esto podría deberse a que algún instrumental quirúrgico quizá provocó un cortocircuito. Por su parte, en el paciente AS, los pares de electrodos con valores de correlación altos se localizaron a mayor distancia entre ellos.

Para la banda especial de 11-30 Hz (Tabla 4), los coeficientes de correlación transformados a puntajes Z de Fisher también cambiaron significativamente después del corte del cuerpo calloso en 18 de los 25 pares de electrodos en el paciente AS, decrecentando en 14 pares; en 13 de los 21 pares en EG, disminuyendo en 12 pares, pero incrementaron en 3 de los 6 pares de electrodos en RC (Figura 15).

Varibilidad en el tiempo

Se graficaron los valores de correlación transformados a puntajes Z de Fisher, de cada segundo para cada par de electrodos. La inspección visual de los valores de correlación mostró una gran fluctuación de un segundo a otro, con picos transitorios por arriba del nivel de confiabilidad (Figura 16).

La comparación del número de épocas de un segundo con valores por arriba del nivel de ruido con aquellas por debajo de dicho nivel, mediante la prueba de Chi-cuadrada, no mostró diferencias significativas ($p < 0.05$) en el número de épocas de un segundo con valores de r interhemisférica por arriba del nivel de ruido, en comparación con el número de segmentos de un segundo con r por debajo de dicho nivel, en la mayoría de los pares de electrodos en los tres pacientes (Tabla 5).

Estos resultados demostraron que, en la mayoría de los pares de electrodos para los tres pacientes, el número de épocas con valores de r inter hemisférica por debajo o por encima del límite de confiabilidad se distribuyeron al azar.

Adicionalmente y con la idea de corroborar el resultado anterior, se comparó el número de picos positivos y negativos en los valores del coeficiente de correlación transformados en puntajes Z de Fisher antes de la callosotomía, no se observó diferencia significativa ($\chi^2 > 0.05$) por lo que se comprobó que el número de picos positivos y negativos se distribuyeron al azar (Tabla 5) en la mayoría de los pares de electrodos. En la Gráfica 4 se ilustra esto para un par representativo de electrodos en el paciente AS. Tal comportamiento se presentó en ambas bandas anchas especiales en la mayoría de los pares de electrodos para los tres pacientes. Estos resultados indican que los niveles bajos de los coeficientes de correlación transformados a puntajes Z de Fisher, cambiaron intermitentemente en el tiempo, por lo que dichas fluctuaciones azarosas podrían ser la explicación de los valores de correlación promedio extremadamente bajos y no una baja correlación en sí misma.

El mismo análisis se realizó para los coeficientes de correlación intrahemisférica transformados a puntajes Z de Fisher y los resultados indicaron un comportamiento diferente. La estabilidad temporal de los valores de correlación intrahemisférica fue mayor en comparación con los valores del coeficiente de correlación interhemisférica. Esto puede observarse en el hecho de que la mayoría de los pares de electrodos en la correlación intrahemisférica mostraron un número significativamente mayor de épocas de un segundo con valores por arriba del límite de confiabilidad en relación con la cantidad de pares con valores por debajo de dicho límite y virtualmente no hubo valores negativos (Tabla 5).

La comparación del número de picos positivos y negativos en los puntajes Z de Fisher para el coeficiente de correlación intrahemisférica antes de la callosotomía mediante Chi-cuadrada ($p < 0.05$), indicó que solamente algunos pares no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el número de picos positivos y negativos (Tabla 5).

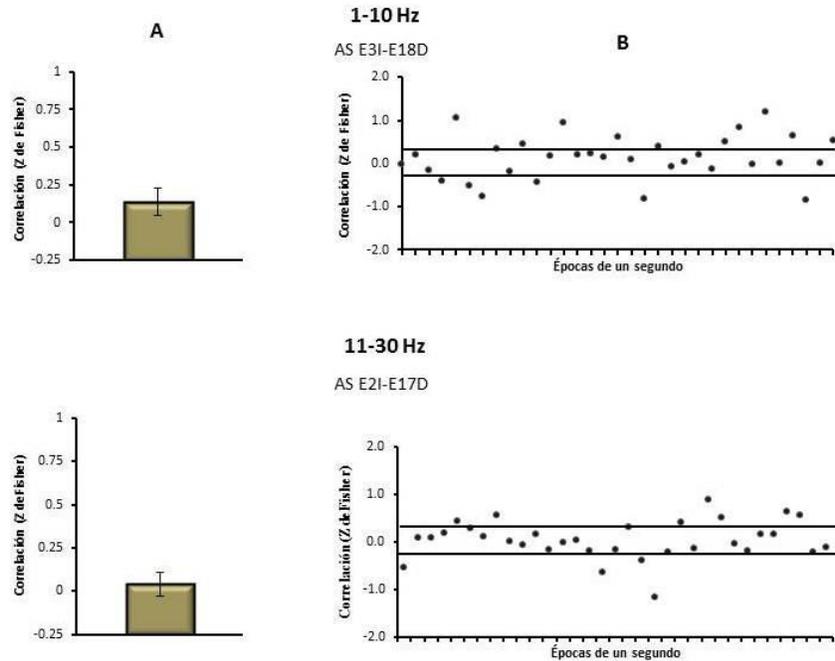


Figura 15. Variabilidad temporal de la correlación interhemisférica antes de la callosotomía. Pares de electrodos representativos en el paciente AS. Panel A, media y error estándar. Panel B, valores de correlación trasformados a puntajes Z de Fisher para las épocas de un segundo del mismo par de electrodos que se muestra en el panel A. Las líneas horizontales indican el límite de confiabilidad al 95% para los valores de correlación.

Tabla 5. Variabilidad temporal. Número de pares de electrodos que mostraron diferencias significativas (S) y no significativas (NS) entre los coeficientes de correlación transformados en puntajes Z de Fisher, con valores por arriba y por abajo del límite de confiabilidad de 95%, y entre los valores de correlación positivos y negativos, para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes de la callosotomía.

Correlación Interhemisférica												
	AS				EG				RC			
	PRE-CCT		POST-CCT		PRE-CCT		POST-CCT		PRE-CCT		POST-CCT	
	S	NS	S	NS	S	NS	S	NS	S	NS	S	NS
1-10 Hz												
> 95% vs ruido	3	5	2	6	1	6	----	---	0	4	1	3
Picos + vs -	3	5	2	6	1	7	----	----	0	4	1	3
11-30 Hz												
> 95% vs ruido	1	7	0	8	0	7	----	----	1	3	1	3
Picos + vs -	2	6	0	8	0	7	----	----	1	3	2	2
Correlación Intrahemisférica												
1-10 Hz												
> 95% vs ruido	25	3	21	7	16	5	16	5	6	0	6	0
Picos + vs -	25	3	23	5	16	5	16	5	6	0	6	0
11-30 Hz												
> 95% vs ruido	28	0	26	2	19	2	18	21	6	0	6	0
Picos + vs -	28	0	20	8	20	1	16	5	6	0	6	0

PRE-CCT, antes de la callosotomía; POST-CCT, después de la callosotomía; S, $p < 0.05$ en la prueba Chi-cuadrada; NS, $p > 0.05$ en la prueba Chi-cuadrada; >95% vs ruido, épocas de un segundo con valores por arriba y por abajo del límite de confiabilidad; + vs -, épocas de un segundo con valores de correlación positivos vs negativos.

Análisis espacial

A fin de determinar si existía un efecto de la distancia entre el par de electrodos, sobre los valores del coeficiente de correlación intrahemisférica, se calculó el promedio de los

valores r transformados a puntajes Z de Fisher para los pares de electrodos colocados a 1cm (vecinos) y los pares de electrodos colocados a más de 1cm entre sí (no vecinos), para cada banda ancha especial (1-10 Hz y 11-30 Hz), paciente y condición (Tabla 6).

Tabla 6. Distribución espacial. Valores promedio de correlación intrahemisférica transformados a puntajes Z de Fisher, para pares de electrodos vecinos y no vecinos en los tres pacientes (AS, EG y RC) antes de la callosotomía para el cálculo con referencia común y con referencia promedio

	Referencia común						Referencia promedio									
	Pares vecinos			Pares no vecinos			t	p(t)	Pares vecinos			Pares no vecinos				
	Media	SD	SE	Media	SD	SE			Media	SD	SE	Media	SD	SE	t	p(t)
1-10 Hz																
AS	1.09	0.52	0.15	0.73	0.53	0.16	2.72	0.02	0.10	0.85	0.25	-0.72	0.91	0.27	2.14	0.06
EG	1.42	1.04	0.37	1.64	1.10	0.39	-1.12	0.29	-0.27	1.15	0.40	-0.10	1.05	0.37	0.49	0.64
RC	1.51	0.37	0.14	1.41	0.45	0.17	0.36	0.73	7.24	19.76	7.46	-0.52	0.84	0.31	1.02	0.34
11-30 Hz																
AS	1.10	0.39	0.11	0.76	0.39	0.12	3.03	0.01	-0.02	0.81	0.24	-0.50	0.59	0.18	2.57	0.02
EG	1.42	0.75	0.26	1.57	0.78	0.27	-1.05	0.33	-0.59	0.97	0.34	-0.09	0.82	0.29	1.74	0.12
RC	1.34	0.44	0.17	1.23	0.45	0.17	0.40	0.70	-0.31	0.71	0.27	-0.39	0.63	0.24	0.19	0.85

SD, desviación estándar; SE, error estándar.

Los resultados de la prueba t para medidas repetidas en el análisis de los datos obtenidos con el electrodo de referencia común, indicaron que estos valores fueron significativamente menores para los electrodos no vecinos solamente en el paciente AS en ambas bandas anchas especiales. Para los pacientes EG y RC no se encontraron diferencias significativas en ninguna de las dos bandas (Figura 16).

Efecto de la callosotomía total con respecto a la callosotomía anterior.

Correlación cruzada promedio.

La posibilidad de contar con un tercer momento en la cirugía del paciente RC, ya que posterior al corte de los dos tercios anteriores del cuerpo caloso, el neurocirujano consideró necesario continuar con el corte hasta abarcar la parte posterior de esta estructura, nos permitió corroborar el efecto de la callosotomía sobre los valores de correlación inter e intrahemisférica para las áreas corticales frontales.

La comparación de los valores de r , convertidos a puntajes Z de Fisher entre la condición de callosotomía anterior y la condición de callosotomía total, mediante la Prueba t de Student no indicó diferencias significativas en ninguno de los pares de electrodos, para ninguna de las dos bandas anchas especiales. Esto ocurrió tanto para la correlación inter como para la correlación intrahemisférica.

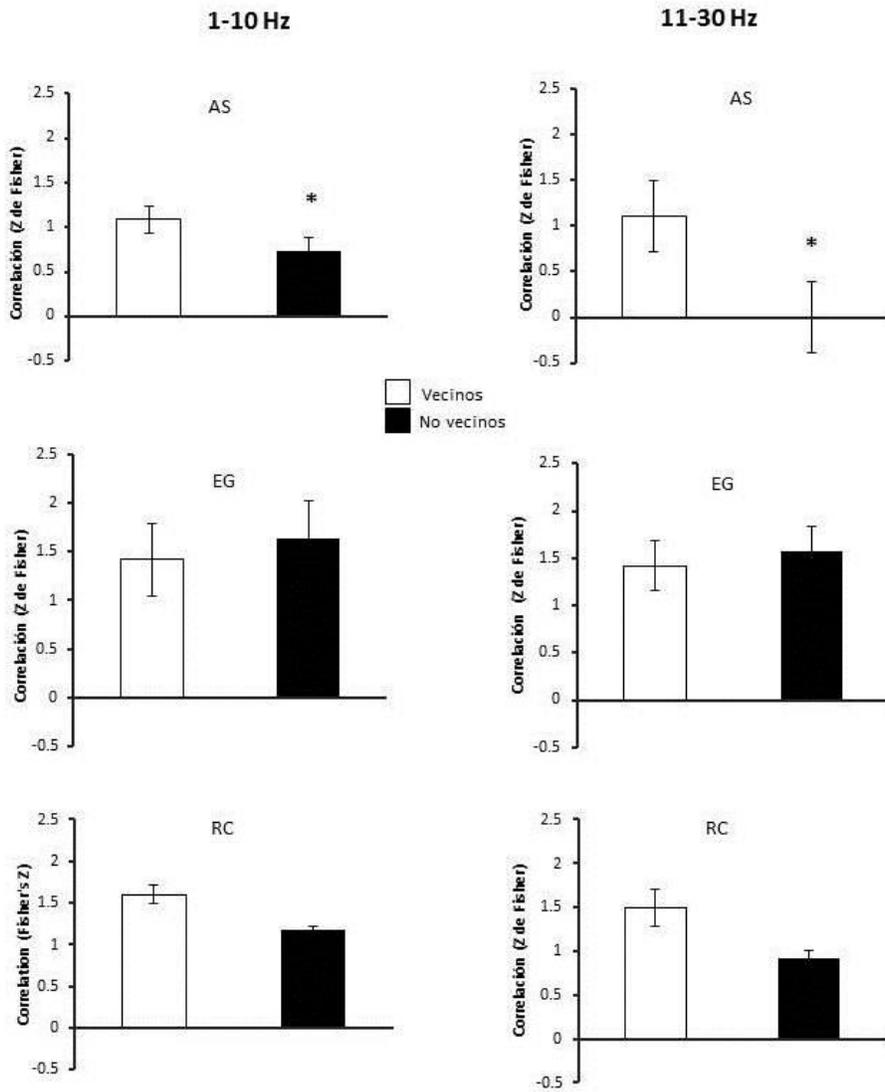


Figura 16. Distribución espacial de la correlación intrahemisférica. Medias y errores estándar de los valores de correlación transformados a Z de Fisher en los pares de electrodos vecinos (a 1 cm de distancia) y no vecinos (a más 1 cm de distancia), antes de la callosotomía, en los tres pacientes (AS, EG y RC). Los asteriscos indican diferencias significativas entre los pares de electrodos.

CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El registro de los potenciales de campo directamente sobre la superficie de la corteza frontal de ambos hemisferios de tres pacientes con epilepsia intratable, seleccionados para cirugía de cuerpo calloso, permitió examinar el efecto agudo de la callosotomía sobre el grado de acoplamiento temporal o sincronización de la actividad electrocorticográfica, al medir la correlación con retardo cero antes e inmediatamente después de la sección quirúrgica de los dos tercios anteriores del cuerpo calloso.

El resultado principal del presente estudio es que el acoplamiento temporal intrahemisférico en áreas frontales decrementó significativamente en la mayoría de los pares de electrodos en dos de los pacientes (AS y EG) y en algunos de los pares de electrodos en uno de los pacientes (RC), en ambas bandas anchas especiales (1-10 Hz y 11-30 Hz) después de la transección de los dos tercios anteriores del cuerpo calloso. Este efecto agudo de la callosotomía sobre el acoplamiento temporal intrahemisférico frontal da soporte a la propuesta de que las conexiones callosas juegan un papel importante no solamente en la sincronización de la actividad entre regiones funcionalmente homólogas de los dos hemisferios, sino en la actividad local que ocurre dentro de cada hemisferio (Innocenti et al., 1994). Los resultados también concuerdan con el hecho de que las proyecciones callosas terminan en una arborización difusa, particularmente en regiones de la corteza frontal (Clarke et al., 1995; Clasca et al., 2000; Matsunami et al., 1994; Olavarria, 1996) y los sitios de proyección del cuerpo calloso tienen conexiones ipsilaterales abundantes (Gray & MacCormick, 1996). Además, Cissé et al., 2003, demostraron que las influencias callosas no se restringen a neuronas homotópicas en el hemisferio contralateral, sino que se extienden a grandes áreas del hemisferio contralateral, mediante conexiones divergentes directas y cortico-corticales que comunican regiones ipsilaterales.

Otro hallazgo de esta investigación fue que los valores de correlación intrahemisférica en puntajes Z de Fisher decrementaron en relación con la distancia en el paciente AS, lo cual es consistente con resultados reportados para animales (Destexshe, Contreras & Steriade,

1999; Lopes da Silva et al, 1973) y en humanos (Bullock et al, 1995a; Menon et al., 1996; Shen et al., 1999; Towle et al., 1998) entre pares de electrodos con solamente unos milímetros de separación entre ellos. En los otros pacientes no se observó este efecto de distancia, probablemente debido a la heterogeneidad del tejido cortical ubicado debajo de los electrodos. La ubicación específica de cada rejilla fue decidida por el neurocirujano, dependiendo de las necesidades quirúrgicas de cada paciente, debido a lo cual no fue posible controlar la localización precisa de los electrodos de registro y las diferencias entre sujetos podrían explicarse por dicha colocación diferencial de las rejillas en relación con los giros y surcos (Bullock et al., 1995a; Towle et al., 1998)

La disminución del acoplamiento interhemisférico de la actividad eléctrica cerebral espontánea después de la callosotomía como lo demostraron Engel et al. (1991) y Kiper et al. (1999), mediante la actividad inducida por estimulación, no pudo demostrarse directamente en el presente estudio, debido a que los valores promedio del coeficiente de correlación fueron muy bajos para los tres pacientes y, solamente unos cuantos pares de electrodos homotópicos excedieron el nivel de azar, con lo cual pudo haberse tenido un efecto de piso. Sin embargo, es interesante el hecho de que la carencia de acoplamiento temporal entre los dos hemisferios podría ser aparente y no reflejar una verdadera ausencia de actividad eléctrica correlacionada. La inspección visual de los valores del coeficiente de correlación en puntajes Z de Fisher y de sus rangos para cada época de un segundo, indicó que existía una gran fluctuación temporal transitoria en los picos positivos y negativos, lo que explicaría los valores promedio tan bajos en la correlación antes de que se hubiera hecho cualquier corte del cuerpo caloso. Como se mostró, el número de valores pico positivos y negativos que rebasaron del límite de confiabilidad fue significativamente mayor que el número de valores que cayeron dentro del nivel de azar, lo que indica periodos transitorios de actividad correlacionada y no una verdadera ausencia de sincronía interhemisférica. La detección de periodos transitorios de actividad altamente correlacionada es consistente con estudios previos en los que se mostraron periodos de sincronización de corta duración en los potenciales de campo espontáneos en

gatos (Destexshe, Contreras & Steriade, 1999), ratas (Vyazovsky et al., 2004) y humanos (Bullock et al., 1995b; Menon et al., 1996) durante la vigilia y el sueño natural.

Si bien la ocurrencia de los patrones de disparo de las neuronas corticales y los potenciales de campo correlacionados pueden estar mediada por conexiones cortico-corticales, la persistencia de grandes picos de actividad correlacionada después de la escisión del cuerpo calloso, considerada la principal comisura en los mamíferos, pudiera explicarse por las entradas subcorticales proyectadas hacia las neuronas corticales, específicamente aquellas provenientes del tálamo, lo que concordaría con la evidencia robusta del papel de la red cortico-talámica en la propagación de las oscilaciones neuronales sobre las regiones corticales (Cissé et al., 2003; Destexshe, Contreras & Steriade, 1999; Llinás et al., 2002). Por lo tanto, la actividad cerebral correlacionada transitoria puede depender de las influencias de esta red talámica o de las de la comisura anterior, o de ambas (Johnston et al., 2008). Más difícil de explicar es la presencia de grandes valores de correlación negativa entre los dos hemisferios, este tipo de valores también se han observado en estudios previos, pero en registros crónicos y con cuerpo calloso intacto (Menon et al., 1996).

El acoplamiento de la actividad neuronal entre regiones corticales ha sido propuesto como una condición necesaria de la experiencia consciente (Fries, 2005; Gazzaniga, 2005; Llinás et al., 1998; Singer, 1999; Tononi & Edelman, 1998; Varela et al., 2001), lo cual se demuestra en pacientes con cerebro escindido (Gazzaniga, 2005). Además, también se ha propuesto que la ausencia de actividad correlacionada podría ser la razón de la pérdida de conciencia en condiciones bajo anestesia (Cariani, 2000; John et al., 2001). Es posible que el desacoplamiento de la actividad electrocorticográfica entre los dos hemisferios pudiera ser resultado de la influencia de la anestesia. Sin embargo, para probar esta hipótesis se requiere investigación cuyo paradigma permita mantener colocadas las rejillas de registro subdural para poder registrar la actividad ECoG del paciente con sección del cuerpo calloso, pero una vez recuperado de la anestesia ligera, poniendo en riesgo los principios éticos de cualquier investigador.

Por su parte, antes de la callosotomía el comportamiento del acoplamiento temporal entre pares de electrodos del mismo hemisferio fue mayor que entre pares de electrodos a ambos lados de la línea media. Incluso, la mayoría de los coeficientes de correlación intrahemisférica en puntajes Z fueron positivos. Ahora bien, aunque el registro subdural referenciado a uno de los mismos electrodos subdurales tiene la ventaja de proporcionar una actividad libre de artefactos extracraneales, la actividad sincronizada entre dos regiones así registradas incluye contribuciones de la conducción en volumen y de la actividad de ambos electrodos, por lo que los resultados podrían haber estado inflados por la referencia común en el caso de la correlación intrahemisférica (Fein et al., 1988). Mientras que en el caso de la correlación interhemisférica, los valores tan bajos podrían deberse al uso de una referencia diferente para cada hemisferio. Aunque con este experimento no podemos excluir esas posibilidades, esos efectos son candidatos poco probables para la explicación de la reducción en los valores de correlación intrahemisférica después de la callosotomía, pues hasta ahora no existe evidencia que sugiera que la integridad o ausencia del cuerpo calloso pueda modificar la conducción en volumen. Además, hay discontinuidades en los valores de correlación, ya que se presentaron correlaciones altas entre pares distantes de electrodos y parches de baja correlación entre pares cercanos de electrodos, interpuestos entre los pares distantes, resultados que también son consistentes con hallazgos previos con registro crónico en pacientes con cuerpo calloso íntegro (Bullock et al., 1995a). Ya que la única diferencia entre condiciones en nuestros pacientes fue la interrupción de las vías callosas, se esperarían efectos similares en la conducción en volumen y de las entradas comunes en el mismo par de electrodos y en la misma banda de frecuencia, antes y después de la callosotomía, pero no fue lo que indicaron los resultados ya que hubo diferencias entre antes y después de la callosotomía, por lo tanto se puede asumir que los cambios se debieron a la ausencia de conexiones callosas.

Los hallazgos del presente trabajo deben tomarse como exploratorios debido a que provienen de un pequeño número de pacientes y porque la fuente de la actividad eléctrica cerebral provino de pacientes epilépticos bajo anestesia ligera. Además, la dosis y tiempo

de aplicación de la anestesia no siguió un protocolo fijo, por lo que debe tenerse en consideración que las concentraciones individuales de los anestésicos pudieran haber afectado nuestros resultados. Pero, aunque la epilepsia puede asociarse con una importante variedad de anormalidades funcionales del sistema nervioso central, ninguno de nuestros pacientes tenía lesiones cerebrales detectables bajo las rejillas, lo cual fue comprobado mediante técnicas de MRI por ser criterio de inclusión por el protocolo de cirugía estereotáctica para pacientes con epilepsia resistente a fármaco del INNNMVS.

CONCLUSIÓN

Los resultados de esta investigación mostraron que la interrupción de las influencias provenientes del cuerpo calloso tiene efectos agudos sobre la actividad contralateral, al decrementar el acoplamiento temporal entre áreas corticales del mismo hemisferio. Esto sugiere que el acoplamiento temporal intrahemisférico no depende exclusivamente de las vías córtico-corticales ipsilaterales o de las influencias subcorticales, pues las vías callosas también contribuyen a dicho acoplamiento temporal o sincronía.

Sin embargo, no pueden soslayarse los resultados que sugieren que la referencia común infla los valores de correlación entre pares de electrodos (Nunez et al., 1997; 1999), debido a ello y como una forma de corroborar que nuestros resultados se debieron al efecto agudo de la callosotomía en la sincronía intrahemisférica, realizamos un análisis adicional sobre los mismos datos; para ello calculamos la referencia promedio para los mismos pares de electrodos y, después llevamos a cabo la mismas comparaciones que para el análisis con referencia común.

Capítulo 5. Análisis con referencia promedio.

En diversos estudios con registro y análisis de la actividad eléctrica cerebral, los resultados han mostrado que los valores de sincronía funcional se ven afectados por la conducción en volumen y por la referencia empleada para su cálculo (Bullock et al., 1995a, b; Gotman, 1987; Lieb et al., 1987), lo que se refleja en las diferencias de las magnitudes de las mediciones de la sincronía cerebral, cuando los registros se obtienen en la superficie y, en menor grado, intracranealmente. Los modelos desarrollados por algunos investigadores demuestran que, debido a que la potencia de la señal eléctrica cae lentamente con la distancia desde la fuente al electrodo de registro, los dipolos lejanos al electrodo de interés continúan contribuyendo en cierta medida a la potencia (Nunez et al., 1997, 1999).

Precisamente uno de los aportes del presente trabajo es que el registro de la actividad eléctrica cerebral se hizo mediante ECoG, permitiendo con ello subsanar el problema de la conducción en volumen derivado del registro de superficie. Sin embargo, puesto que tanto la colocación de la rejilla como el electrodo de referencia fueron decididos por el neurocirujano con base en las necesidades clínicas de la cirugía para cada paciente, no se pudo contar con un electrodo de referencia eléctricamente neutro, haciendo difícil garantizar la ausencia de valores de correlación intrahemisférica artificialmente altos debido al uso de la referencia común en la obtención de la señal, lo cual podría haber generado la existencia de señales con amplitud común entre el electrodo de referencia y los otros sitios de registro (Fein, Brown & Merrin, 1988; Guevara et al., 2005; Hjorth, 1975; Pfurtscheller, 1988; Zaveri, Duckrow & Spencer, 2000).

Por lo tanto, con la finalidad de valorar la posible contribución de la referencia común al acoplamiento temporal y debido a la imposibilidad de calcular las fuentes de corriente por el número limitado de sitios de registro disponibles, se calculó la referencia promedio para todos los electrodos subdurales con señal limpia en cada rejilla, paciente y hemisferio. Los valores obtenidos fueron sustraídos para cada electrodo y se obtuvieron las mismas comparaciones estadísticas que se hicieron para la referencia común.

Resultados para el registro con referencia promedio.

Correlación cruzada promedio.

Como se observa en las Tablas 7, 8 y 9, los cálculos con referencia promedio indican que también en este caso hubo valores de correlación inter e intrahemisférica, convertidos a puntajes Z de Fisher, que superaron el límite de confiabilidad antes del corte del CC y valores r muy cercanos a cero. Aunque los pares de electrodos cuyos valores superaron el límite de confiabilidad en la correlación interhemisférica no fueron los mismos que para la referencia común, la cantidad total de pares para la banda de 1 a 10 Hz sí fue la misma, aunque fue mayor en la banda de 11 a 30 Hz, para el cálculo con referencia promedio (Tabla 10).

En relación con los valores de correlación intrahemisférica convertidos a puntajes Z de Fisher, que estuvieron por encima del límite de confiabilidad, la Tabla 11 indica que el número de pares de electrodos con esta condición prácticamente fue el mismo para ambas bandas, independientemente del tipo de referencia.

La substracción de la referencia promedio a cada par de electrodos resultó en modificaciones de los valores de voltaje que alteraron los valores de polaridad de la señal, lo que a su vez cambió los valores de correlación inter e intrahemisférica entre los pares de electrodos, volviéndolos inversos (Tablas 7, 8 y 9). Así pues, al realizar los cálculos de la correlación interhemisférica con la referencia promedio, el 100% de los valores de correlación superiores al límite de confiabilidad fueron negativos tanto en la banda especial de 1-10 como en la de 11-30 Hz en los tres pacientes (Tablas 7 y 12). Algo semejante ocurrió para los valores de correlación intrahemisférica, convertidos a puntajes Z de Fisher. El porcentaje de pares de electrodos con valores de r negativos incrementó para el cálculo con referencia promedio (Tablas 8, 9 y 13).

Al comparar los resultados de las Tablas 2 y 7 es posible observar que, mientras que el cálculo de la correlación interhemisférica con referencia común entre pares de electrodos, convertido a puntajes Z de Fisher, no arrojó diferencias significativas en la r entre antes (PRE-CCT) y después (POST-CCT), la comparación después de calcular la referencia

promedio sí resultó en diferencias significativas en algunos pares de electrodos para AS, pero no para RC (Tabla 14).

Tabla 7. Valores de Correlación interhemisférica transformados a puntajes Z de Fisher con referencia promedio para los tres pacientes (AS, EG and RC) antes y después de la callosotomía.

Par de electrodos	PRE-CCT				POST-CCT				T	p(t)
	Media	SD	SE	Rango	Media	SD	SE	Rango		
1-10 Hz										
AS										
E12I-E7D	0.03	0.59	0.10	2.40	0.01	0.41	0.08	1.68	-----	-----
E1I-E16D	0.70	0.55	0.10	2.09	0.22	0.52	0.10	2.70	0.83	0.42
E8I-E13D	0.07	0.53	0.09	2.16	0.05	0.64	0.12	2.25	-----	-----
E3I-E18D	0.26	0.55	0.10	2.45	0.19	0.56	0.11	2.46	0.19	0.84
E1I-E6D	0.08	0.48	0.09	2.16	-0.02	0.48	0.10	2.52	-----	-----
E6I-E11D	0.16	0.44	0.08	1.82	0.13	0.54	0.11	2.24	0.18	0.85
E2I-E17D	0.11	0.56	0.10	2.70	0.17	0.50	0.10	1.86	0.51	0.61
E7I-E12D	0.41	0.44	0.08	1.75	-0.03	0.62	0.12	2.36	3.14	0.004
EG										
E1I-E16D	-0.01	0.43	0.10	1.53	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E8I-E13D	-0.07	0.66	0.14	2.75	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E7I-E12D	-0.05	0.52	0.12	1.88	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E3I-E18D	0.21	0.59	0.14	1.87	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E6I-E11D	-0.18	0.51	0.12	1.80	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E2I-E17D	-0.02	0.61	0.14	2.19	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E4I-E19D	-0.15	0.44	0.10	2.01	-----	-----	-----	-----	-----	-----
RC										
E6I-E11D	-0.13	0.51	0.13	1.73	-0.27	0.56	0.20	1.84	-----	-----
E1I-E6D	-0.25	0.31	0.08	0.99	0.02	0.52	0.18	1.44	1.37	0.20
E12I-E7D	0.10	0.48	0.12	1.59	0.08	0.65	0.23	1.90	-----	-----
E1I-E16D	-0.09	0.38	0.10	1.23	-0.06	0.53	0.19	1.57	-----	-----
11-30 Hz										
AS										
E3I-E18D	-0.03	0.49	0.09	1.88	0.14	0.49	0.10	1.75	-----	-----
E1I-E16D	-0.56	0.56	0.10	2.24	0.10	0.44	0.09	1.95	1.72	0.09
E2I-E17D	0.15	0.54	0.10	2.63	0.02	0.49	0.10	2.04	0.43	0.67
E8I-E13D	-0.03	0.51	0.09	2.54	0.17	0.57	0.11	2.56	-----	-----
E7I-E12D	0.18	0.47	0.08	2.02	-0.01	0.49	0.10	1.83	0.97	0.34
E1I-E6D	-0.01	0.45	0.08	1.86	0.01	0.34	0.07	1.46	-----	-----
E6I-E11D	-0.12	0.50	0.09	2.16	0.23	0.60	0.12	2.30	2.46	0.02
E12I-E7D	-0.05	0.43	0.08	2.09	-0.05	0.52	0.10	2.04	-----	-----
EG										
E7I-E12D	0.04	0.35	0.08	1.25	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E3I-E18D	0.06	0.42	0.10	1.58	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E8I-E13D	0.01	0.33	0.08	1.12	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E2I-E17D	0.08	0.49	0.12	1.92	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E1I-E16D	-0.18	0.49	0.12	1.67	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E4I-E19D	0.20	0.38	0.09	1.54	-----	-----	-----	-----	-----	-----
E6I-E11D	-0.03	0.35	0.08	1.29	-----	-----	-----	-----	-----	-----
RC										
E1I-E6D	0.15	0.32	0.08	1.27	-0.10	0.35	0.12	0.96	-----	-----
E6I-E11D	0.03	0.32	0.08	1.13	-0.19	0.36	0.13	1.17	-----	-----
E12I-E7D	-0.17	0.31	0.08	1.06	0.07	0.39	0.14	1.21	1.37	0.11
E1I-E16D	-0.12	0.31	0.08	1.13	0.12	0.46	0.16	1.37	-----	-----

SD, desviación estándar; SE, error estándar; PRE-CCT, antes de la callosotomía; POST-CCT, después de la callosotomía; los números en negritas indican los valores por encima del límite de confianza del 95% para los valores de correlación antes de la callosotomía.

Tabla 8. Valores de correlación intrahemisférica transformados a puntajes Z de Fisher con referencia promedio para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes y después de la callosotomía en la banda especial de 1-10 Hz.

Par de electrodos	PRE-CTT				POST-CTT					
	Media	SD	SE	Rango	Media	SD	SE	Rango	t	p(t)
AS										
E17D-E18D	1.39	0.58	0.10	2.62	-0.03	0.47	0.09	1.99	8.28	0.0001
E11D-E6D	1.65	0.49	0.09	2.09	0.28	0.60	0.12	2.61	7.58	0.0001
E16D-E18D	0.34	0.56	0.10	2.25	0.10	0.56	0.11	2.50	2.64	0.01
E11D-E12D	1.18	0.67	0.12	3.20	0.59	0.66	0.13	2.59	3.17	0.003
E16D-E11D	-0.06	0.66	0.12	2.85	-0.42	0.46	0.09	1.92	-----	-----
E12D-E6D	1.02	0.55	0.10	2.54	0.94	0.52	0.10	1.82	0.39	0.69
E16D-E17D	-0.12	0.56	0.10	2.34	-0.44	0.44	0.09	1.64	3.00	0.005
E16D-E6D	-0.15	0.55	0.10	2.81	-0.43	0.59	0.12	2.84	1.15	0.25
E18D-E13D	-1.02	0.45	0.08	1.81	-1.27	0.55	0.11	2.37	2.28	0.03
E18D-E11D	-1.44	0.47	0.08	1.94	-0.35	0.60	0.12	2.07	6.48	0.0001
E17D-E13D	-0.45	0.67	0.12	3.13	-0.40	0.51	0.10	1.64	0.01	0.99
E18D-E12D	-1.20	0.47	0.08	2.43	-1.36	0.41	0.08	1.90	1.34	0.19
E16D-E12D	-0.52	0.52	0.09	2.02	-0.58	0.55	0.11	2.13	0.04	0.96
E12D-E13D	0.72	0.69	0.12	3.51	0.72	0.38	0.07	1.33	0.26	0.79
E6D-E7D	1.43	0.45	0.08	1.75	1.40	0.63	0.12	2.36	0.05	0.95
E11D-E7D	1.38	0.40	0.07	1.88	0.35	0.55	0.11	2.02	7.68	0.0001
E17D-E11D	-1.75	0.50	0.09	2.56	-0.46	0.52	0.10	1.94	9.60	0.0001
E18D-E6D	-1.70	0.53	0.09	2.73	-1.24	0.53	0.10	2.13	2.68	0.01
E11D-E13D	0.30	0.66	0.12	2.79	-0.23	0.51	0.10	1.92	3.03	0.005
E16D-E13D	-0.74	0.50	0.09	2.06	0.32	0.44	0.09	1.91	9.10	0.0001
E12D-E7D	1.03	0.62	0.11	3.13	0.91	0.54	0.11	2.12	0.50	0.62
E17D-E12D	-1.40	0.56	0.10	3.30	-0.20	0.41	0.08	1.87	9.30	0.0001
E17D-E6D	-1.31	0.40	0.07	1.98	-0.56	0.47	0.09	2.09	5.29	0.0001
E13D-E6D	0.51	0.57	0.10	2.50	0.55	0.52	0.10	2.06	0.91	0.37
E16D-E7D	-0.26	0.57	0.10	2.19	-0.26	0.46	0.09	1.67	0.62	0.54
E13D-E7D	0.60	0.65	0.11	3.04	0.88	0.51	0.10	2.82	2.17	0.03
E18D-E7D	-2.01	0.51	0.09	2.20	-1.28	0.55	0.11	2.14	4.08	0.0004
E17D-E7D	-1.48	0.41	0.07	1.80	-0.52	0.60	0.12	2.02	6.72	0.0001
EG										
E17D-E18D	0.41	0.76	0.18	2.46	0.05	0.58	0.11	2.17	1.90	0.07
E16D-E17D	1.57	0.55	0.13	2.66	1.61	0.50	0.10	2.19	0.56	0.58
E17D-E19D	0.85	0.56	0.13	1.86	0.78	0.59	0.11	2.51	0.32	0.75
E19D-E11D	1.28	0.62	0.15	2.33	-0.44	0.43	0.08	1.55	9.13	0.0001
E16D-E19D	1.13	0.62	0.15	2.06	1.04	0.68	0.13	2.54	0.43	0.66
E17D-E11D	0.22	0.72	0.17	3.31	-1.29	0.58	0.11	2.51	7.58	0.0001
E18D-E19D	-0.85	0.63	0.15	2.72	-1.21	0.64	0.12	2.78	2.54	0.02
E18D-E11D	-0.93	0.60	0.14	2.49	0.07	0.58	0.11	1.85	6.00	0.0001
E11D-E12D	0.08	0.48	0.11	1.72	0.41	0.60	0.12	2.15	-----	-----
E16D-E18D	-0.15	0.69	0.16	2.33	-0.59	0.52	0.10	1.95	3.16	0.005
E16D-E11D	0.25	0.63	0.15	2.06	-1.00	0.55	0.11	2.04	5.65	0.0001
E18D-E12D	-0.07	0.62	0.15	2.24	0.35	0.47	0.09	1.78	-----	-----
E19D-E12D	-0.59	0.50	0.12	2.03	-0.90	0.46	0.09	1.81	2.10	0.04
E17D-E12D	-1.17	0.58	0.14	2.42	-1.26	0.47	0.09	1.82	0.14	0.88
E16D-E12D	-1.72	0.65	0.15	2.65	-1.95	0.56	0.11	2.72	1.44	0.16
E12D-E13D	0.71	0.59	0.14	2.05	1.36	0.59	0.11	2.67	3.42	0.003
E11D-E13D	-1.06	0.66	0.15	2.39	0.77	0.50	0.10	2.09	9.06	0.0001
E18D-E13D	0.28	0.76	0.18	3.01	0.28	0.52	0.10	2.23	0.53	0.60
E19D-E13D	-1.82	0.58	0.14	2.19	-1.39	0.53	0.10	1.87	2.87	0.01
E17D-E13D	-1.68	0.68	0.16	2.60	-1.79	0.60	0.12	2.66	0.31	0.75
E16D-E13D	-1.39	0.55	0.13	2.32	-1.71	0.61	0.12	2.60	2.17	0.04
RC										
E11D-E12D	0.57	0.71	0.18	2.77	1.42	0.79	0.28	2.75	3.07	0.01
E16D-E13D	1.08	0.41	0.10	1.45	1.41	1.08	0.36	3.46	1.73	0.10
E16D-E12D	0.09	0.67	0.17	2.70	0.42	0.50	0.18	1.70	-----	-----
E6D-E7D	-0.94	0.62	0.75	2.52	-0.37	0.61	0.21	1.85	1.56	0.15
E12D-E6D	-0.74	0.47	0.12	1.86	0.03	0.04	0.14	0.99	4.34	0.002
E11D-E6D	0.52	0.61	0.15	2.50	0.24	0.42	0.15	1.23	1.91	0.09
E11D-E7D	0.40	0.42	0.10	1.46	0.16	0.59	0.21	1.52	1.38	0.20
E12D-E7D	-0.55	0.62	0.15	2.52	-0.37	0.71	0.21	1.85	0.51	0.62
E16D-E11D	-1.57	0.35	0.09	1.44	-0.14	0.65	0.23	2.06	6.13	0.0003
E16D-E6D	-1.44	0.58	0.15	2.30	0.25	0.52	0.19	1.67	6.94	0.0001
E12D-E13D	-1.13	0.54	0.13	1.84	-0.12	0.37	0.13	1.33	3.91	0.004
E16D-E7D	-1.25	0.41	0.10	1.38	0.05	0.41	0.15	1.23	8.89	0.0001
E11D-E13D	-0.93	0.59	0.13	1.74	0.08	0.38	0.14	1.09	3.09	0.01
E13D-E6D	-0.43	0.56	0.14	1.46	0.48	0.63	0.22	2.04	3.39	0.009
E13D-E7D	-0.74	0.48	0.12	2.00	0.45	0.49	0.17	1.62	4.09	0.003

SD, desviación estándar; SE, error estándar; PRE-CTT, antes de la callosotomía; POST-CTT, después de la callosotomía; los números en negritas indican los valores por encima del límite de confianza del 95% para los valores de correlación antes de la callosotomía y los valores significativos de p.

Tabla 9. Valores de correlación intrahemisférica transformados a puntajes Z de Fisher con referencia promedio para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes y después de la callosotomía en la banda especial de 11-30 Hz.

Par de electrodos	PRE-CTT				POST-CTT				t	p(t)
	Media	SD	SE	Rango	Media	SD	SE	Rango		
AS										
E11D-E6D	1.14	0.46	0.08	1.76	0.20	0.48	0.09	1.89	6.74	0.0001
E16D-E18D	0.20	0.49	0.09	2.12	-0.16	0.30	0.06	1.03	3.77	0.0008
E11D-E12D	0.75	0.63	0.11	2.63	0.91	0.57	0.11	2.05	1.33	0.19
E17D-E18D	0.66	0.57	0.10	2.78	-0.12	0.50	0.10	1.97	5.06	0.0001
E12D-E6D	0.58	0.55	0.10	2.59	0.54	0.44	0.09	1.95	0.46	0.64
E16D-E11D	0.01	0.56	0.10	2.66	-0.17	0.44	0.09	1.81	-----	-----
E16D-E12D	-0.15	0.57	0.10	2.36	-0.38	0.54	0.11	2.85	1.35	0.18
E16D-E17D	-0.39	0.53	0.09	2.17	-0.34	0.49	0.10	1.85	0.16	0.87
E18D-E12D	-0.78	0.51	0.09	1.97	-1.00	0.41	0.08	1.52	2.76	0.01
E16D-E6D	-0.12	0.39	0.07	1.38	-0.27	0.39	0.08	1.57	1.01	0.32
E18D-E11D	-0.99	0.48	0.09	1.81	-0.56	0.53	0.10	2.26	2.71	0.01
E17D-E13D	-0.40	0.47	0.08	1.69	-0.33	0.44	0.09	1.80	0.06	0.95
E11D-E7D	0.58	0.50	0.09	2.00	0.34	0.52	0.10	2.38	1.67	0.10
E12D-E7D	0.83	0.51	0.09	1.84	0.34	0.47	0.09	1.86	4.23	0.0003
E6D-E7D	0.83	0.50	0.09	1.86	1.00	0.43	0.08	1.77	2.14	0.04
E18D-E13D	-0.86	0.44	0.08	1.68	-1.06	0.46	0.09	1.64	1.96	0.06
E12D-E13D	0.50	0.58	0.10	2.97	0.52	0.38	0.07	1.35	0.12	0.90
E18D-E6D	1.34	0.40	0.07	1.69	-0.90	0.41	0.08	1.85	3.15	0.004
E17D-E11D	-1.21	0.50	0.09	2.12	-0.61	0.46	0.09	1.83	4.15	0.0003
E17D-E12D	-1.08	0.47	0.08	1.81	-0.82	0.44	0.09	1.65	5.74	0.0001
E16D-E13D	-0.03	0.69	0.12	3.04	0.06	0.48	0.09	2.10	-----	-----
E17D-E6D	-0.93	0.48	0.09	1.95	-0.53	0.48	0.09	2.17	2.54	0.01
E11D-E13D	-0.18	0.54	0.10	2.15	0.08	0.65	0.13	2.57	1.94	0.06
E13D-E6D	0.19	0.39	0.07	1.86	0.43	0.39	0.08	1.77	2.78	0.009
E16D-E7D	-0.13	0.51	0.09	2.03	-0.13	0.45	0.09	1.68	0.01	0.99
E13D-E7D	0.53	0.56	0.10	2.44	0.57	0.42	0.08	1.86	0.58	0.56
E18D-E7D	-1.34	0.52	0.09	2.58	-0.89	0.47	0.09	1.62	3.10	0.004
E17D-E7D	-1.03	0.50	0.09	2.08	-0.64	0.43	0.08	1.55	2.55	0.01
EG										
E19D-E11D	0.98	0.33	0.08	1.28	-1.11	0.50	0.10	1.59	15.02	0.0001
E16D-E17D	1.36	0.39	0.09	1.33	1.25	0.34	0.07	1.15	1.20	0.24
E17D-E18D	0.47	0.30	0.07	1.33	0.07	0.44	0.08	2.10	3.38	0.003
E17D-E19D	0.64	0.37	0.09	1.78	0.82	0.43	0.08	1.64	1.90	0.07
E16D-E19D	0.87	0.43	0.10	2.02	1.18	0.42	0.08	1.89	2.80	0.01
E17D-E11D	-0.07	0.40	0.10	1.62	-1.15	0.35	0.07	1.21	-----	-----
E11D-E12D	0.04	0.39	0.09	1.50	0.20	0.48	0.09	2.00	-----	-----
E18D-E19D	-0.58	0.30	0.07	0.91	-0.96	0.53	0.10	2.13	3.75	0.001
E18D-E11D	-0.81	0.44	0.10	1.92	0.44	0.39	0.07	1.40	8.45	0.0001
E16D-E11D	0.02	0.40	0.10	1.29	-0.89	0.45	0.09	1.76	-----	-----
E19D-E12D	-0.43	0.40	0.10	1.48	-0.82	0.47	0.09	1.79	2.76	0.01
E18D-E12D	-0.09	0.33	0.08	1.18	0.02	0.43	0.08	1.67	-----	-----
E16D-E18D	-0.24	0.34	0.08	1.18	-0.61	0.53	0.10	1.88	3.81	0.001
E17D-E12D	-1.06	0.42	0.10	1.50	-1.11	0.33	0.06	1.31	0.38	0.71
E16D-E12D	-1.35	0.38	0.09	1.41	-1.45	0.41	0.08	2.08	1.04	0.31
E12D-E13D	0.47	0.47	0.11	1.65	1.22	0.42	0.08	1.69	5.23	0.0001
E11D-E13D	-0.56	0.37	0.09	1.71	0.99	0.31	0.06	1.07	14.01	0.0001
E19D-E13D	-1.36	0.36	0.08	1.44	-1.40	0.36	0.07	1.32	0.57	0.57
E18D-E13D	-0.15	0.33	0.08	1.17	0.01	0.53	0.10	1.91	1.91	0.07
E17D-E13D	-1.58	0.37	0.09	1.52	-1.67	0.51	0.10	2.06	0.08	0.93
E16D-E13D	-1.20	0.46	0.11	1.62	-1.56	0.35	0.07	1.11	4.11	0.0007
RC										
E11D-E12D	0.89	0.56	0.14	1.52	1.22	0.77	0.27	2.66	0.79	0.44
E16D-E13D	0.64	0.60	0.15	2.42	1.04	0.60	0.21	2.13	2.01	0.07
E16D-E12D	0.08	0.50	0.13	2.31	0.22	0.45	0.16	1.52	-----	-----
E11D-E6D	-0.07	0.58	0.14	2.19	-0.18	0.48	0.17	1.46	-----	-----
E12D-E6D	-0.88	0.53	0.13	1.97	-0.47	0.67	0.24	2.14	1.37	0.20
E6D-E7D	0.23	0.38	0.10	1.57	0.39	0.52	0.18	0.95	0.43	0.67
E12D-E13D	-1.08	0.39	0.10	1.42	-0.64	0.40	0.14	1.19	3.19	0.01
E11D-E7D	-0.39	0.49	0.12	2.45	0.13	0.57	0.20	1.89	1.20	0.26
E16D-E11D	-1.01	0.41	0.10	1.31	-0.10	0.37	0.13	0.91	4.05	0.003
E12D-E7D	-0.76	0.48	0.12	2.16	-0.57	0.34	0.12	0.95	0.26	0.80
E11D-E13D	-0.80	0.48	0.12	2.04	0.06	0.27	0.10	0.87	3.27	0.01
E13D-E7D	-0.13	0.47	0.12	2.01	0.20	0.31	0.11	1.03	2.58	0.03
E16D-E7D	-0.66	0.39	0.10	1.09	-0.09	0.44	0.16	1.27	4.22	0.002
E13D-E6D	-0.05	0.43	0.11	1.68	0.29	0.56	0.20	1.84	0.67	0.51
E16D-E6D	-1.12	0.33	0.08	1.07	-0.13	0.34	0.12	1.20	6.19	0.003

SD, desviación estándar; SE, error estándar; PRE-CTT, antes de la callosotomía; POST-CTT, después de la callosotomía; los números en negritas indican los valores por encima del límite de confianza del 95% para los valores de correlación antes de la callosotomía y los valores significativos de p.

Para los valores de correlación intrahemisférica convertidos a puntajes Z de Fisher, la cantidad de pares de electrodos con diferencias significativas entre PRE-CCT y POST-CCT se modificó para ambas bandas especiales cuando el cálculo se realizó con los valores para la referencia promedio en relación a la referencia común (Tablas 8 y 9). El porcentaje de pares de electrodos con diferencias significativas fue menor en AS y EG, pero mayor para RC en el caso de la referencia promedio, en ambas bandas especiales (Tabla 15). Incluso en AS hubo un par de electrodos cuya diferencia PRE-CCT vs POST-CCT fue significativa, ya que el valor de r cambió de negativo a un valor positivo muy alto. A pesar de que en dos de los pacientes el número de pares de pares de electrodos con diferencias significativas fue menor para la referencia promedio en comparación con la referencia común, la mayoría de los pares continuaron mostrando un efecto posterior a la callosotomía.

Tabla 10. Cantidad de electrodos con valores de correlación interhemisférica transformados a puntajes Z de Fisher, superiores al límite de confiabilidad para ambos tipos de referencia para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes de la callosotomía para las dos bandas especiales.

	Referencia Común		Referencia Promedio	
	1-10 Hz	11-30 Hz	1-10 Hz	11-30 Hz
AS	5	2	5	5
EG	3	0	3	2
RC	1	1	1	1

Tabla 11. Cantidad de electrodos con valores de correlación intrahemisférica transformados a puntajes Z de Fisher, superiores al límite de confiabilidad para ambos tipos de referencia para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes de la callosotomía para las dos bandas especiales.

	Referencia Común		Referencia Promedio	
	1-10 Hz	11-30 Hz	1-10 Hz	11-30 Hz
AS	25	28	27	26
EG	19	21	19	17
RC	15	15	14	13

Tabla 12. Porcentaje de electrodos con valores de correlación interhemisférica transformados a puntajes Z de Fisher, superiores al límite de confiabilidad con valores negativos para ambos tipos de referencia para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes de la callosotomía para las dos bandas especiales.

	Referencia Común		Referencia Promedio	
	1-10 Hz	11-30 Hz	1-10 Hz	11-30 Hz
AS	0	50	100	100
EG	0	*	100	100
RC	0	100	100	100

* no hubo pares que superaran el límite de confiabilidad.

Tabla 13. Porcentaje de electrodos con valores de correlación intrahemisférica transformados a puntajes Z de Fisher, superiores al límite confiabilidad con valores negativos para ambos tipos de referencia para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes de la callosotomía para las dos bandas especiales.

	Referencia Común		Referencia Promedio	
	1-10 Hz	11-30 Hz	1-10 Hz	11-30 Hz
AS	0	0	55.5	53.8
EG	10	0	52.6	64.7
RC	20	0	71.0	64.7

Tabla 14. Porcentaje de pares de electrodos con diferencias significativas entre los valores de correlación interhemisférica transformados a puntajes Z de Fisher promedio, superiores al límite confiabilidad para ambos tipos de referencia para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes de la callosotomía para las dos bandas especiales.

	Referencia Común		Referencia Promedio	
	1-10 Hz	11-30 Hz	1-10 Hz	11-30 Hz
AS	0	0	20	25
EG	---	---	---	---
RC	0	0	0	0

Tabla 15. Porcentaje de pares de electrodos con diferencias significativas entre los valores de correlación intrahemisférica transformados a puntajes Z de Fisher promedio, superiores al límite confiabilidad para ambos tipos de referencia para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes de la callosotomía para las dos bandas especiales.

	Referencia Común		Referencia Promedio	
	1-10 Hz	11-30 Hz	1-10 Hz	11-30 Hz
AS	76.0	64.3	56.3	53.8
EG	57.8	61.9	52.6	59.8
RC	20.0	20.0	64.3	46.2

Con el objeto de comprobar que los cambios en los valores de correlación intrahemisférica, transformados a puntajes Z de Fisher, posteriores al corte del CC no se debieron al tipo de referencia con el que se realizaron dichos cálculos, primero obtuvimos los valores promedio de r entre todos los pares de electrodos del hemisferio derecho, antes del corte (PRE-CCT) para las dos clases de referencia (común y promedio) en los tres pacientes (Tabla 16). La comparación de dichos valores con una prueba t de Student para muestras relacionadas en los tres pacientes, indicó que los valores de correlación intrahemisférica calculados con referencia promedio fueron significativamente más bajos. Pero, al analizar la relación entre los valores de r obtenidos con ambas referencias, se obtuvo una correlación significativa en todos los casos.

También calculamos el promedio de los valores absolutos de r que superaron el límite de confiabilidad antes de la callosotomía (PRE-CCT) con referencia común y con referencia

promedio, antes (PRE-CCT) y después de la callosotomía (POST-CCT), para la correlación interhemisférica (Tabla 17) e intrahemisférica (Tabla 18), para ver si el efecto de la callosotomía sobre la sincronía cerebral variaba debido al tipo de referencia.

Tabla 16. Media, desviación estándar (SD) y error estándar (ES) de los valores de correlación intrahemisférica de todos los pares de electrodos, antes de la callosotomía, con referencia común y con referencia promedio, en los tres pacientes (AS, EG y RC). Resultados de la prueba t de Student y de correlación entre referencia común y referencia promedio.

	Referencia Común			Referencia Promedio			t		Correlación	
	Media	SD	SE	Media	SD	SE	t	p(t)	r	p(r)
1-10 Hz										
AS	1.00	0.55	0.10	-0.15	1.13	0.21	6.20	0.0001	0.48	0.001
EG	1.49	1.04	0.22	-0.23	1.04	0.23	8.80	0.0001	0.60	0.004
RC	1.49	0.47	0.11	-0.47	0.82	0.21	12.67	0.0001	0.66	0.007
11-30 Hz										
AS	0.97	0.39	0.08	-0.05	0.76	0.14	7.95	0.0001	0.44	0.019
EG	1.48	0.75	0.16	-0.22	0.83	0.18	12.64	0.0001	0.66	0.001
RC	1.21	0.040	0.10	-0.34	0.63	0.16	14.14	0.0001	0.70	0.004

Observamos que en la correlación interhemisférica los valores de r son cercanos a cero, independientemente del tipo de referencia con el que se calcularon. Aunque en AS el valor de la r PRE-CCT fue mayor en la referencia promedio, en general, el promedio de la r absoluta interhemisférica, convertida a puntajes Z de Fisher, de los electrodos por encima del 95% de confiabilidad, disminuyó después del corte del CC independientemente de si se calculó con referencia común o con referencia promedio (Tabla 17).

Tabla 17. Promedio de la correlación interhemisférica transformada a puntajes Z de Fisher, de los pares de electrodos con valores de r superiores al límite confiabilidad para ambos tipos de referencia para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes (PRE-CCT) y después (POST-CCT) de la callosotomía para las dos bandas especiales.

	Referencia Común			
	Banda 1-10 Hz		Banda 11-30 Hz	
	PRE-CCT	POS-CCT	PRE-CCT	POST-CCT
AS	0.2	0.1	0.1	0.07
EG	0.2	----	*	----
RC	0.2	0.3	0.2	0.8
	Referencia Promedio			
	Banda 1-10 Hz		Banda 11-30 Hz	
	PRE-CCT	POS-CCT	PRE-CCT	POST-CCT
AS	0.3	0.2	0.3	0.1
EG	0.2	----	0.1	----
RC	0.3	0.1	0.2	0.1

* no hubo pares con valores de $r > 95\%$

En cuanto a la correlación intrahemisférica, el promedio de los valores absolutos de r de los electrodos que superaron el límite del 95% antes de la callosotomía (PRE-CCT), también convertido a puntajes Z de Fisher, en la Tabla 18 podemos observar que

independientemente del tipo de referencia, la correlación intrahemisférica promedio disminuyó después del corte del cuerpo caloso (POST-CCT).

Tabla 18. Promedio de la correlación intrahemisférica transformada a puntajes Z de Fisher, de los pares de electrodos con valores de r superiores al límite confiabilidad para ambos tipos de referencia para los tres pacientes (AS, EG y RC) antes (PRE-CCT) y después (POST-CCT) de la callosotomía para las dos bandas especiales.

Referencia Común					
	Banda 1-10 Hz		Banda 11-30 Hz		
	PRE-CCT	POS-CCT	PRE-CCT	POST-CCT	
AS	1.1	0.5	0.9	0.7	
EG	1.7	1.3	1.5	1.1	
RC	1.6	1.5	1.3	1.4	
Referencia Promedio					
	Banda 1-10 Hz		Banda 11-30 Hz		
	PRE-CCT	POS-CCT	PRE-CCT	POST-CCT	
AS	1.0	0.6	0.7	0.5	
EG	0.7	1.0	0.8	0.7	
RC	0.9	0.4	0.7	0.4	

Variabilidad en el tiempo.

Los cálculos para determinar la estabilidad de la correlación interhemisférica con la referencia promedio indicaron que la estabilidad de la r fue mejor que el valor calculado con la referencia común solamente para uno de los pacientes, pero empeoró en otro. El número de épocas de un segundo con valores de correlación interhemisférica que superaron el límite de confiabilidad fue significativamente más alto (Chi-cuadrada < 0.05) que aquellos por debajo del nivel de ruido en la mayoría de los pares de electrodos en el paciente AS en ambas bandas especiales (7 de los 8 pares en AS para la banda 1-10 Hz y en todos los pares de electrodos en la banda de 11-30 Hz), así como en algunos pares de electrodos en el paciente RC (uno de 4 pares en la banda de 1-10 Hz y en 2 de los 4 pares en la banda de 11-30 Hz), pero en ninguno de los pares de EG ni en la banda de 1-10 Hz ni en la de 11-30 Hz.

Los coeficientes de correlación interhemisférica antes de la callosotomía, calculados con referencia promedio y transformados en puntajes Z de Fisher, también mostraron picos negativos y positivos transitorios. La comparación del número de picos positivos y negativos para cada par de electrodos, mediante Chi-cuadrada ($p < 0.05$) mostró que, en la mayoría de los casos, ambos tipos de picos se distribuyeron igualmente: en el paciente AS este fue el caso para 4 de los 8 pares de electrodos, en todos los pares en EG y en 3

pares de 4 en RC, en la banda de 1-10 Hz; mientras que en la banda de 11-30 Hz los resultados fueron 6 de 8 pares de electrodos en AS, 6 pares de 7 en EG y en 2 de los 4 pares en RC.

Un comportamiento similar se observó en los valores de correlación intrahemisférica transformados a puntajes Z de Fisher, cuando se calcularon con referencia promedio. La mayoría de los pares de electrodos mostraron un número significativamente alto de épocas de un segundo con valores de correlación intrahemisférica que superaron el límite de confianza, en comparación con las épocas de un segundo por debajo de dicho límite: 26 de los 28 pares de electrodos del paciente AS, 14 pares de 21 en EG y 13 de 15 en RC, en la banda especial de 1-10 Hz. Para la banda de 11-30 Hz, esta relación se observó en 22 de los 28 pares de AS, 17 pares de 21 en EG y en todos los pares de electrodos en RC.

Distribución espacial.

La Tabla 19 muestra la comparación de los valores de correlación intrahemisférica, transformados a puntajes Z de Fisher para pares de electrodos vecinos (cuyo centro estaba a un cm de distancia) y no vecinos (cuyo centro estaba a más de 1 cm de distancia), para los tres pacientes, calculados con cada tipo de referencia.

Tabla 19. Distribución espacial. Valores de correlación intrahemisférica transformados a puntajes Z de Fisher, calculados con referencia común y promedio, para pares de electrodos vecinos y no vecinos en los tres pacientes (AS, EG y RC) antes de la callosotomía.

	Referencia común								Referencia promedio									
	Pares vecinos			Pares no vecinos					t par	P	Pares vecinos			Pares no vecinos				
	Media	SD	ES	Media	SD	ES	Media	SD			ES	Media	SD	ES	par t	P		
1-10 Hz																		
AS	1.09	0.52	0.15	0.73	0.53	0.16	2.72	0.02	0.10	0.85	0.25	-0.72	0.91	0.27	2.14	0.06		
EG	1.42	1.04	0.37	1.64	1.10	0.39	-1.12	0.29	-0.27	1.15	0.40	-0.10	1.05	0.37	0.49	0.64		
RC	1.51	0.37	0.14	1.41	0.45	0.17	0.36	0.73	7.24	19.76	7.46	-0.52	0.84	0.31	1.02	0.34		
11-30 Hz																		
AS	1.10	0.39	0.11	0.76	0.39	0.12	3.03	0.01	-0.02	0.81	0.24	-0.50	0.59	0.18	2.57	0.02		
EG	1.42	0.75	0.26	1.57	0.78	0.27	-1.05	0.33	-0.59	0.97	0.34	-0.09	0.82	0.29	1.74	0.12		
RC	1.34	0.44	0.17	1.23	0.45	0.17	0.40	0.70	-0.31	0.71	1.27	-0.39	0.63	0.24	0.19	0.85		

SD, desviación estándar; SE, error estándar; t par, valores de t para muestras relacionadas.

Cuando este cálculo se realizó con la referencia promedio, el valor de r negativo solamente incrementó con la distancia en la banda de 11-30 Hz en el paciente AS. Los resultados del análisis espacial, obtenidos con referencia común y con referencia promedio, también se compararon con una prueba t de Student para muestras relacionadas y se observó que los valores de correlación cruzada fueron significativamente

más bajos en ambas bandas en los tres pacientes cuando se obtuvieron con la referencia promedio, en comparación con la referencia común.

CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES DEL ANÁLISIS CON REFERENCIA PROMEDIO.

Al realizar el análisis de la correlación inter e intrahemisférica entre las áreas frontales después de la sección de los dos tercios anteriores del CC empleando la referencia promedio, fue posible corroborar el resultado principal obtenido mediante el análisis con referencia común: el acoplamiento temporal intrahemisférico en áreas frontales decrementó significativamente en la mayoría de los pares de electrodos en las dos bandas especiales (1-10 Hz y 11-30 Hz) después de la callosotomía anterior. Este nuevo análisis con referencia promedio nos permitió valorar la posible contribución de la referencia común al acoplamiento temporal en nuestros resultados iniciales, con lo que se sostiene nuestro aporte al planteamiento de que las conexiones callosas también contribuyen de forma importante al acoplamiento temporal de la actividad local que ocurre dentro de cada hemisferio (Innocenti et al., 1994), probablemente debido a la arborización difusa del cuerpo calloso en las regiones corticales frontales descrita por varios autores (Clarke et al., 1995; Clasca et al., 2000; Matsunami et al., 1994; Olavarria, 1996) y a sus conexiones ipsilaterales abundantes (Gray & MacCormick, 1996), así como por el hecho de que las influencias callosas se extienden a grandes áreas del hemisferio contralateral a través de conexiones divergentes directas y cortico-corticales que comunican regiones ipsilaterales (Cissé et al., 2003)

El comportamiento general de los valores de correlación calculados con referencia promedio fue similar al observado con la referencia común. Al igual que en nuestros cálculos con la referencia común, observamos que hubo valores de correlación inter e intrahemisférica que superaron el límite de confiabilidad del 95% antes de que se desconectaran los dos hemisferios en su parte frontal. Además, también se obtuvieron algunos valores cercanos a cero en la correlación interhemisférica, aunque los pares de electrodos en los que se observó esto fueron diferentes a los vistos en el cálculo con la referencia común.

Por su parte, a pesar de que la ubicación de los pares de electrodos con una correlación intrahemisférica que superaron el límite de confiabilidad no fue la misma que en los

cálculos con referencia común, el cálculo con referencia promedio dio como resultado la misma cantidad de pares de electrodos con ese comportamiento.

Una cuestión interesante fue el hecho de que la referencia promedio alteró los valores de polaridad, con lo que los cálculos de la r tanto inter como intrahemisféricos se invirtieron y resultaron en un incremento en los porcentajes de pares de electrodos con correlación negativa.

Inclusive, en el caso de la correlación interhemisférica se observaron diferencias significativas entre la sincronía cerebral antes y después de la callosotomía, lo cual no se vio cuando se realizó en cálculo con la referencia común. En tanto que, la correlación intrahemisférica obtenida con referencia promedio modificó la cantidad de pares de electrodos con diferencias significativas antes y después del corte del CC en comparación con la cantidad de pares de electrodos con este comportamiento en la referencia común en los tres pacientes, pero en sentidos diferentes puesto que en dos de ellos incrementó el número, pero en uno de ellos decrementó.

Otro resultado importante fue que la cantidad de segmentos con valores de correlación inter e intrahemisférica con picos positivos y negativos transitorios en el tiempo, se distribuyeron igual en la mayoría de los pares de los tres pacientes en ambas bandas, de la misma manera que ocurrió en los cálculos con referencia común.

Finalmente, el análisis de la distribución espacial de los valores de correlación intrahemisférica entre pares de electrodos vecinos y no vecinos, también indicó un comportamiento similar al observado en los cálculos con la referencia común.

CONCLUSIÓN

El uso de la referencia promedio para el cálculo de la correlación en la segunda parte de este estudio no tuvo como objetivo comparar matemáticamente las ventajas y desventajas de usar referencia común o referencia promedio para calcular la correlación. Nuestra finalidad fue presentar los resultados tomando en cuenta algunas investigaciones que indican que los valores de correlación pudieran estar inflados artificialmente por el

uso de una referencia común para el cálculo. Así, el uso de la referencia promedio para analizar los resultados de un registro subdural en el que se utilizó una referencia común para obtener la señal, no mejora los resultados de la correlación cruzada, de hecho altera su sentido al modificar el signo de la correlación, perdiéndose con ello la ventaja del registro bipolar. Ciertamente, si el objetivo hubiese sido determinar la fuerza de la relación del acoplamiento temporal o la localización exacta de la actividad, se hubiera requerido una verdadera referencia inactiva, pero nuestro objetivo fue comparar los efectos de una intervención sobre la fuerza de la correlación, de ahí que el resultado general no dependiera del tipo de referencia empleado para el cálculo de la correlación. Por lo tanto, el cálculo de la sincronía o acoplamiento temporal intrahemisférico con referencia promedio corroboró nuestra conclusión inicial: la sección de las influencias callosas tiene un efecto agudo sobre el acoplamiento temporal entre áreas del mismo hemisferio.

REFERENCIAS

Abeles, M. Corticonics. Neural circuits of the cerebral cortex. USA: Cambridge University Press. 1991.

Aboitiz F, López J, Montiel J. Long distance communication in the human brain: timing constraints for inter-hemispheric synchrony and the origin of brain lateralization. *BiolRes* 2003;36:89-99

Aboitiz F, Scheibel AB, Fisher RS, Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *BrainRes* 1992;148:143-153.

Aboitiz F, Montiel J. One hundred million years of interhemispheric communication: the history of the corpus callosum. *BrazJMedBiolRes* 2003;36:409-420.

Aboitiz F, Scheibel, AB, Fisher RS; Zaidel E. Fiber composition of the human corpus callosum. *BrainRes* 1992,148:143-153.

Amassian VE, Cracco RQ. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurg* 1987;20: 148-155.

Amassian VE, Cracco RQ, Maccaboe PJ. Focal stimulation of human cerebral cortex with magnetic coil: a comparison with electrical stimulation. *ElectroencephalogClin* 1987,74: 401-406

Andreassi JL, Okamura H, Stern M. Hemispheric asymmetries in the visual cortical evoked potential as a function of stimulus localization. *Psychophysiol* 1975, 12:541-546.

Andres FG, Mima T, Schulman AE, Dichgans J, Hallett M, Gerloff Ch. Functional coupling of human cortical sensorimotor areas during bimanual skill acquisition. *Brain* 1999,122:855-870.

Anglioti SG, Berlucchi R, Pallini R, Rossi GF, Tassaniri G. Hemispheric control of unilateral and bilateral responses to lateralized light stimuli after callosotomy and in callosal agenesis. *ExperBrainRes* 1993,95:151-165.

Aoki F, Fetz EE, Lettich E, Ojemann GA. Increased gamma-range activity in human sensorimotor cortex during performance of visuomotor tasks. *ClinNeurophysiol* 1999;110:524-537.

Baba H, Wada JA. Transcallosal response (TCR) in the chronic photosensitive baboon preparation, Papiopapio. I. Premotor cortical stimulation, recovery cycle and neurotropic drug effect. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1987,67:556-563.

Barbaresi P, Bernardi S, Manzoni T. Callosal connections of the somatic sensory areas II y IV in cat. *JCompNeurol* 1989, 283: 355-373.

Barbaresi P, Minelli A, Mazoni T. Topographical relations between ipsilateral cortical afferents and callosal neurons in the second somatic sensory area of cats. *JCompNeurol* 1994,343:582-596.

Bashore TR. Vocal and manual reaction time estimates of interhemispheric transmission time. *PsycholBull* 1981, 89: 352-368.

Batini C, Radulovacki M, Kado RT, Adey W. Effect of interhemispheric transection on the EEG patterns in sleep and wakefulness in monkey. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1967,22:102-112.

Bennett C., Voss LJ, Barnard JPM, Sleigh JW. Practical Use of the Raw Electroencephalogram Waveform During General Anesthesia: The Art and Science. *AnesthAnal* 2009,109: 539-550.

Berlucchi G. Electroencephalographic studies in "split brain" cats. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1966;20:348-356.

Berlucchi G, Aglioti S, Marzi CA, Tassinari G. Corpus callosum and simple visuomotor integration. *Neuropsychologia* 1995,33:923-936.

Berlucchi G, Heron R, Hyman G, Rizzolatti G, Umilta C. Simple reaction times of ipsilateral and contralateral hand to lateralization visual stimuli. *Brain* 1971,94:419-430.

Bloom JS, Hynd GW. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *NeuropsychologicalRev* 2005,15:59-71.

Bressler SL. Interareal synchronization in the visual cortex. *BehavBrainRes* 1996,76:37-49.

Bressler SL, Coppola R, Nakamura R. Episodic multiregional cortical coherence at multiple frequencies during visual task performance. *Nat* 1993,366:153-156.

Bullock TH, McClune MC, Achimowicz JZ, Iragui-Madoz VJ, Duckrow RB, Spencer SS. EEG coherence has structure in the millimeter domain: subdural and hippocampal recordings from epileptic patients. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol*1995a;95:161-177.

Bullock TH, McClune MC, Achimowicz JZ, Iragui-Madoz VJ, Duckrow RB, Spencer SS. Temporal fluctuations in coherence of brain waves. *ProcNatlAcadSci U S A* 1995b;92:11568-11572.

Buszaki G, Leung LW, Vanderwolf CH. Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *BrainRes* 1983;287:139-171.

Cardoso de Oliveira S, Gribova A, Donchin O, Bergman H, Vaadia E. Neural interactions between motor cortical hemispheres during bimanual and unimanual arm movements. *EurJNeurosci* 2001;14:1881-1896.

Cariani P. Anesthesia, neural information processing and conscious awareness. *ConsciousCogn* 2000;9:387-395.

Cissé Y. Synaptic Enhancement Induced Through Callosal Pathways in Cat Association Cortex. *JNeurophysiol* 2004;92:3221-3232.

Cissé Y, Grenier F, Timofeev I, Steriade M. Electrophysiological properties and input-output organization of callosal neurons in cat association cortex. *JNeurophysiol* 2003;89:1402-1413.

Cissé Y, Nita D, Steriade M, Timofeev I. (2007). Callosal responses of fast-rhythmic-bursting neurons during slow oscillation in cats. *Neurosci* 2007,147: 272-276.

Clarke S, Ribaupierre F, Bajo VM, Roullier EM, Kraftsik R. The auditory pathway in cat corpus callosum. *ExpBrainRes* 1995;104: 534-540.

Clarke JM, Zaidel E. Simple reaction times to lateralized flashes: Varieties of interhemispheric communication routes. *Brain* 1989,112:849-870.

Clasca F, Llamas A, Reinoso-Suarez F. Cortical connections of the insular and adjacent parieto-temporal fields in the cat. *CerebCortex* 2000;10:371-399.

Corballis M. Hemispheric interactions in simple reaction time. *Neuropsychologia* 2002, 40: 423-434.

Corsi-Cabrera M, Guevara MA, del Río-Portilla IY, Arce C, Villanueva-Hernández Y. EEG Bands During Wakefulness, Slow-Wave and Paradoxical Sleep as a Result Of Principal Component Analysis in man. *Sleep* 2000;23:1-7.

Corsi-Cabrera M, Pérez-Garci E, del Río-Portilla IY, Ugalde E, Guevara MA. EEG Bands During Wakefulness, Slow-Wave and Paradoxical Sleep as a Result Of Principal Component Analysis in rat. *Sleep* 2001;24:374-380.

Corsi-Cabrera M, Trías G, Guevara MA, Haro R, Hernández A. EEG interhemispheric correlation after callosotomy: one case study. *PerceptMotorSkills* 1995;80:504-506.

Corsi-Cabrera M, Ondarza R, Martínez-Gutiérrez V, Del Río-Potilla Y, Guevara MA, Ramos-Loyo J. Role of corpus callosum in interhemispheric coherent activity during sleep. *ClinicalNeurophysiol* 2006, 117: 1826-1835.

Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco JB. Comparision of human transcallosal resppons evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1989,74:417-424

Damasio A. Synchronous activation in multiple cortical areas: a mechanism for recall. *SemNeurosc* 1990,2:287-296.

De Gennaro L, Ferrara M, Curcio G, Cristiani R. Antero-posterior changes during the wakefulness-sleep transition. *ClinNeurophysiol* 2001;112:1901–1911.

De Groot J. *NeuroanatomíaCorrelativa*. México: Manual Moderno. 1985

Destexhe A, Contreras D, Steriade M. Spatiotemporal analysis of local field potentials and unit discharges in cat cerebral cortex during natural sleep and wake status. *JNeurosci* 1999;19:4595-4608.

Ellenberg L, Sperry RW. Lateralized division of attention in the commissurotomized and intact brain. *Neuropsychologia* 1980;18:411-418.

Engel AK, Fries P, Singer W. Dynamic predictions: oscillations and synchrony in top-down processing. *NatRevNeurosc* 2001,2:704-716.

Engel AK, König P, Kreiter AK, Singer W. Interhemispheric synchronization of oscillatory neuronal responses in cat visual cortex. *Science* 1991;252:1177-1179.

Engel AK, Roelfselma PR, Fries P, Brtech M, Singer W. Role of the temporal domain for response selection and perceptual binding. *CerebCortex* 1997,7:571-582.

Farinas I, DeFelipe J. Patterns of synaptic input on corticocortical and corticothalamic cells in the cat visual cortex. I. The cell body. *JCompNeurol* 1991, 304: 53-69

Fein G, Raz J, Brown F, Merrin E. Common reference coherence data are confounded by power and phase effects. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1988;69:581-584.

Fitsiori A, Nguyen D, Karentzos A, Delavelle J, Vargas MI. The corpus callosum: white matter or terra incognita. *BritJRadiol* 2011; 84: 5-12.

Freeman WJ. Correlation of electrical activity of prepyriform cortex and behavior in cat in cat. *JNeurophysiol* 1960a;23:111-131.

Freeman WJ. Repetitive electrical stimulation of prepyriform cortex in cat. *JNeurophysiol* 1960b, 23:386-396.

Fricker D, Miles R. Interneurons, spike timing and perception. *Neuron* 2001;32:771-774.

Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *TrendsCognSci* 2005;9:474-480.

Fries P, Roelfsema PR, Engel AK, Nig PK, Singer W. Synchronization of oscillatory responses in visual cortex correlates with perception in interocular rivalry. *ProcNatAcadScien USA* 1997,94:12699-12704.

Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *HumBrain Mapp* 1994;2:56-78.

Friston KJ. Functional integration and inference in the brain. *ProgNeurobiol* 2002;68:113-143.

Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *BrainConnectiv* 2011;1:13-36.

Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RSJ. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *JCerebBloodFlowMetabol* 1993;13:5-14.

Gasser T, Bächer P, Möcks J. Transformation toward the normal distribution of broad bands spectral parameters of the EEG. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1982;53:119-124.

Gazzaniga M S. Forty-five years of split-brain research and still going strong. *NatureRevNeurosci* 2005;6:653-659.

Gevins A, Cuttillo B, Desmond J, Ward M, Bressler S, Barbero N, Laxer K. Subdural grid recordings of distributed neocortical networks involved with somatosensory discrimination. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1994;92:282-290.

Girard P, Hupé JM, Buller J. Feedforward and feedback connections between areas V1 y V2 of the monkey, have similar rapid conduction velocities. *JNeurophysiol* 2001,85:1328-1331.

Gotman J. Interhemispheric interactions in seizures of focal onset: data from human intracranial recordings. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1987;67:120-133.

Gray CM. The temporal correlation hypothesis of visual feature integration: still alive and well. *Neuron* 1999, 24: 31-47.

Gray CM, McCormick DA. Catering cells: superficial pyramidal neurons contributing to the generation of synchronous oscillations in the visual cortex. *Science* 1996;274:109-113.

Griffiths PD, Batty R, Reeves MJ, Connolly DJ. Imaging the corpus callosum, septum pellucidum and fornix in children; normal anatomy and variations of normality. *Neuroradiol* 2009;51:337-345

Guevara MA, Corsi-Cabrera M. EEG coherence or EEG correlation? *Int J Psychophysiol* 1996;23:145-153.

Guevara MA, Ramos J, Hernández-González M, Madera-Carrillo H, Corsi-Cabrera M. CAPTUSEN: Un sistema para la adquisición computarizada del EEG y los potenciales relacionados a eventos. *RevMexPsicol* 2000;17:77-88.

Guevara MA, Ramos J, Hernández-González M, Zarabozo D, Corsi-Cabrera M. POTENCOR: a program to calculate power and correlation spectra of EEG signals. *ComputMethodsProgramsBiomed* 2003;72:241-250.

Guevara R, Pérez-Velázquez JL, Nenadovic V, Wennberg R, Senjanovic G, Garcia Dominguez L. Phase synchronization measurements using electroencephalographic recordings. *Neuroinformatics* 2005,3:301-314.

Harrington A. Unfinished Business: Models of Laterality in the Nineteenth Century. En R.J. Davison & K. Hugdahl. *BrainAsym*. London: The MIT Press. 1995

Hjorth BO. An on-line transformation of EEG scalp potentials into orthogonal source derivations. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1975;39:526-530.

Hofer S, Frahm J. Topography of human corpus callosum revisited –comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2006,32:989-994.

Hugdahl K. Symmetry and asymmetry in the human brain. *EuropRev* 2005;13 (Suppl. 2): 119-133.

Innocenti GM, Lehmann P, Houzel JC. Computational structure of visual callosal axons. *EurJNeurosci* 1994;6:918-935.

Innocenti GM. Dynamic interactions between the cerebral hemispheres. *ExpBrainRes* 2008;192:417-423.

Innocenti GM. Growth and reshaping of axons in the establishment of visual callosal connections. *Science* 1981;15:824-827.

Innocenti GM. Dynamic interactions between the cerebral hemispheres. *ExpBrainRes* 2009, 192: 417-423.

Innocenti GM, Lehmann P, Houzel JC. Computational structure of visual callosal axons. *EurJNeurosci* 1994;6:918-935.

Iwamura Y. Bilateral receptive field neurons and callosal connections in the somatosensory cortex. *PhilosophTransSocLond* 2000, 355: 267-273.

John ER, Ahn H, Prichep L, Trepetin M, Brown D, Kaye H. Developmental equations for the EEG. *Science* 1980;210:1255-1258.

John ER, Prichep LS, Kox W, Valdés-Sosa P, Bosch-Bayard J, Aubert E, Tom M, diMichele F, Gugino LD. Invariant reversible QEEG effects of anesthetics. *ConsciousCogn* 2001;10:165-183.

Johnston JM, Vaishnavi SN, Smyth MD, Zhang D, He BJ, Zempel JM, Shimony JS, Zinder AZ, Raichle ME. Loss of resting interhemispheric functional connectivity after complete section of the corpus callosum. *JNeurosci* 2008;28:6453-6458.

Kasper EM, Lübke J, Larkman AU, Blakemore C. Pyramidal neurons in layer 5 of the rat visual cortex. III. Differential maturation of axon targeting, dendritic morphology, and electrophysiological properties. *JCompNeurol* 1994;339:495-518.

Kiper DC, Knyazeva MG, Tettoni L, Innocenti GM. Visual stimulus-dependent changes in interhemispheric EEG coherence in ferrets. *JNeurophysiol* 1999;82:3082-3094.

Knyazeva MG, Innocenti GM. EEG coherence studies in the normal brain and after early-onset cortical pathologies. *BrainResRev* 2001,36:119-128.

Knyazeva MG, Fornari E, Meuli R, Innocenti GM, Maeder P (2006). Imaging of a synchronous neuronal assembly in the human visual brain. *NeuroImage* 2006,29:593-604

Knyazeva MG, Koeda T, Njiokiktjien C, Jonkman EJ, Kurganskaya M, de Sonnevile L, Vildavsky V. EEG coherence changes during finger tapping in acallosal and normal children: a study of inter- and intrahemispheric connectivity. *BehavBrainRes* 1997,89:243-258.

Koeda T, Knyazeva M, Njiokiktjien C, Jonkman EJ, Sonnevile L, Vildavsky V. The EEG in acallosal children. Coherence values in the resting state: left hemisphere compensatory mechanism? *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1995;95:397-407.

Kopell N, Ermentrout GB, Whittington MA, Traub RD (2000). Gamma rhythms and beta rhythm have different synchronization properties. *ProcNatAcadScieUSA* 2000,97:1867-1872.

Kuks JBM, Vos JE, O'Brien MJ. Coherent pattern of the infant sleep EEG in absence of the corpus callosum. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1987;66:8-14.

Kwan SY, Lin JH, Wong TT, Chang KP, Yiu CH. Prognostic value of electrocorticography findings during callosotomy in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Seizure* 2005;14:470-475.

La Mantia AS, Racik P. Cytological and quantitative characteristics of four cerebral commissures in the rhesus monkey. *JCompNeurol* 1990,291:520-537.

Ledlow A, Swanson JM, Kindsbourne M. Differences in reaction time and average evoked potential as a function of direct and indirect neural pathways. *AnnNeurol* 1978,3:525-530.

Lieb JP, HoqueK, Skomer CE, Song XW. Inter-hemispheric propagation of human mesial temporal lobe seizures: a coherence/phase analysis. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1987;67:101-119.

Llinás R, Ribary U, Contreras D, Pedroarena C. The neuronal basis for consciousness. *PhilosTransRSocLond B* 1998;353:1841-1849.

Llinás RR, Leznik E, Urbano FJ. Temporal binding via cortical coincidence detection of specific and unspecific thalamocortical inputs: a voltage-dependent dye-imaging study in mouse brain slices. *ProcNatlAcadSci U S A* 2002;8:449-454.

Lopes da Silva FH, Van Lierop THMT, Schrijer CFM, Storm van Leewen W. Organization of thalamic and cortical alpha rhythms: spectra and coherences. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1973;35:627-639.

López-Antúnez L. Anatomía Funcional del Sistema Nervioso. México: UTEHA Noriega Editores. 1996 (Trabajo original publicado en 1979)

Luders E; Thompson PM, Toga AW. The Development of the Corpus Callosum in the Healthy Human Brain. *JNeurosc* 2010,30:10985–10990.

Matsubara JA, Chase R, Thejomayen M. Comparative morphology of three types of projections identified pyramidal neurons in the superficial layers of cat visual cortex. *JCompNeurol* 1996,366:93-108.

Matsunami K, Kawashima T, Weki S, Fujita M, Kinishi T. Topography of commissural fibers in the corpus callosum of the cat: a study using WGA-HRP method. *Neurosci Res* 1994;20:137-148.

Matsuo A, Ono T, Hiroshi B, Ono K. Callosal role in generation of epileptiform discharges: quantitative analysis of EEGs recorded in patients undergoing corpus callosotomy. *ClinNeurophysiol* 2003,114:2165-2171.

Maynard EM, Hatsopoulos NG, Ojakangas CL, Acuna BD, Sanes JN, Normann RA, Donoghue JP. Neuronal interactions improve cortical population coding of movement direction. *JNeurosc*, 1999;19:8083-8093.

Menon V, Freeman WJ, Cuttillo BA, Desmond JE, Ward MF, Bressler SL, Laxer KD, Barbaro N, Gevins AS. Spatio-temporal correlations in human gamma band electrocorticograms. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1996;98:89-102.

Merica H, Fortune RD. Spectral power time-courses of human sleep reveal a striking discontinuity at 18 Hz parking the division between NREM-specific and Wake/REM-specific fast frequency activity. *CerebCortex* 2005;15: 877–884.

Merton PA, Morton HB. Stimulation of cerebral cortex in the intact subject. *Nature* 1980,285:227.

Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *AnnNeurol* 1990,28:597-613.

Miller C, Houzel JC, Buser P. Pattern of development of the callosal transfer of visual information to cortical areas 17 and 18 in the cat. *EurJNeurosc* 1994,6:193-202

Milner AD, Lines CR. Interhemispheric pathways in simple reaction time to lateralized light flash. *Neuropsychologia* 1982,20:171-179.

Miltner WH, Braun C, Arnold M, Whitte H, Taub E. Coherence of gamma band EEG activity as a basis for associative learning. *Nature* 1999;397:434-436

Montplaisir J, Nielsen T, Cote J, Boinvin D, Rouleau I, Lapierre G. Interhemispheric EEG coherence before and after partial callosotomy. *ClinElectroencephlogr* 1990;21:42-47.

Mooshagian E. Anatomy of the Corpus Callosum Reveals Its Function. *JNeurosc* 2008;28:1535-1536.

Mundy P, Jarrold W. Infant joint attention, neural networks and social cognition. *NeuralNet* 2010, 23: 985-997.

Murthy VN, Fezt EG. Coherent 25- to 35 Hz oscillations in the sensorimotor cortex of awake behaving monkeys. *ProcNatAcadSci U S A* 1992; 89:5670-5674

Nielsen T, Montplaisir J, Lassonde M. Decreased interhemispheric EEG coherence during sleep in agenesis of the corpus callosum. *EurNeurol* 1983;33:73-176.

Nunez A, Amzica F, Steriade M. Voltage-dependent phase (20-40 Hz) oscillations in long-axoned neocortical neurons. *Neurosci* 1992;51:7-10.

Nunez PL, Silberstein RB, Shi Z, Carpenter MR, Srinivasan R, Tucker DM, Doran SM, Cadusch PJ, Wijesinghe RS. EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures. *ClinNeurophysiol* 1999,110:469-486.

Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF, Wijesinghe RS, Tucker DM, Silberstein RB, Cadusch PJ. EEG coherency I: statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *ElectroencephalClinNeurophysiol* 1997,103:499-515.

Olavarria JF. Non-mirror-symmetric patterns of callosal linkages in areas 17 and 18 in cat visual cortex. *J CompNeurol* 1996;366: 643-655

Ono T, Matsuo A, Baba H, Ono K. Is a cortical spike discharge "transferred" to the contralateral cortex via the corpus callosum? an intraoperative observation of electrocorticogram and callosal compound action potentials. *Epilepsia* 2002;43:1536-1542.

Palm G. Cell assemblies as a guideline for brain research. *ConceptNeurosc* 1990,1:133-147.

Pandya DN, Rosene DL. Laminar termination patterns of thalamic callosal and association afferents in the primary auditory areas of the rhesus monkey. *ExpNeurol* 1993,119:220-234.

Pfurtscheller G, Cooper R. Frequency dependence of the transmission of the EEG from cortex to scalp. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1975;38:93-96.

Pfurtscheller G. Mapping of event-related desynchronization and type of derivation. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1988;70:190-193.

Philips W., Singer W. In search of common foundations for cortical computation. *BehavBrainSci* 1997;20:657-722

Porter LL, White EL. Synaptic connections of callosal projection neurons in the vibrissal region of mouse primary motor cortex: an electro microscopic horseradish peroxidase study. *JCompNeurol* 1986,248:573-587

Roelfselma PR, Lamme VAF, Spekreijse H. Object based attention in the primary visual cortex of the macaque monkey. *Nature* 1998,395:376-381.

Roelfselma PR, Engel AK, Koning P, Singer W. Visuomotor integration associated with zero time-lag synchronization among cortical areas. *Nature* 1997,385:157-161.

Rosenberg JR, Amjad AM, Breeze P, Brillinger DR, Halliday DM. The Fourier approach to the identification of functional coupling between neuronal spike trains. *ProgrBiophysMolBiol* 1989;53:1-31.

Rossini PM, Caramia MD, Zarola F. Mechanisms of nervous propagation along central motor pathways; noninvasive evaluation in healthy subjects and un patients with neurological disease. *Neurosurg* 1987,20:183-191.

Ruiz-Liard A, Latarjet M. Anatomía Humana. Argentina: Editorial Médica Panamericana. Cap. 24. 2006

Sanes JN, Donoghe JP. Oscillations in local field potentials of the primate motor cortex during voluntary movement. *ProcNatAcadSciUSA* 1993,90:4470-4474.

Sarnthein J, Petsche H, Rappelsberger P, Shaw GL, von Stein A. Synchronization between prefrontal and posterior association neocortex during human working memory. *ProcNatAcadSci U S A* 1998;95:7092-7096.

Saron CD, Davidson RJ. Visual evoked potential measures of interhemispheric transfer time in humans. *BehavNeurosci* 1989,103:1115-1138.

Saron CD, Foxe JJ, Simpson GV, Vaughan HG Jr. Interhemispheric visuomotor activation: spatiotemporal electrophysiology related to reaction time. En E. Zaidel & M. Iacobini (Eds.) *The parallel brain*. Cambridge: The MIT Press. 2003

Seymour SE, Reuter-Lorenz PA, Gazzaniga MS. The disconnection syndrome. *Brain* 1994,117:105-115.

Shen B, Nadkarni M, Zapulla RA. Spectral modulation of cortical connections measured by EEG coherence in humans. *ClinNeurophysiol* 1999;110:115-125.

Shibasaki H, Yamashita Y, Kuroiwa J. Electroencephalographic studies of myoclonus. *Brain* 1978,101:447-460.

Shyu HY, Lin JH, Kwan SY, Chang KP, Yiu CH, Wong TT. Electrocorticogram changes during corpus callosotomy for uncontrolled symptomatic generalized epilepsy. *JClinNeurosci* 2010;17:132-134.

Singer W. Neuronal synchrony: a versatile code of the definition of relations? *Neuron* 1999;24:49-65.

Singer W. Dynamic formation in functional networks by synchronization. *Neuron* 2011;69:191-193.

Singer W, Gray CM. Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis. *AnnRevNeurosci* 1995,18:555-586

Snell R. Anatomía Clínica. Argentina: Editorial Médica Panamericana. Cap. 7.2006

Soloway AS, Pucak ML, Melchitzky DS, Lewis DA. Dendritic morphology of callosal and ipsilateral projection neurons in monkey prefrontal cortex. *Neurosci* 2002,109:461-471.

Stancak A, Lucking CH, Kristeva-Feige R. The size of corpus callosum and functional connectivities of cortical regions in finger and shoulder movements. *BrainResCognBrainRes* 2002;13:61-74.

Steriade M. Synchronized activities of coupled oscillators in cerebral cortex and thalamus at different levels of vigilance. *CerebCortex* 1997,7:583-604.

Thut G, Hauert CA, Morand S, Seek M, Landis T, Michel C. Evidence for interhemispheric motor level transfer in a simple reaction time task: an EEG study. *ExpBrainRes* 1999,128:256-261.

Tononi G, Edelman GM. Consciousness and complexity. *Science* 1998;282:1846-1851.

Tononi G, Sporns O, Edelman GM. Reentry and the problem of integrating multiple cortical areas: simulation of dynamic integration in the visual system. *CerebCortex* 1992,2:310-335.

Towle VL, Syed I, Berger C, Grzeszczuk R, Milton J, Erickson RE, Cogen P, Berkson E, Spire JP. Identification of the sensory-motor area and pathologic regions using ECoG coherence. *ElectroencephalogrClinNeurophysiol* 1998;106:30-39.

Tuncer MC, Hatipoglu ES, Ozates M. Sexual dimorphism and handedness in the human corpus callosum based on magnetic resonance imaging. *SurgRadiolAnat* 2005,27:254-259.

Uhlhaas PJ, Singer W. Neural Synchrony in brain review disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 2006; 52:155-168

Van Haesen GW. The modern concept of brain association cortex. *CurrOpNeurobiol* 1993;3:150-154.

Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainwebb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*2001;2:229-239.

Vasquez C, Cuello M, RubinoP, Prosen A, Tanriover N, Perasolo M, Martínez M; Morales J C, Pomata H. Esclerosis temporal mesial: paradigma de la epilepsia de resolución quirúrgica. *RevArgNeuroc*, 2008;24:59-73.

Von der Malsburg C, Schneider W. A neural cocktail party processor. *BiollCyber* 1986,54:29-40.

Vyazovskiy V, Achermann P, Borbély AA, Tobler I. Interhemispheric coherence of the sleep electroencephalogram in mice with congenital callosal dysgenesis. *Neuroscie* 2004;124:481-488.

Wada JA, Mizogouchi T. Limbic kindling in the forebrain-bisected photosensitive baboon, *Papio papio*. *Epilepsia* 1984;25:278-287.

Wada JA, Mizogouchi T, Komai S. Kindling epileptogenesis in orbital and mesial frontal cortical areas of subhuman primates. *Epilepsia* 1985;26:472-479

Wada JA, Nakashima T, Kaneko Y. Forebrain bisection and feline amygdaloid kindling. *Epilepsia* 1982;23:521-530

Wada JA, Sato M. The generalized convulsive seizure state induced by daily electrical stimulation of amygdala in split brain cats. *Epilepsia* 1975;16:417-430.

Watts ADJ, Herrick IA, McLachlan RS, Craen RA, Gelb AW. The effect of sevofluorane and isofluorane anesthesia on interictal spike activity among patients with refractory epilepsy. *AnesthAnalg* 1999;89:1275-1281.

Westerhausen R, Kreuder F, Woerner W, Huster RJ, Smit CM, Schweiger E, Wittling W. Interhemispheric transfer time and structural proprieties of corpus callosum. *NeurosciLett* 2006,409:140-145.

White EL, Czeiger D. Synapses made by axon of callosal projection neurons in mouse somatosensory cortex: emphasis on intrinsic connections. *JCompNeurol* 1991,303:233-244

Wilkins DE, HaUett M, Berardelli A, Walshe T, Alvarez N. Physiologic analysis of myoclonus of Alzheimer's disease. *Neurol* 1984,34:898-903.

Witelson SF, Goldsmith CH. The relationship of hand preference to anatomy of corpus callosum in men. *BrainRes* 1991;545:175-182.

Witelson SF. Hand and sex differences in the istmus and genu of the human corpus callosum: A postmortem morphological study. *Brain* 1989,112:799-835.

Witelson SF, Kigar DL Anatomical development of the corpus callosum in humans: a review with reference to sex and cognition. En D.L. Molfese & Segalowitz, S. J. (Eds.) *Brain lateralization in children. Developmental implications.* New York: The Guilford Press. Cap. 2. 1988

Zaidel E, Iacobini M. Introduction: Poffenberger's simple reaction time paradigm for measuring interhemispheric transfer time. En E. Zaidel & M. Iacobini (Eds.) *The parallel brain.* Cambridge: The MIT Press. 2003

Zaveri HP, Duckrow RB, Spencer SS. The effect of a scalp reference signal on coherence measurements of intracranial electroencephalograms. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1293-1299.