



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.
CAMPO DE NEUROCIRUGÍA**

TÍTULO:

DEFICIT OLFATORIO EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL DETERMINADO POR MEDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL Y PRUEBAS OLFATORIAS.

**MODALIDAD DE GRADUACIÓN: TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE: MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

GUSTAVO AGUADO CARRILLO

TUTOR:

**DRA. ANA LUISA VELASCO MONROY
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

MÉXICO D.F. OCTUBRE 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

ANTECEDENTES	2
EPILEPSIA	2
CLASIFICACIÓN DE LA EPILEPSIA	2
EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL	2
FISIOPATOLOGÍA DE LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL	3
SISTEMA OLFATORIO	4
FUNCIÓN OLFATORIA.	6
EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL Y OLFACCIÓN.	8
NEUROIMAGEN FUNCIONAL DE LA PERCEPCIÓN DEL OLOR	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
JUSTIFICACION	10
PREGUNTA DE INVESTIGACION	10
HIPOTESIS	10
OBJETIVOS	10
OBJETIVO PRINCIPAL	10
OBJETIVOS SECUNDARIOS	11
METODOLOGIA	11
TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO:	11
TAMAÑO DE LA MUESTRA	11
CRITERIOS DE SELECCIÓN	12
VARIABLES	12
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	15
ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD	15
RESULTADOS	16
VALIDACIÓN DEL OLFATÓMETRO:	16
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	17
DISCUSIÓN	22
CONCLUSIÓN	23
REFERENCIAS	24

Antecedentes

Epilepsia

La epilepsia es el trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición a generar crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta. La definición de epilepsia requiere por lo menos de una crisis epiléptica. “Crisis epiléptica es la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro” [2,5,10,12,17].

Clasificación de la epilepsia

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés), publica la última revisión de los conceptos, terminología y clasificación de las crisis epilépticas [6]. (Tabla 1, 2)

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS DE ACUERDO A LA ILAE
Crisis generalizadas
Tónico-clónicas (en cualquier combinación)
Ausencias
Típicas
Atípicas
Ausencias con características especiales
Ausencias mioclónicas
Mioclonia de los párpados
Mioclónicas
Mioclonías atónicas
Mioclonías tónicas
Clónicas
Tónicas
Atónicas
Crisis focales (parciales)
Desconocidas
Espasmos epilépticos

Epilepsia 51(4): 676-685, 2010

Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial

La Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial (ELTM) tiene una semiología clínica ictal relativamente característica, si se tiene en cuenta no tanto al síntoma aislado, sino la constelación de síntomas y su secuencia temporal. Las auras (crisis focal simple) son frecuentes y suelen producirse de forma aislada. A menudo consisten en auras (que se corresponde con el inicio focal de la crisis) de sensaciones viscerales (epigástrica ascendente), temor o percepciones olfatorias generalmente desagradables [1,13]. Otros síntomas vegetativos autonómicos y fenómenos psíquicos, (recuerdos recurrentes, experiencias de déjà vu, estados de ensueño, ilusiones complejas y alucinaciones multimodales) son menos comunes [6,11]. (Tabla 2)

TABLA 2. DESCRIPCIÓN DE LAS CRISIS FOCALES DE AUCERDO AL GRADO DE CONCIENCIA DURANTE LA CRISIS	
Sin pérdida de la conciencia Con componentes motores o autonómicos visibles	“Crisis parcial simple”
Con pérdida de la conciencia “Crisis parcial compleja”	
Con evolución a crisis convulsiva bilateral “Secundariamente generalizada”	
Epilepsia 51(4): 676-685, 2010	

Los síntomas de las crisis incluyen signos vegetativos fuertes (viscero-sensitivos y viscero-motores) los signos, como los cambios de la frecuencia cardíaca, la respiración, piloerección, borborigmos, etc., y algunas formas de arresto conductual [13]. Hay obnubilación lentamente progresiva de la conciencia, a menudo asociada con automatismos oroalimentarios (chasquido de labios, masticación, chupeteo), automatismos manuales y, en algunos pacientes, posturas distónicas contralaterales. Esto puede ocurrir con o sin giro ipsilateral temprano de la cabeza y es muy probablemente debido a la propagación de la crisis a las regiones frontales, cuerpo estriado y el globo pálido. Normalmente hay un periodo posictal prolongado y cuando se presenta disfasia posictal, es debido a un inicio de la crisis del lado dominante del lenguaje. Las auras son generalmente breves (5 a 60 seg) [13]. Las crisis parciales complejas tienen una duración de 1 a 2 minutos y la confusión postictal o afasia pueden persistir durante muchos minutos [11].

Fisiopatología de la Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial

En pacientes con ELTM operados, la esclerosis del hipocampo se asocia a la presencia de una lesión cerebral temprana (LCT) en la que en un 53% de los casos está involucrada una convulsión [7,11]. En los pacientes con ELTM idiopática, sin antecedente de LCT, se observa una menor pérdida neuronal y un peor pronóstico posquirúrgico. Esto sugiere que la fisiopatología de la esclerosis del hipocampo se relaciona con la presencia de una LCT debida a una enfermedad cerebral o médica en las etapas iniciales del desarrollo. Tras el daño hipocámpico inicial se produce una pérdida neuronal subsiguiente. Sin embargo, aún no es posible determinar qué parte de la lesión hipocámpica encontrada en los pacientes tras la cirugía se debe a la LCT y qué parte corresponde a los cambios isquémicos secundarios. Se considera que los factores que pueden llevar al aumento de la lesión hipocámpica son la edad de presentación de las convulsiones, las convulsiones prolongadas, el estado epiléptico y las crisis febriles. Pero la gran discrepancia entre diferentes autores sugiere que la fisiopatología debe ser multifactorial. Esto se correlaciona con diferentes estudios anatomopatológicos en los que se ha encontrado que las convulsiones en la niñez pueden lesionar las células granulares del hipocampo, con la consecuente pérdida neuronal temprana y la formación de circuitos axonales aberrantes. Éstos facilitan la presencia de mecanismos de exitotoxicidad y de sinaptogénesis reactiva que contribuyen a la cronicidad de las convulsiones. La ELTM se ha encontrado asociada

a la presencia de displasia cortical del 7 al 43% de los casos. La displasia cortical, junto a los tumores de bajo grado, representan dos de las afecciones más importantes que causan epilepsia refractaria en los niños [7].

Sistema Olfatorio

Células receptoras olfatorias y transducción sensorial. Las neuronas sensoriales olfatorias forman racimos interpuestos entre el neuroepitelio respiratorio. Estas neuronas son células bipolares con una terminación dendrítica que contiene de 3-50 cilios que se proyectan en la capa de moco suprayacente; sus axones desmielinizados forman bandas que se proyectan a través de la lámina cribiforme y hacen sinapsis con el bulbo olfatorio (Figura 1) [3,32]. Las sustancias olorosas se fijan a receptores acoplados a proteínas G localizados en los cilios de la neurona receptora olfatoria. Existen al rededor de 400 tipos de receptores expresados en las neuronas olfatorias humanas y una neurona sensorial olfatoria de manera individual, responde a más de un tipo de olor [33]. El primer paso en la transducción de la señal olfatoria es la activación de la proteína G_{olf} , la cuál estimula la adenilato ciclasa 3 y la producción de adenosil monofosfato cíclico. Esto desencadena la apertura de canales de calcio (Ca^{2+}) dependientes de nucleótido cíclico, permitiendo la entrada de Ca^{2+} y la despolarización; la subsecuente apertura de canales de cloro (Cl^-) dependientes de Ca^{2+} permitiendo el flujo de Cl^- que amplifica la despolarización de la neurona sensorial [3,32]. Las neuronas receptoras olfatorias tienen numerosas características únicas: se pueden regenerar; funcionan tanto como neuronas receptoras selectivas de olores y como neuronas de primer orden; y se encuentran directamente expuestas al ambiente externo, de tal manera que proporcionan una ruta para la invasión al cerebro por virus o toxinas. El número de neuronas sensoriales disminuye con la edad, particularmente después de los 65 años [3].

Bulbo Olfatorio. Las neuronas receptoras olfatorias son glutamatérgicas y proveen de impulsos excitatorios al bulbo olfatorio, el cuál transmite estas señales a la corteza olfatoria primaria. El bulbo olfatorio tiene una compleja organización sináptica y es un sitio importante de procesamiento de la información olfatoria (Figura 1) [28]. Al entrar al bulbo olfatorio, los axones de las neuronas receptoras olfatorias divergen, formando la capa nerviosa olfatoria más externa [8,28]. Los axones de las neuronas olfatorias receptoras que expresan los genes de receptores olfatorios idénticos coalecen y hacen sinapsis en las dendritas ramificadas de las proyecciones neuronales de segundo orden, llamadas células mitrales y en penacho, que forman una estructura especial denominada glomérulo. Debido a que cada glomérulo recibe aferencias de las neuronas sensoriales olfatorias que expresan receptores para el mismo olor, no existe un mapa quimiotrópico en el bulbo olfatorio. Las células mitrales y en penacho son las neuronas de proyección eferentes primarias del bulbo olfatorio. Estas células son las del tipo excitatorio glutamatérgico que tienen una dendrita primaria que se proyecta a un solo glomérulo y recibe aferencias de un axón neuronal sensorial y numerosas dendritas laterales secundarias que se extienden grandes distancias dentro del bulbo olfatorio. Los axones aferentes de las neuronas receptoras olfatorias también hacen sinapsis con interneuronas locales inhibitorias GABAérgicas llamadas células periglomerulares. Estas células también son activadas por el glutamato liberado por las dendritas de las células mitrales y en penacho y median la inhibición por retro o anteroalimentación dentro del glomérulo. El GABA liberado de las células periglomerulares modula los impulsos aferentes a través de los receptores presinápticos GABA_B y la excitabilidad de las células mitrales o en penacho a través de los

receptores presinápticos GABA_A. Algunas células preglomerulares utilizan también a la dopamina, la cuál inhibe la liberación de glutamato de las neuronas terminales receptoras olfatorias a través de los receptores presinápticos D₂. Las operaciones funcionales dentro del glomérulo intensifican la tasa señal-ruido, la cuál es crítica para la habilidad de detectar estímulos olorosos específicos. Un segundo nivel de procesamiento olfatorio ocurre en la capa de células granulares del bulbo olfatorio. Las células granulares son neuronas GABAérgicas inhibitorias que carecen de axón y participan en las interacciones dendrodendríticas recíprocas con las células mitrales. Las células granulares son activadas por el glutamato liberado de las dendritas laterales de las células mitrales e inhibe las dendritas laterales de las mismas y de las células mitrales vecinas. Esta inhibición lateral se encuentra involucrada con la potenciación entre las células mitrales que responden a diferentes moléculas olorosas [19,28].

Las neuronas inhibitorias del bulbo olfatorio, incluyendo las células periglomerulares y granulares se generan de manera continua en el adulto. Proliferan en la zona subventricular de los ventrículos laterales y migran a lo largo de la corriente migratoria rostral para alcanzar el bulbo olfatorio; estas nuevas neuronas generadas son reemplazadas continuamente y se integran en las redes preexistentes en el bulbo olfatorio. La neurogénesis en el bulbo olfatorio se ajusta a nivel de la entrada olfatoria; esto es potencialmente importante para el procesamiento de la información y aprendizaje olfatorio [28].

Se ha sugerido que el bulbo olfatorio puede constituir el “tálamo olfatorio”. Como el tálamo, el bulbo olfatorio es la estación final de procesamiento de la información sensitiva antes de alcanzar la corteza cerebral; las neuronas de el bulbo olfatorio, como las neuronas talámicas, reciben impulsos de retroalimentación de las áreas corticales olfatorias e información moduladora del tallo cerebral [8,18]. Alternativamente, el bulbo olfatorio puede servir como la corteza olfatoria primaria. Las neuronas en el bulbo olfatorio muestran actividad oscilatoria a diferentes frecuencias; cada una involucra diferentes circuitos y se correlaciona con diferentes aspectos del procesamiento olfatorio. Por ejemplo, las oscilaciones gamma (30-80 Hz) dependen de las sinapsis recíprocas entre las células granulares y mitrales y se encuentran asociadas a la discriminación de olores. Las proyecciones de retroalimentación de la corteza olfatoria primaria y las aferencias colinérgicas y monoaminérgicas modulan el procesamiento sensorial ambos en el glomérulo y en las sinapsis de el bulbo olfatorio. Por ejemplo, las aferencias colinérgicas del prosencéfalo basal que actúan a través de los receptores M₂ disminuyen la liberación de GABA tanto de las células periglomerulares y granulares, mientras que las aferencias noradrenérgicas del locus ceruleus, que actúan a través de adrenoreceptores- α_1 , incrementan las respuestas de las células mitrales a impulsos débiles [15,18,28].

Corteza olfatoria. Los axones de las células mitrales y en penacho emergen del bulbo olfatorio y forman el tracto olfatorio lateral, el cuál consiste de pequeñas fibras mielinizadas que terminan en la corteza olfatoria. La corteza olfatoria comprende diferentes áreas (Figura 1) [3,15].

El más rostral es el núcleo olfatorio anterior, el cuál incluye una porción localizada dentro del bulbo olfatorio. La corteza piriforme (área 51) es el área cortical olfatoria más grande y se localiza en la unión entre la porción caudolateral del lóbulo frontal y la porción dorsomedial del lóbulo temporal. La corteza piriforme es heterogénea

citoarquitectónicamente y funcionalmente. La organización de sus conexiones aferentes y asociativas sugiere que esta área puede funcionar como un área de asociación olfatoria, al contener representaciones distribuidas espacialmente de olores individuales y ser capaz de presentar plasticidad sináptica dependiente de la actividad [8,15]. Otras áreas corticales olfatorias primarias incluyen el núcleo cortical anterior de la amígdala, la corteza periamigdalóide y la corteza entorrinal. Todas estas áreas envían proyecciones de regreso al bulbo olfatorio; estas proyecciones de retroalimentación terminan de manera primaria en la capa de células granulares. Existen conexiones intracorticales extensas entre diferentes áreas de la corteza olfatoria. La corteza olfatoria recibe también aferencias de las neuronas colinérgicas y monoaminérgicas del prosencéfalo basal, hipotálamo y tallo cerebral. La información olfatoria se transmite de la corteza olfatoria primaria a otras áreas corticales y subcorticales. La corteza piriforme tiene una amplia distribución de conexiones con la corteza orbitofrontal, ya sea a través de una ruta directa e indirectamente a través del núcleo medio dorsal del tálamo [8]. La corteza orbital posterior e insular anterior adyacente tienen conexiones recíprocas con todas las áreas olfatorias corticales primarias e interactúan con otras áreas corticales para integrar información olfatoria con otras modalidades sensoriales. Las cortezas entorrinal y periamigdalóide proporcionan información olfatoria a la amígdala y el hipocampo; la corteza piriforme y la amígdala también se proyectan al hipotálamo, el núcleo acumbens, y ya sea de manera directa o a través del pálido ventral, a la porción medial (magnocelular) de el núcleo medio dorsal del tálamo [8,15].

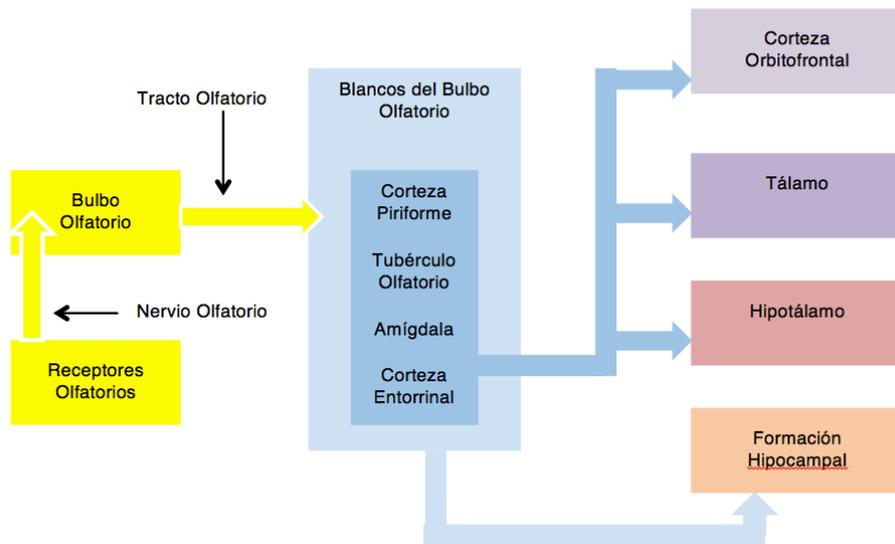


FIG. 1 Esquema que representa la organización anatómico-funcional del sistema olfatorio.

Función Olfatoria.

En los seres humanos el olfato a menudo se considera el sentido menos agudo, y obviamente la capacidad olfatoria de algunos animales es superior. Esta diferencia refleja que en muchas especies existe una mayor cantidad de neuronas en los receptores olfatorios (y moléculas receptoras de sustancias odoríferas) del epitelio olfatorio y un área proporcionalmente más grande del encéfalo anterior dedicada al olfato. Así mismo, si

comparamos el tamaño relativo del bulbo olfatorio y estructuras relacionadas con los hemisferios corticales en un roedor o en un carnívoro veremos que la diferencia es muy grande en relación a la de los seres humanos. No obstante, los seres humanos son muy buenos para detectar e identificar moléculas transmitidas por el aire en el medio ambiente. Sin embargo las concentraciones umbral para la detección y la identificación de las sustancias odoríferas varían mucho [8,15,34].

Dado que la cantidad de sustancias odoríferas es muy grande, se realizaron varios intentos por clasificarlas en grupos. La clasificación más utilizada fue desarrollada en la década de 1950 por John Amoore, que dividió los olores en categorías basadas en la calidad percibida, la estructura molecular y en la dificultad para percibir uno u otro grupo de sustancias que presentan algunos individuos, denominados anósmicos. Amoore propuso una clasificación de las sustancias odoríferas en picante, floral, almizclado, terroso, etéreo, alcanforado, mentolado, éter y pútrido; estas categorías aún se utilizan para describir olores, estudiar los mecanismos celulares de la transducción olfatoria, y explicar la representación central de la información olfatoria. No obstante, esta clasificación todavía es totalmente empírica. Una complicación adicional al clasificar la percepción de los olores es que su calidad puede cambiar con la concentración. Por ejemplo, en bajas concentraciones el indol tiene un olor floral, mientras que en concentraciones mayores huele pútrido [23].

Se han desarrollado una batería de pruebas para medir la capacidad para nombrar olores comunes. La capacidad para identificar olores normalmente disminuye con la edad. Si se desafía a individuos, por otra parte sanos, a identificar una gran batería de sustancias odoríferas comunes, las personas de 20 a 40 años típicamente pueden reconocer entre el 50 y 75% de los olores, mientras que las de entre 50 y 70 años solo indican en forma correcta entre un 30 y un 45% [25]. Un sentido del olfato más radicalmente disminuido o distorsionado puede acompañar los trastornos de la conducta alimentaria, los trastornos psicóticos (sobre todo la esquizofrenia), la diabetes, el uso de cierto medicamentos y la enfermedad de Alzheimer [23].

Entre los sustratos neurales para el procesamiento de los olores en los seres humanos se incluyen todas las estructuras identificadas anatómicamente como parte de la vía olfatoria; el bulbo olfatorio, las cortezas piriforme y orbitaria, la amígdala y el hipotálamo son activados claramente por la presentación de sustancias odoríferas en las resonancias magnéticas funcionales (RMf) de individuos normales [23].

La percepción pasiva de los olores se procesa en circuitos idénticos entre hombres y mujeres, en estudios realizados con PET y estimulación olfatoria, no se reportan diferencias en los patrones de activación cerebral entre ambos géneros [4]. En relación con los circuitos cerebrales encargados de los olores familiares y los no familiares se sabe que ambos son capaces de activar la amígdala, la corteza piriforme y partes de la corteza cingular anterior, y adicionalmente los olores que son familiares activan la corteza frontal izquierda (Áreas de Brodmann 44, 45 y 47), la corteza parietal izquierda que involucra el giro precuneo y el parahipocampo derecho. De lo que se deduce que el percibir olores familiares compromete circuitos cerebrales que intervienen con las funciones de memoria y lenguaje además de la corteza olfatoria [25].

Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial y Olfacción.

Es importante señalar que el hipocampo es la estructura que mas se ha estudiado por su relación con la epilepsia del lóbulo temporal (ELT). En esta región del sistema límbico, la esclerosis del hipocampo se presenta en humanos con ELT y en modelos animales. Esta esclerosis se caracteriza por la reinervación (sprouting) de las células granulares del giro dentado por las fibras musgosas y la muerte neuronal en el hilus, en las zonas de CA3 y CA1 y en la capas superficiales de la corteza entorrinal [11,22].

Además de las crisis espontáneas y recurrentes, existe otro tipo de fenómeno que acontece de manera temprana denominada aura epiléptica, la cual es el resultado de la activación de un área cortical funcional por una descarga neuronal anormal, unilateral, localizada y breve [1]. Ya que la conciencia se preserva y solo se implica cierta región del encéfalo, por definición constituye una crisis parcial simple, que ocurre de manera aislada o progresa hacia una crisis parcial compleja, con afección de la conciencia, o hacia una crisis tónico-clónica generalizada [11]. Existen auras visuales, auditivas, vertiginosas, trastornos autonómicos (taquicardia, vómitos, midriasis), psíquicas o experienciales (déjà vu, jamais vu), gustativas y olfatorias, estas ultimas son las manifestación principal de las denominadas crisis uncinadas [1,13]. De manera interesante, las auras olfatorias son relativamente infrecuentes ($\approx 0.9-5.5\%$) si se considera el elevado número de pacientes con ELTM. Estos olores ictales, generalmente desagradables, se han asociado a tumores en estructuras temporales mesiales y orbitofrotales, aunque en la actualidad existen reportes en los cuales se sugieren que las auras no son el resultado de tumores, si no de anormalidades estructurales del lóbulo temporal mesial. Estos autores sugieren que las estructuras temporales mesiales, en especial la amígdala, puede jugar un papel importante en la génesis de las auras olfatorias. Esta afirmación correlaciona perfectamente con estudios de la percepción olfatoria, ya que esta función es procesada por la amígdala, la corteza piriforme, la corteza anterior insular, corteza anterior singular, corteza orbitofrontal y los núcleos talámicos anteriores y ventromediales [1,9,31].

Neuroimagen Funcional de la Percepción del Olor

La **imagen por resonancia magnética funcional** (RMf) es un procedimiento clínico y de investigación que permite mostrar en imágenes las regiones cerebrales que ejecutan una tarea determinada. El procedimiento se realiza en el mismo resonador utilizado para los exámenes de diagnóstico, pero con modificaciones especiales del software y del hardware. Para realizar una RMf no se requiere inyecciones de sustancia alguna [20,29].

Si se necesita *ver* qué áreas del cerebro intervienen en la olfacción, se coloca un aparato conocido como olfatómetro el cuál libera sustancias olorosas a la nariz del paciente de manera sincrónica con la adquisición de imágenes del resonador. La región cerebral que se encarga de la percepción del olor, sufrirá vasodilatación, y ocasionará que cambie la concentración de desoxihemoglobina local. Esto causará un cambio del magnetismo local que a su vez es detectado por el resonador. Así, el área puede ser demostrada como una zona de color sobre el fondo de grises de la resonancia convencional [19].

Las neuronas al requerir energía demandan oxígeno, que es transportado por la hemoglobina en forma de oxihemoglobina, que posee propiedades diamagnéticas. Estas células degradan rápidamente el oxígeno local y aumenta el nivel de desoxihemoglobina, paramagnética, en la región. Este desbalance se compensa enviando un sobre-flujo de oxihemoglobina, que luego va disminuyendo hasta alcanzar el equilibrio al cabo de

aproximadamente 24 segundos [19,20,29].

La Resonancia Magnética (RM) es la herramienta diagnóstica más importante para la detección de anomalías estructurales subyacentes en la epilepsia. La esclerosis temporal mesial, cicatrices gliales, heterotopías, y otros trastornos de la migración neuronal pueden ser claramente visualizadas. Después de una crisis, en particular una con un componente central, la resonancia magnética revela a veces edema cortical sutil y cambio de señal en la secuencia FLAIR, o si se administra medio de contraste, se puede ver un rubor cortical mal definido en la TAC o la RMN. Existe una relación aproximada entre la duración de la actividad epiléptica y la intensidad y tamaño de estos cambios corticales [2,5,11].

Los estudios funcionales de neuroimagen han identificado una red de regiones cerebrales involucradas en el procesamiento de la información olfatoria en los humanos [4,14,15,18,19,25,29]. Un estudio de PET mostró activación bilateral inducida por olores de la corteza piriforme en la unión de los lóbulos frontal y temporal en sus porciones inferiores así como activación de la ínsula, corteza orbitofrontal derecha y corteza frontal inferomedial izquierda [19]. Los estudios con resonancia magnética funcional indican que la corteza piriforme es funcionalmente heterogénea. La porción temporal de la corteza piriforme puede estar involucrada en un nivel más básico del procesamiento de información, como la identificación y discriminación de olores, mientras que la porción frontal está influida por el estado de atención y la cualidad hedónica del olor [30]. La corteza orbitofrontal posterior está involucrada en la codificación de recompensa y experiencia hedónica asociada con los olores; existe activación del giro orbitofrontal medial en respuesta a olores placenteros y de el giro orbitofrontal lateral en respuesta a olores desagradables [28]. El grado de activación de la corteza piriforme, entorrinal, amígdala y corteza orbitofrontal en respuesta a un estímulo oloroso es menor en las personas mayores que en las jóvenes [19,25].

La estimulación amigdalina a través de un paradigma con rostros de miedo en RMf ha demostrado la activación amigdalina bilateral en sujetos sanos, mientras que en sujetos con epilepsia del lóbulo temporal hubo una clara lateralización de dicha activación [26], por lo que existe la posibilidad para lateralizar el foco epiléptico en la ELTM ya sea con paradigmas como este o con estimulación olfatoria capaces de activar las estructuras olfatorias involucradas en la identificación de olores.

Sobel et al. describen un método para generar un estímulo olfatorio dentro un diseño experimental de resonancia magnética funcional, el sistema incorpora una mascarilla nasal en la cuál se produce un cambio entre condiciones de olor y sin olor. La mascarilla provee un ambiente libre de olores seguido de la presencia de olor constante, describen además los parámetros específicos para la adquisición y procesamiento de las imágenes obteniendo resultados consistentes y reproducibles para la activación de las regiones cerebrales encargadas de la función olfatoria [29]. Gottfried et al. realizaron un estudio de resonancia magnética funcional con eventos relacionados en un grupo de sujetos sanos al ofrecer olores y mostrar rostros demostrando las zonas que son constantes en la activación de los olores y las que son heterogéneas así como la relación entre la olfacción y los procesos emocionales [14].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El conocer los cambios que ocurren a nivel de la función olfatoria en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal por medio de las pruebas olfatorias y de la Resonancia Magnética Funcional nos ayuda a entender las bases anatómicas de dicha disminución en la función olfatoria. Se demuestra que ciertas estructuras cerebrales que intervienen en la función olfatoria muestran una menor o nula actividad en el paciente epiléptico.

JUSTIFICACIÓN

Aunque la función olfatoria es una de las más antiguas filogenéticamente, no ha sido estudiada de manera integral, la RMf permite estudiar tanto la anatomía y la función. En este trabajo se estudia esta función en el paciente epiléptico del lóbulo temporal a través de pruebas de identificación de olores y un paradigma de olfacción en RMf. En estos pacientes la vía olfatoria y epiléptica comparten estructuras anatómicas cerebrales, por lo que es posible demostrar por medio de estas pruebas que los sujetos con epilepsia del lóbulo temporal mesial presentan una alteración en la función olfatoria.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existen diferencias en la función olfatoria en aquellos pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial al compararse con pacientes sin epilepsia del lóbulo temporal (grupo control), determinado por medio de pruebas olfatorias (identificación de olores) y resonancia magnética funcional (número de voxels activados en la resonancia magnética funcional)?

HIPÓTESIS

Si los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial presentan una disfunción olfatoria significativamente mayor, comparado con aquellos pacientes que no tienen epilepsia del lóbulo temporal (grupo control) entonces los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal tendrán una menor capacidad para identificar olores y un menor número de voxels activados en la resonancia magnética funcional al presentarse el estímulo olfatorio.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Identificar y comparar las diferencias en la función olfatoria que presentan los sujetos con

epilepsia del lóbulo temporal mesial con aquellos que no tienen epilepsia del lóbulo temporal por medio de pruebas olfatorias (identificación de olores) y resonancia magnética funcional (voxeles activados en resonancia magnética funcional).

Objetivos secundarios

Describir la relación entre la activación cerebral por RMf mediante el paradigma de olfacción y la lateralidad del foco epiléptico en aquellos sujetos que se haya demostrado a través de EEG.

METODOLOGIA

Tipo y Diseño del estudio:

Transversal
Comparativo
Prolectivo
Observacional

Población: Pacientes de la Clínica de Epilepsia del Servicio de Neurocirugía del Hospital General de México con diagnóstico de Epilepsia del Lóbulo Temporal.

Muestra: Consecutiva para pacientes con diagnóstico clínico de epilepsia del lóbulo temporal mesial que acuden a la consulta externa de la Clínica de Epilepsia.

Grupo control: Sujetos sanos.

Tamaño de la muestra

Se incluirán 20 sujetos en el estudio, 10 en grupo de epilepsia del lóbulo temporal mesial y 10 controles, de acuerdo a la fórmula:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 * S^2}{d^2}$$

donde:

$Z_{\alpha} = 1.96$

$Z_{\beta} = 1.28$

potencia = 0.80

$d = 0.05$

$S = 10$

$M1 = 17.6$ [9]

$M2 = 5.4$ [9]

Criterios de Selección

Criterios de inclusión grupo de Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial:

- Sujetos con diagnóstico clínico de epilepsia del lóbulo temporal corroborado por las pruebas paraclínicas universales. (electroencefalogramas y resonancia magnética estructural) [11].
- Se seleccionaron personas de ambos géneros.
- De un rango de edad de 18 a 65 años,
- Nivel académico similar.

Criterios de inclusión para el grupo de sujetos sanos:

- Se seleccionaron personas de ambos géneros.
- De un rango de edad de 18 a 65 años,
- Nivel académico similar.

Criterios de exclusión

Sujetos con trastornos otorrinolaringológicos o que hayan sufrido cirugías de nariz.

Sujetos con tumores o alteraciones intracraneales que involucren estructuras neurales relacionadas con la olfacción.

Sujetos con diagnósticos de enfermedades neurodegenerativas tales como Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia o retraso psicomotor, en general cualquier trastorno psiquiátrico ya que fungen como variables confusoras.

Sujetos que por causas como la claustrofobia o cualquier otra no puedan ejecutar la prueba en la resonancia magnética.

Sujetos que fumen.

Sujetos con elevado consumo de alcohol, mayor de 5 copas diarias.

Sujetos que no acepten participar en el estudio.

Criterios de eliminación

Sujetos que por decisión propia abandonen el estudio.

Sujetos que no completen los estudios.

Variables

Variable independiente

Epilepsia del lóbulo temporal

Tipo: Nominal Dicotómica

Unidad: Si / No

Definición operativa: Diagnóstico clínico de Epilepsia del Lóbulo Temporal. (De acuerdo a la descripción clínica de Engel et al. [11]).

Variables dependientes

Identificación de olores

Tipo: Numérica continua

Unidad: Porcentaje

Definición operativa: Se ofrecen diferentes olores (rosa, naranja, canela y limón), de manera aleatorizada y se les pide que indiquen el olor que perciben, si no lo identifican, se les presenta una laminilla con 6 imágenes (dentro de las cuales se encuentran los 4 olores antes mencionados) y se les pide que relacionen el olor con alguna de las imágenes. Se calcula el porcentaje de aciertos [27].

Voxeles activados en Resonancia Magnética Funcional

Tipo: Numérica continua

Unidad: Valores estandarizados de Z.

Definición operativa:

Paradigma de fRMN: Se lleva a cabo al ofrecer un estímulo olfatorio (esencia de café sin diluir en concentraciones idénticas para todos los sujetos) al sujeto en bloques de 30 segundos intercalados con 30 segundos sin olor.

Procedimiento

1. Selección de sujetos con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal.
2. Selección de sujetos control.
3. Realización de las pruebas olfatorias a los sujetos del estudio.

Se ofrecen diferentes olores (rosa, naranja, canela y limón), de manera aleatorizada y se les pide que indiquen el olor que perciben, si no lo identifican, se les presenta una laminilla con 6 imágenes (dentro de las cuales se encuentran los 4 olores antes mencionados) y se les pide que relacionen el olor con alguna de las imágenes. Se calcula el porcentaje de aciertos [27].

5. Fabricación de olfatómetro. Nos dimos a la tarea de fabricar un dispositivo capaz de suministrar los estímulos olfatorios en el interior de la resonancia magnética (olfatómetro) que fuera de materiales compatibles con el resonador (libre de metales) y de un costo accesible para nuestro proyecto.

Se utilizaron materiales de bajo costo que se enlistan a continuación:

- Bomba de aire marca Optima® Elite de 1 salida de 5000 cc/min 4 psi 4.5 watts/hora.
- Manguera de silicón con recubrimiento interior de Teflón® con 4mm de diámetro interior y 6mm exterior.
- 2 Vasos humidificadores borboteadores 4 Psi Hudson RCI® Modelo HUD-3230/7100
- Puntas nasales para oxígeno Sensimedical® con diámetro interno de 2mm y longitud 2.1mts.
- 2 llaves de tres vías Discifix®.
- Esencia aromática Contyquim® olor café y naranja.

4. Validación del olfatómetro.

Se seleccionaron 10 sujetos (5 con ELTM y 5 sanos) a los cuáles se les colocó en condiciones similares a las de la resonancia magnética, se les aplicaron las puntas nasales del olfatómetro y se administraron 3 diferentes condiciones (olor a naranja, olor a café y sin olor) pidiéndoles identificar el olor percibido y cronometrándose el tiempo que tomo la identificación de dicho olor desde el encendido del equipo hasta la percepción determinada por el movimiento de la mano derecha.

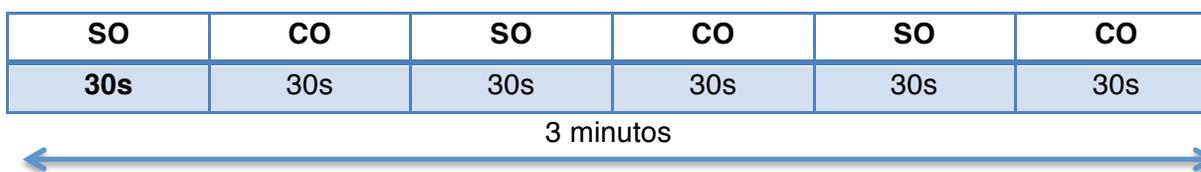
5. Realización de resonancia magnética funcional a los sujetos del estudio.

Se realizó la adquisición de imágenes de resonancia magnética en secuencia BOLD. Se realizó el paradigma en la resonancia el cuál se llevó a cabo al ofrecer un estímulo olfatorio al paciente por medio de un olfatómetro en bloques de 30 segundos con olor y 30 segundos sin olor.

Adquisición de imágenes: Se realizó la adquisición de imágenes de resonancia magnética en un equipo Siemens® 1.5T de uso clínico, los sujetos se colocaron en el cabezal del resonador con tapones para oídos para reducir el artefacto del ruido, el protocolo consistió en la adquisición de secuencias estructurales T1, T2 y FLAIR con los siguientes parámetros: 170 cortes axiales de 1mm de espesor, tiempo de repetición (TR) 1900 milisegundos, tiempo echo (TE) 3.93 milisegundos, 15° de angulación, campo de visión (FOV) 250 mm, y matriz de 256 x 256. La secuencia BOLD de 3 minutos con los siguientes parámetros: TR 3800 milisegundos, TE 60 milisegundos, 90° de angulación, FOV 250mm, tamaño de la matriz 64 x 64 (tamaño del voxel 3.9 x 3.9 mm) que se reconstruye en una imagen matriz de 128 x 128, con los cortes orientados de manera ortogonal a la formación hipocampal obteniéndose 60 imágenes por sujeto.

Paradigma:

SO - Sin Olor CO - Con olor



Procesamiento de imágenes: Se procesaron las imágenes por medio de software computacional **SPM8** (de distribución libre en internet desarrollado por el Centro de Neuroimagen de la Universidad Global de Londres, con fines de investigación en imagen), las imágenes son co-registradas, alineadas, suavizadas y normalizadas para el primer nivel de análisis, las activaciones significativas se calcularon de manera separada para cada uno de los sujetos utilizando análisis por bloques de 10 segundos con intervalo de 20 segundos contrastando estímulo olfatorio – aire. El segundo nivel de análisis se llevó a cabo con un threshold $P=0.01$ con un nivel cluster corregido de $P<0.05$. Se analizaron volúmenes individuales de interés (VOIs), los cuáles se definieron funcionalmente en cada sujeto de manera separada con un threshold estadístico predefinido de $p < 0.001$ ($z > 3$). El tamaño del VOI estuvo entre 60 y 100 voxels (3.9 x 3.9 x 5 mm). El borde anatómico de los clusters funcionales fue el receso uncal caudalmente y el quiasma óptico rostralmente

y la sustancia blanca superiormente. Para cada VOI, se calculó el número de voxels activados en ambos hemisferios cerebrales. Los VOIs individuales se definieron al aplicar un cubo con el tamaño de 125 voxels en el centro de la mayor activación para cubrir la mayoría de los voxels activados. Dentro de estos VOIs definidos se calculó el pico de porcentaje de cambio en la señal BOLD para cada sujeto (valores Z).

Análisis estadístico.

Se llevaron a cabo las medidas descriptivas de tendencia central que incluyen la media, intervalo de confianza al 95% para la media y mediana así como de dispersión como la varianza, la desviación estándar, asimetría y curtosis, para datos demográficos como la edad, escolaridad, no. de crisis, etc. Así como también para cada variable de identificación de olores y voxels activados en la resonancia magnética funcional.

Se aplicó la prueba de t de Student para muestras independientes para comparar entre los 2 grupos, los valores de identificación olores y valores de Z en RMf.

Se realizó una prueba de correlación de Pearson entre ambas variables. Se aceptó un error menor del 5% como significativo.

Aspectos éticos y de bioseguridad

De acuerdo con la Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente en el Título Segundo Capítulo I Artículo 17, esta investigación se considero con riesgo mínimo, ya que los procedimientos a realizados no son invasivos, no se requirió la administración de ningún medio de contraste, se realizaron pruebas olfatorias con olores conocidos y que no se consideran desagradables, la resonancia magnética no emite ningún tipo de radiación y las imágenes se obtienen a través de ondas electromagnéticas que hasta el momento no se ha demostrado sean perjudiciales para el ser humano.

A través del proceso de consentimiento informado, se explicó a los sujetos que participaron en el estudio que requerimos de su asistencia al hospital un día por la tarde y que el procedimiento tomaría aproximadamente 30 min, se les hace saber de las técnicas que se usarán y de la inocuidad de las pruebas, de los posibles riesgos a los que serán sometidos y de la posibilidad en todo momento para abandonar el estudio sin que esto afecte en ningún sentido su tratamiento médico. Se informó que no existía ningún beneficio directo para el sujeto derivado de su participación en el proyecto. Se dio respuesta a todas las preguntas que nos plantearon. Se manejó la información con discrecionalidad y confidencialidad.

Resultados

Validación del olfatómetro:

Para la validación del olfatómetro se utilizaron 10 sujetos (5 controles y 5 con ELTM) a los cuáles se les colocó en situación de simulación del paradigma de resonancia magnética funcional, se les ofrecieron tres olores distintos (naranja, café y aire) para lo cuál se solicito identificaran el olor y se midieron los tiempos que demoraron en identificarlo desde el inicio del estímulo hasta la identificación. Dentro del grupo control se incluyeron 2 mujeres y 3 hombres y en el grupo con ELTM 3 mujeres y 2 hombres sin diferencias significativas por género entre ambos grupos ($p=0.4$). La media de edad fue de 29.5 ± 1.5 sin diferencias significativas entre grupos ($p=0.8$).

Para el olor a naranja 3 (60%) de los 5 sujetos controles lograron una identificación adecuada con una media de tiempo de identificación de 5.6 ± 5.1 seg. Mientras que 5 (100%) de los sujetos con ELTM identificaron el olor naranja con una media de tiempo de 10.2 ± 0.5 seg. Y en total 8 (80%) de los 10 sujetos identificaron el olor a naranja con una media de tiempo 7.9 ± 4.2 seg.

Para el olor a café 5 (100%) de los sujetos controles lo identificaron con una media de tiempo de 10.06 ± 0.32 seg. Y para el grupo con ELTM 5 (100%) también identificaron el olor a café con una media de tiempo de 10.1 ± 0.48 seg. Y en total 10 (100%) de los sujetos identificaron el olor a café con una media de tiempo de 10.08 ± 0.38 seg (Tabla 3). Por lo tanto se concluye que el olfatómetro cumple con el objetivo de proveer de un estímulo olfatorio a los sujetos que se someten a la RMf y que el aroma que es mejor identificado y en tiempos mas uniformes es el olor a café.

	NARANJA		CAFE		SIN OLOR
CONTROL	3/5 5.1 60%	5.6 ±	5/5 0.32 100%	10.06 ±	5/5 100%
ELTM	5/5 0.5 100%	10.2 ±	5/5 0.48 100%	10.1 ±	5/5 100%
TOTAL	8/10 4.2 80%	7.9 ±	10/10 0.38 100%	10.08 ±	10/10 100%
p Sig.	0.11		0.88		

Tabla 3. Resultados en la identificación correcta y tiempos de identificación de los olores naranja y café en ambos grupos para la validación del olfatómetro.

Estadística descriptiva

Dentro del estudio se incluyeron un total de 24 sujetos, 10 con ELTM y 14 controles con una media de 28.9 ± 3.0 años sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.58$). 11 mujeres (5 con ELTM y 6 controles) y 13 hombres (5 con ELTM y 8 controles) ($p=1$) (Tabla 4). La lateralidad manual 23 diestros (95.8%) y 1 zurdo (4.2%). Dentro del grupo con ELTM la media en la duración de la epilepsia fue de 15.5 ± 2.6 años, con antecedentes de crisis febriles de la infancia en 4 (40%), hipoxia perinatal 3 (30%) y hereditarios 1 (10%). En los hallazgos de la RMN, 6 evidenciaron esclerosis hipocampal uni o bilateral (60%) y 4 tuvieron resonancia magnética normal (40%) (Tabla 4).

	CONTROLES n = 14	ELTM n = 10	P
Edad	29.4 ± 3.6	28.5 ± 2.5	0.58
Genero			1
Femenino	6 (42.9%)	5 (50%)	
Masculino	8 (57.1%)	5 (50%)	
Lateralidad manual			0.8
Derecha	14 (100%)	9 (90%)	
Izquierda	0	1 (10%)	
Duración de la epilepsia		15.5 ± 2.6	
Antecedentes			
Crisis febriles		4 (40%)	
Hipoxia		3 (30%)	
Infección		0	
Hemorragia		0	
Hereditarios		1 (10%)	
Ninguna		2 (20%)	
RMN			
Esclerosis hipocampal		6 (60%)	
Normal		4 (40%)	
Otra		0	

Tabla 4. Estadísticas demográficas de los dos grupos.

Para las pruebas olfatorias en las cuáles se utilizó una batería de 4 olores para identificación se encontró que el grupo control tuvo una media de 96.4 ± 9 ; mediana de 100 (100-100) por ciento. Y en el grupo con ELTM la media fue de 58.3 ± 25.8 ; mediana 50 (43.7-81.2). Con diferencias estadísticamente significativas al realizar T de student y U de Mann Whitney (ya que la muestra de manera estricta ocupa pruebas estadísticas no paramétricas) de 0.01 y 0.001 respectivamente (Tabla 5) (Figura 2).

Al comparar las medias de identificación de olores entre hombres y mujeres de manera global y por grupos no hubo diferencias significativas $p=0.15$, $p=0.85$ en el grupo control y $p=0.06$ en ELTM.

	CONTROL	ELTM	<i>P</i>
Identificación	96.4 ± 9 100 (100-100)	58.3 ± 25.8 50 (43.7 - 81.2)	0.01 * 0.001 †

Tabla 5. Medias y medianas para los porcentajes de identificación de olores por grupo.

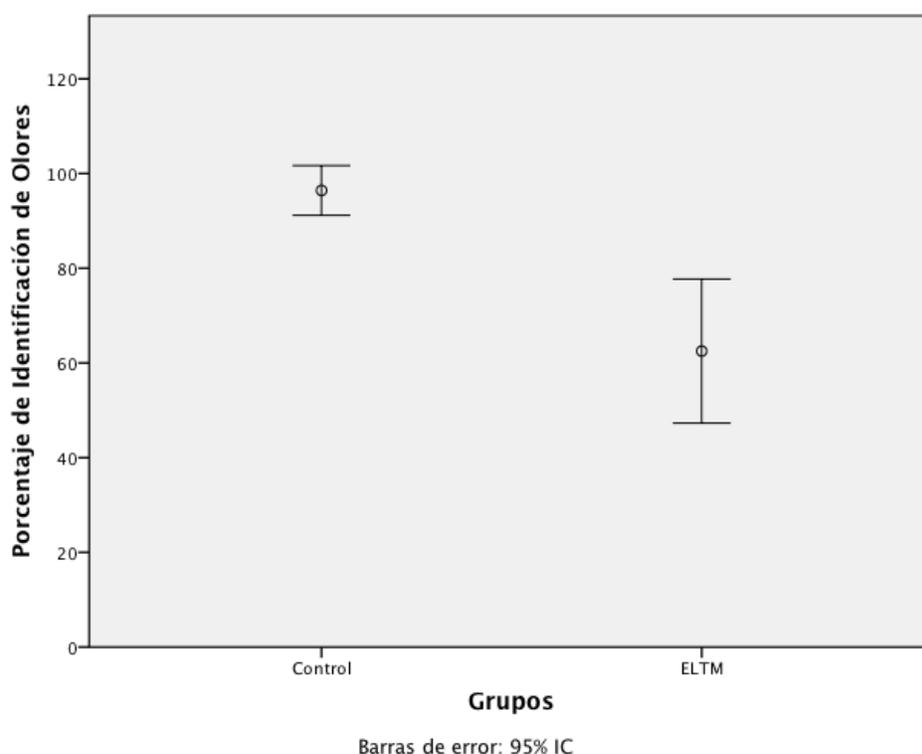


Figura 2. Gráfico de máximos y mínimos que muestra las diferencias del porcentaje de identificación de olores entre ambos grupos.

Al realizar las resonancias magnéticas funcionales con el estímulo olfatorio y procesar las imágenes se obtienen resultados gráficos individuales (1er nivel) (Figura 3) y por grupo (2º nivel) (Figura 4), así como valores de Z que representan el pico de mayor activación en función de área e intensidad (Tabla 6).

Gráficamente se aprecian diferencias al observarse una mayor activación en regiones como la amígdala, corteza piriforme, corteza insular, entorrinal y orbitofrontal en los sujetos control, comparado con los sujetos con ELTM en quienes se aprecia una menor activación en general y en algunos casos migración de las regiones de activación cerebral (Figura 3 y 4).

En el análisis de los valores de Z la media para el grupo control fue de 4.4 ± 7.2 mientras que para el grupo con ELTM fue de 1.3 ± 5.3 con $p=0.001$, no se identificaron diferencias al realizar el análisis por genero.

En el análisis de correlación de Pearson entre las pruebas olfatorias y la fRMN se obtuvo una R^2 de 0.47 con $p=0.001$ (Figura 5).

Región	Controles			ELTM derecha			ELTM izquierda		
	Nivel Z	Tamaño cm^3	Coordenadas	Nivel Z	Tamaño cm^3	Coordenadas	Nivel Z	Tamaño cm^3	Coordenadas
CON OLOR									
Amígdala D + piriforme + corteza insular	4.4	11	15,0,-9				1.6	1.1	11,-9,-11
Amígdala I + piriforme + corteza insular	4.0	4.5	-21,-1,-9	1.1	1.0	-43,-1,17			

Tabla 6. Valores de Z estandarizados de acuerdo a los VOIs seleccionados entre los diferentes grupos.

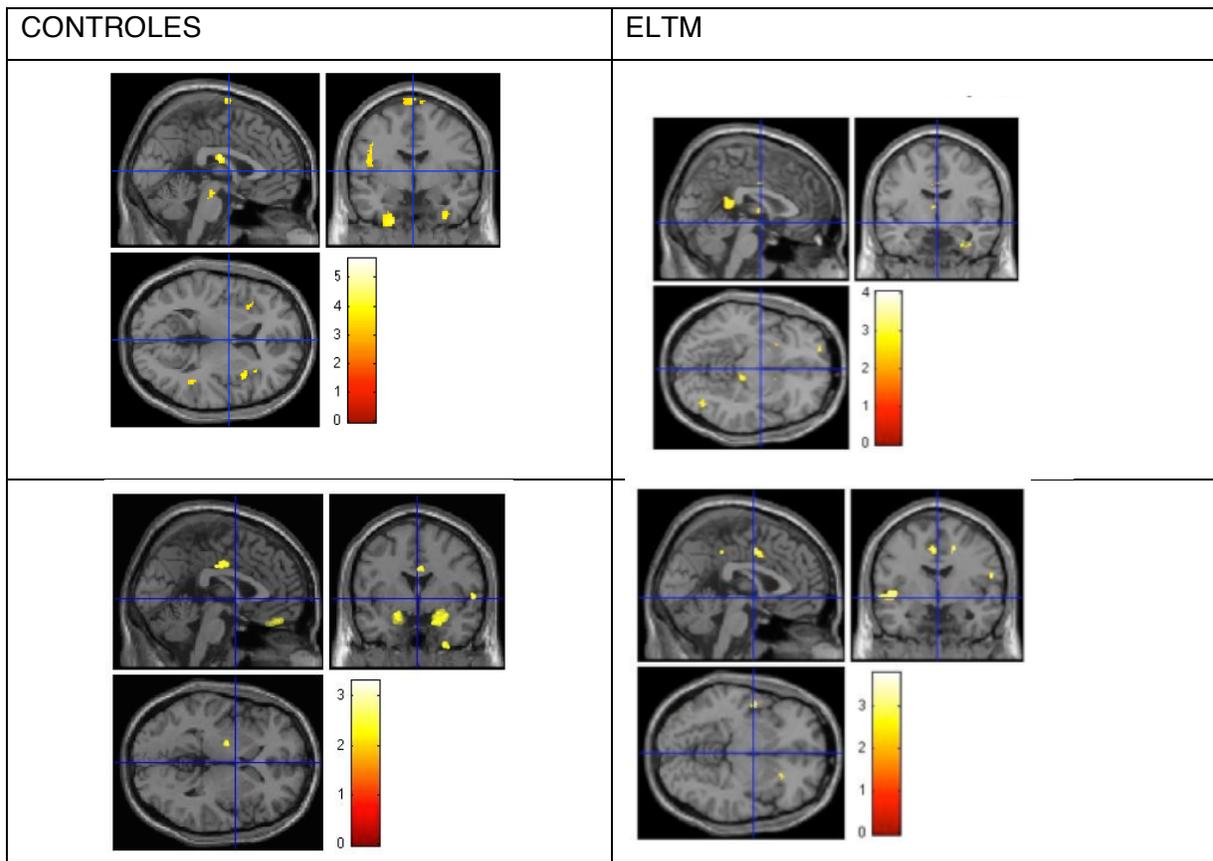


Figura 3. RMf para olfato donde se observa una mayor activación en regiones como la amígdala, corteza entorrinal, piriforme y orbitofrontal en el grupo control comparado con el grupo de ELTM.

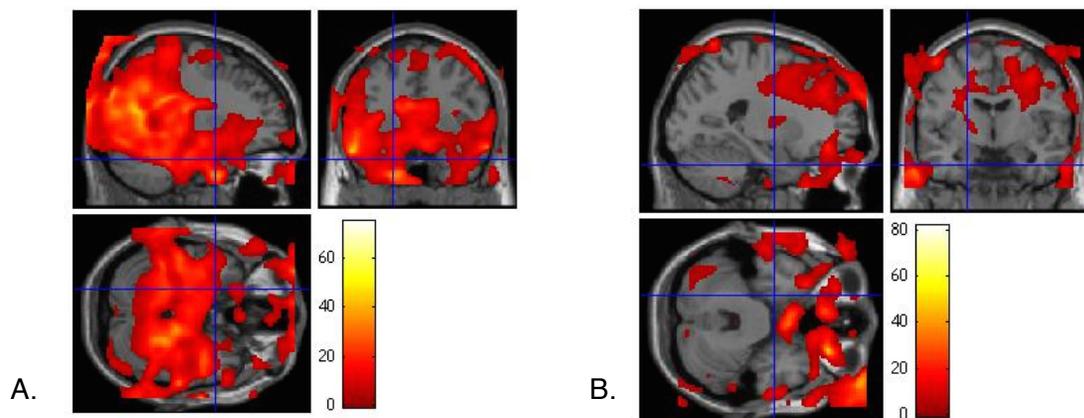


Figura 4. Análisis de imagen por grupo las regiones en amarillo son las que muestran una mayor activación con el estímulo olfatorio. A. Grupo control B. ELTM

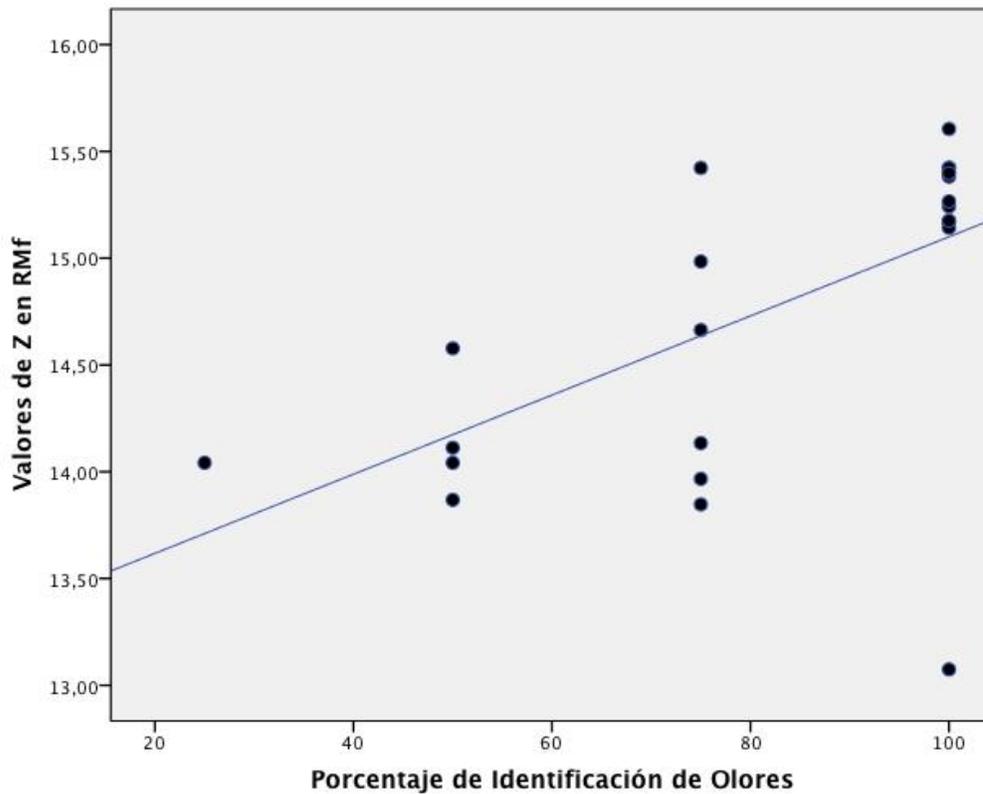


Figura 5. Correlación de Pearson entre las pruebas olfatorias y la RMf. R^2 lineal= 0.472

Con respecto a la relación que guarda la lateralidad del foco epiléptico con la región del lóbulo temporal mesial que mostro activación en los sujetos con ELTM no fue posible determinar en que lado se originan las crisis en todos los sujetos sin embargo en 5 de los 10 sujetos incluidos en el estudio la zona de mayor activación de las estructuras mesiales correspondió a la región contralateral de donde se encuentra el foco epiléptico, en dos es ipsilateral al foco epiléptico y en uno el foco es bilateral mientras que la zona de mayor activación es izquierda (Tabla 7).

Tabla 7. Relación de activación-foco epiléptico en ELTM

SUJETO	LATERALIDAD DEL FOCO	ZONA DE MAYOR ACTIVACION
5	IZQUIERDO	DERECHO
7	DERECHO	IZQUIERDA
8	DERECHO	IZQUIERDA
10	BILATERAL	IZQUIERDA
14	IZQUIERDO	IZQUIERDA
20	IZQUIERDO	IZQUIERDA
21	NO SE IDENTIFICA	DERECHA
22	DERECHO	IZQUIERDA
23	IZQUIERDO	DERECHA
24	NO SE IDENTIFICA	IZQUIERDA

Discusión

El presente estudio lo llevamos a cabo en un grupo de 24 sujetos debido a que de manera inicial se planteó la posibilidad de incluir a 30 sujetos en total, 15 por grupo para alcanzar una potencia estadística del 90%, sin embargo por cuestiones de tiempo y factibilidad se completó una muestra total de 24, 10 epilépticos y 14 controles, teniendo una potencia estadística de 80% con $n=20$, que representa una muestra adecuada estadísticamente hablando. El primer desafío fue diseñar el método para administrar el estímulo olfatorio dentro del equipo de resonancia magnética, de tal manera que el equipo utilizado fuera compatible con el resonador, es decir libre de cualquier elemento metálico que produce artefacto en la resonancia magnética, que fuera capaz de proporcionar una concentración adecuada y constante de la sustancia olorosa a todos los sujetos, y que fuera manipulable desde fuera de la cámara del resonador. Gracias a la publicación respecto de la fabricación de un olfatómetro con materiales de bajo costo presentado por Lowen et al. [21] útil para resonancia magnética funcional construimos uno similar y con la misma funcionalidad del descrito, el cual validamos con 10 sujetos en función de la percepción del olor y de que el tiempo de respuesta en los sujetos fuera constante. Utilizamos dos esencias diferentes y de olor conocido para la población en cuestión, café y naranja, las cuales han sido utilizadas en diferentes estudios de RMf para olfato con buenos resultados [27,29,30], decidimos utilizar para el presente estudio el aroma a café ya que fue el que demostró ser el más frecuentemente identificado entre ambos grupos y con tiempos de respuesta constantes, de manera que no hubiera diferencias en estas variables entre el grupo de ELTM y los controles, las concentraciones de dicha sustancia fueron siempre las mismas para cada uno de los sujetos y administradas siempre al mismo flujo de 5 lts/min de manera que la cantidad y concentración de la sustancia aromática que llegó a las narinas de los sujetos fue siempre la misma y para todos los sujetos. Para las pruebas de identificación de olores se utilizó el método descrito y validado para población mexicana por Severiano et al. [27] obteniéndose resultados similares para el grupo de sujetos control con diferencias significativas al comparar con el grupo de epilépticos del lóbulo temporal.

Realizamos un estudio piloto inicial para estandarizar el paradigma en la resonancia magnética funcional, basados en los estudios previos en sujetos sanos descritos por Sobel et al. [29]. Una vez estandarizado el procedimiento se realizaron las 24 pruebas olfatorias y las 24 resonancias, de las cuáles las imágenes se procesaron con SPM8 por método de bloques. Las activaciones observadas en el grupo control fueron como las descritas en estudios previos [29]; la amígdala, corteza piriforme, entorrinal, cíngulo anterior, orbitofrontal, ínsula anterior, núcleos talámicos anteriores y ventromediales. En el grupo con epilepsia del lóbulo temporal se observó una marcada disminución en la activación de las regiones mesiales de ambos lóbulos temporales (amígdala, corteza entorrinal, piriforme) con activación insular anterior y talámica concordante con los descritos en el estudio con PET de Ciumas et al. [9] en el que se describe la desintegración de los circuitos límbicos en la epilepsia del lóbulo temporal. En este grupo de sujetos hay una disminución en la activación de estas estructuras mesiales lo que demuestra por medio de imagen el deterioro en la función olfatoria que correlaciona con las pruebas de identificación de olores en sujetos epilépticos del lóbulo temporal, aunque el patrón de activación en cada individuo del grupo con epilepsia tiene algunas diferencias que pueden ser atribuidas a la variabilidad biológica y ciertos patrones de migración por plasticidad cerebral en la función olfatoria.

Al hacer un análisis de las zonas con mayor activación en la RMf y compararlo con la

lateralidad del foco epiléptico en el grupo de sujetos con ELTM observamos una cierta correlación entre foco epiléptico y región mesial con menor activación en la resonancia, es decir en 5 sujetos la zona de menor activación corresponde al lado del foco epiléptico, en 2 el lado de menor activación es contralateral al del foco epiléptico, en uno el foco es bilateral mientras que la activación es izquierda y en dos no se conoce la lateralidad del foco epiléptico (Tabla 7). Por lo que el estudio de RMf para olfato puede ser una herramienta más, útil, que no es invasiva, en el establecimiento de lateralidad del foco epiléptico.

Conclusión

Los sujetos que tienen ELTM tienen un menor porcentaje en las pruebas de identificación de olores comparados con el grupo control, tienen una menor activación cerebral de las estructuras que se encargan de la identificación de olores familiares al compararse con sujetos sanos, concordante con las pruebas clínicas de identificación de olores.

Por lo tanto concluimos que el método de resonancia magnética funciona para olfato es un estudio útil que nos permite apreciar de manera gráfica las regiones cerebrales que se encargan de la función olfatoria con una menor actividad en los pacientes que tienen epilepsia del lóbulo temporal.

REFERENCIAS

1. Acharya V, Acharya J LH. Olfactory epileptic auras. *Neurology*. 1998;51(1):3–10.
2. Aicardi J. Epilepsy in childhood. *Epilepsia* 1988;29(3):1–5.
3. Benarroch EE. Olfactory system Functional organization and involvement in neurodegenerative disease. 2010.
4. Bengtsson S, Berglund H, Gulyas B, Cohen E, Savic I. Brain activation during odor perception in males and females. *Neuroreport*. 2001;12(9):2027–33.
5. Berg B. Convulsive disorders. Child neurology, a clinical manual. Philadelphia: JB Lippincott Company 1994.
6. Berg AT; Berkovic SF; Brodie MJ; et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia*, 51(4):676–685, 2010.
7. Caboclo LOSF, Neves RS, Jardim AP, et al. Surgical and postmortem pathology studies: contribution for the investigation of temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2012;70(12):945–52.
8. Carmichael ST, Clugnet MC, Price JL. Central olfactory connections in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1994;346:403– 434.
9. Ciumas C.; Lindström P.; Bernard A. Imaging of odor perception delineates functional disintegration of the limbic circuits in mesial temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, 2008, 39, 578–592.
10. Dreifuss F, Fritz E. What is epilepsy? En: Reisner H (ed). Children with epilepsy. A parents guide. Washington: Woodbine House, 1988.
11. Engel J. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy* 1996;26:41–50.
12. Fisher RS, Leppik I. Debate: When does a seizure imply epilepsy? *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 9:7–12.
13. Fernández-Torre JL. Epileptic auras: classification, pathophysiology, practical usefulness, differential diagnosis and controversials. *Rev Neurol*. 2002 May 16-31;34(10):977-83.
14. Gottfried JA.; Deichmann R.; Winston JS.; et. al. Functional Heterogeneity in Human Olfactory Cortex: An Event- Related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, 2002, 22(24):10819–10828.
15. Haberly LB. Parallel-distributed processing in olfactory cortex: new insights from morphological and physiological analysis of neuronal circuitry. *Chem Senses* 2001;26:551–576.

16. Jones-Gotman M, Zatorre RJ, Cendes F, et al. Contribution of medial versus lateral temporal-lobe structures to human odour identification. *Brain*. 1997;120 (Pt 1:1845–56.
17. Kale J. Bringing epilepsy out of shadows. *BMJ* 1997;315:2–3.
18. Kay LM, Sherman SM. An argument for an olfactory thalamus. *Trends Neurosci* 2007;30:47–53.
19. Levy LM.; Henkin RI.; Hutter A.; et. al. Functional MRI of Human Olfaction. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1997, 21(6), 849-856.
20. Levy LM.; Henkin RI.; Hutter A.; et. al. Mapping Brain Activation to Odorants in Patients with Smell Loss by Functional MRI. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 1998, 22(1), 96-103.
21. Lowen SB; Lukas SE. A low-cost, MR-compatible olfactometer. *Behavior Research Methods* 2006, 38(2), 307-313.
22. Nadler JV, Perry BW, Gentry C, Cotman CW. Loss and reacquisition of hippocampal synapses after selective destruction of CA3-CA4 afferents with kainic acid. *Brain Res*. 1980 Jun 9;191(2):387-403.
23. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, et al. *The Chemical Senses. On: Neuroscience*. 3rd ed. Sinauer Associates. pp 337-376.
24. Rawson NE. Olfactory loss in aging. *Sci Aging Knowledge Environ* 2006;2006:pe6.
25. Savic I, Berglund H. Passive perception of odors and semantic circuits. *Human Brain Mapping* 2004 21:271-278.
26. Schacher M, Haemmerle B, Woermann FG, et al. Amygdala fMRI lateralizes temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2006;66(1):81–7.
27. Severiano-Pérez P, Cadena-Aguilar A, Vargas-Chanes D. Questionnaire on Mexicans' familiarity with odor names. *Journal of sensory studies*. 27(4) 2012: 277-285.
28. Shepherd GM. Synaptic organization of the mammalian olfactory bulb. *Physiol Rev* 1972;52:864 –917.
29. Sobel N.; Prabhakaran V.; Desmond J.E.; et. al. A method for functional magnetic resonance imaging of olfaction. *Journal of Neuroscience Methods* 1997, 78, 115-123.
30. Vigouroux M.; Bertrand B.; Farget V.; et. al. A stimulation method using odors suitable for PET and fMRI studies with recording of physiological and behavioral signals. *Journal of Neuroscience Methods* 2005, 142, 35-44.
31. Waites AB, Briellmann RS, Saling MM, Abbott DF, Jackson GD. Functional connectivity networks are disrupted in left temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*. 2006;59(2):335–43.

32. Wang J.; Eslinger PJ.; Doty RL.; et. al. Olfactory deficit detected by fMRI in early Alzheimer's disease. *Brain Research*, 2010, 1357, 184–194.
33. Wilson RI, Mainen ZF. Early events in olfactory processing. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:163–201.
34. Zelano C, Sobel N. Humans as an animal model for systems-level organization of olfaction. *Neuron* 2005;48: 431– 454.