



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN PSICOLOGIA
NEUROCIENCIAS DE LA CONDUCTA

**ANÁLISIS ELECTROFISIOLÓGICO Y NEUROPSICOLÓGICO
DEL PROCESAMIENTO SEMÁNTICO EN PACIENTES
CON EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
DOCTOR EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:
AMANDA GUADALUPE JAIMES BAUTISTA

TUTOR

DR. MARIO A. RODRÍGUEZ CAMACHO,
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR

DRA. YANETH RODRÍGUEZ AGUDELO
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA, "MANUEL VELASCO SUAREZ"

DRA. IRIS MARTÍNEZ JUÁREZ
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA, "MANUEL VELASCO SUAREZ"

DRA. ERZSÉBET MAROSI HOLCZBERGER
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

DR. JORGE BERNAL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA, UNAM

MÉXICO D.F., NOVIEMBRE, 2015.



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.

Apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT),
Proyecto de Investigación 240856
“Estudio Electrofisiológico del Priming Semántico en Pacientes
con Epilepsia del Lóbulo Temporal y en la Enfermedad de Parkinson”

DEDICATORIAS

Este trabajo está dedicado a las personas más importantes de mi vida y que día a día me impulsan para lograr mis metas:

Mami, eres la persona más importante en mi vida y la luz que guía mi camino. Porque cada éxito en mi vida tiene tu esencia y lo mejor de mí, tiene su origen en ti. Gracias por tu apoyo y por todo ese inmenso amor que siempre he recibido de ti, por siempre estar a mi lado y considerarme tu prioridad, por creer tanto en mí y por enseñarme con el ejemplo, cómo ser una gran guerrera y una persona excepcional. ¡Te amo!

Papi, gracias por enseñarme con el ejemplo a no darme por vencida, a salir adelante ante la adversidad. Gracias por respetar y apoyar siempre mis decisiones. ¡Te quiero muchísimo osito!

Jesús Carlos, gracias por ser el mejor hermano del mundo, por siempre apoyarme e interesarte en mi bienestar. Gracias por mostrarme que hay gente buena y congruente en este mundo, que puede ser fiel y consecuente consigo misma. Adoro nuestras pláticas y me encanta tu inteligencia. Te admiro profundamente y espero lograr ser como tú algún día. ¡Te adoro!

Igor, gracias por cuidarme y preocuparte por mí, por consentirme, apoyarme y tolerarme. Gracias por ser mi amigo. Admiro tu capacidad para saber tanto de todo y espero lograr lo mismo algún día. ¡Te quiero mucho!

Gil, porque a tu lado he descubierto los sentimientos más hermosos. Gracias por enseñarme a ver y admirar el mundo desde perspectivas diferentes, por luchar y construir a diario un camino a mi lado. Gracias por apoyarme incondicionalmente, por estar conmigo en los peores momentos, pero sobre todo por regalarme los mejores, por hacer que ría a carcajadas, por hacer que no pase un solo día sin sonreír con tus ocurrencias. ¡Te amo!

A los pacientes, gracias por ser los mejor maestros de vida. Siento un profundo respeto y admiración por ustedes porque día a día demuestran su coraje y valor para salir adelante. Este trabajo es por ustedes y para ustedes. Gracias por su disposición y su actitud siempre positiva. ¡Mil gracias!

AGRADECIMIENTOS

Al CONACYT por su apoyo al Proyecto de Investigación 240856 “Estudio Electrofisiológico del Priming Semántico en Pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal y en la Enfermedad de Parkinson” y por la beca brindada durante el doctorado y la maestría.

A la UNAM por permitirme el honor de pertenecer a ella y tener una educación de excelencia.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía por abrirme las puertas desde hace 8 años y por permitirme llevar a cabo mi estudio dentro del Departamento de Neuropsicología.

Al Dr. Mario Rodríguez. Gracias por ser un verdadero tutor, por comprometerse conmigo y con mi proyecto, por estar pendiente de que las cosas salgan bien. Gracias por su apoyo, confianza, comprensión y cariño. Disfruté ser su alumna. Creo que hacemos un gran equipo.

A los profesores miembros del comité tutor y jurados de examen de grado, por los importantes comentarios, sugerencias y correcciones aportados a este trabajo. A la Dra. Yaneth Rodríguez, por abrirme las puertas del laboratorio de Neuropsicología, por permitirme formar parte de su equipo incluyéndome en otros estudios, por su atención constante al proyecto de investigación y por su apoyo, cariño y amistad. A la Dra. Iris Martínez, por su apoyo con los pacientes y por siempre tener disposición para asesorarme y apoyarme con una actitud cálida y positiva. A la Dra. Marosi por ser tan positiva y linda conmigo, por ser una excelente maestra y haberme enseñado con paciencia las bases de la electrofisiología, disfruté mucho sus clases. Al Dr. Jorge Bernal por sus valiosas sugerencias y comentarios al proyecto de investigación, por sus clases amenas e interesantes en donde pude aprender los principios de los potenciales relacionados con eventos.

A Rubén, Mariana, Luis, Paola y Eli por ser unos amigos increíbles, por todas las aventuras, por hacerme reír tanto y disfrutar de la vida a su lado. Especialmente agradezco a Rubén por el apoyo incondicional, por aguantar mis locuras y principalmente por ser mi gran maestro. ¡Los quiero!

A Elisa, Pamela España y Pamela P. Arredondo, por ser las mejores amigas. Porque aunque nos vemos poco, sé que siempre están y que el cariño que nos une es profundo. Porque los mejores momentos de mi vida los he vivido con ustedes.

A mis amigos del Departamento de Neuropsicología: Edith, Rodo, Ale Mondragón, Julia, Yvonne, Mire, Anita, Sus, Ale, Iván Panyavin y Frank. Gracias por los excelentes momentos, por compartir anécdotas, por las risas y por ayudarme a hacer mejor las cosas. El trabajo al lado de ustedes, ha sido sin duda una de las mejores experiencias del doctorado.

A mis profesores del doctorado, especialmente al Dr. Juan Silva, la Dra. Martha Acuña, al Dr. Javier Aguilar Villalobos y a la Dra. Alejandra Valencia por sus excelentes clases.

A mis queridos profesores de licenciatura y maestría, quienes construyeron la base de mis conocimientos y habilidades. Especialmente agradezco a los profesores Salvador Salinas, Manuel López R., Octavio Ortiz, Juan C. del Razo, Nicolás Avella, Ana María Baltzar, Alejandro Escotto, Vicente Cruz, José Ponce Patricio, Mirna García, César Casasola, Lucy Reidl y Juan Valadez.

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
I. ANTECEDENTES	8
1. MEMORIA SEMANTICA	8
1.1. <i>Priming</i> semántico	11
1.2. Mecanismos de acceso y recuperación de la información	13
1.3. <i>Priming</i> semántico en pacientes neurológicos y psiquiátricos	16
1.4. Bases neuroanatómicas de la memoria y del <i>priming</i> semántico	20
1.4.1. Lóbulo Temporal Medial	21
1.5. Electrofisiología del procesamiento semántico	23
1.5.1. Componente N400	24
2. EPILEPSIA	25
2.1. Epilepsia del lóbulo temporal mesial	27
3. PROCESAMIENTO SEMANTICO EN LA EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL	28
3.1. Estudios neuropsicológicos	29
3.2. Estudios con técnicas de imagen cerebral	33
3.3. Estudios con potenciales relacionados con eventos	35
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
III. JUSTIFICACION	40
IV. MÉTODO	41
1. Pregunta de investigación	41
2. Hipótesis	41
3. Objetivos	41
4. Variables	42
5. Participantes	42
6. Instrumentos	44
7. Análisis estadístico de los datos	50
8. Procedimiento	53
V. RESULTADOS	54
VI. DISCUSIÓN	69
VII. CONCLUSIONES	82
REFERENCIAS	83

RESUMEN

En la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) se han descrito deficiencias en el procesamiento semántico (PS) que han sido poco estudiadas y se reflejan por ejemplo, en dificultades para nombrar objetos, recuperar palabras o en un vocabulario reducido. Hasta el momento, se desconocen los mecanismos de acceso y recuperación de la información semántica (automático, controlado o ambos) responsables de dichas dificultades. El objetivo de este estudio fue analizar los mecanismos implicados en las fallas del PS de pacientes con ELT mediante evaluación neuropsicológica y electrofisiológica (potenciales relacionados con eventos). Se evaluaron 21 pacientes con ELT unilateral con esclerosis hipocampal, y 21 controles (GC) similares en edad, sexo y escolaridad, mediante pruebas neuropsicológicas de memoria semántica y tareas de decisión léxica para analizar el efecto N400 en condiciones automática y controlada. Comparado con el GC, el grupo ELT tuvo menores puntajes en las pruebas de memoria semántica. Para ambas condiciones, el GC mostró mayor amplitud de N400 para blancos no-relacionados vs relacionados (efecto *priming* N400), que no mostró el grupo ELT. Estos resultados sugieren que las deficiencias en el PS en la ELT parecen relacionarse con ambos tipos de mecanismos (automático y controlado), y que el proceso comprometido podría ser la facilitación, común a ambos mecanismos, y que refleja deficiencias en la diseminación de la activación en la red semántica. En el PS, parecen participar ambos hipocampos, con predominio del izquierdo, y es posible que la esclerosis hipocampal sea la base estructural que explique las fallas en el PS en la ELT.

ABSTRACT

Patients with temporal lobe epilepsy (TLE) often present deficits in semantic processing (SP), such as difficulties in object naming and word retrieval, as well as reduced vocabulary. To date, the mechanisms of access and retrieval of semantic information (automatic, controlled or both) behind these difficulties are not known. The aim of the present study was to analyze the mechanisms involved in the SP failures of patients with TLE using neuropsychological and electrophysiological (event-related potentials) assessment. Twenty-one patients with unilateral TLE with hippocampal sclerosis, and 21 controls (CG) matched in age, gender, and educational level, were assessed using neuropsychological tests of semantic memory and lexical decision tasks to analyze the N400 effect on automatic and controlled conditions. Compared with CG, the TLE group obtained lower scores on semantic memory tests. In both conditions the CG showed greater N400 amplitude of non-related *vs* related targets (N400-priming effect), which was absent in TLE group. These results suggest that SP deficits in TLE are related to both the automatic and controlled processes, implicating impaired process of facilitation, which is common to both mechanisms and reflects failures in the spreading activation in semantic networks. Both hippocampi, but mainly the left one, appear to be involved in SP, and hippocampal sclerosis may be the structural base which explains SP deficits in TLE.

I. ANTECEDENTES

1. MEMORIA SEMÁNTICA

La memoria es un sistema funcional complejo de procesamiento de la información que comprende el registro, codificación, organización y mantenimiento de la información con una capacidad casi ilimitada de almacenamiento, y la salida de dicha información a través de los procesos de recuperación (Baddeley, 1999).

El sistema de memoria se categoriza en términos de la capacidad y duración del almacenamiento de la información (memoria icónica y ecoica, memoria a corto plazo, memoria de trabajo y memoria a largo plazo) y en términos del tipo de información o del contenido almacenado (memoria declarativa y no declarativa). La memoria declarativa o explícita es el recuerdo consciente e intencional de experiencias anteriores; en contraste, la memoria no declarativa o implícita se refiere a la representación no consciente de eventos pasados que se manifiestan más a nivel de la conducta que de la consciencia (Rains, 2004). La memoria declarativa puede dividirse en memoria episódica y memoria semántica. La memoria episódica es el recuerdo de experiencias personales que se marcan en el tiempo y el lugar. Es la memoria de los acontecimientos que la persona experimenta y por lo tanto los recuerdos episódicos son exclusivos de un individuo y están atados a un contexto específico.

Desde una perspectiva anatómica, las estructuras temporales mediales, en particular la formación hipocampal (hipocampo, giro dentado, complejo subicular y corteza entorrinal) son áreas críticas para la codificación de nuevas memorias episódicas (Squire, 1992). Con el paso del tiempo, parece que estas memorias se vuelven independientes de la formación hipocampal y entonces su recuperación depende de los lóbulos frontales y del diencefalo (cuerpos mamilares y tálamo). Estas estructuras son importantes para establecer nuevos elementos en la memoria declarativa, pero no para su almacenamiento, proceso que se lleva a cabo fundamentalmente en las cortezas de asociación (Graham & Hodges, 1997; Squire, 1987; Knowlton & Squire, 1995).

La *memoria semántica* se refiere a un amplio dominio de la cognición, formado por el conocimiento adquirido sobre el mundo, incluidos los significados de las palabras, las clases de información, hechos e ideas. Es la memoria necesaria para el uso del lenguaje. Es un diccionario mental donde se organiza el conocimiento que posee una persona acerca de las palabras y otros símbolos verbales, de sus significados y sus referentes, sobre las relaciones entre ellos y de las

reglas, fórmulas y algoritmos para la manipulación de los símbolos, los conceptos y las relaciones (Tulving, 1972). Constituye la información que el individuo ha aprendido y sabe, pero que puede no reconocer dónde o cuándo fue aprendida, es decir es un tipo de memoria que carece de contexto espaciotemporal.

La mayoría de los teóricos de la memoria consideran los recuerdos episódicos como un vehículo mediante el cual se crea la memoria semántica. Toda la información declarativa se adquiere episódicamente, es decir, en relación con un momento y en un lugar determinado. A medida que la información episódica se va consolidando, va siendo integrada en los conceptos con los que está relacionada, pasando a formar parte de éstos y enriqueciéndose constantemente con la experiencia nueva. Así, una serie de episodios lleva a la extracción de significado y a la formación de conocimiento o sea de la memoria semántica (Baddeley, Wilson & Watts, 1995). Sin embargo aunque estos dos tipos de memoria están estrechamente relacionados, la evidencia proveniente de distintos padecimientos neurológicos, apunta a que son sistemas independientes. Así por ejemplo, los pacientes con amnesia por el síndrome de Korsakoff presentan un deterioro muy importante de la memoria episódica con preservación del conocimiento general; en sentido opuesto existen pacientes en los que la memoria semántica está afectada selectivamente sin daño de la episódica, como en la demencia semántica o en la encefalitis por el virus herpes simple (Garrard, Ferry & Hodges, 1997).

La psicología cognitiva ha propuesto diversos modelos para explicar la naturaleza y organización del sistema semántico. A continuación se exponen brevemente dos modelos cognoscitivos influyentes:

Modelo de Red Jerárquica de Collins y Quillian (1969).

Señala que los conceptos aislados, como “animal” o “pez”, se representan en forma de nodos, con las propiedades particulares de cada concepto almacenadas al mismo nivel, y con conexiones entre los conceptos asociados. Los conceptos se organizan en la mente a modo de pirámide, donde los más generales y supraordinados (como “animal”) se sitúan en la cúspide o en el nivel más alto, y los más específicos y subordinados (por ejemplo, “bulldog”) se sitúan en la base o en el nivel más bajo de la pirámide. En medio se sitúan las categorías de nivel básico (como “perro”, “gato” o “caballo”) (Figura 1).

Este modelo ha encontrado apoyo en observaciones empíricas en pacientes que presentan una degradación de los conceptos, ya que parecen perder la información semántica de acuerdo con un gradiente que va de la información más específica (la que pierden antes) a la más general, que sería la más resistente a la degradación.

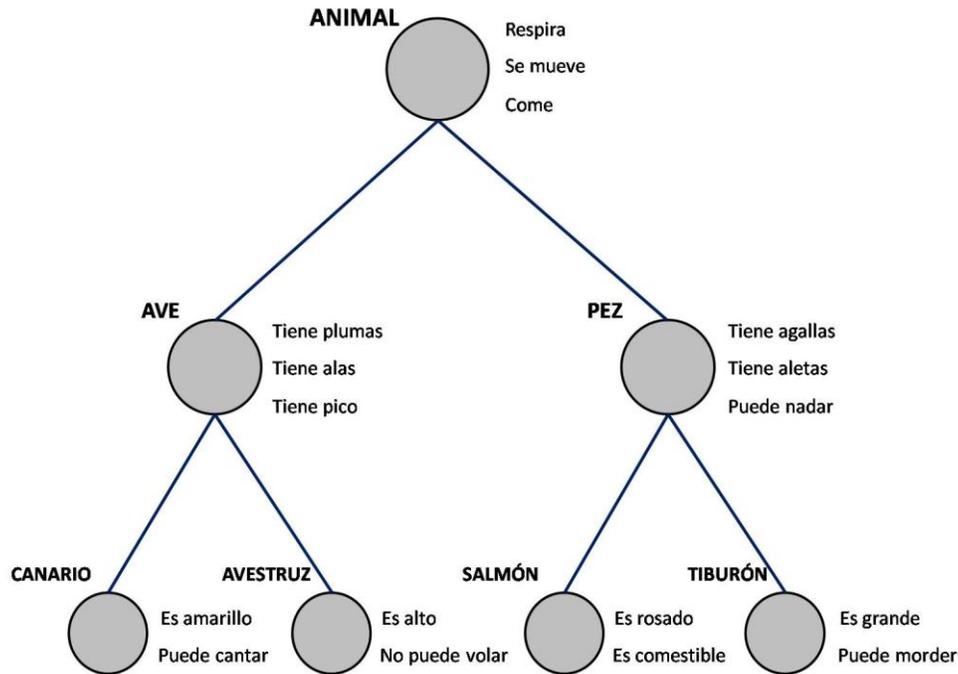


Figura 1. Representación del Modelo de Red Jerárquica.

Modelo de Diseminación Automática de la Activación de Collins y Loftus (1975).

Señala que los conceptos están representados por nodos y aquéllos cuyo significado es próximo o están asociados, se sitúan unos cerca de otros y mantienen entre ellos conexiones más fuertes. La longitud de la conexión entre nodos, representa el grado de asociación entre dos conceptos (las conexiones más cortas implican asociaciones más intensas). Cuando se activa un único concepto (como “camión de bomberos”), la activación se disemina a los conceptos conectados, decreciendo su intensidad conforme se aleja a la periferia. En este modelo las propiedades (como “rojo”, “grande”, “apaga incendios”, etc.) también están representadas como nodos, por lo que son consideradas como conceptos (Reeves, Hirsh-Pasek & Golinkoff, 1998) (Figura 2).

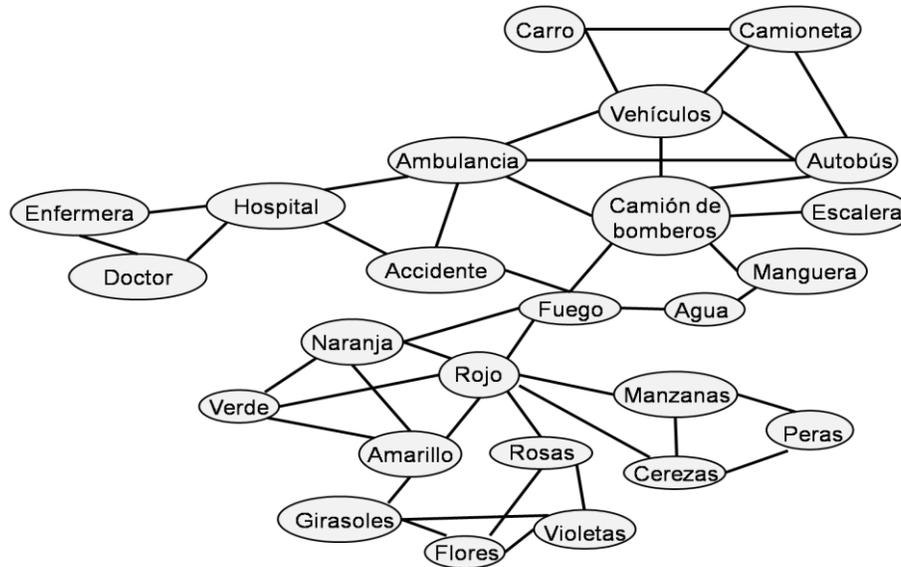


Figura 2. Representación del Modelo de Diseminación Automática de la Activación.

1.1. *Priming* Semántico

Los estudios clásicos de *priming* semántico han demostrado que el procesamiento de la información es facilitado cuando la información se relaciona con un contexto previo en comparación a cuando no lo está. Así, el *priming* semántico es el efecto de facilitación sobre la velocidad (reflejado en menores tiempos de respuesta) y precisión (reflejado en un mayor porcentaje de aciertos) para responder a un estímulo, como una palabra o una imagen, cuando éste es precedido por otro semántica o asociativamente relacionado (por ejemplo, “gato-perro”) con respecto a cuándo es precedido por un estímulo no relacionado (por ejemplo, “mesa-perro”) (Meyer & Schvaneveldt, 1971; Neely, 1977).

El incremento en la velocidad y en la precisión de las respuestas, obtenido mediante las tareas de *priming*, refleja el acceso y recuperación automática e implícita de la información semántica, en contraste con otras pruebas y tareas que dependen de un acceso y recuperación de tipo voluntario y explícito, como las pruebas de denominación, fluidez verbal y vocabulario, entre otras (Mummery, Shallice & Price, 1999).

Numerosos estudios conductuales han replicado los hallazgos originales de Meyer y Schvaneveldt (1971) y Neely (1977), demostrando que el efecto de *priming* semántico es un fenómeno muy consistente ya que se presenta tanto en el procesamiento de información visual como auditiva (Girbau & Schwartz, 2011; Moss, Ostrin, Tyler & Marslen-Wilson, 1995), en combinación de ambas modalidades (Badgaiyan, Schacter & Alpert 1999; McKone & Dennis,

2000), cuando la relación es semántica (por ejemplo, "falda-pantalón") o asociativa (por ejemplo, "ratón-queso") (Chwilla, Hagoort & Brown, 1998; Ferrand & New, 2004; Fischler, 1977; Perea & Rosa, 2002), e incluso cuando los estímulos se presentan bajo condiciones en las que los sujetos no pueden identificarlos directamente (*priming* enmascarado) (Dagenbach, Carr & Wilhelmsen, 1989; Hirschman & Durante, 1992).

Los psicólogos cognitivos han usado el *priming* semántico para describir y comprender cómo está organizada la memoria semántica y cómo se usa el contexto semántico para acceder a los significados de las palabras.

La tarea clásica para la investigación del *priming* semántico es la tarea de decisión léxica (TDL). Ésta consiste en presentar dos tipos de estímulos: a) palabras escritas correctamente y b) no-palabras o pseudopalabras, que son una secuencia de letras que se asemejan a las palabras debido a que siguen las reglas fonotácticas de la lengua, pero carecen de significado (por ejemplo, "casu"). Un ensayo consiste de dos eventos: 1) se aporta un contexto semántico mediante la presentación de un *prime* o facilitador, que generalmente es una palabra, sobre la cual no se requiere ninguna respuesta; 2) el *prime* es seguido por un estímulo *blanco* que puede ser una palabra o una pseudopalabra. Los sujetos tienen que realizar una decisión léxica (¿es palabra o pseudopalabra?) respecto del *blanco*. Cuando el *blanco* es una palabra, puede estar semánticamente relacionada o no al *prime* (Figura 3). El hallazgo más consistente es que las respuestas son más rápidas y precisas cuando hay una relación semántica entre el *prime* y el blanco que cuando no la hay (McNamara, 2005).

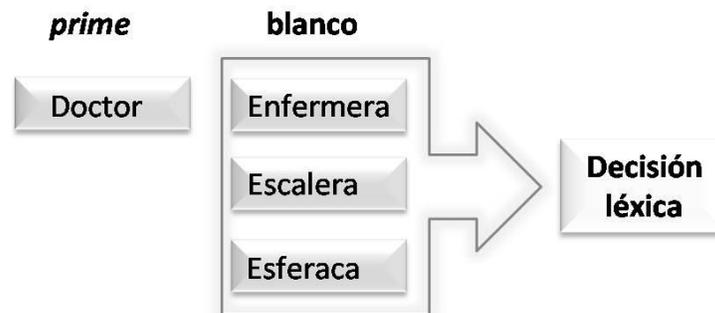


Figura 3. Ejemplo de ensayo de la tarea de decisión léxica (TDL).

1.2. Mecanismos de acceso y recuperación de la información: automático y controlado

La recuperación semántica consiste en la recuperación de las representaciones conceptuales y depende de procesos que activan el conocimiento almacenado, trasladando la información de la memoria de largo plazo a la de trabajo.

La evidencia de estudios conductuales indica que el acceso y recuperación de la información semántica pueden ocurrir mediante un mecanismo automático y uno controlado (Neely, 1991).

El mecanismo automático se produce cuando la asociación entre una clave para la recuperación de la información y la memoria semántica es lo suficientemente fuerte de forma que la clave sirve para activar automáticamente, o hacer accesible, el conocimiento esperado. Se considera que este tipo de recuperación deriva de mecanismos asociativos, donde la representación de la clave sirve para activar otras representaciones fuertemente relacionadas. Este mecanismo ocurre rápidamente, es obligatorio y es independiente del contexto, resultando en una recuperación del conocimiento fuertemente relacionado, independientemente de si es relevante para la tarea o para las demandas del medio (Wagner, Bunge & Badre, 2004).

El mecanismo controlado se produce cuando la recuperación automática es débil o insuficiente para cumplir con las demandas de las tareas, del medio, o cuando el individuo espera cierta recuperación conceptual que ayude en la tarea. En este tipo de recuperación las representaciones del contexto sirven para facilitar la activación de conocimiento relevante para la tarea pero débilmente asociado. Es un mecanismo lento y requiere más esfuerzo, puede obstruir la recuperación de información relevante en presencia de información más fuertemente asociada pero irrelevante para la tarea, y puede inhibir tanto directa como indirectamente la recuperación de información predominante pero irrelevante para la tarea.

La investigación ha demostrado que el *priming* semántico obtenido con TDL puede incluir un mecanismo automático de acción rápida, conducido sólo por relaciones semánticas/asociativas y un mecanismo controlado que produce inhibición y refleja la conciencia que tiene el sujeto sobre factores contextuales que se extienden más allá de la relación entre el *prime* y el blanco.

Keefe y Neely (1990) propusieron un modelo híbrido de *priming* semántico que contiene tres mecanismos independientes: uno automático, la difusión de la activación, y dos controlados: la expectancia y la integración o correspondencia semántica. A continuación se expone cada uno:

a) Mecanismo automático

Este mecanismo retoma el modelo de “*Diseminación automática de la activación*” de Collins y Loftus (1975) que parte del supuesto de que los conceptos se organizan en redes semánticas, por lo que las palabras semánticamente relacionadas se encuentran más cercanas y unidas por conexiones más fuertes. Cada palabra posee un estado de reposo y un nivel máximo de activación que puede desencadenarse si se activa un umbral particular. La presentación del *prime* activa el umbral del nodo correspondiente en la memoria que automáticamente se disemina a los nodos de las palabras relacionadas para activar sus umbrales. Una vez desencadenado el nivel máximo de activación decae rápidamente para regresar a su nivel de reposo previo. De este modo, el mecanismo automático refleja la facilitación del procesamiento de los estímulos relacionados (Neely, 1991).

Este modelo considera tres condiciones principales del *priming* semántico: 1) la recuperación de un elemento de la memoria para la activación de su representación interna; 2) la activación diseminada de un concepto a otros conceptos relacionados y 3) la acumulación de la activación residual de los conceptos facilita su recuperación posterior.

Este mecanismo se considera temprano, de activación rápida, puede ocurrir sin la intención y atención o conciencia del sujeto, no está bajo control estratégico y no consume recursos comunes a otros procesos.

b) Mecanismo controlado y estratégico: expectancia e integración semántica.

El mecanismo controlado contrasta con el automático en que es de acción lenta, depende de la atención consciente de los sujetos al *prime* y puede dar cuenta de efectos tanto de facilitación como de inhibición.

La expectancia es un mecanismo que se relaciona con las expectativas o estrategias elaboradas por el sujeto durante la realización de las tareas de *priming* y ocurre cuando los pares de palabras relacionadas se presentan con alta frecuencia en una sesión experimental. En este mecanismo los sujetos usan el *prime* (por ejemplo “perro”) para generar posibles candidatos asociados al mismo (por ejemplo “gato”, “mascota”, “animal”) que serán verificados cuando el verdadero blanco se presente. Cuando el blanco esperado aparece se produce un efecto de facilitación en el reconocimiento de las palabras anticipadas (posibles blancos relacionados) reduciendo las demandas en la búsqueda lexical. En cambio, si aparece un blanco inesperado el reconocimiento de las palabras no-relacionadas se enlentece debido a que para reconocerlas, se requiere de

tiempo para inhibir las palabras anticipadas, cambiar la atención hacia la palabra presentada y generar una búsqueda en la red semántica, lo que alarga los tiempos de respuesta (Neely, 1991).

La integración o correspondencia semántica es un mecanismo que implica la búsqueda y comprobación de una relación entre el *prime* y el blanco, después de éste se ha presentado. Si se detecta una relación, habrá un efecto de facilitación; mientras que ante la ausencia de tal relación se generará un efecto de inhibición. Este mecanismo refleja el intento de crear una representación común y coherente de los significados de las diferentes palabras, por lo que es considerado como un proceso controlado y postléxico.

Así, se propone que el mecanismo controlado refleja procesos tanto de facilitación como de inhibición y constituye un mecanismo que requiere estar bajo control atencional, consume más recursos, es más lento y en el transcurso del tiempo es posterior al mecanismo automático.

Se ha propuesto que un déficit en los mecanismos controlados, aunque puede producir una facilitación semántica anormal, no es evidencia de que la estructura básica de conocimientos esté deteriorada, mientras que la facilitación semántica anormal de los mecanismos automáticos representa una evidencia más fuerte de una verdadera pérdida del conocimiento conceptual (Ober & Shenaut, 2006).

Para disociar entre los mecanismos del *priming* semántico automático y controlado, las variables que suelen ser manipuladas experimentalmente son: la asincronía de inicio del estímulo o *Stimulus Onset Asynchrony* (SOA, por sus siglas en inglés), la proporción de los pares de palabras relacionadas y la proporción de pseudopalabras.

La principal variable es el SOA que se define como el intervalo entre el inicio de la presentación del *prime* y el inicio del blanco. Se considera que los SOAs cortos (menores a 300 ms.) ponen en funcionamiento un mecanismo automático debido a que la activación se disemina tan pronto como el *prime* es presentado y decae rápidamente, por lo que el tiempo disponible es insuficiente para el desarrollo de una estrategia. En contraste, con SOAs más largos se presentan los mecanismos estratégicos que resultan de la apreciación consciente del *prime* por el sujeto e incluyen aspectos tanto de facilitación como de inhibición, que tardan más tiempo en desarrollarse.

El mecanismo automático ocurre con SOAs cortos y cuando la proporción de pares de palabras relacionadas es baja. Los mecanismos controlados ocurren con SOAs largos y cuando dicha proporción es alta. Además, cuando la proporción de las pseudopalabras es alta es más

probable que ocurra la integración léxica, que es un mecanismo controlado (McNamara, 2005; Neely, 1991).

1.3. *Priming* semántico en pacientes neurológicos y psiquiátricos

Los estudios de los mecanismos automático y controlado del *priming* semántico han servido para conocer la naturaleza de las alteraciones de lenguaje y memoria semántica asociadas a padecimientos neurológicos y psiquiátricos como afasia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y demencia. A continuación se exponen brevemente algunos estudios realizados al respecto, para mostrar el tipo de preguntas que pueden responderse mediante el análisis del *priming* semántico en los padecimientos antes mencionados.

En pacientes con afasia de Broca se ha explorado si el mecanismo automático del *priming* semántico podría estar relacionado con alteraciones en la comprensión y en el procesamiento de la información semántica. En general se ha encontrado que los pacientes muestran un desempeño más bajo en tareas que requieren procesamiento semántico explícito (como en tareas de denominación, fluidez verbal, etc.); sin embargo, tienen un mejor desempeño cuando las tareas requieren un procesamiento implícito como en el *priming* semántico (Salles, Holderbaum, Parente, Mansur, & Ansaldo, 2012). Diversos estudios han reportado que el *priming* automático permanece conservado en estos pacientes, ya que presentan tiempos de respuestas más rápidos en la condición relacionada vs no-relacionada. Sin embargo, los pacientes tienden a ser más lentos que los sujetos sanos para procesar la información semántica (Hagoort, 1997; Milberg, Blumstein, Katz, Gershberg, & Brown, 1995; Myers & Blumstein, 2005; Ostrin, & Tyler, 1993; Tyler, Ostrin, Cooke, & Moss, 1995). Hagoort (1997) señala que a pesar de que en la afasia ocurre una activación automática a través de las redes léxico-semánticas, el nivel de activación es menor en comparación con los sujetos sanos, debido a una reducción general en la proporción señal-ruido para los nodos léxico-semánticos. Por lo tanto, se ha propuesto que en la afasia de Broca las fallas en la comprensión están caracterizadas por déficits en procesos postlexicales de integración del significado de las palabras.

En pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), Angwin, Chenery, Copland, Murdoch y Silburn (2007) investigaron si el retraso en la activación léxica podría ser responsable de las dificultades en la comprensión de oraciones complejas en los pacientes. Para ello compararon el *priming* semántico de los pacientes con buena vs mala comprensión de oraciones complejas (i.e. oraciones con una estructura no canónica: “la niña que el niño golpeó cayó de la escalera”), en

una TDL continua bajo diferentes SOAs (3500, 4000 y 4500 ms.). Los pacientes con buena comprensión revelaron efectos de *priming* en los SOAs 4000 y 4500 ms, mientras que aquellos con mala comprensión solo presentaron efecto de *priming* en el SOA de 4500 ms. Posteriormente se analizó y comparó el *priming* de los pacientes, independientemente de su capacidad de comprensión, con el de sujetos sanos. En los pacientes se presentó un efecto de *priming* en los SOAs 4000 y 4500 ms, mientras que los controles presentaron *priming* en los tres SOAs. La presencia de *priming* sólo en el SOA de 4500 ms para los pacientes con mala comprensión y la ausencia de *priming* en el SOA de 3500 ms para los pacientes con buena y mala comprensión, parecen indicar que la EP está caracterizada por una disminución en la velocidad de la activación léxica, además los pacientes con dificultades en la comprensión presentan un retraso aún mayor en la recuperación de la información semántica.

En los pacientes con EP se ha investigado el efecto de la depleción dopaminérgica sobre los mecanismos del *priming* semántico. Se ha reportado que cuando los pacientes están medicados con levodopa muestran un efecto de facilitación en los mecanismos automático y controlado; en contraste cuando están sin medicación (durante 12 horas) no presentan efecto *priming* en ningún mecanismo (Angwin et al., 2009; Arnott et al., 2011). Estos hallazgos indican que la dopamina puede ejercer un efecto neuromodulador sobre el procesamiento semántico. Se ha propuesto que la dopamina puede modular la relación señal-ruido mediante el aumento de atención en la dimensión relevante, es decir podría aumentar la focalización de la activación, reduciendo o inhibiendo la diseminación de la activación de nodos remotos no-relacionados (Angwin, Chenery, Copland, Arnott, Murdoch & Silburn, 2005; Copland, Chenery, Murdoch, Arnott & Silburn 2003).

En la esquizofrenia se ha explorado si un mayor efecto de facilitación o *hiperpriming* puede ser consecuencia de la anormalidad subyacente al trastorno del pensamiento y lenguaje en estos pacientes. Varios reportes revelan que en los pacientes con esquizofrenia hay un incremento en el *priming* automático tanto directo (“león-tigre”) (Moritz, Heeren, Andresen & Krausz, 2001) como indirecto o mediado (“león-rayas-tigre”) (Moritz et al., 2002; Weisbrod, Maier, Harig, Himmelsbach & Spitzer, 1998), especialmente en aquellos que muestran signos clínicos de trastorno del pensamiento. Se ha propuesto que la activación de palabras se disemina con mayor rapidez dentro de la red semántica en los pacientes con esquizofrenia en comparación con sujetos sanos, lo cual podría explicar las alteraciones del habla y la comunicación (Moritz et al., 2001).

Sin embargo, recientemente se ha planteado que el efecto de *hiperpriming* se debe al mayor tiempo requerido para inhibir la información no-relacionada y no a una mayor facilitación en el procesamiento de información relacionada, como se postuló anteriormente. Lecardeur et al. (2007) exploraron el *priming* semántico de pacientes con esquizofrenia con trastorno moderado del pensamiento para determinar si los procesos de facilitación (mecanismos automático y controlado) y/o de inhibición (mecanismo controlado) estaban alterados en estos pacientes. Para disociar cada proceso, se incluyó una condición neutral (presentar la palabra “neutral” como *prime*); de tal forma que se podrían analizar tres efectos diferentes: a) el efecto de *priming*, que se reflejaría en menor tiempo de respuesta (TR) al comparar la condición relacionada vs no-relacionada; b) el efecto de facilitación, que se reflejaría en menor TR al comparar la condición relacionada vs neutral y c) el efecto de inhibición, que se reflejaría en mayor TR al comparar la condición no-relacionada vs neutral. Se encontró que comparados con el grupo de participantes sanos, los pacientes con esquizofrenia tuvieron un mayor efecto de *priming* tanto en la TDL automática como en la controlada; sin embargo, no presentaron efecto de facilitación en la TDL automática, pero sí un efecto de inhibición en ambas TDL. Considerando estos resultados, el *hiperpriming* en la esquizofrenia no puede ser explicado por un incremento en la facilitación del procesamiento de información relacionada semánticamente, sino por un mayor efecto de inhibición reflejado en un mayor tiempo requerido para inhibir la información no-relacionada.

En síntesis, estos hallazgos aportan datos que permiten explicar las alteraciones de lenguaje en la esquizofrenia bajo dos hipótesis. Por un lado hay evidencia que apunta a que las alteraciones resultan de una diseminación automática anormalmente incrementada dentro de las redes semánticas; sin embargo, mediante una metodología que permite el análisis minucioso de los mecanismos que participan en la recuperación de la información semántica, parece entonces que la falla en los procesos de inhibición de información irrelevante, que no se ajusta al contexto precedente, es lo que caracteriza la alteración del lenguaje en la esquizofrenia.

En pacientes con demencia tipo Alzheimer (DTA) se ha utilizado el *priming* semántico para explorar la integridad de la red de la memoria semántica y caracterizar el tipo y secuencia de la pérdida de información conceptual. Giffard et al. (2001) analizaron el *priming* semántico de pacientes con DTA en fases moderada y severa y un grupo control sano mediante una TDL en la que los pares de palabras relacionadas podrían ser: a) categóricas (“león-tigre”) o b) atributivas (“cebra-rayas”). En la condición categórica los pacientes mostraron un efecto de *hiperpriming*

comparados con los controles, mientras que en la condición atributiva el *priming* fue equivalente entre ambos grupos. Posteriormente mediante una prueba de memoria semántica explícita, el grupo de pacientes se subdividió con base en la severidad de los déficits de identificación de atributos específicos. Se encontró que la magnitud del efecto de *priming* semántico en la condición categórica variaba de acuerdo al grado de pérdida de atributos específicos: a mayor alteración del conocimiento específico de atributos, mayor efecto de *priming* de categorías. Laisney, Giffard, Belliard, de la Sayette, Desgranges y Eustache (2011) plantearon que el efecto de *hiperpriming* podría deberse a la pérdida específica de atributos distintivos que permiten distinguir entre conceptos semánticamente cercanos, mientras que los atributos compartidos por diferentes conceptos que pertenecen a una categoría determinada permanecen intactos. Para probar esta hipótesis y comparar la degradación de la información en la memoria semántica de pacientes con DTA, los autores exploraron el *priming* de pacientes en etapas tempranas de la enfermedad y en pacientes con demencia semántica utilizando una TDL en la que el tipo de relación era: 1) categórica cercana (“tigre-león”), 2) categórica distante (“elefante-cocodrilo”), 3) de atributos compartidos (“pato-plumas”) y 4) de atributos distintivos (“cebra-rama”). Los pacientes con DTA no presentaron efecto de *priming* en la condición de atributos distintivos, mientras que en el resto de condiciones presentaron efectos normales de *priming*. Los pacientes con demencia semántica, quienes presentan un mayor grado de alteración en la memoria semántica, no presentaron efecto de *priming* en ambas condiciones atributivas y tuvieron efecto de *hiperpriming* en ambas condiciones categóricas. Estos resultados sugieren que el deterioro semántico sigue el mismo patrón en ambos grupos de pacientes, comenzando con la pérdida de los atributos distintivos. Parece ser que esta pérdida lleva a una confusión entre conceptos cercanos, que puede ser lo que causa el fenómeno de *hiperpriming*.

En síntesis, estos estudios muestran que tanto en la DTA como en la demencia semántica, inicialmente se afectan los atributos distintivos de los conceptos dentro de la red semántica, mientras que los conceptos coordinados¹ permanecen intactos, lo que sugiere que la información parece perderse de manera jerárquica, preservándose el conocimiento más general.

¹ Conceptos coordinados: son aquellos que dependen en igual grado de un concepto común supraordinado de mayor jerarquía. Los conceptos supraordinados corresponden a los conceptos más genéricos.

Las tareas de *priming* semántico representan una herramienta metodológica útil y sencilla que permite investigar en poblaciones clínicas, las alteraciones cognitivas relacionadas, principalmente con el lenguaje y la memoria, como la denominación, el reconocimiento de palabras, la comprensión de oraciones, las representaciones del conocimiento y el acceso y recuperación de información del almacén semántico. Una de sus ventajas es que suelen ser simples permitiendo a las personas con alteraciones cognitivas realizarlas con relativa facilidad, lo cual resulta importante en el ámbito de aplicación clínica (McNamara, 2005).

Por otro lado, desde el punto de vista de la psicología cognitiva, el estudio del *priming* semántico permite realizar inferencias sobre la naturaleza de las representaciones mentales que subyacen a la memoria semántica.

1.4. Bases neuroanatómicas de la memoria y del *priming* semántico

La evidencia acerca de los correlatos estructurales de la memoria semántica apunta a que ésta depende de redes neuronales ampliamente distribuidas en áreas bilaterales de la corteza cerebral; sin embargo, estudios de imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf), de registros intracraneales y neuropsicológicos han implicado a la corteza temporal posterior izquierda, la corteza temporal anterior izquierda y la corteza frontal inferior izquierda como las regiones de mayor importancia para el procesamiento semántico. La corteza temporal posterior, incluyendo las regiones del giro temporal medio, el surco temporal superior y la corteza temporal inferior, están relacionadas con el almacenamiento de las representaciones léxico-semánticas. La corteza temporal anterior se involucra en aspectos básicos combinatorios que subyacen al procesamiento de oraciones. La región anterior de la corteza frontal inferior está asociada con la recuperación semántica controlada, mientras que la región posterior se relaciona con un proceso de selección más general (Lau, Phillips & Poeppel, 2008).

Estudios de *priming* semántico con IRMf han revelado que el lóbulo temporal medial, inferior y anterior izquierdo, el giro fusiforme izquierdo y el giro del cíngulo anterior, participan en el *priming* automático; mientras que el giro temporal superior y medial izquierdo, el giro parahipocampal izquierdo, el hipocampo bilateral, el giro del cíngulo anterior izquierdo, el putamen bilateral y el giro frontal medio derecho e inferior izquierdo participan en el *priming* controlado (Copland et al., 2003; Gold et al., 2006; Matsumoto, Iidaka, Haneda, Okada & Sadato, 2005; Mummery, Shallice & Price, 1999; Rossell, Bullmore, Williams & David, 2001; Rossell, Price & Nobre, 2003; Sachs et al., 2011).

1.4.1. Lóbulo Temporal Medial

Existe considerable evidencia que muestra la participación de diversas regiones del lóbulo temporal en el procesamiento de la información semántica. Sin embargo aún no hay consenso respecto al papel funcional que desempeñan las distintas estructuras del lóbulo temporal medial (LTM) como el hipocampo, la corteza entorrinal y la corteza perirrinal en la memoria semántica.

Actualmente se discute si el hipocampo está directamente involucrado con el procesamiento semántico, existiendo dos posturas al respecto. Por un lado, la *teoría episódica* de la función del hipocampo plantea que éste juega un rol selectivo en la memoria episódica, pero contribuye muy poco o nada a la memoria semántica (Tulving & Markowitsch, 1998). La principal evidencia que apoya esta postura proviene de la descripción cognitiva de pacientes con amnesia del desarrollo, quienes durante sus primeros años de vida adquirieron un daño en el hipocampo (debido a hipoxia-isquémica) y en consecuencia presentaron alteraciones de la memoria episódica en contraste con una buena memoria semántica (Bindschaedler, Peter-Favre, Maeder, Hirsbrunner & Clarke, 2011; Vargha-Khadem, Gadian, Watkins, Connelly, Van Paesschen & Mishkin, 1997). Por otro lado la *teoría declarativa* plantea que el hipocampo, junto con las cortezas entorrinal, perirrinal y parahipocampal, contribuyen tanto a la memoria episódica como a la semántica (Suzuki, 2003). Esta postura se basa en evidencia de resultados en pruebas cognitivas de pacientes amnésicos con patologías adquiridas en la edad adulta en quienes la lesión de la corteza temporal mesial produjo alteración en ambos tipos de memoria (Bayley, Hopkins & Squire, 2003; de Haan, Mishkin, Baldeweg & Vargha-Khadem, 2006; Manns & Squire, 2002; Manns, Hopkins & Squire, 2003). Adicionalmente, investigaciones con neuroimagen funcional en sujetos sanos han descrito activación hipocampal durante tareas de recuperación de varias formas de conocimiento semántico, como la recuperación de elementos de categorías semánticas (Ryan, Cox, Hayes & Nadel, 2008), asociaciones y decisiones semánticas (Bartha et al., 2003; Henke, Mondadori, Treyer, Nitsch, Buck & Hock, 2003), eventos históricos (Maguire & Mummery, 1999) y personas famosas (Bernard, Bullmore, Graham, Thompson, Hodges & Fletcher, 2004; Douville et al., 2005).

Por lo tanto hasta el momento, las investigaciones sugieren que en el cerebro adulto, el hipocampo juega un papel importante tanto en la memoria episódica como en la semántica, ya que ambas resultan significativamente alteradas incluso ante un daño moderado al hipocampo. Cuando el daño se presenta a temprana edad, como en la amnesia del desarrollo, es posible que

ocurra cierta reorganización funcional en el lóbulo temporal dañado que contribuya a un correcto funcionamiento de la memoria semántica (Suzuki, 2003).

Estudios tanto de pacientes como con técnicas de neuroimagen han proporcionado evidencia convergente que sugiere un papel importante de la corteza perirrinal izquierda en la memoria semántica. Wang, Lazzara, Ranganath, Knight y Yonelinas (2010) compararon el desempeño en tareas de memoria semántica (generación de ejemplares y decisión semántica) de pacientes amnésicos por lesiones en el LTM (debidas a infarto cerebral o por lobectomía temporal) con el de pacientes amnésicos por hipoxia y con un grupo de sujetos sanos. Los resultados mostraron que la memoria semántica está alterada en la amnesia, pero estas alteraciones no son generalizables a todos los grupos de amnésicos. Los pacientes hipóxicos no presentaron alteración en las pruebas aplicadas, mientras que los pacientes con lesión extensa sobre la corteza perirrinal (en el LTM), mostraron alteración significativa en ambas pruebas. Los mismos autores verificaron mediante IRMf en sujetos sanos que la actividad neuronal en la corteza perirrinal se relaciona con la memoria semántica. Estos hallazgos fueron corroborados por Hirni, Kivisaari, Monsch y Taylor (2013) quienes, mediante difusión de imágenes de tensor de RM, analizaron si la integridad de la sustancia gris y blanca de distintas regiones del LTM (corteza entorrinal, hipocampal y perirrinal) se relacionaba con la ejecución en las pruebas neuropsicológicas comúnmente utilizadas para evaluar la memoria episódica (prueba de aprendizaje verbal California y Figura compleja de Rey) y semántica (prueba de denominación de Boston y fluidez semántica), en sujetos sanos y en pacientes con demencia tipo Alzheimer en fase temprana. El desempeño deficiente en la memoria episódica se relacionó con una reducción en el volumen de la corteza entorrinal e hipocampal de manera bilateral, mientras que el desempeño deficiente en la memoria semántica estuvo asociado con una disminución en el volumen de la corteza perirrinal izquierda y de la corteza entorrinal e hipocampal bilateral, así como con el del fascículo longitudinal inferior anterior.

En síntesis, los estudios de las bases estructurales de la memoria semántica implican la corteza frontal y temporal anterior y mesial como las principales regiones relacionadas con el procesamiento semántico. Dentro del LTM, se ha encontrado que la corteza entorrinal, la corteza perirrinal y el hipocampo, son las estructuras relacionadas con este tipo de memoria. A continuación se presenta una breve revisión de las bases electrofisiológicas del procesamiento semántico.

1.5. Electrofisiología de la memoria y del *priming* semántico

Los potenciales relacionados con eventos (PRE) representan una técnica para evaluar y comprender las bases fisiológicas de diversos procesos cognoscitivos como la percepción, atención, memoria y lenguaje, debido a que permiten obtener datos cuantitativos objetivos, con gran resolución temporal y de manera no invasiva (Rodríguez, Prieto & Bernal, 2011).

Los PRE se definen como cambios en la actividad eléctrica cerebral, específicamente en los patrones de voltaje del electroencefalograma en curso, que están ligados en el tiempo a eventos sensoriales, motores o cognoscitivos (Hillyard & Picton, 1987). Permiten la evaluación en tiempo real de la relación dinámica entre la actividad cerebral y el proceso cognoscitivo que se está estudiando, proporcionando así información sobre la temporalidad y secuencia de los procesos cognitivos (Rodríguez et al., 2011).

Los parámetros que se miden más comúnmente en los PRE son la amplitud, la latencia y la distribución topográfica. La amplitud (voltaje) puede ser positiva o negativa (respecto a la línea base) y es medida en microvoltios (μV). A nivel fisiológico, el incremento en la amplitud podría reflejar la activación de varias neuronas en una población, y/o mayor sincronía temporal entre las neuronas generadoras de un componente de los PRE (Kutas & Federmeier, 2011). La latencia es el tiempo que transcurre entre la presentación del estímulo y la aparición del pico máximo de un componente de los PRE y es medida en milisegundos (ms). La distribución topográfica representa el lugar del cráneo en el que el componente se registra con mayor amplitud (Rodríguez et al., 2011). De esta forma a través de la medición de la amplitud, latencia y distribución topográfica de los PRE, se pueden generar inferencias acerca del curso temporal y del nivel de compromiso del proceso de interés bajo determinadas condiciones experimentales (Rugg & Coles, 1995).

Los PRE pueden clasificarse en dos tipos: exógenos y endógenos. Los exógenos o tempranos se presentan generalmente antes de los 60-80 ms de latencia, están determinados por las características físicas de los estímulos y no son afectados por cambios en el estado cognitivo de los sujetos; mientras que los endógenos o cognoscitivos son altamente sensibles a la interacción del sujeto con el estímulo y varían según la atención, la relevancia de la tarea que los genera y las demandas en el procesamiento de información de la tarea (Hillyard & Picton, 1987; Rugg & Coles, 1995).

1.5.1. Componente N400

El componente endógeno N400 tiene una negatividad monofásica que se inicia alrededor de los 200 a 300 ms después de la presentación del estímulo, alcanzando su máxima amplitud a los 400 ms. Se observa con mayor claridad en regiones centro-parietales, con una amplitud ligeramente mayor en el hemisferio derecho que en el izquierdo (Kutas & Federmeier, 2011). Este componente se considera un índice general de la facilidad para recuperar el conocimiento conceptual almacenado asociado con una palabra (u otro estímulo significativo), dependiente tanto de la representación almacenada como de las pistas de recuperación proporcionadas por el contexto precedente (Kutas, Van Petten & Kluender, 2006).

Originalmente, la N400 se describió por Kutas e Hillyard (1980) como una respuesta ante violaciones de las expectativas semánticas durante el procesamiento de oraciones (Figura 4).

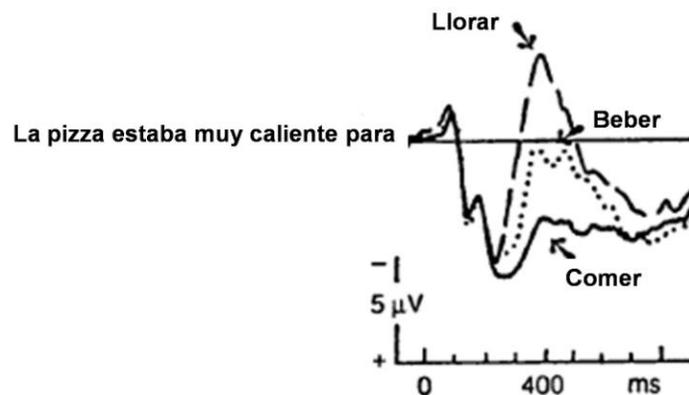


Figura 4. PREs provocados por palabras finales de oración.

Nota: Palabras congruentes con el contexto precedente (línea continua), palabras semánticamente incongruentes pero relacionadas con la palabra esperada (línea punteada) y palabras incongruentes (línea discontinua) (Kutas et al., 1984).

También es sensible a la relación semántica entre palabras, ya que se presenta con mayor amplitud ante pares de palabras no-relacionados comparados con pares relacionados (Bentin, McCarthy & Wood, 1985; Holcomb, 1988), y ante cualquier palabra de clase abierta (es decir, sustantivos, verbos, adjetivos), ya sea leída u oída. De esta forma, la N400 parece ser producida por palabras cuyo significado no se relaciona o no puede ser predicho por un contexto de palabras previo. Esta dependencia de la N400 con las relaciones semánticas la hacen una herramienta importante para el estudio en tiempo real del procesamiento semántico en el lenguaje escrito y hablado (Osterhout & Holcomb, 1995; Kutas et al., 2006; Silva-Pereyra et al., 1999).

La convergencia de los resultados de estudios neuropsicológicos, de PRE mediante registros intracraneales y de magnetoencefalografía (MEG) implican al lóbulo temporal izquierdo como el principal generador de N400 con una contribución en menor grado del lóbulo temporal derecho (Kutas et al., 2006). Específicamente, se han identificado la corteza temporal medial posterior izquierda y el lóbulo temporal medial anterior como fuentes generadoras del efecto N400 (Lau, Phillips & Poeppel, 2008).

Estudios con PRE han confirmado el efecto de *priming* semántico en TDL: se ha descrito un incremento en la amplitud de N400 en regiones centro-parietales, predominantemente en el hemisferio derecho, para blancos no-relacionados (ya sean palabras o pseudopalabras) respecto a los relacionados (Bentin et al., 1985; Chwilla, Brown, & Hagoort, 1995; Holcomb, 1988; Kiefer, Weisbrod, Kern, Maier & Spitzer, 1998; Rugg, 1985). De acuerdo con el modelo de “difusión de la activación”, la amplitud de N400 es pequeña para blancos relacionados debido a que el detector lexical para el blanco se beneficia de la difusión de la actividad asociada con el procesamiento del *prime*. Si el blanco es precedido por un *prime* no-relacionado, no hay tal beneficio y se requieren más recursos para detectar el blanco, reflejados en una mayor amplitud de N400. Distintos estudios muestran que la N400 refleja los mecanismos del *priming* semántico: automático (Deacon, Grose-Fifer, Yang, Stanick, Hewitt & Dynowska, 2004; Deacon, Hewitt, Yang & Nagata, 2000; Kiefer, 2002; Kiefer & Spitzer, 2000; Kutas & Hillyard, 1980, 1989) y controlado (Chwilla et al., 1998; Holcomb, 1993; Kutas et al., 1984; Silva-Pereyra et al., 1999).

2. EPILEPSIA

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes y representa un problema de salud pública debido a la gran cantidad de personas que la padece. La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2015) estima que en el mundo hay 50 millones de personas con epilepsia.

La epilepsia se define como un trastorno crónico del cerebro caracterizado por la presencia y la predisposición persistente para generar crisis epilépticas recurrentes y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición. Las crisis epilépticas son interrupciones súbitas e impredecibles del funcionamiento cerebral normal debido a descargas eléctricas excesivas, sincrónicas y rítmicas en un grupo de neuronas, que se manifiestan con alteraciones súbitas involuntarias y limitadas en tiempo mediante la ocurrencia transitoria de signos y/o síntomas a través de cambios en la actividad motora, autonómica, sensitiva y/o de conciencia (Fisher et al., 2005, OMS, 2015).

Las epilepsias se han clasificado fundamentalmente con base en la etiología y la localización cerebral de las crisis (Engel Jr., 2001; International League Against Epilepsy [ILAE], 1989, 2010; Ropper & Brown, 2005).

Respecto a su etiología, las crisis se clasifican en idiopáticas, criptogénicas y sintomáticas. Las idiopáticas son crisis sin causa conocida, en las que se postula un factor genético, ocurren sin lesión anatómica demostrable y sólo tienen la alteración funcional que origina la epilepsia; como grupo representan la población de mejor pronóstico ya que generalmente llegan a remitir de forma espontánea y los pacientes no presentan déficit neurológico ni intelectual. Las criptogénicas son aquellas en las que se presupone un origen sintomático, pero la etiología no se conoce o no se puede definir. Las sintomáticas son crisis que se presentan en pacientes con historia de daño neurológico previo a la aparición de la epilepsia o con lesiones del sistema nervioso central, que dejan una secuela orgánica que afecta a la corteza cerebral y aumentan potencialmente el riesgo de las crisis. Generalmente el sitio del daño coincide con la sintomatología clínica y electroencefalográfica del paciente. Su pronóstico y la coexistencia con otras alteraciones neurológicas dependen de la naturaleza de la lesión subyacente (Engel, Jr., 2001; ILAE, 1989; Secretaría de Salud, 2004). La etiología de la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) puede ser idiopática, criptogénica ó sintomática.

Las crisis se clasifican en generalizadas y parciales o focales, con base en su forma clínica y en sus características electroencefalográficas (ILAE, 1981, 1989). Las crisis generalizadas son aquellas en las que los cambios clínicos iniciales indican la inclusión de ambos hemisferios y los patrones electroencefalográficos son bilaterales reflejando la propagación de la descarga neuronal. Las crisis parciales o focales, de las cuales forma parte la ELT, son aquellas en las que los primeros cambios clínicos y electroencefalográficos indican la activación inicial de un sistema de neuronas limitado a una parte de un hemisferio cerebral; las parciales a su vez se clasifican en simples (sin alteración de la conciencia), complejas (con alteración de la conciencia) y secundariamente generalizadas (inician de forma local y evolucionan a crisis generalizadas tónico-clónicas) (ILAE, 1981, 1989).

2.1. Epilepsia del Lóbulo Temporal Mesial con Esclerosis Hipocampal (ELT-EH)

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es un cuadro caracterizado por crisis originadas en la porción mesial (en dos tercios de los casos) o lateral (en un tercio de los casos) del lóbulo temporal. Estas crisis pueden presentarse como crisis parciales simples (CPS), parciales complejas (CPC) y secundariamente generalizadas (de tipo tónico-clónico) o una combinación de éstas. Es el tipo de epilepsia más frecuente de las focales o parciales en el adulto, representando el 80% de éstas, y hasta el 35% de todas las epilepsias (Panayiotopoulos, 2007). Se considera un síndrome adquirido multifactorial que se asocia con lesiones como la esclerosis hipocampal, tumores, traumatismos, anomalías vasculares, malformaciones del desarrollo cortical y otras lesiones, virus y otros agentes infecciosos y enfermedades cerebrovasculares. También se ha encontrado evidencia de componentes genéticos como origen de algunos tipos de ELT (Herrera, Fernández, Pastor, Hernando, Sola & Alonso, 2009; Panayiotopoulos, 2007).

En la ELT mesial con EH las crisis epilépticas se originan en el hipocampo, la amígdala y el giro parahipocampal. Probablemente consiste en más de un síndrome, y no es seguro si sus características se pueden distinguir claramente de otras lesiones temporales mesiales. La lesión anatomopatológica más frecuente es la esclerosis mesial, que representa hasta el 70% de las lesiones obtenidas a partir de series quirúrgicas. Histológicamente, la EH implica pérdida neuronal selectiva, con proliferación astrogliar secundaria que afecta especialmente a los sectores CA1, CA3 y CA4 del hipocampo y capas superficiales de la corteza entorrinal, especialmente en la porción medial y en el giro dentado (Pastor et al., 2006; Téllez-Zenteno & Ladino, 2013).

Las manifestaciones clínicas características de este tipo de epilepsia son: presencia de CPS, las cuales son el tipo más frecuente y ocurren en más del 90% de los pacientes. Principalmente inician con aura epigástrica ascendente o visceral y con miedo, también ocurre la sensación interna compleja de *déjà vu* y sus variaciones. Las CPS pueden ser el único tipo de crisis, en ocasiones hasta por años; sin embargo frecuentemente progresan a CPC con alteración gradual o abrupta de la conciencia, típicamente asociada con automatismos oroalimentarios en alrededor del 70% de los casos, también se presentan automatismos gestuales, vocalizaciones y postura distónica. La afasia postictal y la recuperación prolongada se observan principalmente después de las crisis en el lóbulo temporal dominante para el lenguaje, mientras que el lenguaje claro y la rápida recuperación son características de crisis en el lóbulo temporal no dominante. La duración

de las crisis es aproximadamente de dos a tres minutos, ocurren de una a dos veces a la semana y usualmente aparecen en grupos (clusters) de dos o tres.

Las características electroencefalográficas en el registro interictal pueden mostrar: a) electroencefalograma (EEG) normal; b) ligera o marcada asimetría de la actividad de fondo y c) puntas temporales, ondas agudas y/u ondas lentas, unilaterales o bilaterales, sincrónicas o asincrónicas. Estos fenómenos no están siempre confinados a la región temporal (ILAE, 1989).

Los patrones del EEG que pueden acompañar la sintomatología clínica ictal inicial pueden ser: a) normales o no concluyentes en alrededor del 60% de los casos; b) mostrar actividad theta en aumento, con un decremento en la frecuencia e incremento en la amplitud. Primero aparece sobre el lóbulo temporal afectado, inicia alrededor de 30 segundos antes de la manifestación clínica de la crisis y comúnmente se propaga hacia regiones vecinas; y c) atenuación regional de la actividad de fondo (Panayiotopoulos, 2007).

Los estudios de imagen metabólica mediante Tomografía por Emisión de Positrones (PET, por sus siglas en inglés) muestran frecuentemente hipometabolismo en el lóbulo temporal afectado y el principal hallazgo en las Imágenes por Resonancia Magnética (IRM) es la esclerosis del hipocampo, mostrando decremento de intensidad en T1 e incremento de intensidad en T2 y Flair; también es posible observar otras patologías duales estructurales (ILAE, 1989).

3. PROCESAMIENTO SEMÁNTICO EN LA ELT

Hace más de 50 años se presentó el reporte de Scoville y Miller (1957) acerca del caso del paciente H.M., quien fue sometido a tratamiento neuroquirúrgico en un intento por reducir sus crisis epilépticas. La cirugía consistió en la remoción bilateral de las regiones anteriores del hipocampo, la amígdala y la corteza rinal. Tras haber sido sometido a la cirugía sufrió una severa disminución en la habilidad para recordar información nueva (amnesia anterógrada) así como deterioro en la memoria del período previo a la cirugía (amnesia retrógrada), aunque conservó otros tipos de memoria como la no declarativa e incluso mantuvo una adecuada capacidad intelectual global. La especificidad del deterioro y la ubicación relativamente precisa de la lesión son factores que hicieron que este paciente fuera investigado exhaustivamente. Desde entonces el estudio de la ELT ha contribuido de forma importante al conocimiento de la neurocognición de la memoria humana, aportando información relevante acerca de la relación entre el cerebro y procesos cognitivos como la memoria, el lenguaje e incluso la plasticidad cerebral (Jensen, Hargreaves, Bass, Pexman, Goodyear & Federico, 2011; Figueiredo et al., 2008; Helmstaedter,

Kurthen, Linke, & Eleger, 1997). Por lo tanto, la ELT puede ser abordada como un modelo de lesión que permite comprender la relación entre el funcionamiento cerebral y la memoria.

A continuación se presentan los principales hallazgos de estudios neuropsicológicos, de imagen cerebral y electrofisiológicos con relación al procesamiento semántico en la ELT mesial.

3.1. Estudios Neuropsicológicos

El sistema de memoria es el proceso cognitivo más estudiado y en el que de manera consistente, se han encontrado más alteraciones en los pacientes con ELT. Aproximadamente 70% de estos pacientes presentan problemas en la memoria declarativa, asociados con lesiones en el hipocampo (Helmstaedter & Kockelmann, 2006).

Respecto a la memoria semántica, la mayoría de los estudios en pacientes con ELT han analizado su desempeño en tareas de fluidez verbal y denominación, encontrando que los pacientes con crisis en el lóbulo temporal dominante para el lenguaje (generalmente en el hemisferio izquierdo), muestran déficits caracterizados por fallas en la denominación y una pobre fluidez verbal (Bell et al., 2001; Busch, Chapin, Haut, Dulay, Naugle & Najm, 2013; Lomlomdjian, Solis, Medel & Kochen, 2011; Martin, Loring, Meador & Lee, 1990; N'Kaoua, Lespinet, Barse, Rougier & Claverie, 2001; Tröster, Warmflash, Osorio, Paolo, Alexander & Barr, 1995).

Se ha encontrado que el efecto de la ELT mesial sobre la fluidez verbal semántica, depende en gran medida de la interacción entre la esclerosis hipocampal (EH) y la lateralidad del foco epiléptico. Gleissner y Elger (2001) compararon el desempeño de pacientes con ELT con base en el tipo de lesión (EH vs lesiones extrahipocampales como tumores o malformaciones arteriovenosas) y la lateralidad del foco. Los pacientes con ELT-EH presentaron alteración en la fluidez verbal, no así los pacientes con otro tipo de lesiones. Los pacientes con ELT izquierda tenían fallas independientemente del tipo de lesión mientras que de los pacientes con ELT derecha, sólo aquellos con EH presentaron alteración. Con base en estos resultados, los autores concluyeron que el hipocampo juega un papel importante en la recuperación del conocimiento semántico y que el daño en el hemisferio dominante para el lenguaje es suficiente para afectar la fluidez verbal, incluso en ausencia de EH. Tröster et al. (1995) propusieron como mecanismos subyacentes a la alteración de la fluidez verbal en la ELT: a) una degradación o desorganización de las redes semánticas o b) una ineficiente búsqueda y recuperación de la información. Para distinguir cada mecanismo usaron una tarea de fluidez verbal para artículos de supermercado y

analizaron el número de categorías (por ejemplo, fruta, carne, bebida), el número de ejemplares (por ejemplo, fresa, limón, piña, etc.) y la proporción de perseveraciones e intrusiones. Los pacientes con ELT generaron menos palabras por categoría y produjeron una mayor proporción de categorías que de ejemplares comparados con el grupo control, pero no difirieron de éste respecto al promedio de perseveraciones y de intrusiones. Con base en estos datos los autores sugirieron que la desorganización de las redes semánticas era el mecanismo subyacente a la falla de fluidez verbal, descartando a su vez, la hipótesis de una ineficiente búsqueda y recuperación de la información. Estos resultados proporcionan un primer acercamiento que permite conocer las causas subyacentes de la alteración en la memoria semántica en la ELT; sin embargo el uso de una sola prueba neuropsicológica, en este caso fluidez verbal, limita el análisis completo de las fallas en el procesamiento semántico.

Solo dos estudios neuropsicológicos han evaluado el sistema semántico en la ELT de forma más extensa, mediante el uso de un mayor número de pruebas, incluyendo estímulos tanto verbales como no-verbales y explorando la relación entre las anormalidades y el lado del foco epiléptico.

Giovagnoli, Erbetta, Villani y Avanzini (2005) investigaron la existencia de una disfunción selectiva relacionada con la lateralidad del foco epiléptico. Compararon el desempeño de 84 pacientes con ELT mesial izquierda o derecha, 40 con epilepsia del lóbulo frontal izquierdo o derecho y 35 controles sanos en diferentes pruebas de memoria semántica tanto de tipo verbal como no-verbal. Las pruebas utilizadas fueron: denominación de imágenes, señalamiento de imágenes, decisión de objetos (decidir si la imagen presentada era un objeto real o no), el test de Pirámides y Palmeras (una tarea de decisión semántica) y dibujando desde la memoria (dibujo de elementos vivos y elementos no-vivos).

El principal hallazgo fue que sólo los pacientes con ELT izquierda tuvieron déficits para recuperar información semántica tanto verbal como no-verbal. Sin embargo cabe destacar que las fallas se observaron sólo en las pruebas de denominación de imágenes, señalamiento de imágenes y decisión de objetos, mientras que en el test de Pirámides y Palmeras y dibujando desde la memoria tuvieron un rendimiento normal. Los autores sugirieron que estos resultados heterogéneos de habilidades preservadas y alteradas, tanto en modalidad verbal como no-verbal, podrían deberse a que la memoria semántica no está tan afectada en estos pacientes. Cabe destacar que la muestra de dicho estudio estuvo formada por pacientes con ELT lateral y ELT

mesial con distintas lesiones focales (gliomas, angiomas cavernosos, trastornos de la migración neuronal y esclerosis hipocampal). Esta heterogeneidad en cuanto a la localización del foco y el tipo de lesión, podría estar relacionada con la falta de homogeneidad en los resultados obtenidos.

En un estudio similar con una muestra más homogénea de pacientes, Messas, Mansur y Castro (2008) corroboraron la presencia de alteraciones semánticas. Estos autores exploraron la memoria semántica en un grupo de 19 pacientes con ELT mesial izquierda ($n = 10$) y derecha ($n = 9$) y en controles sanos ($n = 22$) mediante las pruebas de: señalamiento de imágenes, definición de palabras, fluidez verbal semántica y fonológica, denominación de imágenes y denominación de respuesta (dar el nombre del sustantivo correspondiente a la descripción oral dada, por ejemplo: “mamífero de cuello largo que vive en África”). Ambos grupos de pacientes tuvieron peor desempeño que los controles en señalamiento de imágenes para los sustantivos no así para los verbos y adjetivos, en fluidez verbal tanto semántica como fonológica y en denominación por confrontación visual en todas las categorías excepto en verbos y adjetivos. Adicionalmente, los pacientes con foco izquierdo tuvieron peor desempeño en la denominación de respuesta comparados con controles y en la definición de palabras comparados con controles y con pacientes con foco derecho. Los autores concluyeron que la ELT mesial, independientemente de la lateralidad del foco, afecta diversos aspectos de la memoria semántica.

Tanto Giovagnoli et al. (2001) como Messas et al. (2008) demostraron déficits en la memoria semántica de los pacientes; sin embargo el primero reportó que sólo los pacientes con ELT izquierda presentaban déficits para recuperar información semántica tanto verbal como no-verbal, mientras que el segundo encontró que tanto los pacientes con ELT izquierda como derecha presentaban déficits en el sistema semántico, aunque las fallas eran más pronunciadas y extensas en la ELT izquierda.

Aunque estos estudios aportan evidencia de fallas semánticas en este padecimiento, no estuvieron orientados a investigar la naturaleza de dichas fallas, por lo que los autores sugirieron analizar si el déficit semántico se relaciona con pérdidas de información o con fallas en el acceso al almacén semántico e incluso proponen una posible relación con déficits atencionales-ejecutivos, debido a que algunas de las pruebas neuropsicológicas utilizadas como fluidez verbal y denominación de imágenes, involucran también estos procesos cognitivos.

Por otro lado, también se ha explorado en la ELT la memoria semántica remota. En este tipo de estudios se presentan preguntas acerca de eventos de conocimiento público circunscritos a un

período específico y relacionados con política, deportes, escándalos, eventos sociales o catástrofes, así como la presentación de fotos de rostros de gente famosa que tienen que ser reconocidos e identificados (dar el nombre propio, ocupación o si están vivos o no). Se ha observado que los pacientes con ELT presentan una recuperación deficiente de los nombres propios, una reducción en el conocimiento conceptual respecto de las personas famosas y fallas tanto en la evocación espontánea como en el reconocimiento de los eventos. De manera específica, los pacientes con ELT izquierda tienen peor desempeño que los de ELT derecha en la recuperación de información de eventos públicos y muestran una alteración selectiva caracterizada por un gradiente temporal, con peor denominación de rostros de los períodos más recientes comparados con los más distantes. Los pacientes con ELT derecha presentan alteración en el reconocimiento, identificación y denominación de rostros famosos (Benke, Kuen, Schwarz & Walser, 2013; Glosser, Salvucci & Chiaravalloti, 2003; Seidenberg et al., 2002; Voltzenlogel, Despres, Vignal, Steinhoff, Kehrlí & Manning, 2006). De esta forma parece que las lesiones lateralizadas en el lóbulo temporal tienen efectos diferenciales en la recuperación de información semántica remota.

En síntesis, existe suficiente evidencia de que los pacientes con ELT mesial presentan alteración en el sistema semántico, sin embargo dado que la mayoría de las pruebas neuropsicológicas utilizadas para evaluarlo requieren de un procesamiento voluntario, explícito, en el que incluso se requiere la participación de otras funciones cognitivas, queda por resolver la cuestión de si el procesamiento semántico deficiente de estos pacientes refleja una pérdida de información o una alteración en el acceso y recuperación de la información, o si más bien podría asociarse con déficits en otros procesos cognitivos de tipo atencional o ejecutivo que también contribuyen a la realización de dichas pruebas. Dado que los mecanismos del *priming* semántico reflejan tanto un procesamiento inmediato y automático, como aspectos atencionales y estratégicos en la recuperación de la información, el estudio del *priming* automático y controlado podría aportar datos que contribuyan a resolver dicha cuestión.

Por otro lado, los resultados neuropsicológicos sugieren que el hipocampo participa en el procesamiento semántico. Sin embargo, dado que las muestras de pacientes seleccionadas en la mayoría de estos estudios son heterogéneas respecto a diversas variables como la edad de inicio, la cronicidad del padecimiento, el tipo de fármacos antiepilépticos consumidos y la presencia de lesiones adicionales (como angiomas cavernosos, cisticercos, gliomas, malformaciones

arteriovenosas y tumores, e incluso lesiones extratemporales); es difícil establecer hasta qué punto la alteración del procesamiento semántico está directamente relacionada con la esclerosis hipocampal.

3.2. Estudios con técnicas de imagen cerebral

En la ELT la hiperexcitabilidad eléctrica se propaga dentro de la red temporal medial/límbica, que incluye al hipocampo, la amígdala, la corteza entorrinal, la corteza temporal lateral, y componentes extratemporales como el tálamo medial y los lóbulos frontales inferiores. Estas estructuras anatómicas operan conjuntamente para culminar en la eventual expresión de las crisis (Spencer, 2002). Diversas regiones que forman parte de esta red también están directamente involucradas en el procesamiento semántico.

Los resultados de investigaciones del procesamiento semántico en la ELT mediante imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf), utilizando tareas de decisión semántica (TDS), decisión léxica (TDL) y fluidez verbal (TFV), han mostrado que los patrones de activación cerebral de los pacientes con ELT difieren significativamente de los de sujetos sanos.

Köylü et al. (2006) investigaron el impacto de la ELT mesial sobre la red de estructuras frontales y temporales involucradas en la memoria semántica. Utilizaron una TDS auditiva que consistía en decidir si los objetos presentados se podían encontrar en un supermercado y hacer un juicio sobre su costo. Los pacientes con ELT tanto izquierda como derecha tuvieron un menor porcentaje de aciertos comparados con un grupo control de participantes sanos. Los resultados mostraron que las redes involucradas en el procesamiento semántico de los pacientes difirieron significativamente del grupo control y además presentaron un patrón de activación dependiente del lado del foco epiléptico. Así, para el grupo control el patrón de activación incluyó áreas frontales y temporales bilaterales, con predominio izquierdo; en los pacientes con ELT izquierda se activaron predominantemente regiones frontales derechas, temporales bilaterales y ganglios basales, y en los pacientes con ELT derecha el patrón de activación mostró una red posterior incluyendo regiones temporales y parietales (laterales y mesiales) con predominio izquierdo así como regiones occipitales, pero sin incluir áreas frontales ni subcorticales. Estos datos muestran que tanto la actividad epiléptica originada en el lóbulo temporal como el lado del foco epiléptico, se asocian con una alteración en los circuitos neuronales subyacentes a los procesos semánticos; además se observó que no sólo las estructuras corticales, sino también las subcorticales parecen participar en el procesamiento semántico en la ELT, particularmente en la izquierda.

Bartha et al. (2005) analizaron de forma más específica la contribución de la formación hipocampal al procesamiento semántico mediante la misma TDS usada por Köylü et al. (2006). Durante la tarea tanto el grupo control como los pacientes con ELT presentaron activación de la formación hipocampal bilateral de predominio izquierdo. Sin embargo, hubo diferencias significativas en el patrón de activación entre los grupos. Los pacientes con ELT izquierda mostraron disminución en la activación de la formación hipocampal bilateral y del lado derecho comparados con el grupo control y con los pacientes con ELT derecha, respectivamente. Los pacientes con ELT derecha activaron el hipocampo derecho en menor grado, pero comparados con el grupo control, mostraron un incremento en la activación del hipocampo izquierdo. Los autores señalan que el decremento en la activación de la formación hipocampal ipsilateral en los pacientes con ELT izquierda y derecha se relaciona con la reducción en el volumen del hipocampo. Estos resultados sugieren que el procesamiento semántico tiene relación con el funcionamiento bilateral del hipocampo y que mientras los pacientes con ELT derecha parecen lograr compensar la alteración del hipocampo mediante un mayor trabajo del hipocampo contralateral, los pacientes con ELT izquierda no logran este mismo tipo de reorganización funcional.

Los hallazgos anteriores se han replicado en estudios similares con distintas tareas semánticas. Bonelli et al. (2001) investigaron la relación entre el proceso de denominación y la integridad de las redes semánticas en la ELT mediante una TFV. En el grupo control y en los pacientes con ELT derecha la activación del hipocampo izquierdo, durante la TFV se correlacionó positivamente con la tarea de denominación. En cambio, en los pacientes con ELT izquierda la correlación se dio con la activación de la corteza frontal medial e inferior izquierda (y en menor medida derecha), lo que sugiere estrategias compensatorias para apoyar el proceso de denominación. Además, se observó que una pobre denominación era paralela a la falta de activación hipocampal izquierda. Es posible entonces que las áreas antes mencionadas sean reclutadas cuando el hipocampo no funciona correctamente como en la esclerosis hipocampal. De esta forma, las dificultades en los procesos de denominación en pacientes con ELT izquierda podrían ser explicadas por la participación de una red compensatoria en el lóbulo frontal, que resulta ser menos funcional.

Utilizando una TDL, Jensen, Hargreaves, Pexman, Bass, Goodyear & Federico (2011) también analizaron si la presencia de esclerosis hipocampal en pacientes con ELT izquierda se

relacionaba con la eficiencia del procesamiento semántico y la activación cerebral asociada. Los pacientes con esclerosis hipocampal mostraron tiempos de reacción significativamente mayores que los del grupo control. Los datos de neuroimagen revelaron para el grupo control mayor activación en el giro frontal inferior y medio y el precúneo de forma bilateral para las palabras vs las no-palabras; el grupo de pacientes sin esclerosis hipocampal mostró mayor activación sólo en el giro temporal medial izquierdo mientras que el grupo con esclerosis hipocampal mostró mayor activación en diversas regiones como la corteza temporal superior y medial, frontal medial, precúneo y cíngulo izquierdos y corteza temporal medial y supramarginal derechas. Estos resultados de nuevo corroboran que ante la presencia de esclerosis hipocampal en el lóbulo temporal izquierdo, se reclutan diversas estructuras cerebrales que no logran compensar lo suficiente por lo que se presenta un procesamiento semántico deficiente.

Estudios de tractografía han mostrado que la ELT se asocia con una alteración en la integridad de las conexiones frontotemporales, describiendo una reducción en las conexiones estructurales en el hemisferio epileptógeno y un posible incremento de conexiones compensatorias en el hemisferio contralateral no afectado (Lin, Riley, Juranek & Cramer, 2008; Powell et al., 2007). De esta manera, la deficiencia en la conectividad frontotemporal podría afectar el funcionamiento de esta parte de la red de la memoria semántica.

Los estudios de neuroimagen plantean la posibilidad de que las bases morfofuncionales que originan la alteración semántica en la ELT podrían ser la *esclerosis hipocampal* o la *actividad epiléptica en curso y su propagación* a otras regiones temporales y a regiones frontales.

3.3. Estudios con Potenciales Relacionados con Eventos (PRE)

El estudio mediante PRE de pacientes con ELT candidatos a tratamiento quirúrgico (en quienes resulta necesario el registro con electrodos implantados para determinar el área de inicio ictal), ofrece una oportunidad única para estudiar los correlatos electrofisiológicos de los procesos de memoria, debido a que los electrodos pueden ser colocados directamente sobre estructuras relevantes para dichos procesos en ambos hemisferios y así correlacionar en los pacientes anomalías en los PRE durante tareas asociadas con la memoria. Por este motivo se ha llevado a cabo un mayor número de estudios mediante registros intracraneales en comparación con estudios no invasivos; sin embargo la mayoría se han enfocado en el análisis de la memoria episódica (Dielt et al., 2008; Fernandez, Klaver, Fell, Grunwald & Elger, 2002; Ludowig et al.,

2008; Meyer, Mecklinger, Grunwald, Fell, Elger & Friederici, 2005; Ojemann, Schoenfield-McNeill & Corina, 2004; Vannucci et al., 2003).

A pesar de las ventajas que ofrece este tipo de estudios, también conllevan algunos inconvenientes. Por un lado los electrodos se colocan en las áreas epileptogénicas plausibles, las cuales no tienen un funcionamiento apropiado; además esta cobertura anatómica restringida limita la información acerca de otras regiones. Por otra parte, los registros invasivos solo pueden ser realizados a personas candidatas a algún otro procedimiento neuroquirúrgico, por lo que los datos obtenidos no pueden ser contrastados con los de personas sanas que sirven como parámetro de normalidad, limitando así la generalización de los hallazgos.

Existen pocos estudios no invasivos que corroboran el efecto de la ELT sobre el procesamiento semántico.

Olichney et al. (2002) investigaron si las alteraciones en el componente N400 de los PRE, asociado al procesamiento semántico, se relacionaban con el lado del foco epiléptico. Utilizaron una tarea de categorización semántica, con la presentación auditiva de oraciones de categorías seguidas por palabras blanco presentadas visualmente, 50% congruentes y 50% incongruentes respecto a la categoría previamente presentada (i.e. un tipo de madera – cedro/plato). Se encontró que los pacientes con ELT derecha presentaron un incremento en la amplitud de N400 para las palabras no-relacionadas comparadas con las relacionadas (efecto N400). En contraste, los pacientes con ELT izquierda no presentaron este efecto. Estos resultados sugieren que el procesamiento semántico es sensible a la disfunción temporal izquierda; sin embargo queda abierta la cuestión acerca de si la ausencia de efecto N400 podría estar asociada con fallas en el acceso y recuperación de la información semántica o bien con procesos atencionales necesarios para llevar a cabo la tarea de categorización semántica.

Un estudio directamente relacionado con el presente es el de Miyamoto, Katayama, Kohsaka y Koyama (2000) quienes investigaron el *priming* semántico en pacientes con ELT y un grupo control mediante una tarea visual de emparejamiento de categorías. Cada ensayo estaba compuesto por una señal de aviso (una cruz), un *prime* y un blanco. Las condiciones fueron presentadas con base en la relación semántica entre el blanco y el *prime*: 1) una condición relacionada, en la cual el blanco era precedido por un *prime* que pertenecía a la misma categoría semántica (i.e. + - perico - ave); o 2) una condición no-relacionada, en la que el blanco estaba precedido por un *prime* que no pertenecía a la misma categoría semántica (i.e. + - mariposa -

ave). Los datos se analizaron a nivel conductual (tiempos de reacción y porcentaje de errores), y a nivel electrofisiológico: medición de la amplitud de los componentes N400, Variación Contingente Negativa (Contingent Negative Variation: CNV) y Componente Positivo Tardío (Late Positive Component: LPC), los dos últimos relacionados con diferentes demandas del procesamiento atencional. Los resultados conductuales mostraron que los pacientes tuvieron una tendencia no significativa a presentar tiempos de respuesta más prolongados y un mayor porcentaje de errores en ambas condiciones comparados con el grupo control; sin embargo, ambos grupos tuvieron tiempos de reacción más cortos en la condición de blanco relacionado vs la no-relacionado, revelando así un efecto de *priming* semántico. Respecto a las respuestas electrofisiológicas, los pacientes comparados con el grupo control, mostraron una reducción en la amplitud del componente N400 para ambas condiciones, además de ausencia de efecto de *priming* N400 ya que no hubo diferencia en las amplitudes bajo las condiciones de blanco relacionado y no-relacionado. Por otro lado, no hubo diferencia intergrupar en las amplitudes de los componentes CNV y LPC.

Los autores sugirieron que la amplitud reducida de N400 para ambas condiciones en los pacientes podría indicar la presencia de una alteración en los generadores de este componente y concluyeron que las fallas en el procesamiento semántico podrían ubicarse a nivel del acceso y activación automática de la información semántica y que estas fallas no podían atribuirse a trastornos atencionales dado que los componentes CNV y LPC no mostraron anormalidad. Sin embargo estos autores

Cabe destacar que este estudio tuvo importantes fallas metodológicas que pudieron sesgar los resultados obtenidos y/o su interpretación: 1) Una muestra pequeña y heterogénea respecto a: localización del foco (temporal anterior, medial y posterior), frecuencia de las crisis (anual, mensual o libre de crisis) y presencia / ausencia de lesiones. 2) La muestra de pacientes estuvo formada exclusivamente por mujeres, mientras que todos los participantes del grupo control fueron hombres universitarios, en promedio cuatro años más jóvenes que las pacientes. 3) En la tarea experimental, el blanco se repitió frecuentemente debido a que representaba una categoría semántica (por ejemplo: colores, árboles, peces, aves e insectos). Se ha descrito que la amplitud de N400 tiende a reducirse con la repetición de estímulos (Duncan et al., 2009). 4) El tipo de tarea (decisión semántica) y los tiempos largos de presentación de los estímulos (SOA e ISI largos) posiblemente generaron *priming* controlado y no automático como señalan los autores.

Por otro lado los autores realizaron sus conclusiones considerando solamente los resultados electrofisiológicos, ignorando el hecho de que a nivel conductual, no hubo diferencias entre los pacientes y el grupo control.

Considerando estas fallas, es importante corroborar los resultados de esta investigación, mediante un estudio más controlado que efectivamente permita comparar los mecanismos automático vs controlado del *priming*.

Los estudios no invasivos con PRE en pacientes con ELT aún son escasos; no obstante muestran potencialidad para revelar los mecanismos subyacentes a las fallas en los procesos de memoria semántica en estos pacientes.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La evidencia de las alteraciones de la memoria semántica en la ELT proviene de varios estudios que han demostrado las deficiencias de estos pacientes en la realización de pruebas de fluidez verbal, categorización y denominación. Estas pruebas además de evaluar la eficiencia en la búsqueda y recuperación de la información semántica, también involucran procesos de atención, planeación, organización y flexibilidad mental (Glikmann-Johnston, Oren, Hendler & Saphira-Lichter., 2015; Lezak, Howieson, Bigler & Tranel, 2012). Por lo tanto el desempeño de los pacientes en dichas pruebas refleja también la influencia de estos procesos que son adicionales a la memoria semántica, lo que complica la interpretación de los resultados, pues resulta difícil determinar si las alteraciones se relacionan con fallas en el acceso y recuperación automática de la información del almacén semántico, con las estrategias de recuperación o con fallas en otros procesos cognitivos.

Los PREs, permiten explorar de manera específica la etapa del procesamiento de la información semántica que se encuentra afectada. No obstante los estudios mediante esta técnica han sido escasos, por lo que resulta relevante desarrollar más investigaciones con PRE.

Por otro lado, persiste el debate acerca de la participación de las estructuras del lóbulo temporal medial en el procesamiento semántico. Los hallazgos de estudios neuropsicológicos, de neuroimagen y electrofisiológicos han mostrado de manera consistente alteraciones en la memoria semántica de los pacientes con ELT mesial. La mayoría de los pacientes seleccionados en dichos estudios tienen esclerosis hipocampal; sin embargo, es frecuente que se incluyan pacientes con otro tipo de lesiones (angiomas cavernosos, cisticercos, gliomas, malformaciones arteriovenosas y tumores) incluso extratemporales. Esto dificulta esclarecer hasta qué punto la alteración en el procesamiento semántico se relaciona exclusivamente con la patología hipocampal, de tal forma que la selección de una muestra de pacientes que solamente presente esclerosis hipocampal es fundamental para ayudar a responder la pregunta.

III. JUSTIFICACIÓN

El estudio de la memoria semántica es relevante ya que constituye un tipo de información necesaria para el lenguaje, para identificar sucesos y utilizar los conocimientos generales que forman la base nuestro conocimiento. El funcionamiento del procesamiento semántico en los pacientes con ELT ha sido poco estudiado y los mecanismos responsables de las alteraciones en la memoria semántica aún se desconocen. Dado que el acceso y recuperación de la información semántica están influidos por mecanismos automáticos y controlados, su exploración en los pacientes con ELT es relevante pues permitiría conocer si dicha alteración refleja daño en la activación de las redes semánticas, manifestándose mediante fallas en el mecanismo automático del *priming* semántico. Por otra parte si la alteración está relacionada con las estrategias para la recuperación de la información, ésta se reflejaría en falla en el mecanismo controlado (Ober & Shenaut, 2006). Cabe destacar que hasta el momento no ha sido determinada la contribución de cada mecanismo en la disfunción del procesamiento semántico en los pacientes con ELT.

Esta investigación se propone estudiar el papel de los mecanismos automático y controlado del *priming* en la disfunción del procesamiento semántico en pacientes con ELT, mediante la técnica de los PRE tomando como índice electrofisiológico el efecto N400. Esto permitiría identificar la influencia de la activación automática y de los procesos controlados sobre el acceso y recuperación de la información semántica antes de la respuesta conductual, en la cual participan otros procesos cognitivos no necesariamente involucrados con el procesamiento semántico por sí mismo.

A un nivel más teórico, la relevancia de esta investigación es contribuir al conocimiento del efecto de la ELT sobre los sistemas de memoria. Particularmente, la ELT mesial puede servir como modelo de investigación que permita obtener evidencia indirecta, acerca del papel del hipocampo sobre la memoria.

En conclusión, se pretende que este trabajo: 1) aporte información acerca de los mecanismos responsables de la alteración en el procesamiento semántico en la ELT mediante la exploración electrofisiológica de los mecanismos automático y controlado del *priming* semántico y mediante la evaluación neuropsicológica y, 2) brinde evidencia de la relación entre el hipocampo y el procesamiento semántico, mediante el estudio de una muestra estrictamente seleccionada de pacientes con ELT con EH.

IV. MÉTODO

1. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los mecanismos del *priming* implicados en las fallas en el procesamiento semántico en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal (ELT- EH)?

2. Hipótesis

H1. Si las fallas en el procesamiento semántico en los pacientes con ELT-EH están relacionadas con alteraciones en el acceso y recuperación automática de la información semántica, entonces el grupo de pacientes con ELT-EH no presentará efecto de *priming* N400 automático y tendrá diferencias ya sea en amplitud, latencia o distribución topográfica de este componente comparado con un grupo control.

H2. Si las fallas en el procesamiento semántico en los pacientes con ELT-EH están relacionadas con alteraciones en las estrategias de recuperación de la información semántica, entonces el grupo de pacientes con ELT-EH no presentará efecto de *priming* N400 controlado y tendrá diferencias ya sea en amplitud, latencia o distribución topográfica de este componente comparado con un grupo control.

H3. Si las fallas en el procesamiento semántico en los pacientes con ELT-EH están relacionadas con alteraciones en las estrategias de recuperación de la información, su perfil de ejecución en las pruebas neuropsicológicas se caracterizará por la presencia de parafasias, intrusiones y perseveraciones.

3. Objetivos

3.1. General

Analizar el procesamiento semántico de pacientes con ELT mediante evaluación neuropsicológica y electrofisiológica y analizar los mecanismos de acceso y recuperación de información implicados en las fallas en el procesamiento semántico de estos pacientes.

3.2. Específicos

- Describir y analizar el procesamiento semántico de los pacientes con ELT mediante evaluación neuropsicológica de manera cuantitativa (puntaje de las pruebas) y cualitativa (características de la ejecución y de los errores).

- Describir y analizar el procesamiento semántico de los pacientes con ELT con tareas de *priming* semántico mediante los PRE.
- Analizar el papel de los mecanismos automático y controlado del *priming* semántico relacionados con las fallas en el procesamiento semántico en una muestra estrictamente seleccionada de pacientes con ELT-EH mediante los PRE tomando como índice electrofisiológico el efecto N400.
- Comparar y determinar diferencias en los parámetros de amplitud, latencia y distribución topográfica del componente N400 para el *priming* semántico automático y controlado en una muestra de pacientes con ELT-EH y un grupo control.
- Caracterizar electrofisiológicamente el mecanismo de *priming* semántico automático y controlado en pacientes con ELT-EH.
- Analizar el procesamiento semántico de pacientes con ELT-EH con base en la lateralidad del foco epiléptico (izquierdo vs derecho) mediante evaluación neuropsicológica y electrofisiológica, así como los mecanismos implicados en las fallas en dicho procesamiento.

4. Variables

- Variable independiente (atributiva): Epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal.
- Variable dependiente: Procesamiento Semántico.

El procesamiento semántico fue evaluado de manera explícita mediante una batería de pruebas neuropsicológicas y de manera implícita con dos tareas experimentales computarizadas de *priming* semántico (automático y controlado) mediante el componente N400 de los PRE.

5. Participantes

Los participantes fueron elegidos mediante muestreo no probabilístico por accidente (Hernández, Fernández & Baptista, 2006).

El grupo experimental estuvo conformado por pacientes diagnosticados con epilepsia del lóbulo temporal (ELT) mesial unilateral con esclerosis hipocampal. El diagnóstico del tipo de epilepsia y la lateralidad del foco fue realizado por una epileptóloga experta, tomando en cuenta la actividad eléctrica predominante ictal e interictal (EEG y vEEG), la semiología clínica ictal y la presencia de esclerosis hipocampal detectada mediante IRM.

Adicionalmente se evaluó un grupo de participantes sanos (grupo control [GC]) con características sociodemográficas similares a las del grupo de pacientes (ELT).

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con los principios científicos y éticos básicos aceptados sobre investigación clínica en seres humanos con base en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 2013).

Criterios de inclusión:

- Edad de 20 a 50 años.
- Escolaridad igual o mayor a 6 años.
- Que en el Instrumento de Screening de Habilidades Cognitivas (*CASI*) tuvieran un puntaje en rango normal (igual o mayor a 82 puntos).
- Que aceptaran participar en el estudio firmando el consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Patología dual (presencia de otra lesión estructural fuera del hipocampo como: angiomas cavernosos, malformaciones arteriovenosas, tumores o cisticercos).
- Duración (cronicidad) del padecimiento mayor a 35 años.
- Presencia de crisis secundariamente generalizadas en el último año.
- Anormalidades cerebrales multifocales o con lesiones distintas a la EH.
- Haber sido sometido a tratamiento neuroquirúrgico.
- Obtener en las Escalas de depresión y ansiedad de Beck puntajes en rangos severos (mayor o igual a 30 puntos)².

Criterios de eliminación:

- EEG con demasiados artefactos (señal de origen no cerebral).
- No completar la evaluación.

Se evaluaron 35 pacientes con ELT y 22 participantes sanos. Aplicando los criterios de exclusión, la muestra final quedó conformada por 21 pacientes y 21 participantes sanos.

² La depresión es el trastorno psiquiátrico comórbido más frecuentemente asociado a la epilepsia, con una prevalencia calculada entre el 20 y el 55% en pacientes con crisis recurrentes (Kanner, 2003).

6. Instrumentos

6.1. Pruebas de screening

- Inventario de Depresión de Beck, estandarización mexicana (Jurado et al., 1998).
- Inventario de Ansiedad de Beck, estandarización mexicana (Robles, Varela, Jurado & Páez, 2001).
- Instrumento de Screening de Habilidades Cognitivas (*Cognitive Abilities Screening Instrument [CASI]*; Teng et al., 1994).

6.2. Pruebas neuropsicológicas

- **Índice de comprensión verbal (ICV) – WAIS III** (Wechsler, 1955; estandarización mexicana por Sánchez, 2001).

El ICV está compuesto por las escalas Vocabulario, Información y Semejanzas del WAIS III y es un índice que refleja la habilidad del individuo para comprender estímulos verbales, hacer uso del razonamiento conceptual, abstracto y deductivo y comunicar pensamientos e ideas mediante palabras recurriendo a la memoria verbal a largo plazo. Evalúa la amplitud y profundidad del conocimiento general adquirido a través del entrenamiento formal e informal, de las experiencias personales y de vida en general y la aplicación efectiva de este conocimiento (Holdnack & Weiss, 2006; Weiss, Saklofske, Coalson, & Raiford, 2010).

Vocabulario: requiere que se proporcione una definición oral de palabras de dificultad creciente que se presentan oralmente y por escrito. Refleja el nivel de educación, la capacidad de aprendizaje, la formación de conceptos verbales y la riqueza verbal y semántica del ambiente en el que se desenvuelve la persona evaluada.

Información: consiste en responder oralmente a una serie de preguntas sobre información objetiva. Las preguntas abordan el conocimiento general de lugares, historia, arte, cultura, política y ciencia.

Semejanzas: consiste en la presentación oral de dos palabras que representan objetos o conceptos comunes y se pide al paciente que exprese en qué se parecen ambos estímulos. Mide la capacidad para expresar las relaciones entre dos conceptos, el pensamiento asociativo y la capacidad de abstracción verbal.

Las escalas de Vocabulario e Información requieren que el significado de una palabra o un hecho hayan sido aprendidos, puedan ser recuperados y puedan ser expresados coherentemente. Aparentemente no hay una demanda de razonamiento en estas pruebas ya que esencialmente

implican lo que uno “sabe” del mundo. La escala de Semejanzas también requiere un conocimiento base de información; sin embargo es considerada una tarea más fluida debido a que involucra un razonamiento directo con palabras y hechos (Weiss, Saklofske, Coalson & Raiford, 2010).

• **Subpruebas de memoria semántica del Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica-Test Barcelona Revisado** (Peña-Casanova, 2005; Normalización mexicana por Villa, 2006).

a) Denominación visual

En esta prueba el proceso de denominación estudiado es de tipo visual-verbal ya que los estímulos de entrada son visuales y la respuesta es verbal. Esta prueba está dividida en tres partes. En la primera se presenta al sujeto una lámina con 16 imágenes; en la segunda, se muestran 6 objetos y en la tercera el evaluador señala 6 partes de su cuerpo. En cada caso el sujeto tiene que dar el nombre de la imagen, objeto mostrado o parte del cuerpo señalada.

b) Denominación verbal

En esta prueba el proceso de denominación estudiado es de tipo verbo-verbal ya que los estímulos analizados son verbales. Se divide en dos partes: 1) Respuesta denominando: consiste en solicitar al sujeto que responda con una sola palabra a diferentes preguntas que se le realizarán de forma oral, por ejemplo: “¿De qué color es el carbón?” El sujeto deberá responder “negro”. 2) Completamiento denominando: consiste en presentar de manera oral diferentes frases en las cuales falta la última palabra, la cual debe ser mencionada por el sujeto. Por ejemplo: “el carbón es de color”... el sujeto deberá decir “negro”.

c) Comprensión verbal

Esta prueba está dividida en 4 partes: 1) Comprensión de palabras (emparejamiento palabra-imagen): se presenta al sujeto una lámina en donde están representadas distintas figuras geométricas, números, objetos y acciones y se le pide que señale los dibujos que correspondan a las palabras que se mencionen. 2) Comprensión de partes del cuerpo: se solicita al sujeto que señale en su propio cuerpo las partes correspondientes a las palabras que el examinador vaya enunciando. 3) Comprensión de ejecución de órdenes verbales: consiste en que el sujeto realice las órdenes que se le indiquen. 4) Material verbal complejo: se solicita al sujeto que conteste “sí” o “no” a las preguntas dadas (por ejemplo: “¿una tabla se hunde en el agua?”).

d) Comprensión lectora

Esta prueba está dividida en 4 partes: 1) Emparejamiento de palabra-imagen: se presenta una lámina con dibujos de objetos y se solicita al sujeto que señale el que corresponda la palabra indicada en otra lámina que contiene diferentes palabras. 2) Comprensión de palabras: consiste en presentar una lámina con distintas palabras y que el sujeto señale la que corresponda a la mencionada por el evaluador. 3) Realización de órdenes escritas: consiste en presentar órdenes en láminas, para que el sujeto las lea y las lleve a cabo. 4) Completamiento de frases y textos: consiste en la presentación de láminas con textos impresos a los que les falta la última palabra para que el sujeto decida de entre cuatro palabras, la que sea más adecuada para completar el texto.

e) Tiempo de respuesta

En cada subprueba utilizada (excepto comprensión de órdenes verbales y escritas) se asignó una puntuación con un rango de 0 a 3 con base en el tiempo de respuesta. Un mayor puntaje representaba un menor tiempo de respuesta.

- **Fluidez verbal semántica**

Esta prueba consiste en que el sujeto diga la mayor cantidad posible de palabras pertenecientes a una categoría determinada (animales, frutas, profesiones, verbos y países) durante 1 minuto. Se da un punto por cada elemento nombrado correctamente de la categoría solicitada. Se registran las intrusiones y perseveraciones. Las intrusiones son palabras con o sin relación semántica con la categoría solicitada (por ejemplo la palabra “acuario” en la categoría animales). Las perseveraciones son repeticiones sucesivas e inadecuadas de respuestas lexicales previas.

- **Test de Denominación de Boston (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 2005)**

Es una prueba de denominación visual que consta de 60 dibujos ordenados del más fácil al más difícil. Las figuras se presentan por orden de una en una y se solicita al sujeto que dé el nombre de la imagen mostrada. Si el sujeto da una respuesta que pueda deberse a una mala percepción del dibujo, se le proporciona una clave semántica, si después de ésta, el sujeto sigue sin reconocer el dibujo o lo nombra incorrectamente, se da una clave fonética. También se da la clave fonética cuando las respuestas del sujeto son parafasias semánticas (respuestas incorrectas dentro de la misma categoría semántica, por ejemplo “ardilla en lugar de castor”). Si responde incorrectamente, se continua con la presentación de la siguiente imagen y al finalizar la prueba se vuelve al primer estímulo que no haya sido nombrado correctamente tras la clave fonética y se

presenta la forma de elección múltiple de ese estímulo para que el sujeto señale o diga en voz alta la que crea que sea correcta.

6.3. Paradigma experimental de priming semántico

Consistió en dos tareas de decisión léxica (TDL), una para obtener *priming* automático y otra para obtener *priming* controlado.

a) Estímulos:

Para elaborar las tareas de *priming* se seleccionaron 624 sustantivos concretos (3 a 8 letras), los cuales se agruparon en 156 pares semánticamente relacionados y 156 pares no-relacionados. Los sustantivos fueron seleccionados de artículos de estudios de *priming* semántico en los que se reportaban los estímulos (O'Hare et al., 2008; Silva et al., 1999) y del Diccionario de la Lengua Española (Real Academia Española, 2002).

Los pares de palabras fueron sometidos a prueba para determinar la confiabilidad de la relación/no-relación. Para ello se solicitó a un grupo de 30 jóvenes universitarios (edad promedio = 20 años, rango de 18 a 25 años) evaluar el grado de relación semántica de los 312 pares de palabras con base en una escala que iba desde: sin relación, poca relación, moderada relación o mucha relación. Se eliminaron los pares de palabras con menos de 80% de grado de acuerdo. La muestra final de pares de palabras quedó conformada por 133 pares relacionados y 148 pares no-relacionados.

Por otro lado, se construyó una lista de 119 pares de palabras con pseudopalabras. Éstas fueron elaboradas sustituyendo las letras o cambiando el orden de las sílabas de palabras reales (por ejemplo: “confeti” por “feconti” o “topo” por “tepo”).

b) Procedimiento:

En cada ensayo se presentó un par de estímulos visuales, constituidos por un *prime* (palabra) y un blanco (que podía ser una palabra o una pseudopalabra) de forma secuencial. Los blancos se presentaron bajo tres condiciones: a) relacionados con el *prime*: pertenecían a la misma categoría semántica (eran co-ejemplares de una categoría dada, por ejemplo “piña-melón”) o estaban relacionados de forma asociativa (por ejemplo “bebé-pañal”); b) no-relacionados: no había relación semántica ni asociativa con el *prime* (por ejemplo, “apio-foco”) y c) pseudopalabras (por ejemplo, “bocina-cusi”).

Para disociar el mecanismo automático del controlado del *priming* semántico, se manipuló el SOA (intervalo entre el inicio de la presentación del *prime* y el inicio del blanco), la proporción

de la relación (proporción entre blancos relacionados y no-relacionados) y la proporción de pseudopalabras (proporción entre pseudopalabras y blancos no-relacionados). Para obtener el **priming automático** se usó un SOA corto de 250 ms (intervalo inter-estímulo de 50 ms), una baja proporción de la relación (30%) y una baja proporción de pseudopalabras (22%). Para obtener el **priming controlado** se usó un SOA largo de 700 ms (intervalo inter-estímulo de 500 ms), una alta proporción de la relación (65%) y una alta proporción de pseudopalabras (62%) (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de la proporción de estímulos-blancos para cada tarea de priming semántico

Priming	Blancos			Total	Bloques
	Relacionados	No-relacionados	Pseudopalabras		
Automático BPR (30%) BPP (22%)	42 (29 semánticas) (13 asociativas)	99	39	180	3 x 60
Controlado APR (65%) APP (62%)	91 (64 semánticas) (27 asociativas)	49	80	220	4 x 55

Nota. APP: alta proporción de pseudopalabras; APR: alta proporción blancos relacionados; BPP: baja proporción pseudopalabras; BPR: baja proporción de blancos relacionados.

Cada condición fue presentada con la misma probabilidad y en orden pseudoaleatorio con la restricción de que no hubiera 3 pares juntos de la misma condición. Al inicio de cada ensayo se presentó un punto de fijación (500 ms de duración) para indicar al sujeto el inicio de la tarea seguido por una pantalla en fondo negro (500 ms). Posteriormente aparecía el *prime* (200 ms) seguido de un intervalo en el cual la pantalla estaba en fondo negro (ISI corto = 50 ms, ISI largo = 500 ms). Posteriormente se presentaba el blanco (500 ms) seguido por una pantalla en color negro que permanecía durante 1000 ms, tiempo durante el cual el participante debía responder e inmediatamente después podía parpadear y mover los ojos (Figura 5).

La tarea del sujeto consistió en indicar si el blanco era una palabra o una pseudopalabra, pulsando uno de los dos botones del mouse (sí-no), lo más rápido posible pero tratando de no cometer errores.

Previo al experimento, se realizó un bloque de práctica con 12 pares de palabras (3 pares relacionados, 3 no-relacionados y 3 pares de palabras-pseudopalabras) para familiarizar al sujeto con la tarea. Los estímulos usados no estuvieron presentes en el experimento.

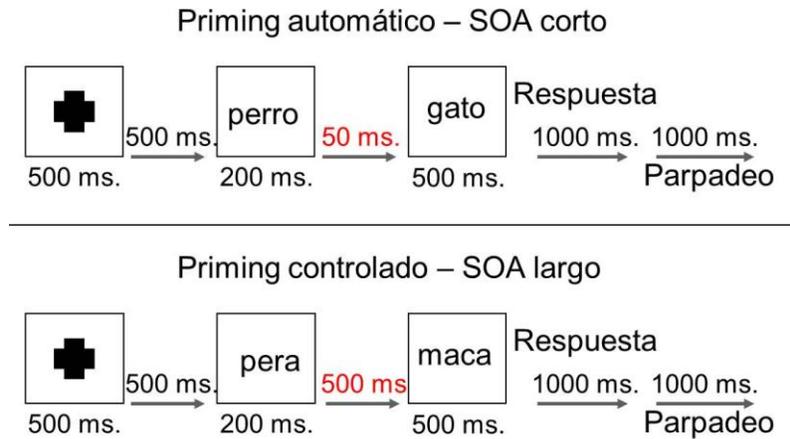


Figura 5. Presentación de estímulos para obtener *priming* semántico.

c) Registro de EEG y obtención de PRE

Se registró el electroencefalograma (EEG) continuo con una gorra “Electro-Cap.Inc” con 19 electrodos de estaño colocados de acuerdo al Sistema Internacional 10-20 (Jasper, 1958): Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, C3, Cz, C4, T3, T4, P3, Pz, P4, T5, T6, O1 y O2, referenciados a los lóbulos auriculares (A1/A2) cortocircuitados. Las impedancias se mantuvieron por debajo de 5 K Ω . Para facilitar el rechazo de los artefactos producidos por los movimientos oculares (HEOV y VEOG), estos fueron registrados por dos electrodos, colocados en el canto externo y la región supraorbital del ojo derecho. El ancho de banda de los amplificadores fue de 0.1-30 Hz. El intervalo de muestreo del EEG fue de 4 ms (250 Hz). Para la presentación de los estímulos se utilizó el software STIM2 (NeuroScan. Inc).

d) Análisis de datos electrofisiológicos

El análisis de los PRE se llevó a cabo fuera de línea. Primero se corrigieron los artefactos producidos por movimientos oculares mediante un algoritmo incluido en el software SCAN 4.3.1. Edit (NeuroScan Inc.), posteriormente se seleccionaron sólo aquellos segmentos del EEG relacionados con los estímulos presentados. Se analizaron épocas de 1000 ms con un tiempo pre-estímulo de 100 ms. Se hizo un análisis tanto automático como mediante inspección visual, para rechazar los segmentos que sobrepasaban los 50 μ V en cualquier derivación.

Se escogieron sólo los segmentos que contenían respuestas correctas y se promediaron por separado con base en el tipo de estímulo presentado: relacionado / no-relacionado. Los promedios se hicieron con el mismo número de segmentos para cada tipo de estímulo (de 30 a 33).

La latencia de N400 fue definida como el intervalo entre el inicio de presentación del blanco y el pico con mayor negatividad entre 300-500 ms post-estímulo. La amplitud fue definida como el voltaje promedio en la ventana de tiempo de 300 a 500 ms post-estímulo.

7. Análisis de datos

En la tabla 2 se resumen los análisis estadísticos realizados.

Para las variables demográficas, clínicas y neuropsicológicas se obtuvieron la media y desviación estándar y se realizaron las pruebas Chi cuadrada y T de Student para corroborar que no hubiera diferencias entre el grupo de pacientes con ELT y el grupo control (GC) y ANOVAs de un factor para comparar el GC con los subgrupos de pacientes clasificados con base en la lateralidad del foco epiléptico (izquierdo [ELT-I] y derecho [ELT-D]).

Las tareas experimentales de *priming* semántico (tareas de decisión léxica [TDL]) se analizaron a nivel conductual mediante el tiempo de respuesta (TR) y el porcentaje de aciertos (PA) con ANOVAs de medidas repetidas, con el tipo de *priming* (automático *vs* controlado) y el tipo de blanco (relacionado *vs* no-relacionado) como factores intra-sujetos y el grupo como factor entre-sujetos.

Para las respuestas electrofisiológicas (PREs) se analizaron la latencia y amplitud del componente N400 mediante ANOVAs de medidas repetidas.

La latencia se analizó con los factores: tipo de *priming* (automático *vs* controlado), tipo de blanco (relacionado *vs* no-relacionado) y las derivaciones (Fz, Cz y Pz) como factores intra-sujetos y el grupo como factor entre-sujetos.

La amplitud se analizó con los factores: tipo de *priming* (automático *vs* controlado), tipo de blanco (relacionado *vs* no-relacionado), y las derivaciones agrupadas por región anteroposterior (AP) (anterior: F3-Fz-F4; central: C3-Cz-C4; posterior: P3-Pz-P4) y región lateral (LAT) (izquierda: F3-C3-P3; media: Fz-Cz-Pz; derecha: F4-C4-P4) (ver Figura 6) como factores intra-sujetos y el grupo como factor entre-sujetos.

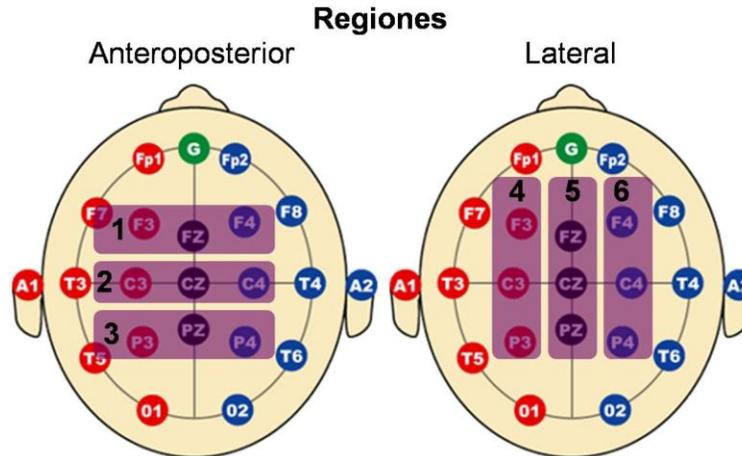


Figura 6. Electrodo agrupados por regiones.
 Nota: Anteroposterior (AP): 1) anterior, 2) central y 3) posterior.
 Lateral (LAT): 4) izquierda, 5) medial y 6) derecha.

Para los ANOVAs los análisis post-hoc se realizaron mediante la prueba de Tukey, cuando las varianzas eran iguales o de Games-Howell, cuando eran diferentes. En los ANOVAs de medidas repetidas se utilizó la corrección de Greenhouse y Geisser cuando los datos no cumplían el supuesto de esfericidad. Las comparaciones por pares (pairwise comparisons) de las medias de los niveles del factor se realizaron mediante la prueba Bonferroni, con un coeficiente de confianza de 0.95.

Por último, se llevó a cabo un análisis de correlación de Pearson entre las variables sociodemográficas y clínicas de los pacientes con los puntajes de las pruebas neuropsicológicas, de los TR y PA de las TDL, y de la amplitud y la latencia de N400 en el electrodo Cz para ambos tipos de priming en las respuestas a blancos relacionados y no-relacionados.

Todas las pruebas estadísticas son de dos colas y se eligió como criterio de significancia un nivel alfa de 0.05.

Tabla 2. Resumen de los análisis estadísticos

VARIABLES sociodemográficas y clínicas	Media, desviación estándar y frecuencia: Edad, escolaridad, sexo, ocupación, edad de inicio, duración, frecuencia de las crisis, lateralidad del foco epiléptico, número y tipo de fármacos antiepilépticos.	Chi cuadrada T de Student ó ANOVA de un factor. Post-Hoc: • Tukey (varianzas iguales) • Games-Howell (varianzas diferentes)
Pruebas de screening	Media y desviación estándar: CASI, Beck: depresión y ansiedad.	
Pruebas de Memoria Semántica	Media y desviación estándar: Índice de comprensión verbal, vocabulario, semejanzas, información, denominación visual y verbal, comprensión verbal y lectora, fluidez semántica y denominación de Boston.	
Tareas de <i>priming</i> semántico	Media y desviación estándar. ANOVA de medidas repetidas y comparación por pares Bonferroni: a) Tiempo de respuesta y b) Porcentaje de aciertos Factores: 2 x 2 x (2) o (3) • <i>Priming</i> semántico: automático vs controlado • Blanco: relacionado vs no-relacionado • Grupo: GC vs ELT ó GC vs ELT-I vs ELT-D	
Datos electrofisiológicos PREs - N400	Media y desviación estándar. ANOVA de medidas repetidas y comparación por pares Bonferroni: a) Latencia Factores: 2 x 2 x 3x (2) ó (3) • <i>Priming</i> semántico (automático vs controlado) • Blanco (relacionado vs no-relacionado) • Derivaciones (Fz, Cz y Pz) • Grupo: GC vs ELT ó GC vs ELT-I vs ELT-D	
	Media y desviación estándar. ANOVA de medidas repetidas y comparación por pares Bonferroni: b) Amplitud Factores: 2 x 2 x 3 x 3 x (2) ó (3) • <i>Priming</i> semántico (automático vs controlado) • Blanco (relacionado vs no-relacionado) • Región Anteroposterior (anterior vs central vs posterior). • Región Lateral (izquierdo vs medio vs derecho) • Grupo: GC vs ELT ó GC vs ELT-I vs ELT-D	

8. Procedimiento

El estudio se realizó en el Departamento de Neuropsicología del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”. El protocolo de investigación fue registrado y aprobado por el Comité Científico y el Comité de Ética en Investigación del mismo instituto con número de registro 114/14. El estudio se llevó a cabo en 5 fases (ver Figura 7):

- Fase 1. Selección y reclutamiento de los participantes: identificación de pacientes y sujetos sanos que cumplieran con los criterios clínicos de inclusión. Una vez identificados se les invitó a participar en el estudio, informándoles la metodología de evaluación y presentándoles el consentimiento informado.
- Fase 2. A toda la muestra de pacientes y controles se les realizó evaluación neuropsicológica y electrofisiológica durante 2 sesiones con duración aproximada de una hora y media, cada una. En la primera sesión se aplicaron las pruebas de screening para corroborar criterios de inclusión y la batería de memoria semántica. En la segunda sesión se llevó a cabo el registro electroencefalográfico durante la realización de las tareas de *priming* semántico.
- Fase 3. Se calificaron las pruebas neuropsicológicas y se editaron los datos electrofisiológicos para la obtención de los PREs.
- Fase 4. Se capturaron los datos en la base del programa estadístico SPSS versión 19 y se analizaron mediante estadística descriptiva e inferencial.
- Fase 5. Se realizó la integración y discusión de los resultados obtenidos.



Figura 7. Algoritmo del procedimiento llevado a cabo en el estudio.

V. RESULTADOS

1. Datos demográficos y clínicos.

La muestra estuvo formada por 21 pacientes con ELT mesial con esclerosis hipocampal unilateral y 21 sujetos sanos que participaron como grupo control (GC). El promedio de edad de los pacientes fue 36.5 años y del GC, 35 años. En ambos grupos hubo una mayor proporción de mujeres (ELT = 62% y GC = 67%). Los niveles de escolaridad más frecuentes de los pacientes fueron secundaria (38%) y preparatoria (38%) y en el GC fueron secundaria (33%) y licenciatura (33%). Sesenta y siete por ciento del grupo de pacientes y 57% del grupo control se dedicaban a trabajar (Tabla 3).

El estado cognitivo general, medido mediante la prueba *CASI*, en ambos grupos se ubicó en el rango normal. En el inventario de depresión ambos grupos tuvieron puntajes en el rango normal, y en el de ansiedad el grupo ELT se ubicó en el rango leve y el GC en el rango normal.

Respecto a las variables clínicas, 29% de los pacientes de la muestra iniciaron su padecimiento durante la infancia (3-8 años), 52% durante la adolescencia (10-16 años) y 19% durante la juventud y adultez (21-32 años), el tiempo promedio de evolución del padecimiento fue de 23.3 años, 76% de los pacientes presentaban de 1 a 3 crisis mensuales, 57% tenían foco epiléptico izquierdo y 43% derecho, 67% estaban en régimen politerapéutico con algunos de los siguientes fármacos antiepilépticos: carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico y clobazam (Tabla 3).

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de la muestra.

	ELT (n=21)		GC (n=21)		p
	M	(DE)	M	(DE)	
Edad	36.5	(8.0)	35.9	(8.0)	0.65
Escolaridad-años	11.5	(2.6)	12.1	(3.2)	0.68
Sexo: Mujeres / Hombres	13 / 8		14 / 7		1.00
Ocupación: Trabaja / Hogar / Estudia / Ninguna	14 / 5 / 1 / 1		14 / 1 / 5 / 1		0.35
Estado cognitivo general (CASI)	91.1	(4.8)	94.1	(3.1)	0.02
Inventario Depresión Beck	8.7	(7.8)	5.9	(3.8)	0.14
Inventario Ansiedad Beck	8.9	(7.7)	6.3	(4.2)	0.19
Edad de inicio del padecimiento-años	13.3	(7.3)			
Tiempo de evolución-años	23.3	(9.0)			
Frecuencia de crisis (mensual)	3.4	(4.8)			
Lateralidad del foco epiléptico: Izquierdo / Derecho	12 / 9				
FAE: CBZ / LTG / VPA / CLB	13 / 7 / 6 / 5				
FAE cantidad: 1 / 2 / +2	5 / 9 / 7				

Nota. M: media, DE: desviación estándar, FAE: fármacos antiepilépticos, CBZ: carbamazepina, LTG: lamotrigina, VPA: ácido valproico, CLB: clobazam.

2. Evaluación neuropsicológica de la memoria semántica

Los pacientes con ELT tuvieron menores puntajes que el GC en todas las pruebas de memoria semántica, excepto en denominación verbo-verbal y comprensión verbal (Tabla 4).

Tabla 4. Puntaje medio (*M*) y desviación estándar (*DE*) de la batería de memoria semántica.

	ELT (<i>n</i> =21)		GC (<i>n</i> =21)		<i>p</i>
	<i>M</i>	(<i>DE</i>)	<i>M</i>	(<i>DE</i>)	
Índice de Comprensión Verbal (WAIS III)	94.9	(13.2)	109.6	(12.6)	.001
Vocabulario	9.1	(2.8)	10.9	(2.0)	.030
Semejanzas	10.5	(2.3)	12.3	(2.0)	.010
Información	7.7	(2.5)	11.6	(3.3)	.000
Denominación visual-Boston	44.6	(10.9)	53.6	(4.2)	.001
Denominación visual	25.5	(0.8)	26.0	(0.2)	.020
Denominación verbal	12.0	(0.2)	12.0	(0.0)	.330
Comprensión verbal	41.8	(1.3)	42.0	(1.2)	.540
Comprensión lectora	30.9	(1.2)	31.8	(0.5)	.002
Fluidez verbal-total	71.2	(17.1)	98.1	(24.6)	.000
Fluidez verbal-animales	19.8	(4.4)	24.2	(4.9)	.004
Fluidez verbal-frutas	13.8	(3.5)	16.3	(3.2)	.020
Fluidez verbal-profesiones	10.7	(3.8)	16.1	(5.0)	.000
Fluidez verbal-países	13.3	(7.2)	22.5	(9.7)	.001
Fluidez verbal-verbos	13.5	(5.2)	18.9	(7.1)	.009
Tiempos de respuesta (puntaje total)	243	(10.5)	252	(3.3)	.001

3. Tareas experimentales de *priming* automático y controlado (tareas de decisión léxica)

a) Datos conductuales

El análisis de los tiempos de respuesta (TR) y el porcentaje de aciertos (PA) indicó que, en general, ambos grupos atendieron a los estímulos de las tareas experimentales y discriminaron adecuadamente los blancos relacionados de los no-relacionados.

Hubo un efecto principal significativo del tipo de Blanco en el TR ($F_{(1,40)}=41$, $p<.001$) y en el PA ($F_{(1,39)}=70$, $p<.001$): Los TR para los blancos no-relacionados (656.1 ± 10.1) fueron mayores que para los blancos relacionados (612.3 ± 12.3 , diferencia de medias [DM] =43.7, $p<.001$) y el PA fue mayor para los blancos relacionados ($93.3 \pm .8$) que para los no-relacionados ($88.6 \pm .9$, DM=4.7, $p<.001$).

Hubo un efecto principal significativo de Grupo que mostró que el GC tuvo un mejor desempeño comparado con el grupo ELT ya que obtuvo menores TR ($F_{(1,40)}=9$, $p<.005$) y un mayor PA marginalmente significativo ($F_{(1,39)}=3.2$, $p<.08$) (Figura 8).

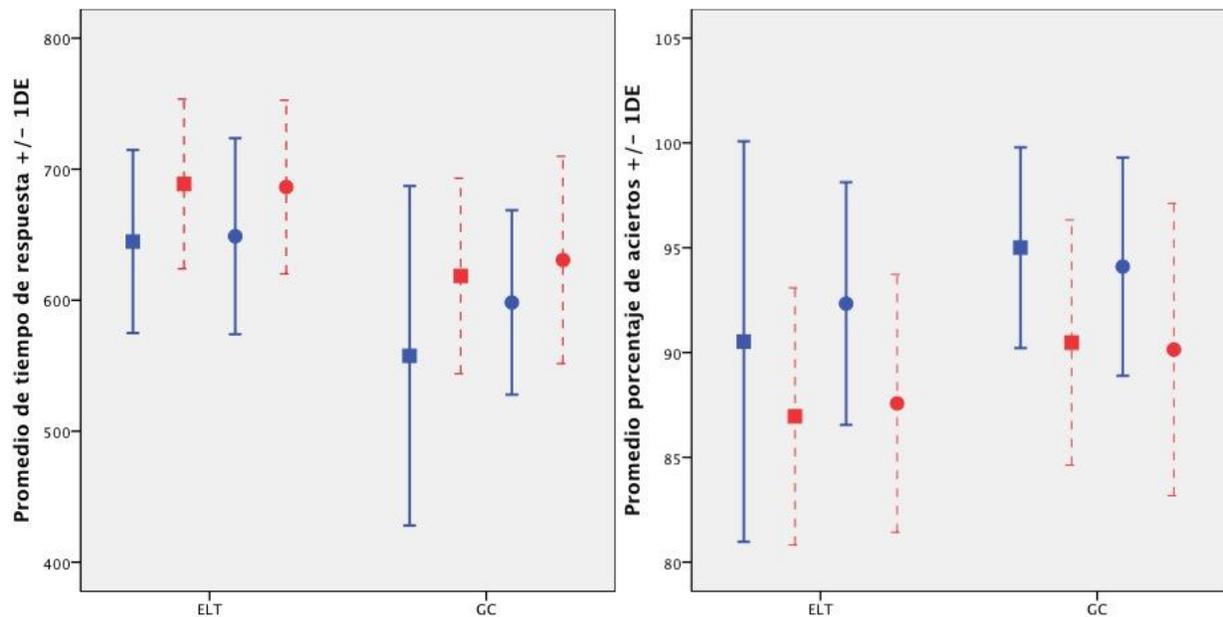


Figura 8. Puntaje medio de los tiempos de respuesta (izquierda) y del porcentaje de aciertos (derecha) en las tareas de *priming* semántico automático y controlado de los pacientes con ELT y GC.

Nota: Los cuadrados representan las medias de la condición de *priming* automático y los círculos las medias del controlado. Las líneas indican la desviación estándar. Las líneas continuas azules señalan los datos de los blancos relacionados y las punteadas rojas los de los blancos no-relacionados.

b) Datos electrofisiológicos

Los grandes promedios de los PRE de los blancos relacionados y no-relacionados en los electrodos analizados para el *priming* automático y controlado se muestran en las Figuras 9, 10, respectivamente. En la figura 11 se muestran los PRE de los blancos relacionados y no relacionados en el electrodo Cz. En la figura 12 se muestra la comparación de la onda diferencia entre ambos grupos.

Amplitud N400

La amplitud de N400 fue definida como el voltaje promedio en la ventana de 300 a 500 ms post-estímulo.

La interacción significativa: Grupo x Blanco x Anteroposterior ($F_{(2,80)}=3.7, p=.03$) mostró que solamente el GC presentó efecto *priming* N400 (automático y controlado), ya que la amplitud de N400 para blancos no-relacionados fue mayor que para los relacionados en las regiones anterior ($DM=-1.5, p<.001$), central ($DM=-1.6, p<.001$) y posterior ($DM=-1.4, p=.002$), mientras que los pacientes con ELT no mostraron diferencias significativas en la amplitud de N400 para blancos no-relacionados vs relacionados en ninguna región (Figuras 9, 10, 11 y 12 y Tabla 5).

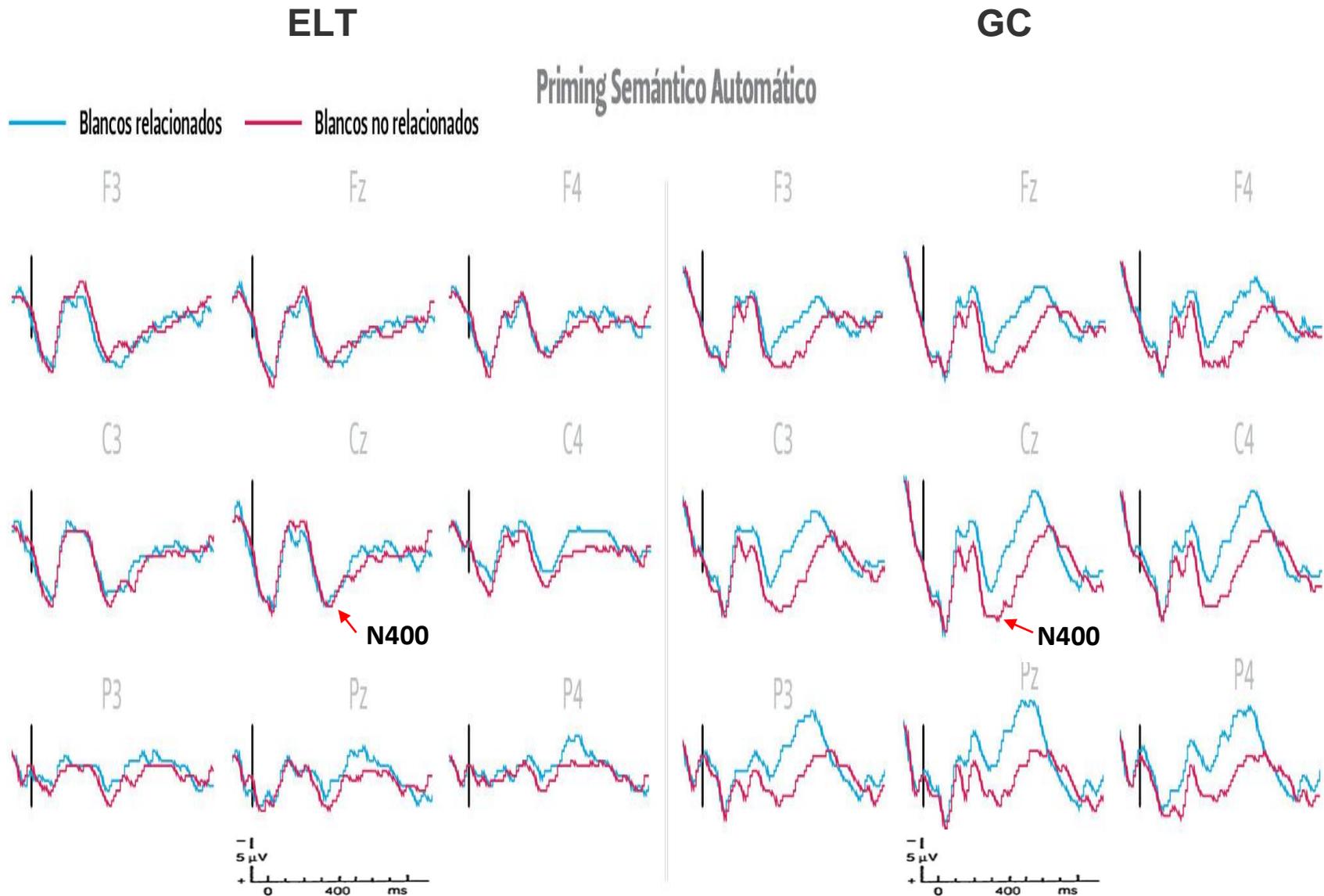


Figura 9. Grandes promedios de los PREs de los blancos relacionados (azul) y no-relacionados (rojo) en los 9 electrodos analizados para el *priming* automático para el grupo ELT (izquierda) y el GC (derecha).

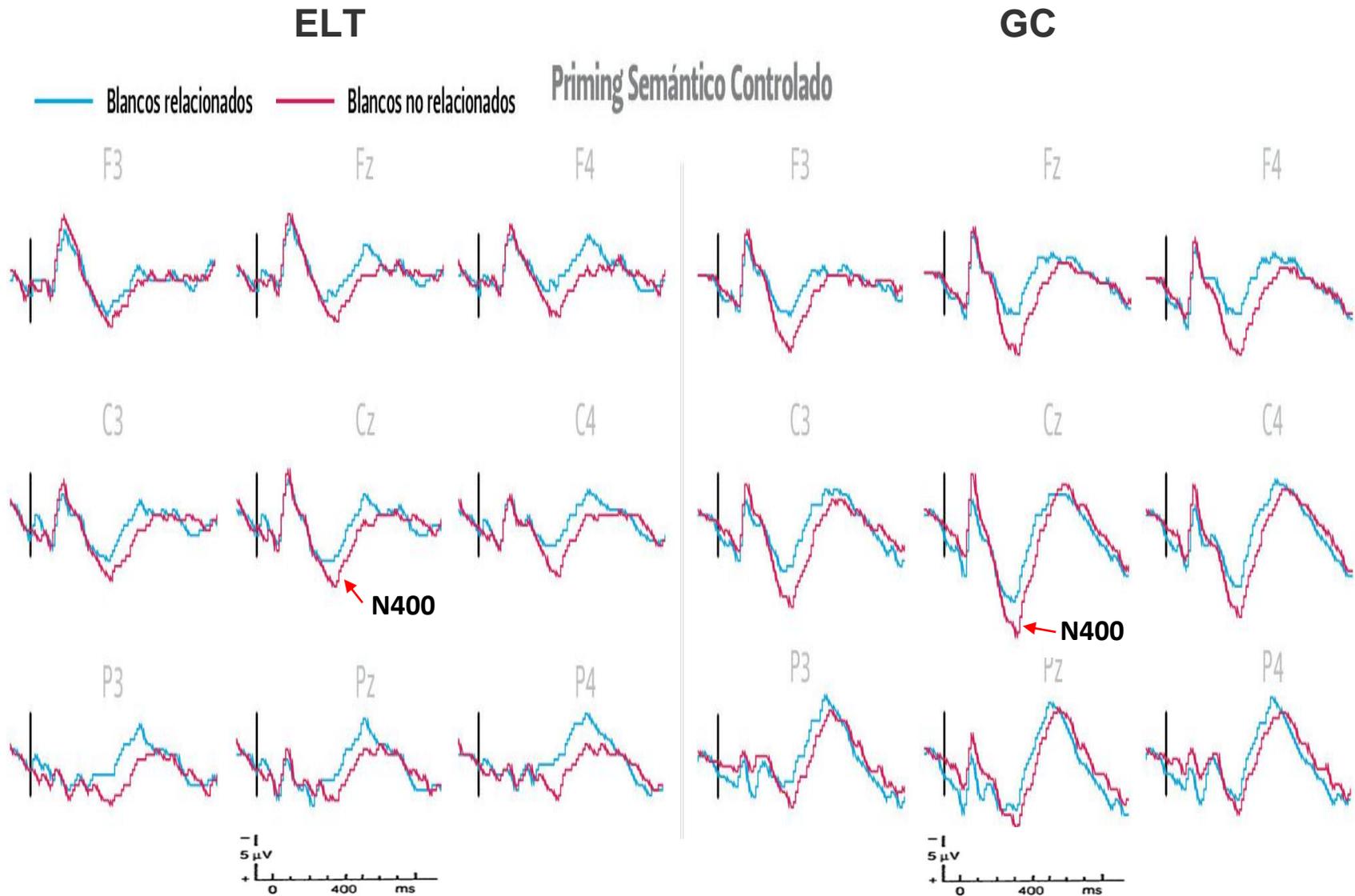


Figura 10. Grandes promedios de los PREs de los blancos relacionados (azul) y no-relacionados (rojo) en los 9 electrodos analizados para el *priming* controlado para el grupo ELT (izquierda) y el GC (derecha).

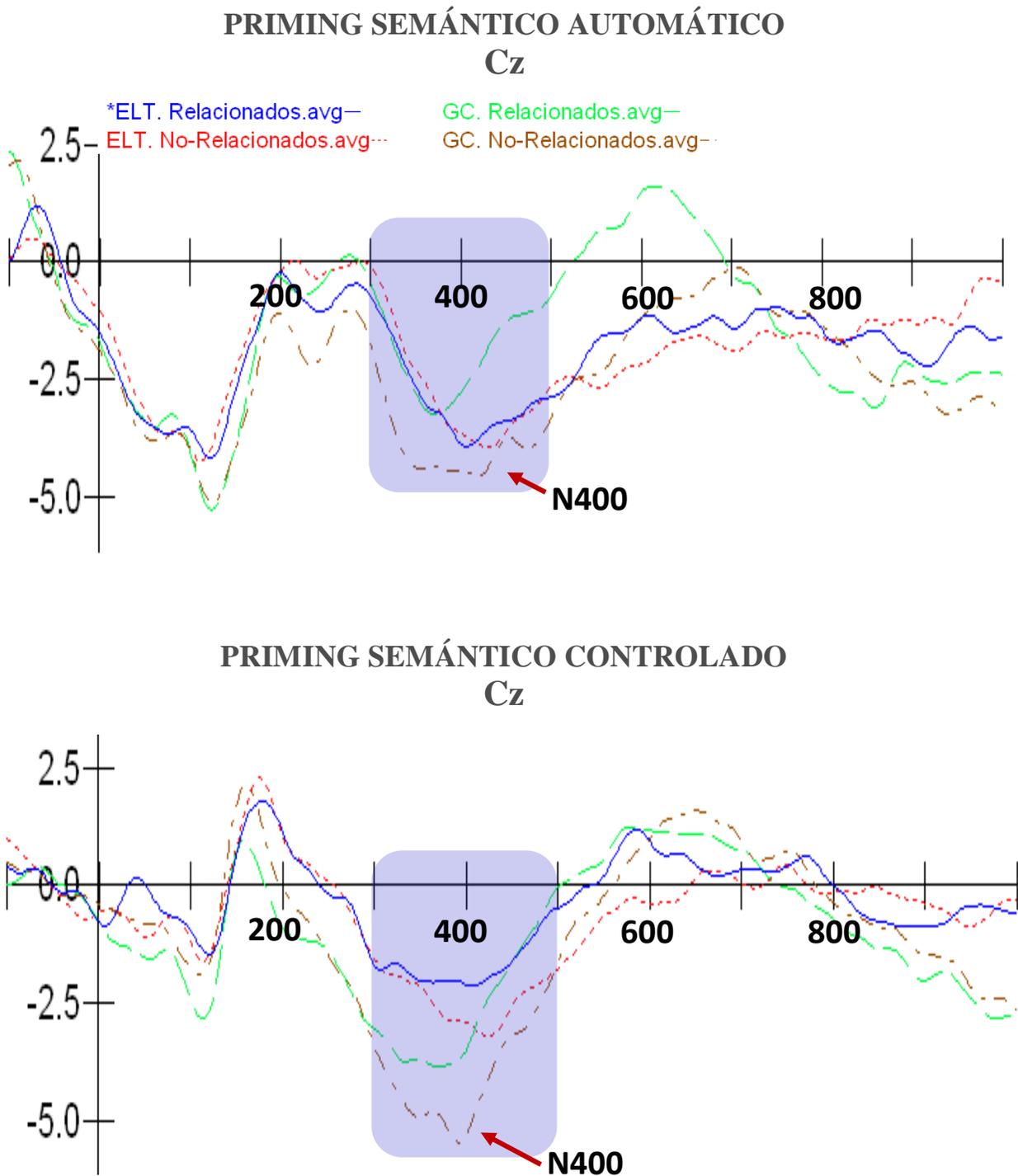
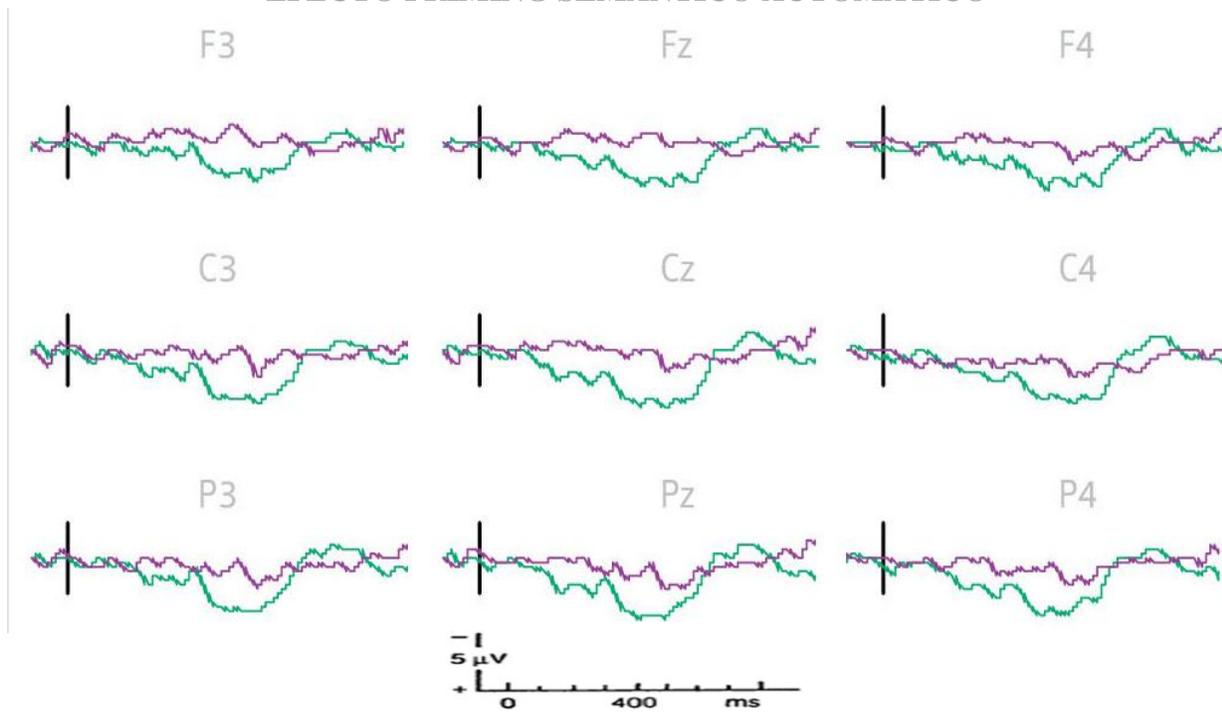


Figura 11. Grandes promedios de los PREs de los blancos relacionados y no-relacionados en el electrodo Cz para el *priming* automático (arriba) y controlado (abajo) para el grupo ELT y el GC.

Nota: En el grupo ELT, los blancos relacionados están representados por la línea azul continua y los no-relacionados por la línea roja con puntos. En el GC, los blancos relacionados están representados por la línea verde con guiones y los no-relacionados por la línea café con guiones cortos y largos.

EFECTO PRIMING SEMÁNTICO AUTOMÁTICO



EFECTO PRIMING SEMÁNTICO CONTROLADO

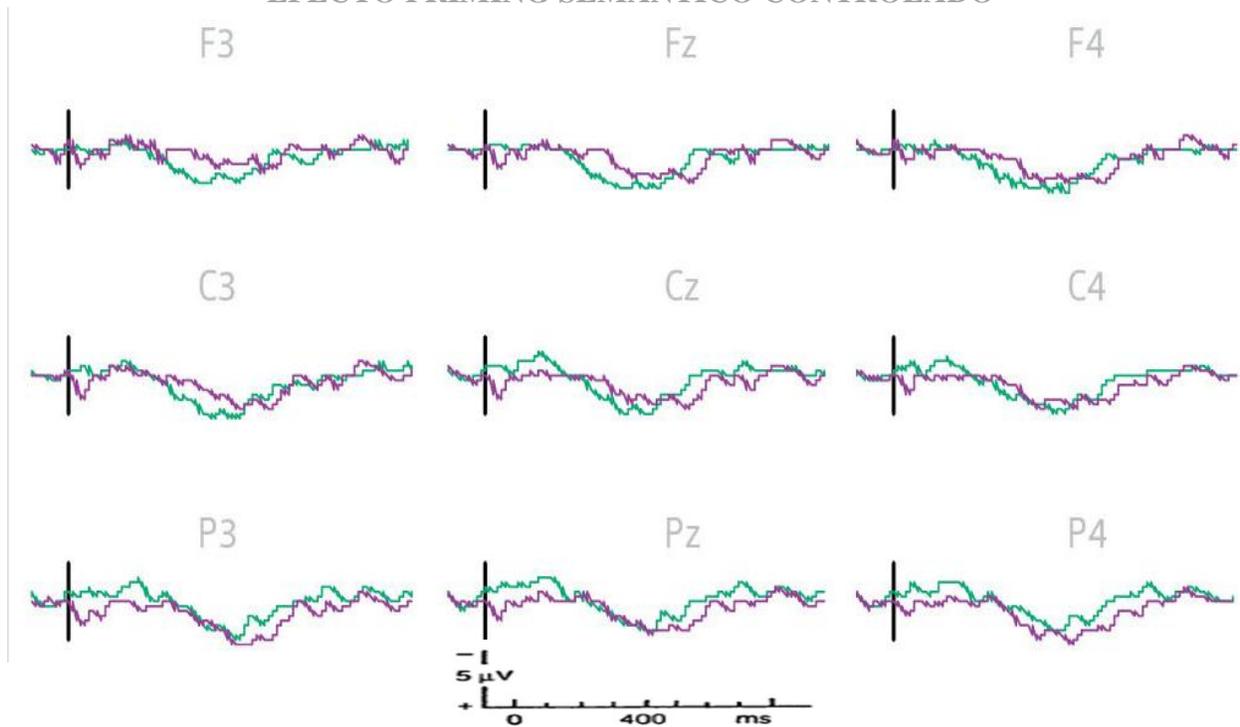


Figura 12. Comparación del efecto *priming* N400 del grupo ELT (morado) vs el GC (verde).
 Nota: Se muestra el efecto *priming* N400 representado mediante la onda diferencia (resta de los blancos no-relacionados menos blancos relacionados) para el *priming* automático (arriba) y controlado (abajo).

Tabla 5. Amplitud media (*M*) y desviación estándar (*DE*) de N400 en la región anteroposterior.

	Amplitud (μV)			
	ELT ($n=21$)		GC ($n=21$)	
	<i>M</i>	(<i>DE</i>)	<i>M</i>	(<i>DE</i>)
Anterior				
Relacionado	-1.4	(.50)	-1.4	(.50)
No-Relacionado	-1.6	(.54)	-2.9	(.54)
Central				
Relacionado	-1.7	(.60)	-1.8	(.57)
No-Relacionado	-2.2	(.57)	-3.4	(.57)
Posterior				
Relacionado	-0.5	(.55)	-0.9	(.55)
No-Relacionado	-1.2	(.51)	-1.5	(.51)

Hubo un efecto principal de Blanco ($F_{(1,40)}=14.6$, $p<.001$): la amplitud de N400 fue mayor (más negativa) para los blancos no-relacionados comparados con los relacionados.

Respecto a la distribución topográfica, el componente N400 estuvo ampliamente distribuido, pero se presentó con mayor amplitud en la región centromedial (Cz): el efecto principal de Lateralidad ($F_{(2,80)}=5.9$, $p=.008$) mostró mayor amplitud en regiones mediales ($-2 \pm .4$) vs regiones izquierdas ($-1.6 \pm .4$, $DM=-.34$, $p=.02$) y derechas ($-1.4 \pm .31$, $DM=-.6$, $p=.006$) y el efecto principal Anteroposterior ($F_{(2,80)}=22.7$, $p<.001$) mostró mayor amplitud en regiones centrales ($-2.3 \pm .4$) vs regiones anteriores ($-1.8 \pm .34$, $DM=-.5$, $p=.05$) y posteriores ($-.83 \pm .34$, $DM=-1.4$, $p<.001$).

Latencia N400

La latencia de N400 fue definida como el intervalo entre el inicio de presentación del blanco y el pico con mayor negatividad entre 300 a 500 ms post-estímulo en los electrodos Fz, Cz y Pz.

El GC presentó menores latencias, tanto para blancos relacionados como no-relacionados, que el grupo ELT (Tabla 6), sin embargo estos datos no fueron estadísticamente significativos (interacción Grupo x Blanco: $F_{(1,40)}=1.3$, $p=.3$).

Hubo un efecto principal marginalmente significativo de Blanco ($F_{(1,40)}=3.6$, $p=.07$): la latencia fue menor para blancos relacionados comparados con los no-relacionados.

Hubo un efecto principal significativo de Tipo de *priming* ($F_{(1,40)}=7.8$, $p=.008$). La latencia para el *priming* controlado (388.3 ± 6.7 ms) fue menor que para el automático (407.3 ± 5.3 ms) ($DM=-19$, $p=.008$).

Tabla 6. Latencia media (M) y desviación estándar (DE) de N400 en las derivaciones Fz, Cz y Pz

	Latencia (ms)			
	ELT (n=21)		GC (n=21)	
	M	(DE)	M	(DE)
PS Automático				
Fz				
Relacionado	420.6	(61.5)	402.1	(52.5)
No-Relacionado	431.7	(44.0)	377.3	(99.2)
Cz				
Relacionado	413.3	(50.2)	402.1	(54.9)
No-Relacionado	425.1	(52.3)	398.3	(47.1)
Pz				
Relacionado	401.5	(45.2)	393.9	(53.8)
No-Relacionado	410.1	(58.9)	411.2	(54.3)
PS Controlado				
Fz				
Relacionado	395.0	(55.3)	383.1	(49.8)
No-Relacionado	410.7	(54.0)	395.4	(48.0)
Cz				
Relacionado	382.1	(59.3)	373.6	(44.4)
No-Relacionado	398.3	(56.6)	390.9	(51.4)
Pz				
Relacionado	365.9	(59.2)	379.7	(75.2)
No-Relacionado	397.3	(61.5)	386.5	(55.5)

4. Comparación del grupo de pacientes con base en la lateralidad del foco epiléptico

Las características demográficas y clínicas de los grupos de pacientes con base en la lateralidad del foco epiléptico se muestran en la Tabla 7.

Los pacientes con ELT izquierda (ELT-I) y ELT derecha (ELT-D) tuvieron características similares a las del GC en cuanto a edad, escolaridad y sexo. También la edad de inicio del padecimiento, el tiempo de evolución y la frecuencia de las crisis fue similar en ambos grupos de pacientes. En el inventario de depresión, los pacientes con ELT-I tuvieron puntajes mayores que el grupo ELT-D y el GC, pero no fueron significativos. Los puntajes del inventario de ansiedad fueron mayores en el grupo de pacientes con ELT-D y ELT-I comparados con el GC, pero tampoco fueron significativos.

Los tres grupos difirieron solamente en el puntaje obtenido en la prueba CASI; en particular el grupo ELT-I tuvo una puntuación significativamente menor comparado con el GC ($DM=-4.2$, $p=.016$).

Tabla 7. Características demográficas y clínicas de la muestra con base en la lateralidad del foco

	ELT-I (n=12)		ELT-D (n=9)		GC (n=21)		p
	M	(DE)	M	(DE)	M	(DE)	
Edad	35.3	(8.9)	38.2	(6.6)	35.0	(8.9)	.70
Escolaridad-años	11.0	(2.6)	12.2	(2.5)	12.1	(3.2)	.60
Sexo (Mujeres / Hombres)	7 / 5		6 / 3		14 / 7		.90
Estado cognitivo general CASI	89.9	(6.1)	92.6	(1.7)	94.1	(3.1)	.02
Inventario de Depresión	10.9	(8.8)	5.7	(4.6)	5.9	(3.8)	.40
Inventario de Ansiedad	8.4	(7.3)	9.6	(8.7)	6.3	(4.2)	.53
Edad de inicio-años	13.0	(7.8)	13.7	(7.2)			.89
Tiempo de evolución-años	22.4	(7.6)	24.4	(11)			.62
Crisis frecuencia	3.8	(6.4)	2.9	(1.4)			.19

4.1. Datos neuropsicológicos

El grupo ELT-I tuvo puntajes significativamente más bajos que el GC en prácticamente todas las pruebas, mientras que las diferencias entre el grupo ELT-D y el GC se dieron solo en las tareas de comprensión lectora, fluidez verbal y en los tiempos de ejecución (Tabla 8).

Las pruebas en las que ambos grupos de pacientes tuvieron puntajes similares al GC fueron: denominación verbal y comprensión verbal.

Tabla 8. Puntaje medio (M) y desviación estándar (DE) en la batería de memoria semántica por grupo

	ELT-I (n=12)		ELT-D (n=9)		GC (n=21)		p	Grupos (p)
	M	(DE)	M	(DE)	M	(DE)		
ICV (WAIS III)	92.8	(12.4)	97.8	(14.5)	109.8	(12.6)	.002	Izq vs GC (.003)
Vocabulario	8.3	(3.1)	10.2	(2.2)	10.9	(2.0)	.020	Izq vs GC (.05)
Semejanzas	10.4	(2.5)	10.7	(2.0)	12.3	(2.0)	.056	-
Información	7.5	(1.6)	8.0	(3.5)	11.6	(3.3)	.001	Izq vs GC (.001)
Denominación Boston	42.5	(12.3)	47.3	(8.6)	53.6	(4.2)	.001	Izq vs GC (.002)
Denominación visual	25.3	(1.0)	25.8	(0.4)	26.0	(0.6)	.008	Izq vs GC (.006)
Denominación verbal	11.9	(0.3)	12.0	(0.0)	12.0	(0.0)	.287	-
Comprensión verbal	41.7	(1.4)	42.0	(1.2)	42.0	(1.2)	.811	-
Comprensión lectora	30.8	(1.3)	30.9	(0.9)	31.8	(0.5)	.003	Izq vs GC (.025) Der vs C (.010)

Nota. Izq: epilepsia del lóbulo temporal izquierda; Der: epilepsia del lóbulo temporal derecha; GC: grupo control; ICV: índice de comprensión verbal; FV: fluidez verbal; TR: tiempo de respuesta.

Tabla 8. (Continuación)

FV-total	68.9 (20.8)	74.2 (10.9)	98.1 (24.6)	.001	Izq vs GC (.003) Der vs GC (.003)
FV-animales	20.2 (5.4)	19.2 (2.3)	24.2 (4.9)	.012	Der vs GC (.002)
FV-frutas	13.3 (3.5)	14.4 (3.6)	16.3 (3.2)	.048	Izq vs GC (.06)
FV-profesiones	11.0 (4.7)	10.3 (2.3)	16.1 (5.0)	.001	Izq vs GC (.018) Der vs GC (<.001)
FV-países	1.8 (7.9)	16.7 (4.8)	22.5 (9.7)	.002	Izq vs GC (.002)
FV-verbos	13.5 (6.3)	13.5 (3.7)	18.9 (7.1)	.033	Der vs GC (.033)
TR (puntaje total)	243 (12.5)	244 (7.5)	252 (3.3)	.001	Izq vs GC (.001) Der vs GC (.004)

Nota. Izq: epilepsia del lóbulo temporal izquierda; Der: epilepsia del lóbulo temporal derecha; GC: grupo control; ICV: índice de comprensión verbal; FV: fluidez verbal; TR: tiempo de respuesta.

4.2. Tareas experimentales de *priming* semántico

a) Datos conductuales

El tiempo de respuesta (TR) fue mayor para los blancos no-relacionados (665.7 ± 11.4) respecto a los relacionados (623.5 ± 13) (efecto principal de Blanco: $F_{(1,39)}=33.1$, $p<.001$) y el porcentaje de aciertos (PA) fue mayor para los blancos relacionados ($93 \pm .9$) comparado con los no-relacionados (88 ± 1) (efecto principal de Blanco: $F_{(1,39)}=29.1$, $p<.001$). Para cada grupo, el TR fue menor y el PA mayor para los blancos relacionados vs los no-relacionados (Figura 13); sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo (interacción Grupo x Blanco: $F_{(2,39)}=.267$, $p=.77$).

El GC presentó menores TR comparado con el grupo ELT-I (efecto principal de Grupo: $F_{(2,39)}=4.5$, $p=.017$; $DM=-71$, $p=.029$) y mayor PA que ambos grupos de pacientes, aunque no fue significativo (efecto principal de Grupo: $F_{(2,39)}=2$, $p=.114$).

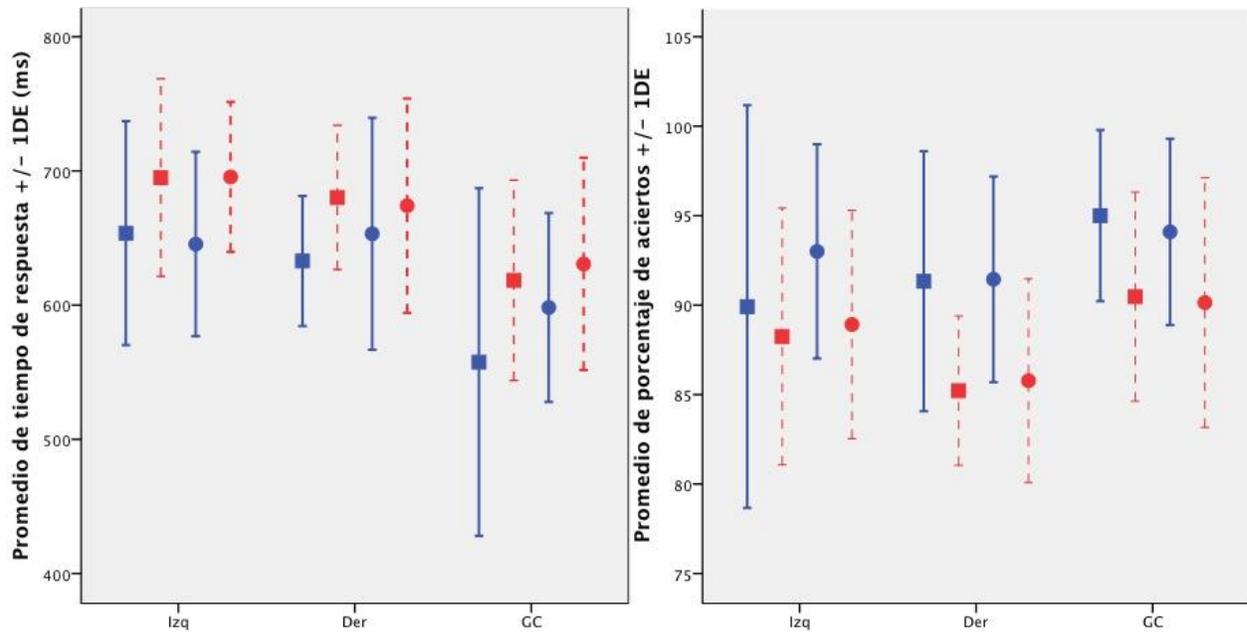


Figura 13. Puntaje medio de los tiempos de respuesta (izquierda) y del porcentaje de aciertos (derecha) en las tareas de *priming* semántico automático y controlado de los pacientes con ELT-I (Izq), ELT-D (Der) y GC.

Nota: Los cuadrados representan las medias de la condición de *priming* automático y los círculos las medias del controlado. Las líneas indican la desviación estándar. Las líneas continuas azules señalan los datos de los blancos relacionados y las punteadas rojas los de los blancos no-relacionados.

b) Datos electrofisiológicos

Los grandes promedios de los PRE de los blancos relacionados y no-relacionados para el *priming* automático y controlado para cada grupo se muestran en las Figuras 14 y 15.

Amplitud de N400

En los tres grupos la amplitud de N400 fue mayor para los blancos no-relacionados respecto a los relacionados (efecto principal de Blanco: $F_{(1,39)}=8.5$, $p=.006$).

El componente se distribuyó con mayor amplitud en regiones mediales ($-1.9 \pm .4$) comparadas con derechas ($-1.3 \pm .3$, $DM=-.6$, $p=.006$) (efecto principal de Lateralidad: $F_{(2,78)}=6.3$, $p=.007$) y en regiones centrales ($-2.2 \pm .4$) comparadas con posteriores ($-.9 \pm .4$, $DM=-1.3$, $p<.001$) (efecto principal Anteroposterior: $F_{(2,78)}=16.8$, $p<.001$).

No hubo interacciones que mostraran diferencias significativas entre los tres grupos. Sin embargo, al analizar los datos separando las tareas de *priming* automático y controlado, se encontró que el GC presentó efecto *priming* N400 automático (interacción Blanco x Grupo: $F_{(2,39)}=4.25$, $p=.02$) y controlado (interacción Blanco x Grupo x Anteroposterior: $F_{(4,78)}=3.1$, $p=.02$), mientras que los grupos ELT-I y ELT-D no presentaron dicho efecto (Figuras 14 y 15).

Priming Semántico Automático

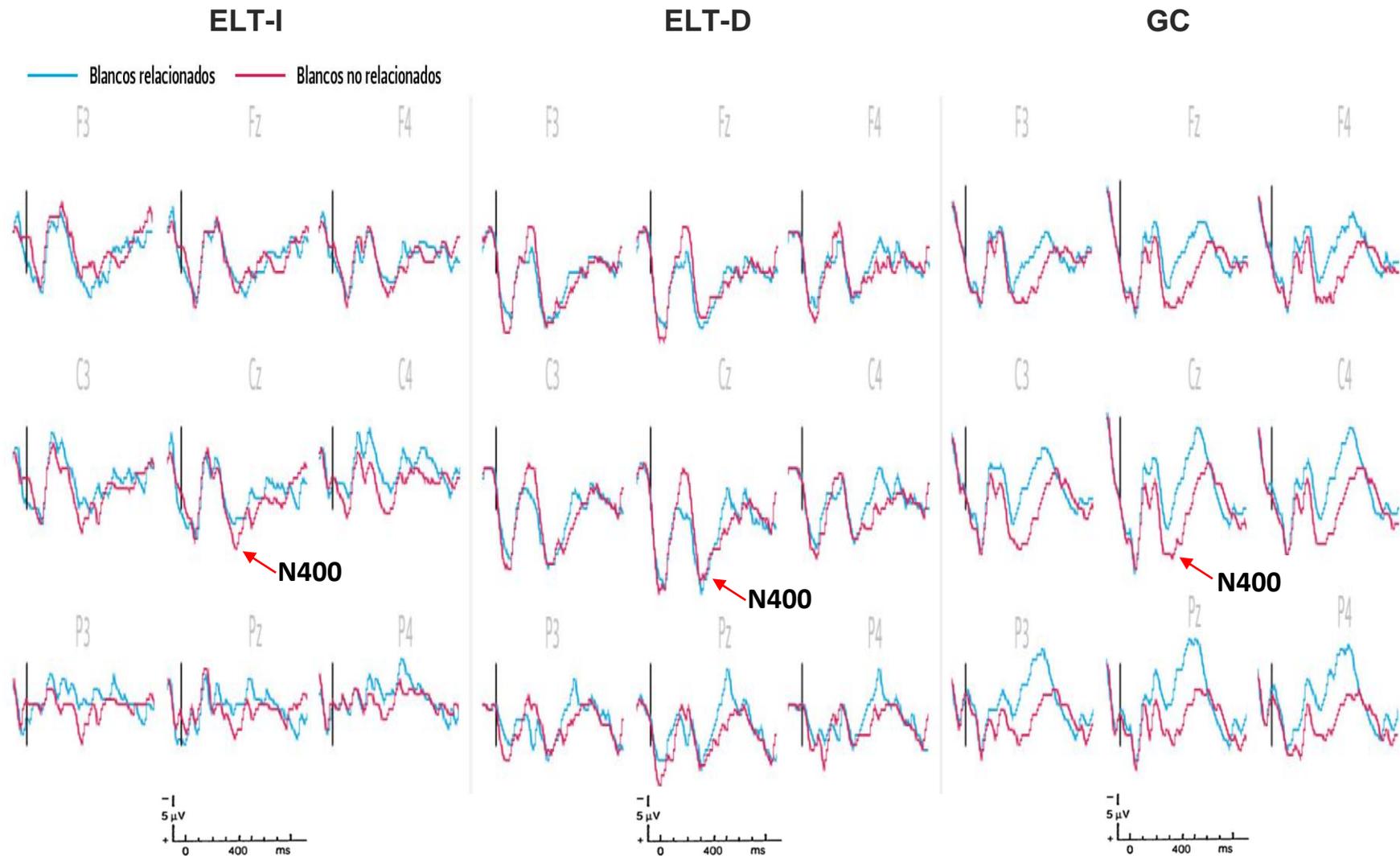


Figura 14. Grandes promedios de los PREs de los blancos relacionados (azul) y no-relacionados (rojo) en los 9 electrodos analizados para el *priming* automático (arriba) para el grupo ELT-I (izquierda), ELT-D (central) y el GC (derecha).

Priming Semántico Controlado

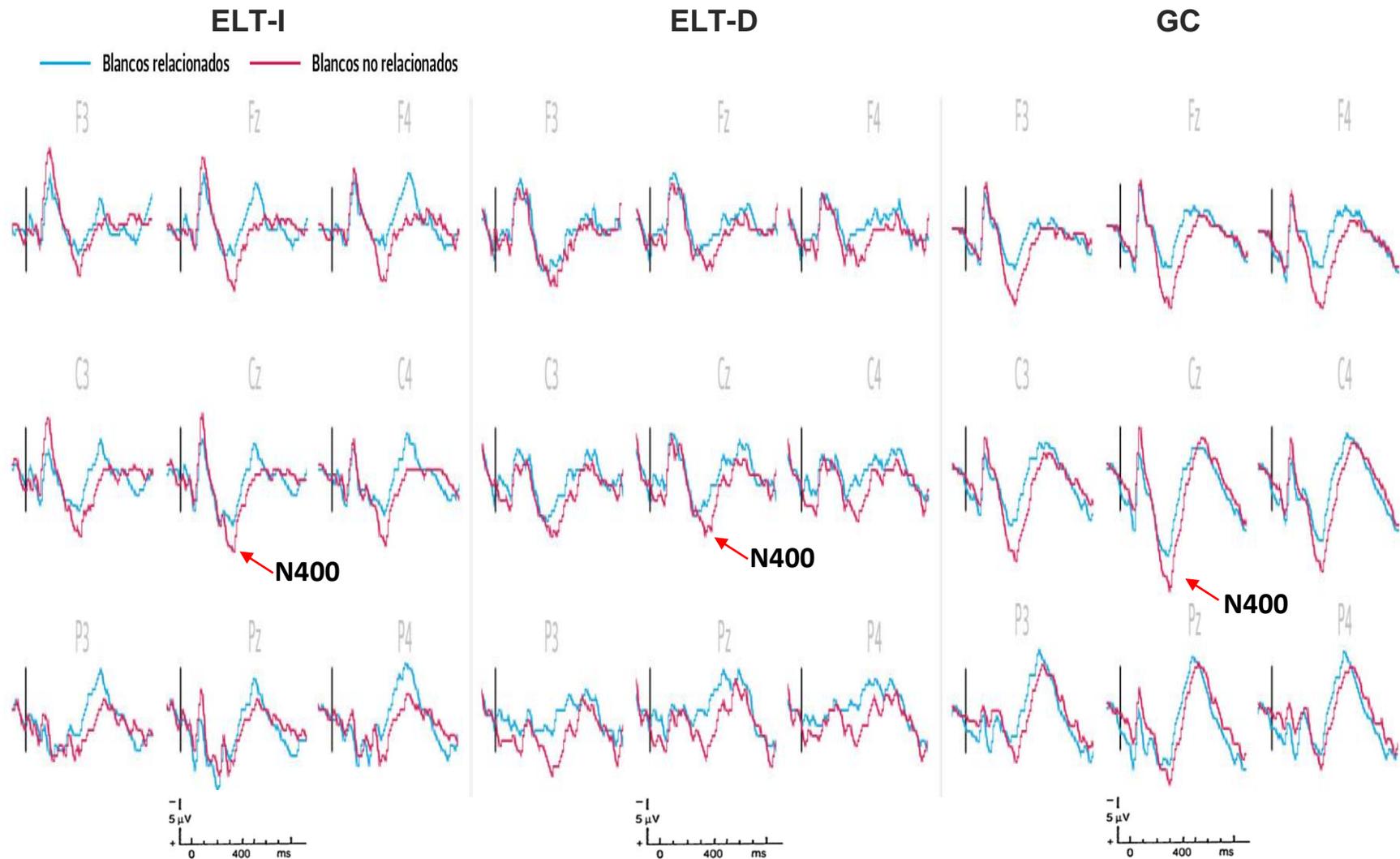


Figura 15. Grandes promedios de los PREs de los blancos relacionados (azul) y no-relacionados (rojo) en los 9 electrodos analizados para el *priming* controlado para el grupo ELT-I (izquierda), ELT-D (central) y el GC (derecha).

Latencia de N400

La latencia fue mayor para blancos no-relacionados (407 ± 6.3) comparados con los relacionados (395 ± 5.6) (efecto principal de Blanco: $F_{(1,39)}=4.5$, $p=.04$) y fue mayor para la condición de priming automático (410 ± 5.7) comparado con el controlado (392 ± 6.9) (efecto principal de Tipo de *priming*: $F_{(1,39)}=9$, $p=.007$).

No hubo interacciones que mostraran diferencias entre los grupos.

5. Correlación con variables sociodemográficas y clínicas

Para los pacientes con ELT se realizó un análisis de correlación entre las variables sociodemográficas y clínicas con las medidas neuropsicológicas, los tiempos de reacción y el porcentaje de aciertos de las TDL y con la amplitud y latencia de N400 en la derivación Cz para ambos tipos de *priming* en las respuestas a blancos relacionados y no-relacionados.

Los resultados significativos fueron los siguientes: a) Correlación positiva entre *años de escolaridad* y el puntaje global del CASI ($r=.50$, $p=.02$), el índice de comprensión verbal ($r=.52$, $p=.02$), vocabulario ($r=.57$, $p=.007$) e información ($r=.50$, $p=.02$) del WAIS y con la prueba de denominación de Boston ($r=.61$, $p=.003$). b) Correlación negativa entre la *frecuencia de las crisis* con el puntaje global del CASI ($r=-.50$, $p=.02$), puntaje total de las pruebas de fluidez verbal ($r=-.57$, $p=.01$), prueba de denominación de Boston ($r=-.64$, $p=.002$) y correlación positiva con el tiempo de respuesta para blancos relacionados ($r=.57$, $p=.007$) y no relacionados ($r=.45$, $p=.03$) en la condición de *priming* automático.

VI. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta investigación fue analizar el procesamiento semántico de pacientes con ELT mediante evaluación neuropsicológica y electrofisiológica, y analizar los mecanismos implicados en sus fallas en el procesamiento semántico.

Los resultados neuropsicológicos mostraron que los pacientes tuvieron un desempeño significativamente más bajo que el grupo control en prácticamente todas las pruebas neuropsicológicas utilizadas en este estudio para evaluar la memoria semántica. A continuación se describen las características del desempeño de los pacientes en las pruebas que presentaron fallas:

Índice de comprensión verbal (ICV): vocabulario, semejanzas e información.

La ejecución de los pacientes con ELT en las pruebas que forman parte de este índice se caracterizó por pobreza en la definición de palabras, dificultad para establecer relaciones abstractas entre conceptos y un limitado conocimiento general respecto a temas diversos como historia, arte, política, ciencia y geografía. Además, las dificultades eran más evidentes a medida que aumentaba la complejidad de los estímulos.

El ICV está estrechamente relacionado con la instrucción académica y el bagaje cultural (Groth-Marnat, 2009). Los años de escolaridad fueron una variable controlada en este estudio. El promedio de años de escolaridad para el grupo ELT fue de 11.5 y 12.1 para el grupo control, ubicándose ambos grupos en el nivel de bachillerato. Por ello, es poco probable que el bajo rendimiento de los pacientes en las pruebas del ICV pudiera relacionarse con su nivel educativo. No obstante se encontró una correlación positiva entre los años de escolaridad y el desempeño de los pacientes en este índice, por lo que la escolaridad podría ser un factor que les permita compensar sus dificultades en el procesamiento semántico.

Las pruebas de vocabulario y semejanzas implican procesos cognitivos complejos como el razonamiento conceptual, abstracto y deductivo (Holdnack & Weiss, 2006), sin embargo, antes de llegar a esos niveles complejos de procesamiento, primero se requiere del acceso a la memoria semántica para recuperar el conocimiento previamente adquirido y almacenado, para aplicarlo después a la resolución de las pruebas. Weiss, Saklofske, Coalson, y Raiford (2010) señalan que los pacientes con alteración en la recuperación de la información semántica presentan puntajes más altos en la prueba de semejanzas que en la de vocabulario e información, mientras que los

que tienen déficits en el razonamiento abstracto presentan un patrón inverso. Los pacientes evaluados en este estudio presentaron en promedio puntajes más bajos en las pruebas de información y vocabulario que en la prueba de semejanzas, ubicándose incluso en la media poblacional. Por lo tanto parece ser que el defecto primario involucrado en el bajo puntaje del ICV de los pacientes de este estudio es una alteración semántica.

Denominación visual.

Para efectuarla exitosamente esta prueba implica una serie de subprocesos como el análisis visual de la imagen para lograr su reconocimiento, posteriormente una conexión con el sistema semántico para extraer la etiqueta lexical correspondiente y, por último, realizar una estructuración fonémica para culminar con la producción motora verbal (Peña-Casanova, 2005).

La conexión con el sistema semántico, así como la extracción léxica, implican la activación automática de una serie de relaciones con las que está vinculada la imagen mostrada. Al nombrar la imagen, uno de sus vínculos debe destacarse de todas las alternativas posibles, inhibiendo todos los demás (Luria, 1995).

La ejecución de los pacientes en esta prueba se caracterizó por dificultades para denominar las imágenes y por la poca presencia de parafasias e intrusiones que fueron similares, en cantidad, a las mostradas por el grupo control. Después de la evocación libre, 38% de los pacientes lograron denominar el resto de las imágenes mediante claves fonémicas, mientras que 62% lo hicieron por medio de claves de elección múltiple-reconocimiento.

Estos datos sugieren que las fallas en esta prueba podrían ubicarse a nivel de la recuperación de la información del almacén semántico, y también permiten descartar la hipótesis de que las fallas pudieran deberse a una pérdida de la información, ya que de ser así, los pacientes no se beneficiarían ni de las claves fonémicas y ni de las de elección múltiple.

Comprensión lectora.

En esta prueba los pacientes tuvieron una correcta discriminación y reconocimiento de palabras aisladas, pero presentaron fallas en la comprensión de órdenes y frases. Las fallas en la comprensión de órdenes podrían asociarse con déficits en la memoria a corto plazo, pues se presentaron en las oraciones que contenían un mayor número de órdenes. Las fallas en la comprensión de frases se dieron en aquellas con mayor dificultad y parecen estar relacionadas con problemas en la recuperación de la información del almacén semántico debido a que los pacientes realizaban selecciones incorrectas para completar las frases presentadas.

Fluidez verbal semántica.

La fluidez verbal requiere un proceso activo, volitivo y ejecutivo de selección de elementos lexicales sin la presencia de índices externos que orienten la recuperación de la información. La tarea exige la inhibición de los elementos no relacionados con la categoría solicitada (intrusiones), así como la participación de la memoria de trabajo para controlar la recuperación de elementos, evitando su repetición durante la tarea (perseveraciones) (Peña-Casanova, 2005).

El desempeño de los pacientes se caracterizó por una menor producción de elementos de las categorías solicitadas en comparación con el grupo control. La presencia de intrusiones y perseveraciones fue escasa y no hubo diferencia con el grupo control. Estas características indican que, en los pacientes con ELT, los procesos inhibitorios y de memoria de trabajo relacionados con el mecanismo controlado de recuperación, no influyeron en su bajo rendimiento en esta prueba. Esto sugiere que el mecanismo alterado pudiera relacionarse con fallas en el acceso y recuperación de los elementos probablemente debidas a una deficiente difusión de la activación en los nodos de la memoria semántica.

Con base en estos datos los autores a la falla de fluidez verbal, descartando a su vez, la

Los resultados del presente estudio coinciden con los de Tröster et al. (1995). En ambos estudios, los pacientes con ELT produjeron un menor número de ejemplares de la categoría solicitada y presentaron pocas intrusiones y perseveraciones. Con base en dichos resultados Tröster et al. sugirieron que una desorganización de la red semántica podría ser el mecanismo subyacente a las fallas en la fluidez verbal, descartando la hipótesis de una ineficiente búsqueda y recuperación de la información. Los resultados del presente estudio también sugieren que las fallas no parecen relacionarse con los procesos estratégicos de búsqueda y recuperación de la información (mecanismo controlado), sino con fallas en la diseminación de la activación en la red semántica.

Por otro lado, los pacientes tuvieron un desempeño similar al grupo control en denominación verbal y comprensión verbal. En la primera, la persona evaluada tiene que dar de manera oral el nombre de los estímulos descritos por el evaluador y en la segunda señalar imágenes, palabras y realizar las órdenes solicitadas por el evaluador. Ambas pruebas implican la participación de los sistemas verbales receptivos-auditivos, la extracción lexical y en el caso de la denominación verbal, la producción de la palabra a través de los sistemas fonémicos, articulatorios y motores

del lenguaje, y para la comprensión verbal, la producción del acto motor correspondiente (Peña-Casanova, 2005).

Investigaciones en pacientes con ELT sometidos a tratamiento quirúrgico, sugieren que el hipocampo está escasamente involucrado en el procesamiento auditivo de alto orden como el requerido en la denominación verbal, a diferencia del procesamiento visual, requerido en la denominación visual en el que el hipocampo juega un papel más importante. Estas investigaciones han mostrado que la resección del lóbulo temporal anteromedial izquierdo lleva a un deterioro en la denominación visual, no así en la verbal (Hamberger, Seidel, McKhann & Goodman, 2010; Seidenberg, Hermann, Wyler, Davies, Dohan, & Leveroni, 1998; Sawrie et al., 2000). En el presente estudio, se encontró que los pacientes con ELT izquierda tuvieron un desempeño normal en las pruebas de denominación verbal y comprensión verbal, pero mostraron fallas en la denominación visual. Estos resultados apoyarían la noción de que el hipocampo no participa en el procesamiento auditivo de alto orden, lo que permite que los pacientes logren cierto grado de compensación en el procesamiento semántico cuando los estímulos requieren decodificarse de manera auditiva.

El análisis del desempeño de los pacientes con base en la lateralidad del foco epiléptico reveló que en general ambos grupos de pacientes tuvieron menores puntajes que el grupo control. Sin embargo, los pacientes con ELT izquierda (ELT-I) mostraron un peor desempeño ya que tuvieron diferencias significativas con el grupo control en prácticamente todas las pruebas, mientras que los pacientes con ELT derecha (ELT-D) solo lo hicieron en las pruebas de fluidez verbal y comprensión lectora.

En síntesis, los hallazgos neuropsicológicos replican los resultados de investigaciones previas que de manera consistente reportan que los pacientes con ELT presentan alteración en el procesamiento semántico, la cual es más pronunciada cuando el foco epiléptico se encuentra en el lóbulo temporal izquierdo (Bell et al., 2001; Busch et al., 2013; Giovagnoli et al., 2005; Gleissner & Elger, 2001; Lomlomidjian et al., 2011; Martin et al., 1990; Messas et al., 2008; N'Kaoua et al., 2001).

Las características de la ejecución de los pacientes en las pruebas de denominación, fluidez verbal y en el ICV, sugieren fallas en la *diseminación de la activación en las redes semánticas* más que en las estrategias de recuperación. Así, los hallazgos neuropsicológicos sugieren que el mecanismo automático podría ser el mecanismo directamente relacionado con la alteración del

procesamiento semántico en la ELT. Sin embargo, como ya se ha mencionado, las pruebas neuropsicológicas muestran el producto final del procesamiento de la información en el que intervienen otros procesos cognitivos, por lo que aún no se pueden realizar conclusiones definitivas considerando solo estos datos.

Además del análisis neuropsicológico, el objetivo de esta investigación fue analizar el procesamiento semántico de los pacientes mediante evaluación electrofisiológica con la técnica de los PREs, que por su excelente resolución temporal permiten identificar más específicamente la etapa del procesamiento de la información en que se ubican las alteraciones semánticas.

La evaluación electrofisiológica consistió en presentar una tarea de decisión léxica (TDL) en dos condiciones, para determinar mediante el análisis del componente N400, qué mecanismo del *priming* semántico (automático, controlado o ambos) está/n implicado/s en las fallas en el procesamiento semántico de los pacientes con ELT.

El *priming* automático se apoya en el modelo de *Diseminación Automática de la Activación* (Collins & Loftus, 1975) que parte del supuesto de que las palabras (nodos) relacionadas semántica o asociativamente, están almacenadas o unidas de manera más cercana en las redes de la memoria semántica. Cada palabra posee un estado de reposo y un nivel máximo de activación que puede desencadenarse si un umbral particular es activado. La presentación del *prime* activa el umbral del nodo correspondiente en la memoria que, automáticamente, se disemina a los nodos de las palabras relacionadas para activar sus umbrales. Una vez desencadenado, el nivel máximo de activación decae rápidamente para regresar a su nivel de reposo previo. De este modo, se propone que el mecanismo automático refleja la facilitación del procesamiento de los estímulos relacionados (Neely, 1991).

El *priming* controlado se basa en las expectativas del sujeto en la recuperación de la información. Durante la TDL, se supone que el sujeto genera blancos potenciales semánticamente relacionados al *prime*. Este proceso facilita el reconocimiento de las palabras anticipadas (posibles blancos relacionados) reduciendo las demandas en el acceso y búsqueda lexical, pero enlentece el reconocimiento de las palabras no-relacionadas debido a que para reconocerlas, se requiere de tiempo para inhibir las palabras anticipadas y cambiar la atención hacia la palabra presentada (Neely, 1991). Así, se propone que el mecanismo controlado refleja procesos de facilitación de los estímulos relacionados relevantes a la tarea y de inhibición de los estímulos relacionados que fueron anticipados, pero que no son relevantes para la tarea.

El resultado electrofisiológico más importante de este estudio fue que los pacientes con ELT no presentaron efecto N400 para el *priming* semántico tanto en la condición automática como en la controlada. Esto es, no mostraron incremento en la amplitud de N400 para los estímulos blanco no-relacionados respecto a los relacionados. Para el *priming* automático, en los pacientes se observó que la amplitud y duración de N400 fue similar para los blancos relacionados y no-relacionados, lo que podría indicar que realizan el mismo esfuerzo e invierten los mismos recursos neuronales para procesar ambos tipos de estímulos. En el *priming* controlado los pacientes mostraron un ligero efecto N400, aunque no fue significativo.

Estos datos sugieren fallas en el mecanismo automático (basado en procesos de facilitación) y en menor medida en el controlado (basado en procesos de facilitación e inhibición). Parece que el *proceso de facilitación*, que es común a los mecanismos automático y controlado del *priming* semántico, podría ser el mecanismo específico comprometido, lo cual sugeriría una *ineficiente diseminación de la activación en la red semántica*.

Sin embargo, una limitación metodológica fue no haber incluido estímulos blanco “neutros” que hubieran permitido analizar los procesos de facilitación (mejor desempeño al comparar blancos relacionados vs los no-relacionados y vs los neutros) y de inhibición (mejor desempeño al comparar blancos neutros vs los no-relacionados). Esto hubiera permitido profundizar un poco más el análisis de estos mecanismos (Lecardeur et al., 2007).

Miyamoto et al. (2000) reportaron que los pacientes con ELT-I comparados con el grupo control, presentaron menor amplitud de N400 tanto para los estímulos blanco relacionados como no-relacionados. Esto llevó a los autores a sugerir una falla en los generadores de N400 en los pacientes con ELT. En el presente estudio no hubo diferencia entre los grupos respecto a la amplitud de N400 para los estímulos blanco lo que sugiere que ambos fueron capaces de reconocer y procesar las palabras. Sin embargo, el grupo control tuvo una respuesta electrofisiológica más eficiente que los pacientes al presentar un efecto N400 (efecto de *priming*) que los pacientes *no mostraron*.

A nivel electrofisiológico, el procesamiento semántico de los pacientes fue muy similar para ambos tipos de estímulos blanco sobre todo en la condición automática; esto podría indicar que no se benefician de la activación en la red semántica probablemente debido a una ineficiente diseminación de la activación hacia los nodos relacionados con la primera palabra del par (*prime*).

Dado que se ha propuesto que los PRE reflejan la suma de los campos eléctricos generados por varias neuronas en una población y que el incremento en su activación y/o una mayor sincronía temporal entre las neuronas generadoras se refleja en el incremento de amplitud de los componentes (Hillyard & Picton, 1987; Kutas & Federmeier, 2011), es posible que la falta de efecto N400 de *priming* semántico en los pacientes con ELT pudiera estar relacionada con la pérdida de neuronas que caracteriza a la esclerosis hipocampal. En este sentido, diversos estudios han ubicado como principal generador del componente N400 al lóbulo temporal izquierdo con una contribución en menor grado del lóbulo temporal derecho (Kutas et al., 2006). Específicamente, las principales fuentes generadoras de N400 parecen ser el giro temporal superior y el giro medial anterior y posterior (Lau et al., 2008).

De manera más específica, los estudios con registros intracraneales en pacientes con epilepsia han registrado un componente denominado AMTL-N400 (*antero mesial temporal lobe* N400 [N400 del lóbulo temporal antero mesial]) que se presenta con el mismo curso temporal que N400 y que es sensible a las mismas manipulaciones experimentales, principalmente en tareas de memoria de reconocimiento (identificar si los estímulos presentados son nuevos o viejos) y en menor medida en tareas de tipo semántico (*priming* semántico o identificar anomalías semánticas en oraciones). Este componente representa actividad en el lóbulo temporal inferior, cerca del surco colateral, incluyendo el giro fusiforme anterior y el giro parahipocampal de forma bilateral y se ha propuesto como uno de los generadores de N400 (Dietl et al., 2008; Elger et al., 1996; Grunwald, Lehnertz, Heinze, Helmstaedter & Elger, 1998; Nobre & McCarthy, 1995; McCarthy, Nobre, Bentin & Spencer, 1995). Aunque este componente no se genera dentro del hipocampo, se ha propuesto que la *esclerosis hipocampal* pueda tener un efecto en la disminución de la amplitud de cualquier componente generado cerca del hipocampo (Dietl et al., 2008).

Vanucci et al. (2003) registraron PREs directamente del hipocampo de pacientes con ELT durante la realización de una tarea de decisión de objetos (decidir si los estímulos presentados eran objetos reales o pseudo-objetos [objetos sin sentido]). Para ambos tipos de estímulos se presentó una onda negativa con un pico máximo de amplitud alrededor de los 350 ms tanto en el hipocampo epiléptico como en el no-epiléptico, aunque en este último se observó menor amplitud para objetos reales comparados con los pseudo-objetos (efecto *priming*), mientras que en el hipocampo epiléptico no hubo diferencia entre ambos tipos de estímulos. Con base en estos

resultados, los autores concluyeron que el hipocampo contribuye al procesamiento semántico de objetos visuales (estímulos no-verbales), el cual puede verse afectado por la presencia de la ELT.

Los hallazgos antes mencionados, permiten entonces apoyar la noción de que las fallas en el procesamiento semántico, evidenciadas como una falta de efecto *priming* N400 en los pacientes con ELT del presente estudio, pudieran tener como base anatómica la muerte neuronal en el hipocampo (esclerosis hipocampal). Esta pérdida de neuronas podría estar relacionada con una diseminación ineficiente o limitada de la activación en las redes semánticas, de tal forma que los pacientes no logran beneficiarse de dicha diseminación y en una etapa temprana de procesamiento no distinguen entre estímulos relacionados y no-relacionados afectando la recuperación de la información semántica. No obstante, parece que en una etapa más tardía logran un cierto grado de compensación, ya que a nivel conductual, en el porcentaje de aciertos, las diferencias entre el grupo control y los pacientes se atenúan. Incluso los pacientes, tuvieron un mayor porcentaje de aciertos en la condición de *priming* controlado vs automático. Aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa, coincide con los datos electrofisiológicos en los que también se observa un mejor procesamiento semántico de los pacientes en el *priming* controlado vs automático.

Resumiendo los resultados discutidos hasta este momento, por una parte en la evaluación neuropsicológica se encontró que los pacientes con ELT mostraron capacidad para focalizar la atención en la recuperación de la información semántica e inhibir elementos no-relacionados o no relevantes, lo que sugiere que los procesos de inhibición están conservados. En la evaluación electrofisiológica, se observó que los pacientes presentaron fallas en ambos mecanismos del *priming*, aunque en menor medida en el controlado.

Integrando los resultados electrofisiológicos con los neuropsicológicos se puede considerar que las alteraciones semánticas en los pacientes con ELT podrían estar relacionadas a fallas en los mecanismos automático y controlado del *priming*. Más específicamente es posible que el mecanismo responsable sea el proceso de facilitación, que es común a ambos tipos de *priming* y que refleja fallas en la diseminación de la activación en la red semántica.

Adicionalmente, los resultados conductuales de las tareas de decisión léxica (TDL) también coinciden con los neuropsicológicos y electrofisiológicos ya que aunque el grupo de pacientes y el grupo control mostraron un efecto de *priming* (respondieron con mayor PA y menores TR) ante los blancos relacionados vs los no-relacionados), el grupo control presentó una ejecución

significativamente mejor que el grupo de pacientes con ELT. Nuestros resultados conductuales son similares a los de otros estudios que también reportan un efecto principal para el Blanco en el TR y el PA (Miyamoto et al., 2000; Olichney et al. 2002), pero un desempeño significativamente mejor del grupo control que el de los pacientes (Miyamoto et al., 2000).

El análisis de la lateralidad del foco epiléptico no reveló diferencias significativas entre los grupos de pacientes con ELT izquierda (ELT-I), derecha (ELT-D) y el grupo control respecto al efecto N400. Estos resultados difieren de los de Olichney et al., (2002) que compararon pacientes con ELT con base en la lateralidad del foco epiléptico reportando que los pacientes con ELT-I no presentaron incremento de amplitud en N400 para relaciones semánticas incongruentes (efecto de congruencia), mientras que los pacientes con ELT-D sí tuvieron dicho efecto.

Los resultados del presente estudio difieren de los de Olichney et al. (2002) pues no se encontraron diferencias significativas entre los grupos respecto al efecto N400. No obstante, una diferencia metodológica importante es que en el referido estudio cada grupo de pacientes se analizó con ANOVAs independientes, aumentando así la probabilidad de cometer error estadístico tipo I³. Aplicando el mismo método estadístico a los datos del presente estudio, se obtuvo efecto N400 solo en el grupo control tanto en la condición de priming automático como controlado, mientras que los pacientes con ELT-I y ELT-D no mostraron dicho efecto. Estos datos sugieren que la falta de diferencias entre los tres grupos al incluirlos en el modelo de análisis estadístico, podría estar relacionada tanto con el tamaño de las muestras (ELT-I=12, ELT-D=9 y GC=21), como con la distribución de los datos.

En síntesis, los datos del presente estudio sugieren que la ausencia del efecto N400 de *priming* semántico en pacientes con ELT, está relacionada con la disfunción del lóbulo temporal independientemente de la lateralidad del foco epiléptico. No obstante se sugiere replicar estos hallazgos con grupos más grandes para evitar posibles sesgos estadísticos.

Respecto a la latencia, se ha reportado que el componente N400 presenta una gran estabilidad temporal, por ejemplo, para palabras presentadas visualmente se mantiene constante a través de distintas manipulaciones experimentales (Federmeier & Laszlo, 2009; Kutas et al., 2006), reportándose en el rango de 350-550 ms, aunque puede variar según el paradigma y el estado clínico (Duncan et al., 2009).

³ Error tipo I. Error que se comete cuando se rechaza la hipótesis nula siendo verdadera (Herrerías & Palacios, 2012).

En el presente estudio, tanto los pacientes con ELT como el grupo control presentaron latencias dentro de dicho rango (404 ms y 391 ms, respectivamente) y éstas fueron menores para los estímulos blanco relacionados comparados con los no-relacionados, aunque las diferencias no fueron significativas. No obstante, los pacientes mostraron una tendencia (no significativa) a presentar mayores latencias comparados con el grupo control. Este dato podría sugerir un acceso más lento a la memoria semántica en los pacientes con ELT, probablemente debido a una reducción en la velocidad del procesamiento de la información.

El tiempo invertido en la realización de las pruebas neuropsicológicas y en las tareas de decisión léxica (TDL) es una medida que permite determinar la velocidad de procesamiento, de tal forma que un tiempo de ejecución prolongado puede representar un problema de base que podría repercutir en el óptimo funcionamiento de los procesos cognitivos. En este estudio los pacientes con ELT tuvieron tiempos de respuesta más prolongados comparados con el grupo control, tanto en las pruebas neuropsicológicas como en las TDL.

Los fármacos antiepilépticos (FAE) han sido relacionados con consecuencias adversas en el procesamiento cognitivo. La reducción en la vigilancia y en la velocidad de procesamiento son los efectos secundarios encontrados más común y consistentemente en los FAE de primera generación (fenobarbital, fenitoína, ácido valproico y carbamazepina), mientras que con el topiramato se han reportado enlentecimiento, déficits atencionales, problemas de lenguaje y dificultades de memoria (Suárez, 2007). Además, la politerapia resulta en un mayor impacto en comparación con la monoterapia (Aldenkamp, De Krom, & Reijls, 2003).

Los pacientes evaluados en este estudio, se encontraban en un régimen de politerapia y en mayor proporción usaban FAE de primera generación, lo cual podría apoyar el argumento de que hay un enlentecimiento en el acceso al almacén semántico, así como en la diseminación de la activación en la red semántica en el que influye la acción de los FAE, en los pacientes con ELT.

Otro objetivo de este estudio fue determinar si existe relación entre el hipocampo y el procesamiento semántico, tomando como modelo de estudio la ELT con esclerosis hipocámpal.

En la literatura se ha debatido el papel del hipocampo en el procesamiento semántico. Existen dos posturas, la teoría episódica (Tulving & Markowitsch, 1998) y la teoría declarativa de la función del hipocampo (Suzuki, 2003). Los estudios de neuroimagen apoyan la segunda postura debido a que han reportado activación del hipocampo izquierdo (Bonelli et al., 2011) o bilateral

(Bartha et al., 2005) durante tareas de procesamiento semántico en sujetos sanos, particularmente en el proceso de recuperación controlada (Catheline et al., 2015; Rossell et al., 2001).

Todos los pacientes que participaron en este estudio tenían ELT con esclerosis hipocampal. Los resultados mostraron que estos pacientes comparados con el grupo control tuvieron un bajo desempeño en las pruebas neuropsicológicas que evalúan memoria semántica y no presentaron efecto N400 en el *priming* automático y controlado. Específicamente los pacientes con ELT-I, tuvieron fallas en prácticamente todas las pruebas y en general tuvieron menores puntajes que el grupo con ELT-D, aunque estas diferencias no fueron significativas. En contraste, las fallas de los pacientes con ELT-D se observaron solo en las pruebas de fluidez verbal y comprensión lectora.

Estos resultados son similares a los de Messas et al. (2008) cuyos pacientes, independientemente de la lateralidad del foco epiléptico, presentaron fallas en las pruebas de fluidez verbal; sin embargo los pacientes con ELT-I tuvieron un peor desempeño que aquellos con ELT-D en esta prueba. Los autores propusieron que, dado que la prueba de fluidez verbal involucra procesos tanto de procesamiento semántico como atencionales y ejecutivos, los pacientes con ELT-I podrían tener alteración en ambos sistemas, mientras que el bajo desempeño en los pacientes con ELT-D podría ser atribuido solamente al aspecto atencional-ejecutivo. Considerando la ejecución de los pacientes del presente estudio caracterizada por falta de intrusiones y perseveraciones, no hay datos que indiquen que la alteración semántica de los pacientes con ELT-I o ELT-D pudiera estar relacionada con fallas atencionales-ejecutivas.

Considerando que los pacientes con ELT-I presentaron alteración en la mayoría de las pruebas neuropsicológicas que evalúan memoria semántica, mientras que los pacientes con ELT-D solo tuvieron fallas en las tareas de fluidez y comprensión lectora, y que ambos grupos no presentaron efecto N400 tanto para *priming* automático como controlado, que puede reflejar fallas en la diseminación automática de la activación de las redes semánticas (proceso de facilitación), se puede sugerir que ambos hipocampos están involucrados en el procesamiento semántico, si bien el hipocampo izquierdo el que tiene una mayor participación. Esta evidencia apoya a la teoría declarativa del hipocampo que lo relaciona con el funcionamiento de la memoria semántica. Es posible que la participación específica del hipocampo se vinculara con el mecanismo automático de recuperación de la información y que la esclerosis hipocampal fuese la base estructural del daño en este mecanismo semántico en la ELT, como previamente se discutió.

Entre las ventajas de este estudio se encuentra la homogeneidad respecto a las variables sociodemográficas entre el grupo de pacientes y el grupo control principalmente en la edad y escolaridad. Estas variables frecuentemente son poco controladas en este tipo de estudios, lo cual puede tener un efecto en los resultados y por lo tanto sesgar las conclusiones. Por ejemplo en el estudio de Miyamoto et al. (2000), el grupo control tenía características demográficas muy distintas a las de los pacientes, además solo se incluyeron pacientes con ELT-I. En el de Olichney et al. (2002), la muestra fue pequeña y aunque se incluyeron pacientes con ELT-I y con ELT-D, no hubo grupo control. Estos aspectos pudieron haber influido en los resultados.

Otra ventaja fue la participación únicamente de pacientes con ELT mesial con esclerosis hipocampal. A diferencia de otros estudios en los que se incluyen pacientes con otro tipo de lesiones (angiomas cavernosos, cisticercos, gliomas, malformaciones arteriovenosas y tumores), en este estudio se llevó a cabo una rigurosa selección de los pacientes, lo que permitió determinar con mayor certeza la relación del hipocampo con el procesamiento semántico.

Una última ventaja fue la evaluación del procesamiento semántico explícito, por medio de pruebas neuropsicológicas, e implícito a través de una tarea de decisión léxica (TDL) mediante el componente N400. El nivel explícito involucra la participación activa y voluntaria de la persona en la recuperación de la información, mientras que el nivel implícito implica que durante las tareas, la persona se involucre en una actividad distinta a la recuperación deliberada de la información (Kutas, 1992). La evaluación de ambas formas de procesamiento permitió hacer un análisis más específico e integral de la naturaleza de las fallas semánticas. Así, los pacientes con ELT presentaron fallas para recuperar información de manera implícita (demostrada mediante las TDL) y de manera explícita (demostrada mediante las pruebas neuropsicológicas). Hasta el momento no conocemos estudios que hayan integrado ambas formas de acceso y recuperación de la información semántica, y tampoco que hayan evaluado a los pacientes de forma integral, mediante técnicas neuropsicológicas y electrofisiológicas.

No obstante, una limitación de este estudio fue el tamaño de la muestra para el análisis del procesamiento semántico con base en la lateralidad del foco epiléptico, ya que cada grupo quedó conformado por pocos pacientes, limitando el análisis de los resultados y la generalización de los hallazgos. Una limitación metodológica adicional fue no haber incluido estímulos blanco neutros dentro de las tareas experimentales, como se comentó anteriormente y que aunque los pares de palabras fueron sometidos a prueba para determinar la confiabilidad del grado de la relación/no-

relación, el grupo de sujetos que realizó dicha evaluación tenía diferentes características en cuanto a edad y escolaridad (jóvenes universitarios) que el grupo de pacientes que participó en el estudio (adultos con secundaria ó bachillerato). Se sugiere que en futuras investigaciones se tomen en cuenta estas limitaciones.

Integrando todos los datos obtenidos en este estudio, se considera que el mecanismo comprometido en las deficiencias en el procesamiento semántico de los pacientes con ELT, es el proceso de facilitación que es común a los mecanismos automático y controlado del *priming* semántico; sin embargo se propone poner a prueba esta hipótesis con una metodología que permita distinguir de manera más apropiada cada proceso.

VII. CONCLUSIONES

1) Los hallazgos neuropsicológicos confirman la presencia de alteración en el procesamiento semántico explícito de los pacientes con ELT que participaron en este estudio. Estos hallazgos replican los resultados obtenidos en estudios previos, en una muestra mejor controlada.

2) La alteración en el procesamiento semántico de los pacientes con ELT está relacionada con los mecanismos automático y controlado del *priming* semántico demostrada por la ausencia de efecto N400 para ambos tipos de *priming*.

3) En esta muestra de pacientes con ELT, el mecanismo comprometido podría ser el proceso de facilitación que es común a los mecanismos automático y controlado del *priming* semántico y que refleja fallas en la diseminación de la activación en la red semántica.

4) Los resultados conductuales de la TDL muestran que los pacientes con ELT además de fallas en la recuperación explícita de la información (pruebas neuropsicológicas), también presentan fallas en la recuperación implícita.

5) Los hallazgos de este estudio apoyan la teoría declarativa del funcionamiento del hipocampo, que lo relaciona con el procesamiento semántico. Además, sugieren que ambos hipocampos participan en este procesamiento, con predominio del hipocampo izquierdo. Es posible que el hipocampo participe en el mecanismo automático de recuperación de la información y que la esclerosis hipocampal sea la base estructural que explique las fallas en dicho mecanismo en la ELT.

REFERENCIAS

- Aldenkamp, A., De Krom, M. & Reijs, R. (2003). Newer Antiepileptic Drugs and Cognitive Issues. *Epilepsia*, 44 (Suppl. 4), 21-29. doi: 10.1046/j.1528-1157.44.s4.3.x
- Angwin, A., Arnott, W., Copland, D., Haire, M., Murdoch, B., Silburn, P. & Chenery, H. (2009). Semantic activation in Parkinson's disease patients on and off levodopa. *Cortex*, 45(8), 950-959. doi: 10.1016/j.cortex.2009.02.012.
- Angwin, A., Chenery, H., Copland, D., Murdoch, B. & Silburn, P. (2005). Summation of semantic priming and complex sentence comprehension in Parkinson's disease. *Brain Res Cogn Brain Res*, 25(1), 78-89. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.04.008.
- Arnott, W., Copland, D., Chenery, H., Murdoch, B., Silburn, P. & Angwin, A. (2011). The influence of dopamine on automatic and controlled semantic activation in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2011, 1-9. doi:10.4061/2011/157072
- Asociación Médica Mundial. (2013). World Medical Association Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Recuperado de <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>
- Baddeley, A. (1999). *Essentials of Human Memory*. United Kingdom: Psychology Press.
- Baddeley, A., Wilson, B. & Watts, F. (1995). *Handbook of memory disorders*. Chichester, England: Wiley.
- Badgaiyan, R., Schacter, D. & Alpert, N. (1999) Auditory priming within and across modalities: evidence from Positron Emission Tomography. *J Cog Neurosc*, 11 (4), 337-348.
- Bartha, L., Brenneis, C., Schocke, M., Trinka, E., Koylu, B., Trieb, T... Benke, T. (2003). Medial temporal lobe activation during semantic language processing: fMRI findings in healthy left- and right-handers. *Brain Res Cogn Brain Res*, 17(2), 339-346. doi:10.1016/S0926-6410(03)00135-6.
- Bartha, L., Marien, P., Brenneis, C., Trieb, T., Kremser, C., Ortler, M... Benke, T. (2005). Hippocampal formation involvement in a language-activation task in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 46(11), 1754-1763. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.00292.x.
- Bayley, P., Hopkins, R. & Squire, L. (2003). Successful recollection of remote autobiographical memories by amnesic patients with medial temporal lobe lesions. *Neuron*. 38(1), 135-44. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00156-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00156-9)
- Bell, B., Hermann, B., Woodard, A., Jones, J., Rutecki, P., Sheth, R... Seidenberg, M. (2001). Object naming and semantic knowledge in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology*, 15(4), 434-443. doi: 10.1037/0894-4105.15.4.434
- Benke T, Kuen E, Schwarz M & Walser G. (2013). Proper name retrieval in temporal lobe epilepsy: naming of famous faces and landmarks. *Epilepsy Behav*, 27(2), 371-377. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.02.013.
- Bentin, S., McCarthy, G., & Wood, C. (1985). Event-related potentials, lexical decision, and semantic priming. *Journal of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 60(4), 343-355. doi:10.1016/0013-4694(85)90008-2
- Bernard, F., Bullmore, E., Graham, K., Thompson, S., Hodges, J. & Fletcher, P. (2004). The hippocampal region is involved in successful recognition of both remote and recent famous faces. *Neuroimage*, 22(4), 1704-1714. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.036.
- Bindschaedler, C., Peter-Favre, C., Maeder, P., Hirsbrunner, T., & Clarke, S. (2011). Growing up with bilateral hippocampal atrophy: from childhood to teenage. *Cortex; a Journal Devoted to*

- the Study of the Nervous System and Behavior*, 47(8), 931-944.
doi:10.1016/j.cortex.2010.09.005.
- Bonelli, S., Powell, R., Thompson, P., Yogarajah, M., Focke, N. Stretton... Koepp, M. (2011). Hippocampal activation correlates with visual confrontation naming: fMRI findings in controls and patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 95(3), 246-254. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.04.007.
- Busch, R., Chapin, J., Haut, J., Dulay, M., Naugle, R. & Najm, I. (2013). Word-finding difficulties confound performance on verbal cognitive measures in adults with intractable left temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 54(3), e37-40. doi: 10.1111/epi.12088.
- Catheline, G., Amieva, H., Dilharreguy, B., Bernard, C., Duperron, M., Helmer, C... Allard M. (2015). Semantic retrieval over time in the aging brain: Structural evidence of hippocampal contribution. *Hippocampus*, 25(9), 1008-1016. doi: 10.1002/hipo.22423.
- Chwilla, D., Brown, C. & Hagoort, P. (1995). The N400 as a function of the level of processing. *Psychophysiology*, 32(3), 274-285. doi: 10.1111/j.1469-8986.1995.tb02956.x
- Chwilla, D., Hagoort, P. & Brown, C. (1998). The mechanism underlying backward priming in a lexical decision task: Spreading activation versus semantic matching. *Q J Exp Psychol*, 51A(3), 531-560.
- Collins, A. & Loftus, E. (1975). A spreading-activation theory of semantic processing. *Psychological Review*, 82(6), 407-428.
- Collins, A. & Quillian, M. (1969). Retrieval time from semantic memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 8, 240-248.
- Copland, D., Chenery, H., Murdoch, B., Arnott, W. & Silburn P. (2003). Dopamine enhances semantic salience: Semantic priming evidence from healthy individuals. *Brain Lang*, 87(1), 103-104. doi: 10.1016/S0093-934X(03)00220-7
- Copland, D., de Zubicaray, G., McMahon, K., Wilson, S., Eastburn, M. & Chenery, H. (2003). Brain activity during automatic semantic priming revealed by event-related functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 20(1), 302-310. doi:10.1016/S1053-8119(03)00279-9
- Dagenbach, D., Carr, T. & Wilhelmson, A. (1989). Task-induced strategies and near threshold priming: Conscious influences on unconscious perception. *J Mem Lang*, 28(4), 412-443.
- Deacon, D., Hewitt, S., Yang, C-M. & Nagata, M. (2000). Event-related potential indices of semantic priming using masked and unmasked words: evidence that the N400 does not reflect a post-lexical process. *Cogn Brain Res*, 9(2), 137-146. doi:10.1016/S0926-6410(99)00050-6
- Deacon, D., Grose-Fifer J, Yang C., Stanick V, Hewitt S & Dynowska A. (2004). Evidence for a new conceptualization of semantic representation in the left and right cerebral hemispheres. *Cortex*, 40(3), 467-478. doi:10.1016/S0010-9452(08)70140-0.
- Dietl, T., Kurthen, M., Kirch, D., Staedtgen, M., Schaller, C., Elger, C. & Grunwald, T. (2008). Limbic event-related potentials to words and pictures in the presurgical evaluation of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 78(2-3), 207-215. doi:10.1016/j.epilepsyres.2007.12.002.
- Douville K, Woodard JL, Seidenberg M, Miller SK, Leveroni CL, Nielson... Rao, SM. (2005). Medial temporal lobe activity for recognition of recent and remote famous names: an event-related fMRI study. *Neuropsychologia*, 43(5), 693-703.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.09.005
- Duncan, C., Barry, R., Connolly, J., Fischer, C., Michie, P., Näätänen, R... Van Petten C. (2009). Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol*, 120(11), 1883-1908. doi: 10.1016/j.clinph.2009.07.045.

- Engel, J., Jr. (1996). Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 26(1), 41-150. [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-1211\(96\)00043-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-1211(96)00043-5).
- Engel, J., Jr. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796-803. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x.
- Federmeier, K. D. & Laszlo, S. (2009). Time for meaning: Electrophysiology provides insights into the dynamics of representation and processing in semantic memory. En B. H. Ross (Ed.), *Psychology of Learning and Motivation*, Volumen 51 (pp. 1-44). Burlington: Academic Press.
- Fernandez, G., Klaver, P., Fell, J., Grunwald, T. & Elger, C. (2002). Human declarative memory formation: segregating rhinal and hippocampal contributions. *Hippocampus*, 12(4), 514-519. doi: 10.1002/hipo.10050.
- Ferrand, L. & New, B. (2004). Semantic and associative priming in the mental lexicon. En P. Bonin (Ed.), *Mental Lexicon: Some words to talk about words* (pp. 25-44). New York: Nova Science Publishers Inc.
- Figueiredo, P., Santana, I., Teixeira, J., Cunha, C., Machado, E., Sales, F... Castelo-Branco, M. (2008). Adaptive visual memory reorganization in right medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(8), 1395-1408. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01629.x.
- Fisher, R., van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. & Engel, J. Jr. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy and the International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia*, 46(4), 470-472. doi: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x
- Garrard, P., Ferry, R., & Hodges, J.R. (1997). Disorders of semantic memory. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 62(5), 431-435. doi:10.1136/jnnp.62.5.431.
- Giffard, B., Desgranges, B., Nore-Mary, F., Lalevée, C., de la Sayette, V., Pasquier, F. & Eustache, F. (2001). The nature of semantic memory deficits in Alzheimer's disease: new insights from hyperpriming effects. *Brain*, 24(Pt 8), 1522-1532. doi.org/10.1093/brain/124.8.1522.
- Giovagnoli, A., Erbetta, A., Villani, F. & Avanzini, G. (2005). Semantic memory in partial epilepsy: verbal and non-verbal deficits and neuroanatomical relationships. *Neuropsychologia*, 43(10), 1482-1492. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.12.010.
- Girbau, D. & Schwartz, R. (2011). Implicit Semantic Priming in Spanish-Speaking Children and Adults: An Auditory Lexical Decision Task. *Spanish J Psychol*, 14(1), 4-19. doi:10.5209/rev_SJOP.2011.v14.n1.1.
- Gleissner, U. & Elger, CE. (2001). The hippocampal contribution to verbal fluency in patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex*, 37(1), 55-63. doi:10.1016/S0010-9452(08)70557-4
- Glikmann-Johnston, Y., Oren, N., Hendler, T. & Saphira-Lichter, I. (2015). Distinct functional connectivity of the hippocampus during semantic and phonemic fluency. *Neuropsychologia*, 69, 39-49. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.031.
- Glosser, G., Salvucci, A. & Chiaravalloti, N. (2003). Naming and recognizing famous faces in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 61(1), 81-86. doi: org/10.1212/01.WNL.0000073621.18013.E1
- Gold, B., Balota, D., Jones, S., Powell, D., Smith, C. & Andersen, A. (2006). Dissociation of automatic and strategic lexical-semantics: Functional magnetic resonance imaging evidence for differing roles of multiple frontotemporal regions. *J Neurosci*, 26(24), 6523-6532. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0808-06.2006.

- Graham, K., & Hodges, J.R. (1997). Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology, 11*(1), 77-79.
- Groth-Marnat, G. (2009). *Handbook of Psychological Assessment*. (5a ed.), New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.
- Grunwald, T., Lehnertz, K., Heinze, H., Helmstaedter, C. & Elger, C. (1998). Verbal novelty detection within the human hippocampus proper. *Proc Natl Acad Sci, 95*(6), 3193-3197.
- Hagoort, P. (1997). Semantic Priming in Broca's Aphasics at a Short SOA: No Support for an Automatic Access Deficit. *Brain and Language, 56*(2), 287-300. doi:10.1006/brln.1997.1849.
- Hamberger, M., Seidel, W., McKhann, G., & Goodman, R. (2010). Hippocampal removal affects visual but not auditory naming. *Neurology, 74*(19), 1488-1493. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dd40f0.
- Helmstaedter, C. & Kockelmann, E. (2006). Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia, 47*(S2), 96-98. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00702.x
- Helmstaedter, C., Kurthen, M., Linke, D. & Eger, C. (1997). Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain and Cognition, 33*(2), 133-150. doi: 10.1006/brcg.1997.0888
- Henke, K., Mondadori, C., Treyer, V., Nitsch, R., Buck, A. & Hock, C. (2003). Nonconscious formation and reactivation of semantic associations by way of the medial temporal lobe. *Neuropsychologia, 41*(8), 863-876. doi:10.1016/S0028-3932(03)00035-6.
- Hernández R., Fernández C. & Baptista P. (2006). *Metodología de la Investigación*. (4ª ed.). México: McGraw Hill.
- Herrera, P., Fernández, M., Pastor, J., Hernando, R., Sola, R. & Alonso, C. (2009). Factores genéticos asociados a la epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol, 49*(10), 541-546.
- Herrerías, R. & Palacios, F. (2012). *Curso de inferencia estadística y del modelo lineal simple*. Madrid: Delta publicaciones.
- Hillyard, S. & Picton, T. (1987). Electrophysiology of cognition. En F. Plum (Ed.), *Handbook of physiology. Sec. I: Neurophysiology*. New York: American Physiological Society.
- Hirni, D., Kivisaari, S., Monsch, A. & Taylor, K. (2013). Distinct neuroanatomical bases of episodic and semantic memory performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia, 51*(5), 930-937. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.01.013.
- Hirshman, E. & Durante, R. (1992). Prime identification and semantic priming. *J Exp Psychol, Learn Mem Cog, 18*(2), 255-265.
- Holcomb, P. (1988). Automatic and attentional processing: an event-related brain potential analysis of semantic priming. *Brain Language, 35*(1), 66-85. doi:10.1016/0093-934X(88)90101-0
- Holcomb, P. (1993). Semantic priming and stimulus degradation: implications for the role of the N400 in language processing. *Psychophysiology, 30*(1), 47-61. doi: 10.1111/j.1469-8986.1993.tb03204.x.
- Holdnack, J. & Weiss, L. (2006). Anticipated implication for clinical practice-integrating assessment and intervention. *Psychology in the schools, 43*(8), 871-882. doi: 10.1002/pits.20194
- International League Against Epilepsy. (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia, 22*(4), 489-501. doi: 10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x.

- International League Against Epilepsy. (1989). Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 30(4), 389-399. doi: 10.1111/j.1528-1157.1989.tb05316.x.
- International League Against Epilepsy. (2010). 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. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x.
- Jasper, H. (1958). Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography: 1957". *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 10(2), 370-375. doi:10.1016/0013-4694(58)90053-1.
- Jensen, E., Hargreaves, I., Bass, A., Pexman P. Goodyear, B. & Federico, P. (2011). Cortical reorganization and reduced efficiency of visual word recognition in right temporal lobe epilepsy: A functional MRI study. *Epilepsy Research*, 93(2-3), 155-163. doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.12.003
- Jensen, E., Hargreaves, I., Pexman, P., Bass, A., Goodyear, B. & Federico P. (2011). Abnormalities of lexical and semantic processing in left temporal lobe epilepsy: an fMRI study. *Epilepsia*, 52(11), 2013-2021. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03258.x.
- Jurado, S., Villegas, M., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V. & Varela, R. (1998). La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental*, 21(3), 26-31.
- Kanner, A. (2003). Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry*, 54(3), 388-398. doi:10.1016/S0006-3223(03)00469-4.
- Kaplan, E., Goodglass, S. & Weintraub, S. (2005). *Test de vocabulario de Boston*. (2a ed.). México: Editorial Médica Panamericana S.A.
- Keefe, D. & Neely, J. (1990). Semantic priming in the pronunciation task: The role of prospective prime-generated expectancies. *Memory & Cognition*, 18(3), 289-298.
- Kiefer, M., Weisbrod, M., Kern, I., Maier, S., & Spitzer, M. (1998). Right hemisphere activation during indirect semantic priming: Evidence from event-related potentials. *Brain and Language*, 64, 377-408. doi:10.1006/brln.1998.1979.
- Kiefer M. (2002). The N400 is modulated by unconsciously perceived masked words: further evidence for an automatic spreading activation account of N400 priming effects. *Cogn Brain Res*, 13(1), 27-39. doi:10.1016/S0926-6410(01)00085-4.
- Kiefer M, & Spitzer M. (2000). Time course of conscious and unconscious semantic brain activation. *NeuroReport*, 11(11), 2401-2407. doi: 10.1097/00001756-200008030-00013
- Knowlton, B. & Squire, L. (1995). Remembering and knowing: two different expressions of declarative memory. *Journal of experimental psychology. Learning, memory, and cognition*, 21(3), 699-710. doi: 10.1037//0278-7393.21.3.699.
- Köylü B., Trinkka E., Ischebeck A., Visani P., Trieb T., Kremser C... Benke T. (2006). Neural correlates of verbal semantic memory in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 72(2-3), 178-191. doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.08.002
- Kutas, M. & Federmeier, K. (2011). Thirty Years and Counting: Finding Meaning in the N400 Component of the Event-Related Brain Potential (ERP). *Annual Review of Psychology*, 62, 621-647. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.131123.
- Kutas, M. & Hillyard, S. (1980). Reading senseless sentences: Brain potentials reflect semantic incongruity. *Science*, 207(4427), 203-205. doi: 10.1126/science.7350657.

- Kutas, M. & Hillyard, S. (1989). An electrophysiological probe of incidental semantic association. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1(1), 38-49. doi: 10.1162/jocn.1989.1.1.38
- Kutas, M., Lindamood, T. & Hillyard, S. (1984). Word expectancy and event-related brain potentials during sentence processing, En S. Kornblum & J. Requin (Eds.), *Preparatory states and processes* (pp. 217-237). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Kutas, M., Van Petten, C. & Kluender, R. (2006). Psycholinguistics Electrified II (1994-2005). En M. Traxler & M. Gernsbacher (Eds.), *Handbook of Psycholinguistics* (2a ed.) (pp. 659-724). Amsterdam: Elsevier/Academic Press.
- Laisney, M., Giffard, B., Belliard, S., de la Sayette, V., Desgranges, B. & Eustache, F. (2011). When the zebra loses its stripes: Semantic priming in early Alzheimer's disease and semantic dementia. *Cortex*, 47(1), 35-46. doi:10.1016/j.cortex.2009.11.001.
- Lau, E., Gramfort, A., Hämäläinen, M. & Kuperberg, G. (2013). Automatic semantic facilitation in anterior temporal cortex revealed through multimodal neuroimaging. *J Neurosci*, 33, 17174-17181. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1018-13.2013
- Lau, E., Phillips, C., & Poeppel, D. (2008). A cortical network for semantics: (de)constructing the N400. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 920-933. doi:10.1038/nrn2532
- Lecardeur, L., Giffard, B., Laisney, M., Brazo, P., Delamillieure, P., Eustache, F. & Dollfus, S. (2007). Semantic hyperpriming in schizophrenic patients: increased facilitation or impaired inhibition in semantic association processing? *Schizophr Res*, 89 (1-3), 243-250. doi:10.1016/j.schres.2006.08.025
- Lezak, M., Howieson D., Bigler E., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological Assessment* (5^a ed.). New York: Oxford University Press.
- Lin, J., Riley, J., Juranek, J. & Cramer, S. (2008). Vulnerability of the frontal-temporal connections in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 82(2-3), 162-170. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2008.07.020
- Lomlomdjian C, Solis P, Medel N. & Kochen S. (2011). A study of word finding difficulties in Spanish speakers with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*, 97(1-2), 37-44. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.06.016.
- Ludowig, E., Trautner, P., Kurthen, M., Schaller, C., Bien, C., Elger, C. & Rosburg, T. (2008). Intracranially recorded memory-related potentials reveal higher posterior than anterior hippocampal involvement in verbal encoding and retrieval. *J Cogn Neuroscience*, 20(5), 841-851. doi: 10.1162/jocn.2008.20507.
- Luria, A.R. (1995). *Las funciones corticales superiores del hombre*. (2a ed.). La Habana: Orbe.
- Manns, J., Hopkins, R. & Squire, L. (2003). Semantic memory and the human hippocampus. *Neuron*, 38(1), 127-33. doi: dx.doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00146-6.
- Manns, J. & Squire, L. (2002). The Medial Temporal Lobe and Memory for Facts and Events. En: A. Baddeley, M. Kopelman & B. Wilson (Eds.), *Handbook of Memory Disorders* (pp.81-100). New York: John Wiley and Sons.
- Martin, R., Loring, D., Meador, K. & Lee, G. (1990). The effects of lateralized temporal lobe dysfunction on formal and semantic word fluency. *Neuropsychologia*, 28(8):823-829. doi:10.1016/0028-3932(90)90006-A.
- Matsumoto, A., Iidaka, T., Haneda, K., Okada, T. & Sadato, N. (2005). Linking semantic priming effect in functional MRI and event-related potentials. *NeuroImage*, 24, 624-634. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.09.008.
- McCarthy, G., Nobre, A., Bentin, S. & Spencer, D. (1995). Language-related field potentials in the anterior-medial temporal lobe: I. Intracranial distribution and neural generators. *J Neurosci*. 15(2):1080-1089.

- McKone, E. & Dennis, C. (2000). Short-term implicit memory: visual, auditory, and cross-modality priming. *Psychon Bull Rev*, 7(2):341-346. doi: 10.3758/BF03212991
- McNamara, T. (2005). *Semantic priming: perspectives from memory and word recognition*. New York: Psychology Press.
- Messas, C., Mansur, L. & Castro, L. (2008). Semantic memory impairment in temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behavior*, 12(2), 311-316. doi:10.1016/j.yebeh.2007.10.014
- Meyer, D. & Schwanefeldt, R. (1971). Facilitation in recognizing pairs of words: evidence of a dependence between retrieval operations. *J Exp Psychol*, 90(2), 227-234. doi:10.1037/h0031564
- Meyer, P., Mecklinger, A., Grunwald, T., Fell, J., Elger, C. & Friederici, A. (2005). Language processing within the human medial temporal lobe. *Hippocampus*, 15(4), 451-459. doi: 10.1002/hipo.20070
- Milberg, W., S. E. Blumstein, D. Katz, F. Gershberg & T. Brown (1995). Semantic facilitation in aphasia: Effects of Time and Expectancy. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 7(1): 33-50. doi:10.1162/jocn.1995.7.1.33
- Miyamoto, T., Katayama, J., Kohsaka, M. & Koyama, T. (2000). Disturbance of semantic processing in temporal lobe epilepsy demonstrated with scalp ERPs. *Seizure*, 9(8), 572-579. doi:10.1053/seiz.2000.0460.
- Moritz, S., Heeren, D., Andersen, B. & Krausz, M. (2001). An analysis of the specificity and the syndromal correlates of verbal memory impairments in schizophrenia. *Psychiatr Res*, 101(1), 23-31. doi:10.1016/S0165-1781(00)00241-9.
- Moritz, S., Mersmann, K., Kloss, M., Jacobsen, D., Wilke, U., Andresen, B... Pawlik, K. (2001). "Hyper-priming" in thought-disordered schizophrenic patients. *Psychol Med*, 31 (2), 221-229. doi: 10.1017/S0033291701003105
- Moritz, S., Woodward, T., Kupperts, D., Lausen, A. & Schickel, M. (2002). Increased automatic spreading of activation in thought-disordered schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 59(2-3), 181-186. doi:10.1016/S0920-9964(01)00337-1
- Moss, H., Ostrin, R., Tyler, L. & Marslen-Wilson, W. (1995). Accessing different types of lexical semantic information: Evidence from priming. *J Exp Psych Lear Mem Cogn*, 21(4), 863-883. doi: 10.1037/0278-7393.21.4.863
- Mummary, C., Shallice, T., & Price, C. (1999). Dual-process model in semantic priming: A functional imaging perspective. *NeuroImage*, 9(5), 516-525. doi:10.1006/nimg.1999.0434
- Myers, E. & Blumstein, S. (2005). Selectional restriction and semantic priming effects in normal and Broca's aphasics. *Journal of Neurolinguistics*, 18(3), 277-296. doi.org/10.1016/j.jneuroling.2004.05.001.
- Neely, J. (1977). Semantic priming and retrieval from lexical memory: Roles of inhibitionless spreading activation and limited-capacity attention. *J Exp Psychol*, 106(3), 226-54. doi.org/10.1037/0096-3445.106.3.226
- Neely J. (1991). Semantic priming effects in visual word recognition. A selective review of current findings and theories. En: D. Besner y G. Humphreys (Eds.), *Basic processes in reading: Visual Word Recognition* (pp. 264-336) New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.
- N'Kaoua, B., Lespinet, V., Barse, A., Rougier, A. & Claverie, B. (2001). Exploration of hemispheric specialization and lexico-semantic processing in unilateral temporal lobe epilepsy with verbal fluency tasks. *Neuropsychologia*, 39(6), 635-642. doi:10.1016/S0028-3932(00)00139-1.

- Nobre, A. & McCarthy, G. (1995). Language-related field potentials in the anterior-medial temporal lobe: II. Effects of word type and semantic priming. *J. Neurosci.* 15(2), 1090-1098.
- Ober, B & Shenaut, G. (2006). Semantic memory. En M. Traxler & M. Gernsbacher (Eds.), *Handbook of Psycholinguistics* (pp. 403-453). USA: Academic Press. Elsevier.
- O'Hare, A., Dien, J., Waterson, L. & Savageb, C. (2008). Activation of the posterior cingulate by semantic priming: a co-registered ERP/fMRI study. *Brain Res*, 1189(1), 97-114. doi: 10.1016/j.brainres.2007.10.095.
- Ojemann, G., Schoenfield-McNeill, J. & Corina, D. (2004). Different neurons in different regions of human temporal lobe distinguish correct from incorrect identification or memory. *Neuropsychologia*, 42(10), 1383-1393. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.01.008
- Olichney, J., Riggins, B., Hillert, D., Nowacki, R., Tecoma, E., Kutas, M. & Iragui, V. (2002). Reduced sensitivity of the N400 and late positive component to semantic congruity and word repetition in left temporal lobe epilepsy. *Clinical Electroencephalography*, 33(3), 111-118. doi: 10.1177/155005940203300307.
- Organización Mundial de la Salud. (2015). Epilepsy. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>
- Osterhout, L., & Holcomb, P. J. (1995). Event-related brain potentials and language comprehension. En M. Rugg & M. Coles (Eds.), *Electrophysiology of mind: Event-related brain potentials and cognition* (pp. 171-209). Oxford: Oxford University Press.
- Ostrin, R. & Tyler, Lorraine. (1995). Dissociations of lexical function: semantics, syntax, and morphology. *Cognitive Neuropsychology*, 12(4), 345-389. doi:10.1080/02643299508252002
- Panayiotopoulos, C. (2007). A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment (2a ed.). Londres: Springer.
- Pastor, J., Uzcátegui, Y., Gal-Iglesias, B., Ortega, G., Sola, R. & Menéndez de la Prida, L. (2006). Bases fisiopatológicas de la epilepsia del lóbulo temporal: estudios en humanos y animales. *Rev Neurol*, 42(11), 663-673.
- Peña-Casanova, J. (2005). *Normalidad, semiología y patología neuropsicológicas*. (2a ed.). Barcelona: Masson.
- Perea, M. & Rosa, E. (2002). The effects of associative and semantic priming in the lexical decision task. *Psychol Res*, 66(3), 180-194. doi: 10.1007/s00426-002-0086-5.
- Powell, H., Parker, G., Alexander, D., Symms, M., Boulby, P., Wheeler-Kingshott, CA... Duncan, JS. (2007). Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 36(1), 209-221. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.028.
- Rains, D. (2004). *Principios de Neuropsicología Humana*. México: Mac Graw-Hill.
- Real Academia Española (2002). *Diccionario de la lengua española* (22a. ed.). Madrid: Espasa Calpe
- Reeves, L., Hirsh-Pasek, K. & Golinkoff, R. (1998). Words and meaning: from primitives to complex organization. En J. Gleason & N. Berstein-Ratner (Eds.). *Psycholinguistics* (2ª. ed.). (pp. 157-226). Fort Worth, Texas: Harcourt Brace College.
- Robles, R., Varela, R., Jurado, S., & Páez, F. (2001). Versión mexicana del Inventario de Ansiedad de Beck: Propiedades psicométricas. *Revista Mexicana de Psicología*, 18(2), 211-18.
- Rodríguez, M., Prieto, B. & Bernal, J. (2011). Potenciales relacionados con eventos (PRE): aspectos básicos y conceptuales. En J. Silva (Ed.), *Métodos en Neurociencias Cognoscitivas* (pp. 41-64). México: Manual Moderno.
- Ropper, A. & Brown, R. (2005). Epilepsy and Other Seizures Disorders. *Adams and Victor's Principles of Neurology* (8ª ed.), 271-301. Estados Unidos: Mac Graw-Hill.

- Rossell, S., Bullmore, E., Williams, S. & David, A. (2001). Brain activation during automatic and controlled processing of semantic relations: a priming experiment using lexical-decision. *Neuropsychologia*, 39(11), 1167–1176. doi:10.1016/S0028-3932(01)00049-5.
- Rossell, S., Price, C. & Nobre, A. (2003). The anatomy and time course of semantic priming investigated by fMRI and ERPs. *Neuropsychologia*, 41(5), 550-564. doi:10.1016/S0028-3932(02)00181-1.
- Rugg, M. (1985). The effects of semantic priming and word repetition on event-related potentials. *Psychophysiology*, 22, 642-647. doi: 10.1111/j.1469-8986.1985.tb01661.x.
- Rugg, M & Coles, M. (1995). *Electrophysiology of Mind*. New York: Oxford University Press.
- Ryan, L., Cox, C., Hayes, S. & Nadel, L. (2008). Hippocampal activation during episodic and semantic memory retrieval: comparing category production and category cued recall. *Neuropsychologia*, 46(8), 2109-2121. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2008.02.030.
- Sachs, O., Weis, S., Zellagui, N., Sass, K., Huber, W., Zvyagintsev, M... Kircher, T. (2011). How different types of conceptual relations modulate brain activation during semantic priming. *J Cogn Neurosci*. 23(5), 1263-1273. doi: 10.1162/jocn.2010.21483.
- Salles, J., Holderbaum, C., Parente, M., Mansur, L. & Ansaldo, A. (2012). Lexical-semantic processing in the semantic priming paradigm in aphasic patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 70(9):718-726. doi.org/10.1590/S0004-282X2012000900014
- Sawrie, S., Martin, R., Gilliam, F., Faught, R., Maton, B., Hugg, J... Kuzniecky, R. (2000). Visual confrontation naming and hippocampal function: A neural network study using quantitative (1) H magnetic resonance spectroscopy. *Brain*, 123(Pt 4), 770-780. dx.doi.org/10.1093/brain/123.4.770.
- Scoville, W. & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 20(1), 11-21. doi:10.1136/jnnp.20.1.11.
- Secretaría de Salud. (2004). Actualidades en Epilepsia. Programa Prioritario de Epilepsia en Internet. Recuperado de <http://www.epilepsiamexico.gob.mx>
- Seidenberg, M., Griffith, R., Sabsevitz, D., Moran, M., Haltiner, A., Bell, B... Hermann, B. (2002). Recognition and identification of famous faces in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*, 40(4):446-56. doi:10.1016/S0028-3932(01)00096-3
- Seidenberg, M., Hermann, B., Wyler, A., Davies, K., Dohan, F. Jr. & Leveroni, C. (1998). Neuropsychological outcome following anterior temporal lobectomy in patients with and without the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology*, 12(2), 303-316. doi: dx.doi.org/10.1037/0894-4105.12.2.303.
- Silva-Pereyra, J., Harmony, T., Villanueva, G., Fernández, T., Rodríguez, M., Galán, L... Reyes, A. (1999). N400 and lexical decisions: automatic or controlled processing? *Clin Neurophysiol*, 110(5), 813-824. doi:10.1016/S1388-2457(99)00009-7
- Spencer, S. (2002). Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 43(3):219-27. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x
- Squire, L. (1987). *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press.
- Squire, L. (1992). Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 232-243. doi:10.1162/jocn.1992.4.3.232
- Suárez, J. (2007). Medicamentos anticonvulsivantes y cambios cognitivos en epilepsia. *Acta Neurol Colomb*, 23, 31-38
- Suzuki, W. (2003). Declarative versus Episodic: two theories put to the test. *Neuron*, 38(1), 5-7. doi:10.1016/S0896-6273(03)00202-2

- Téllez-Zenteno, J.F. & Ladino, L.D. (2013). Epilepsia temporal: aspectos clínicos, diagnósticos y de tratamiento. *Rev Neurol*, 56(4), 229-242.
- Teng, E., Hasegawa, K., Homma, A., Imai, Y., Larson, E., Graves, A...White, L. (1994). The Cognitive Abilities Screening Instrument (CASI): a practical test for cross-cultural epidemiological studies of dementia. *Int Psychogeriatr*, 6(1), 45-58. doi:10.1017/S1041610294001602.
- Tröster, A., Warmflash, V., Osorio, I., Paolo, A., Alexander, L. & Barr, W. (1995). The roles of semantic networks and search efficiency in verbal fluency performance in intractable temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 21(1), 19-26. doi:10.1016/0920-1211(95)00002-R
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. En E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (pp. 381-403). New York: Academic Press.
- Tulving, E. & Markowitsch, H. (1998). Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8(3), 198-204. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G
- Tyler, L., Ostrin, R., Cooke, M. & Moss H. (1995). The automatic access of lexical information: Against the automaticity hypothesis, *Brain Lang*, 48(2),131-162. doi: 10.1006/brln.1995.1007
- Vannucci, M., Dietl, T., Pezer, N., Viggiano, M., Helmstaedter, C., Schaller, C... Grunwald T. (2003). Hippocampal function and visual object processing in temporal lobe epilepsy. *Neuroreport*, 14(11),1489-1492. doi:10.1097/01.wnr.0000079895.11980.23.
- Vargha-Khadem, .F, Gadian, D., Watkins, K., Connelly, A., Van Paesschen, W. & Mishkin, M. (1997). Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*, 277(5324), 376-380. doi: 10.1126/science.277.5324.376
- Voltzenlogel, V., Despres, O., Vignal, J., Steinhoff, B., Kehrli, P. & Manning, L. (2006). Remote memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 47(8), 1329-1336. doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00555.x.
- Wagner, A., Burge, S. & Badre, D. (2004). Cognitive control, semantic memory, and priming: contributions from prefrontal cortex. En M.Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences III* (pp. 709-725). Cambridge: MIT.
- Wang, W., Lazzara, M., Ranganath, C., Knight, R. & Yonelinas, A. (2010). The medial temporal lobe supports conceptual implicit memory. *Neuron*, 68(5), 835-842. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.009.
- Wechsler, D. (1955). Escala de inteligencia de Wechsler para adultos-III: manual de aplicación. Traducción al español por Gloria Padilla Sierra. (2001). 3a ed. México, D.F.: Manual Moderno,
- Weisbrod, M., Maier, S., Harig, S., Himmelsbach, U. & Spitzer, M. (1998). Lateralized semantic and indirect semantic priming effects in people with schizophrenia. *British J Psychiatr*, 172, 142-146. doi: 10.1192/bjp.172.2.142
- Weiss, L., Saklofske, D., Coalson, D. & Raiford, S. (2010). *WAIS-IV Clinical Use and Interpretation: Scientist-Practitioner Perspectives*. San Diego: Academic Press-Elsevier.