



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA**

**MANUEL VELASCO SUÁREZ**

Relación entre el deterioro de la fluencia verbal y los valores de anisotropía fraccional del fascículo uncinado, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, atendidos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, entre enero 2016 y mayo 2019.

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN NEURORRADIOLOGÍA**

**PRESENTA**

**LOURDES SIMBRÓN RIBBECK**

**TUTOR DE TESIS**

**JOSEFINA SANDOVAL PAREDES**

Ciudad de México, julio 2019





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.

Ciudad de México, julio 2019



INSTITUTO NACIONAL  
DE NEUROLOGIA Y  
NEUROCIROLOGIA  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

---

**DR. PABLO LEÓN ORTIZ**  
**DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

---

**DR. JESÚS TABOADA BARAJAS**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEURORRADIOLOGÍA**

---

**DRA. JOSEFINA SANDOVAL PAREDES**  
**TUTOR DE TESIS**

**AGRADECIMIENTO:**

A los ingenieros Carlos Alberto Aguilar Palomeque y Óscar Marrufo Meléndez, por su invaluable apoyo en el procesamiento de las imágenes, especialmente por todo el tiempo dedicado.

A Karen Amador Sánchez, por brindarme desinteresadamente el tema de investigación y por todo el trabajo previo que permitió el desarrollo de esta investigación.

**DEDICATORIA:**

A mi maestro, el Dr. Ramón Figueroa, por la motivación e inspiración en el camino de la Neurorradiología.

## RESUMEN

**Introducción:** La epilepsia del lóbulo temporal es la epilepsia focal intratable más frecuente. El fascículo uncinado es una de las vías de sustancia blanca más importantes que conecta la corteza orbitofrontal con el lóbulo temporal anterior y está implicado en varias funciones mentales superiores, entre ellos el lenguaje. Existe poca evidencia acerca de la función del lenguaje y el fascículo uncinado en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, particularmente respecto a la fluencia verbal.

**Objetivos:** Determinar si existe relación entre los trastornos de la fluencia verbal y la alteración de los valores de anisotropía fraccional de los fascículos uncinados en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal. Determinar las alteraciones en los valores de anisotropía fraccional de los fascículos uncinados, respecto a la lateralidad de la epilepsia. Además, realizar un análisis de las características demográficas de estos pacientes.

**Materiales y métodos:** Se estudiaron pacientes con epilepsia del lóbulo temporal que tuvieron resonancia magnética con imágenes de tensor de difusión en la institución, en el periodo comprendido entre enero 2016 y mayo 2019. El análisis de la anisotropía fraccional se llevó a cabo mediante la herramienta TBSS (*Tract Based Spatial Statistics*). El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS (v. 25).

**Resultados:** La anisotropía fraccional fue mayor en el fascículo uncinado derecho, independientemente de la lateralidad de la epilepsia. El fascículo uncinado derecho, medido a nivel de la ínsula, tuvo valores más bajos de anisotropía fraccional en pacientes con epilepsia ipsilateral. No se demostró correlación significativa y coherente entre los valores de anisotropía fraccional de los fascículos uncinados y las alteraciones de la fluencia verbal.

**Conclusiones:** Nuestros resultados apoyan la evidencia de alteraciones en la anisotropía fraccional del fascículo uncinado ipsilateral a la epilepsia del lóbulo temporal, particularmente a nivel insular. Sin embargo, no se demostró correlación entre las alteraciones de la anisotropía fraccional del fascículo uncinado y el grado de alteración de la fluencia verbal.

**Palabras clave:** epilepsia del lóbulo temporal, fascículo uncinado, anisotropía fraccional, fluencia verbal

## ÍNDICE

I.	Título.....	1
II.	Resumen .....	4
III.	Introducción.....	7
	A. Marco teórico .....	7
	B. Antecedentes .....	10
	C. Justificación.....	11
IV.	Hipótesis .....	12
V.	Objetivos.....	12
VI.	Materiales y métodos .....	13
VII.	Consideraciones éticas.....	17
VIII.	Consideraciones financieras .....	17
IX.	Resultados.....	18
X.	Discusión .....	24
XI.	Conclusiones .....	27
XII.	Referencias .....	28

## I. INTRODUCCIÓN

### A. MARCO TEÓRICO

#### i. Epilepsia del lóbulo temporal

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más comunes y afecta a cerca de cincuenta millones de personas en el mundo (Organización Mundial de la Salud, 2019). La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) define a la epilepsia como “una condición caracterizada por dos o más actividades epilépticas recurrentes en un periodo mayor de 24 horas, no provocadas por ninguna causa identificada”. La epilepsia engloba a más de cuarenta síndromes clínicos; siendo uno de ellos la epilepsia del lóbulo temporal (ELT). La ILAE reconoce dos tipos de ELT: mesial, relacionada a alteraciones del hipocampo, el giro parahipocampal y la amígdala; y lateral, menos frecuente, donde el inicio de las convulsiones se localiza en la neocorteza temporal. La esclerosis hipocampal es la causa más común de ELT, por lo que la ELT mesial es, probablemente, el síndrome eléctrico-clínico mejor caracterizado de todas las epilepsias en el adulto. Se estima que representa el 40% de todas las epilepsias en el adulto y constituye aproximadamente dos tercios de los casos de epilepsias intratables que requieren manejo quirúrgico (Ladino, et al., 2014) (Allone, et al., 2017).

Desde el punto de vista histopatológico, la esclerosis hipocampal se caracteriza por una combinación de atrofia y astrogliosis de la amígdala, el hipocampo, el uncus, el giro parahipocampal y la corteza entorrinal. Además, se documenta pérdida selectiva de neuronas que afecta varios sectores del hipocampo en diferente grado. El sector CA1 es el más vulnerable, seguido por los sectores CA3 y CA4, mientras que el sector CA2 y el giro dentado son considerados más resistentes (Cendes, 2005). Cuando la pérdida neuronal es suficientemente extensa, esta alteración será evidente en los estudios convencionales de imágenes por resonancia magnética, como ocurre en la mayoría de los casos (Jones & Cascino, 2016). Además, se ha demostrado que la ELT puede ocurrir en combinación con un segundo foco epileptogénico temporal que tenga displasia cortical focal tipo I, neuronas ectópicas en sustancia blanca o tumores glioneuronales de bajo grado (Ladino, et al., 2014).



## ii. Fascículo uncinado

El fascículo uncinado (FU) es uno de los más importantes tractos de sustancia blanca de asociación en el cerebro humano, conecta la corteza orbitofrontal con el lóbulo temporal anterior a través de una vía monosináptica directa y bidireccional (Von der Heide, et al., 2013). El FU une la porción rostral de los giros temporales y la amígdala con el giro recto, corteza orbitaria posterior y área subcallosa (Ebeling & von Cramon, 1992); en razón de esta localización y conectividad, se considera parte del sistema límbico y se ha implicado en el procesamiento de la emoción, la memoria, el procesamiento de patrones de conducta, el reconocimiento situacional social y el lenguaje; siendo involucrado en el trastorno de ansiedad, esquizofrenia, psicopatía, epilepsia y demencia frontotemporal (Von der Heide, et al., 2013). Asimismo, el FU es una vía importante en la propagación de la actividad epiléptica del lóbulo temporal (Kim, et al., 2011).

## iii. Imágenes de tensor de la difusión

La resonancia magnética con imágenes de tensor de difusión (DTI, por sus siglas en inglés [*Diffusion Tensor Imaging*]) se fundamenta en el movimiento libre de las moléculas de agua en un medio. En el caso particular de los tractos de sustancia blanca, estos están compuestos por fibras de axones que restringen este movimiento libre del agua, siendo mayor a lo largo del eje longitudinal de los axones que en su eje transversal. Este movimiento es llamado anisotrópico (Chanraud, et al., 2010).

La anisotropía fraccional (FA, por sus siglas en inglés [*Fractional Anisotropy*]), el parámetro más comúnmente reportado en los estudios de DTI, es una medida de la restricción y el direccionamiento del movimiento libre del agua, sus valores están entre 0 (sin anisotropía) y 1 (máxima anisotropía) (Beaulieu, 2002) (Alexander, et al., 2007). Esta medida puede reflejar la integridad de las fibras de los tractos de sustancia blanca, acercándose a 0 ó 1 según conserven menor o mayor grado de integridad, respectivamente (Diao, et al., 2015). Sin embargo, esta medición es sensible a la inhomogeneidad de la muestra que se observa cuando hay entrecruzamiento de otras fibras dentro de un vóxel o por efectos de volumen parcial (Chanraud, et al., 2010). Por ejemplo, la FA dentro del sistema ventricular es cercano a 0 debido a que contiene exclusivamente líquido cefalorraquídeo, mientras que la FA en el cuerpo calloso se acerca a 0.8 – 0.9, dada su composición de fibras nerviosas dispuestas de manera regular y paralela (Chanraud, et al., 2010). En el caso del FU, los valores reportados de FA varían

entre 0.32 y 0.48, ya que por su trayectoria en forma de gancho alrededor de la cisura de Silvio, puede presentar efectos de volumen parcial y por su localización, sus fibras se entrecruzan con otros tractos de sustancia blanca adyacentes, principalmente el fascículo fronto-occipital inferior (Von der Heide, et al., 2013). Existe discrepancia entre la dominancia derecha e izquierda, algunos estudios reportan valores más altos de la FA en el FU derecho, sobre todo cuando la medición se realiza en las porciones insular y temporal (Rodrigo, et al., 2007) (Park, et al., 2004), mientras que otros estudios han encontrado valores más altos de la FA en el FU izquierdo (Diehl, et al., 2008), estas diferencias podrían estar relacionadas a variaciones metodológicas en la adquisición de las imágenes o en la medición.

#### **iv. *Tract Based Spatial Statistics***

Como marcador de integridad de un tracto de sustancia blanca, la FA es una medida útil para comparar entre sujetos, ya que su cálculo está basado en voxeles y es independiente de la orientación local de la fibra. El cálculo de la FA se puede realizar mediante la medición manual por medio de una región de interés (ROI, por sus siglas en inglés) dibujada sobre el mapa de FA. Esto es útil cuando se localiza la ROI en el centro de los tractos de sustancia blanca más grandes, mientras que en aquellos tractos más pequeños y delgados podría tener serios artefactos de volumen parcial y no reflejar el valor real de la FA. En este sentido, existen otras técnicas más sofisticadas que realizan el rastreo de cierto haz de fibras (tractografía), identificando voxeles con información sobre la FA. Sin embargo, para realizar estudios que comparen la FA entre varios sujetos, es preciso que cada vóxel contenga información sobre la misma parte del tracto de sustancia blanca en cada uno de los sujetos. Con este objetivo, se ha desarrollado la herramienta TBSS (*Tract Based Spatial Statistics*) (Smith, et al., 2006) de FSL (*Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain's Software Library* (Smith, et al., 2004), cuya metodología se basa en la alineación de los tractos de sustancia blanca de todos los sujetos, creando un esqueleto de estos tractos a través del promedio de FA de los mismos, que sirve como umbral para descartar los valores más bajo o altos entre los sujetos; finalmente, se proyecta el mapa de FA de cada sujeto, ya alineado, sobre el esqueleto. Este proceso es completamente automático, fácil de aplicar, analiza todo el cerebro y no requiere especificar una ROI. Por lo tanto, es una técnica que mejora la sensibilidad, objetividad e interpretabilidad del análisis de los estudios de difusión realizados en varios sujetos (Smith, et al., 2006).

## B. ANTECEDENTES

Diversos estudios recientes utilizando DTI, han proporcionado evidencia de una correlación entre las mediciones de la FA del FU y varios grados de ansiedad, así como en pacientes esquizofrénicos, sobre todo en etapas crónicas, pacientes de mayor edad y en poblaciones con síntomas severos (Von der Heide, et al., 2013).

En el caso de la epilepsia, el uso de DTI ha mostrado evidencia de alteración en los valores de FA del FU, sugiriendo una alteración en la integridad de sus fibras (Rodrigo, et al., 2007), particularmente de forma ipsilateral al foco epileptogénico (Diao, et al., 2015) (Diehl, et al., 2008) (Ahmadi, et al., 2009) (Concha, et al., 2012). Estas anomalías del FU pueden contribuir a ciertos déficits comúnmente asociados con epilepsia del lóbulo temporal como disfunción ejecutiva (Diao, et al., 2015). Valores de FA anormal en el FU de manera bilateral se relacionan con déficits en la memoria verbal inmediata, retardo en la memoria y en la memoria semántica (denominación confrontacional), evaluados con la Prueba de Nominación de Boston en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal en diversos estudios (Diehl, et al., 2008) (Von der Heide, et al., 2013).

El fascículo uncinado izquierdo no parece desempeñar un papel general o exclusivo en el lenguaje. Anatómicamente, el FU no conecta áreas críticas del lenguaje como el área de Brocca (en el giro frontal inferior), sino más bien la porción ventral y medial del lóbulo frontal y la porción rostral del lóbulo temporal, que no está comúnmente asociada a una función lingüística (Von der Heide, et al., 2013). Sin embargo, hay evidencia de que el FU juega un papel menor en el lenguaje, especialmente en la nominación, como se demostró tras la estimulación eléctrica transquirúrgica del FU (Nomura, et al., 2013); asimismo, tras la resección del fascículo uncinado se ha reportado déficits transitorios del lenguaje y algunos estudios han encontrado déficits persistentes para recordar el nombre de personajes famosos, indicando que este tracto es parte de un circuito involucrado en la selección de la palabra adecuada para nombres propios (Papagno, et al., 2011) (Papagno, et al., 2016). En relación al rol del FU en la fluencia verbal, existen muy pocos estudios y con evidencia discordante. Se ha descrito alteración transitoria en la fluencia verbal tras la resección del FU (Papagno, et al., 2016), mientras que otros estudios no han demostrado esta asociación (Duffau, et al., 2009) (Kljajevic, et al., 2016). Otros estudios que analizaron la relación entre el deterioro de la fluencia verbal y alteraciones de la FA del FU, específicamente en pacientes epilepsia del lóbulo temporal, también

han generado resultados dispares (Narenmandula, et al., 2016) (McDonald, et al., 2008) (Powell, et al., 2007).

Es por este motivo que el uso de técnicas avanzadas en resonancia magnética como DTI para la obtención de la FA del FU juega un gran papel en la investigación, en la evaluación de las conexiones cerebrales y funcionamiento de estructuras cerebrales que aún no han sido identificadas a ciencia cierta en el desarrollo de déficits significativos y/o asociados a una determinada patología.

### **C. JUSTIFICACIÓN**

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más comunes y que afecta a cerca de cincuenta millones de personas en el mundo, alterando el desempeño de su vida cotidiana e incrementando significativamente la morbilidad y mortalidad (Organización Mundial de la Salud, 2019). La epilepsia del lóbulo temporal es la epilepsia focal intratable más frecuente (Diehl, et al., 2008), demostrando alteraciones morfológicas en la resonancia magnética en la mayoría de casos (Jones & Cascino, 2016); sin embargo, por su propiedad de propagación es posible que otras estructuras vecinas estén involucradas, a través de vías de sustancia blanca, entre las que destaca el fascículo uncinado.

El deterioro en la fluencia verbal y su posible relación con la alteración de los valores de FA en el FU en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal ha sido poco estudiada, la mayoría de los estudios ha evaluado específicamente la función de nominación, siendo la fluencia verbal apenas estudiada y con resultados contradictorios (Papagno, et al., 2016) (Powell, et al., 2007) (Narenmandula, et al., 2016).

Con este estudio se pretende complementar, profundizar y perfeccionar el estudio estructural de la resonancia magnética cerebral en los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal para desarrollar aptitudes que promuevan un nuevo giro en las futuras investigaciones científicas con base en la aplicación de técnicas avanzadas por resonancia magnética y su contribución en el desarrollo de nuevos paradigmas en la medicina basada en evidencia.

## **II. HIPÓTESIS**

Existe relación entre el deterioro de la fluencia verbal y los valores de anisotropía fraccional de los fascículos uncinados, en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal atendidos en el servicio de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, en el período comprendido entre enero 2016 y mayo 2019.

## **III. OBJETIVOS**

El objetivo general del estudio fue determinar si existe relación entre el deterioro de la fluencia verbal y los valores de anisotropía fraccional del fascículo uncinado, en pacientes con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal atendidos en el servicio de Neuroimagen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, en el período comprendido entre enero de 2016 y mayo de 2019.

Los objetivos específicos fueron determinar los valores de anisotropía fraccional de los fascículos uncinados en estos pacientes; determinar si existe diferencia en la anisotropía fraccional de los fascículos uncinados, derecho e izquierdo, según la lateralidad de la epilepsia del lóbulo temporal; determinar la frecuencia de deterioro de la fluencia verbal en pacientes con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal; determinar si existe diferencia en la frecuencia de deterioro de la fluencia verbal entre los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal derecha e izquierda; y describir las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal.

## **IV. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **A. Diseño del estudio**

El presente estudio se realizó con un diseño descriptivo, observacional, retrospectivo y de corte transversal.

### **B. Población y muestra**

El universo muestral fueron los pacientes con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal que se realizaron estudios funcionales de resonancia magnética en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, de cualquier edad y de ambos sexos, en el período comprendido entre enero de 2016 y mayo de 2019. La muestra quedó constituida por aquellos pacientes con lateralidad manual diestra que contaban con valoración neuropsicológica.

### **C. Criterios de selección**

Para la selección de la muestra se consideraron los siguientes criterios de inclusión: (1) tener diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal con lateralidad definida en el expediente clínico, según los estudios de video EEG, la semiología de las crisis y los estudios de imagen, (2) tener lateralidad manual diestra y hemisférica izquierda para el lenguaje, con el objetivo de evitar posibles sesgos originados por la dominancia hemisférica (3) contar con estudio de resonancia magnética cerebral que incluya imágenes de tensor de la difusión entre el período de enero de 2016 y mayo de 2019, y (4) contar con valoración neuropsicológica que incluya la evaluación de la fluencia verbal mediante las pruebas de fluencia léxico-semántica y fluencia léxico-fonológica. Los criterios de exclusión fueron los siguientes: (1) tener diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal de causa tumoral, vascular o traumática, (2) tener antecedentes de tratamiento quirúrgico o radioterapia cerebral, (3) tener enfermedad cerebral concurrente y (4) que el estudio de resonancia magnética cerebral esté incompleto o sea de mala calidad técnica.

### **D. Variables de estudio**

Las variables sociodemográficas utilizadas fueron edad, sexo y nivel de escolaridad. En relación a la enfermedad, las variables fueron tiempo de evolución de la epilepsia, lateralidad de la epilepsia, fluencia léxico-semántica, fluencia léxico-fonológica y los valores de FA de los FU. Estas variables se describen con detalle en la tabla 4.1.

Tabla 4.1 Operacionalización de las variables

Variables	Concepto	Indicador	Escala	Valor	Unidad de Medida
<b>Edad</b>	Años de vida	Número de años	Ordinal	De 18 hasta 99	20-29: 0 30-39: 1 40-49: 2 50-59: 3
<b>Sexo</b>	Género de especie	Género al nacimiento	Nominal	Femenino/ Masculino	Femenino: 0 Masculino: 1
<b>Escolaridad</b>	Nivel de estudios académicos alcanzados	Nivel académico máximo	Ordinal	Primaria incompleta Primaria completa Secundaria incompleta Secundaria completa Profesional incompleta Profesional completa	Primaria incompleta: 0 Primaria completa: 1 Secundaria incompleta: 2 Secundaria completa: 3 Profesional incompleta: 4 Profesional completa: 5
<b>Fluencia léxico-semántica</b>	Fluidez para mencionar palabras relacionadas con su significado	Batería Neuropsicológica Computarizada para Epilepsia	Ordinal	Conservado Leve Moderado Severo	Conservado: 0 Leve: 1 Moderado: 2 Severo: 3
<b>Fluencia léxico-fonológica</b>	Fluidez para mencionar palabras relacionadas con un fonema	Batería Neuropsicológica Computarizada para Epilepsia	Ordinal	Conservado Leve Moderado Severo	Conservado: 0 Leve: 1 Moderado: 2 Severo: 3
<b>Lateralidad de la epilepsia del lóbulo temporal</b>	Lado que inicia la descarga eléctrica, según RM, EEG, PET y/o semiología de la crisis.	Lado afectado según expediente clínico	Nominal	Derecha/ Izquierda	Derecha: 0 Izquierda: 1
<b>Tiempo de evolución de las crisis epilépticas</b>	Tiempo en años	Cantidad	Razón	Número de 1 ó 2 dígitos	Años
<b>Anisotropía fraccional de fascículos uncinados</b>	Determinada por DTI	Cantidad	Intervalo	Número de 0 a 1	Decimal

### E. Evaluación de la fluencia verbal

La evaluación de la fluencia verbal se realizó mediante la aplicación de pruebas léxico-fonológicas y léxico-semánticas, que consisten en producir la mayor cantidad de palabras relacionadas a un fonema (léxico-fonológica) y a una categoría semántica (léxico-semántica) durante un minuto. Estos resultados se obtuvieron del expediente clínico.

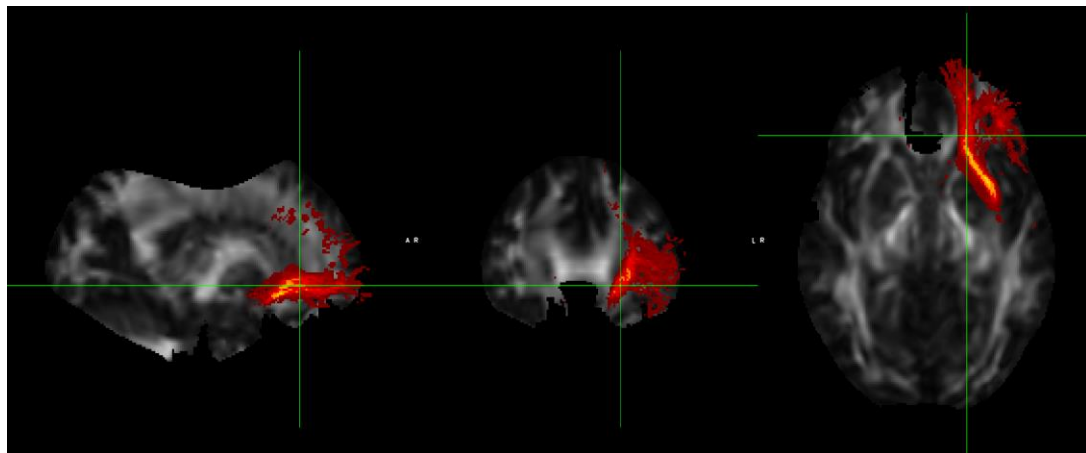
### F. Adquisición y parámetros de la imagen

Los estudios de imagen se realizaron en un resonador General Electric 1.5 T Signa (GE Medical Systems, Milwaukee, WI), con secuencia de DTI de 35 direcciones,  $b=1000$  s/mm<sup>2</sup>, FOV de 22 cm, matriz de 128 x 128, 48 imágenes y resolución Z de 3 mm.

### G. Procesamiento de la imagen y medición

La determinación de los valores de anisotropía fraccional del fascículo uncinado, se realizó utilizando el programa TBSS (*Tract Based Spatial Statistics*) de FSL (*Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain's Software Library*) (Smith, et al., 2006) para iMac. Además de la determinación automática de la FA de cada FU mediante el mapa del *JHU White-Matter Tractography Atlas* incorporado en el programa, se determinó manualmente la FA en tres puntos del FU, a nivel frontal, insular y temporal, en el mismo vóxel para cada uno de los sujetos (Figura 4.1).

**Figura 4.1. Ejemplo de la medición de la FA del FU izquierdo.**





## H. Análisis estadístico

Se estableció dos grupos de comparación, según la lateralidad de la epilepsia del lóbulo temporal. Para el análisis de las diferencias entre estos dos grupos, en cuanto a edad, escolaridad, duración de la enfermedad y frecuencia de deterioro de la fluencia verbal, se utilizó la prueba  $t$  de student. Para la determinación de diferencias en los valores de anisotropía fraccional de los fascículos uncinados, derecho e izquierdo, según la lateralidad de la epilepsia del lóbulo temporal, se utilizó la prueba  $U$  de Mann Whitney para datos no paramétricos. Finalmente, se utilizó la prueba de correlación de Spearman para analizar la asociación entre la anisotropía fraccional de los fascículos uncinados, de cada lado, y el deterioro de la fluencia verbal según los resultados de las pruebas neuropsicológicas. Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS v25.

## V. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al ser un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y de corte transversal con énfasis en caracterizar y analizar la relación entre la anisotropía fraccional de los fascículos uncinados y el deterioro de la fluencia verbal en los pacientes con diagnóstico de epilepsia del lóbulo temporal, no fue necesario contactar a ningún paciente, únicamente se realizó la recolección de la información del expediente clínico, valoración neuropsicológica y procesamiento e interpretación de las imágenes radiológicas. Los datos recolectados de los pacientes serán resguardados por los autores de esta investigación bajo el régimen ético que conlleva toda investigación científica.

## VI. CONSIDERACIONES FINANCIERAS

- a) Aporte Financiero:  
Recursos propios del investigador
  
- b) Recursos con los que se cuenta:
  - Sistema RIS/PACS hospitalario
  - Equipo de resonancia magnética General Electric 1.5 T Signa (GE Medical Systems, Milwaukee, WI)
  - Estación de trabajo AW de General Electric
  - TBSS (Tract Based Spatial Statistic) de distribución gratuita en internet
  
- c) Recursos a solicitar:  
Ninguno
  
- d) Análisis del costo por paciente:  
Precio del estudio de resonancia magnética\*  
Precio de la valoración neuropsicológica\*

\*Valor dependiente de la clave asignada por servicio social. Estudios solicitados durante la consulta de epilepsia.

## VII. RESULTADOS

### A. Datos sociodemográficos

De los 33 pacientes evaluados, el 60% pertenece al sexo femenino y la mayoría tiene entre 20 y 29 años. Asimismo, se encontró que, a mayor rango de edad, existe una mayor proporción de pacientes con sexo masculino ( $p < 0,05$ ), como se observa en la Tabla 7.1.

**Tabla 7.1 Sexo por grupos de edad**

		Edad				Total
		20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59	
Sexo	Femenino	10 (83%)	6 (60%)	3 (43%)	1 (25%)	20 (60%)
	Masculino	2 (16%)	4 (40%)	4 (57%)	3 (75%)	13 (40%)
Total		12	10	7	4	33

El grado de escolaridad de los pacientes fue predominantemente el de secundaria completa (30%). El tiempo de evolución de la epilepsia tuvo una media de  $24.8 \pm 11.7$  años, con un rango entre 5 y 44 años. La lateralidad de la epilepsia fue izquierda en el 70% de los casos y derecha en el 30%.

Se utilizó la prueba *t* de student para comparar edad, composición de género, tiempo de evolución de la epilepsia y grado de escolaridad entre los grupos de pacientes con ELT derecha e izquierda, sin encontrar diferencias significativamente estadísticas entre estos grupos (Tabla 7.2).

**Tabla 7.2 Diferencia de medias de sexo, edad y tiempo de evolución de la epilepsia, entre ELT derecha e izquierda**

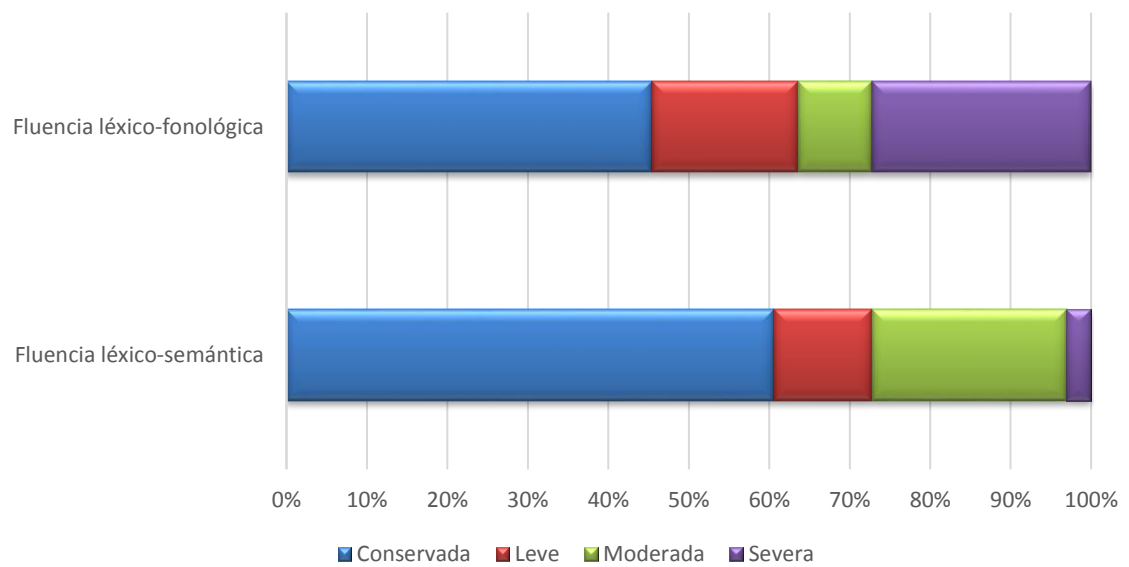
	ELT derecha (n=10)	ELT izquierda (n=23)	<i>p</i>
Sexo			0.92
Femenino	6	14	
Masculino	4	9	
Edad (años)	$38.4 \pm 9$	$34.1 \pm 10$	0.26
Tiempo de evolución de la epilepsia (años)	$25.5 \pm 13$	$24.5 \pm 11$	0.82

## B. Comparación de la alteración de la fluencia verbal entre los grupos

El 40% de los pacientes estudiados presentó alteraciones de la fluencia léxico-semántica, siendo la mayoría de grado moderado (24%); mientras que la fluencia léxico-fonológica estuvo alterada en el 55% de los pacientes, la mayoría de ellos en grado severo (27%) (Gráfico 7.1).

No se encontró diferencias en la frecuencia de alteraciones de la fluencia léxico-semántica ni léxico-fonológica, cuando se les analizó según la lateralidad de la ELT, mediante la prueba exacta de Fisher ( $p = 0.132$  y  $p = 0,512$ , respectivamente).

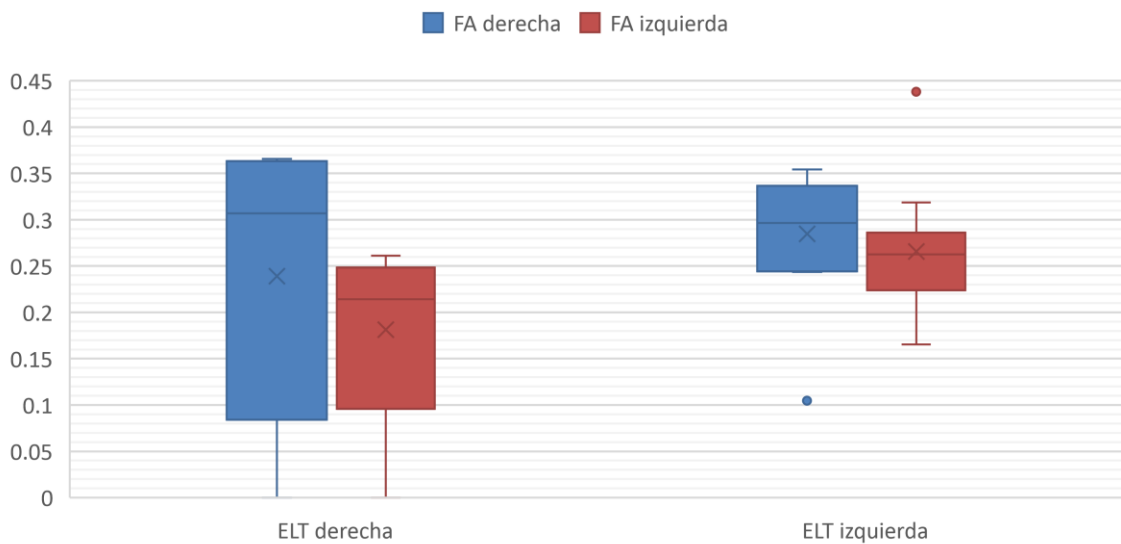
**Gráfico 7.1. Distribución de las alteraciones de la fluencia verbal**



## C. Comparación de la anisotropía fraccional entre los grupos

Los valores de FA de todo el FU fueron mayores en el lado derecho, independientemente de la lateralidad de la epilepsia (Gráfico 7.2), aunque sin significancia estadística cuando se evaluó con la prueba de Mann-Whitney ( $p > 0.05$ ). Sin embargo, al realizar el análisis por grupos, en los pacientes con ELT izquierda, se encontró diferencia estadística entre los valores de FA de los FU derecho e izquierdo, siendo mayor en el derecho ( $p < 0.01$ ) (Tabla 7.3). De la misma manera, en los pacientes con ELT derecha, se encontró diferencia estadística entre los valores de FA de los FU derecho e izquierdo, siendo mayor en el derecho ( $p < 0.01$ ) (Tabla 7.4).

**Gráfico 7.2. FA media de los fascículos uncinados según la lateralidad de la epilepsia**



**Tabla 7.3 Promedio de FA de los fascículos uncinados en los pacientes con ELT izquierda**

	Media	Desviación estándar	$p$
FA derecha	0.29	0.08	0.00
FA izquierda	0.25	0.06	

**Tabla 7.4 Promedio de FA de los fascículos uncinados en los pacientes con ELT derecha**

	Media	Desviación estándar	$p$
FA derecha	0.27	0.07	0.00
FA izquierda	0.24	0.03	

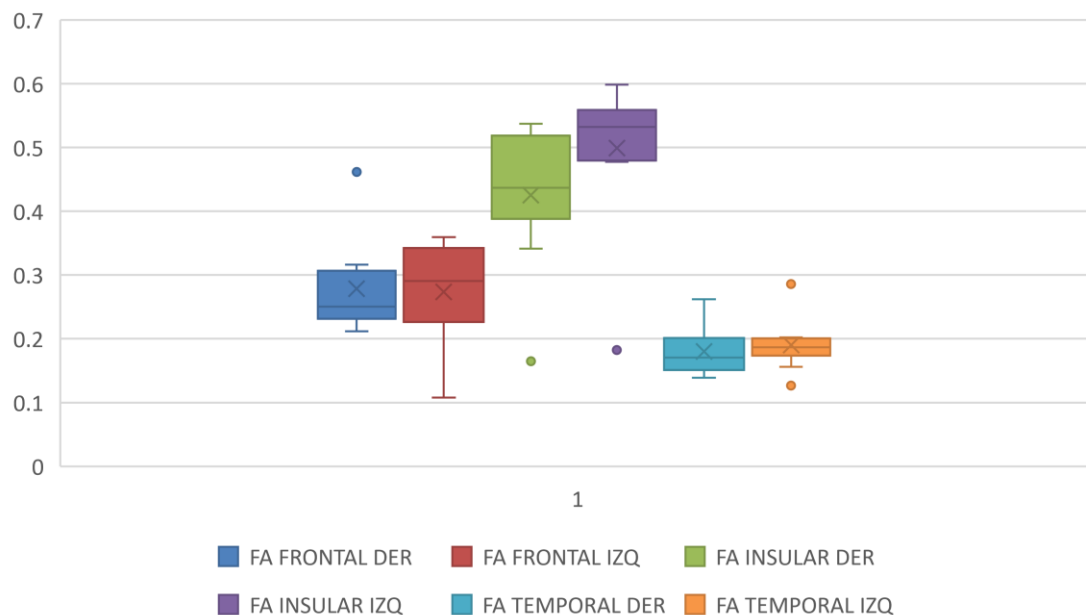
Se calculó el valor de la FA en tres puntos diferentes de cada FU, a nivel frontal, insular y temporal (Gráficos 7.3 y 7.4). Se comparó la media de la FA de cada uno de estas porciones del FU, respecto a la lateralidad de la epilepsia, mediante la prueba *U* de Mann-Whitney. La diferencia de las medias de la FA fue estadísticamente significativa sólo a nivel insular derecho, siendo más alta en los pacientes con ELT izquierda (Tabla 7.5).

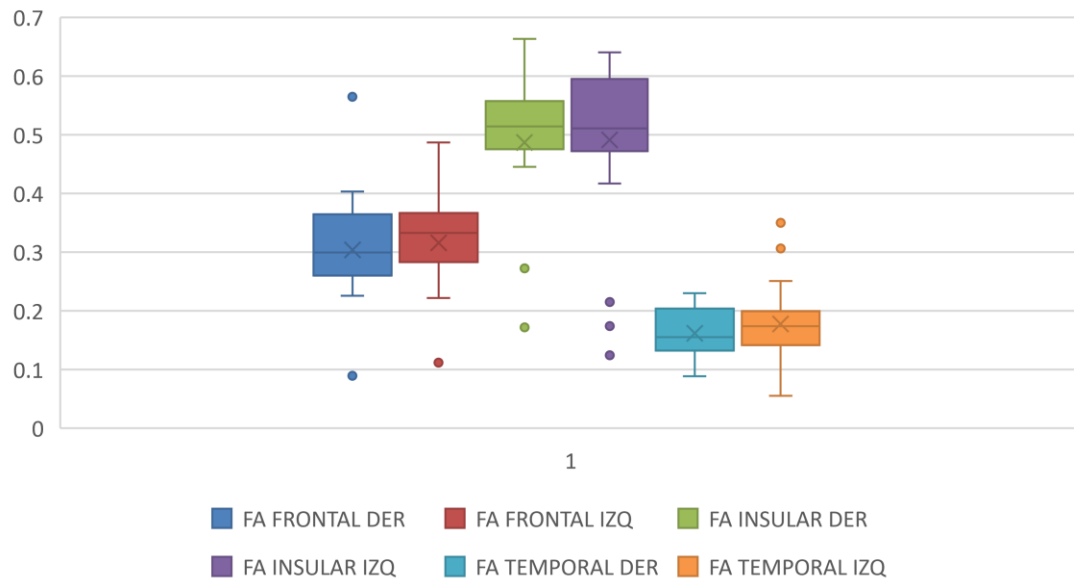
**Tabla 7.5 Diferencia de medias de la FA de los FU, entre ELT derecha e izquierda**

	ELT derecha	ELT izquierda
FA frontal derecho	0.28 ± 0.07	0.30 ± 0.09
FA frontal izquierdo	0.27 ± 0.08	0.32 ± 0.10
FA insular derecho*	0.43 ± 0.11	0.49 ± 0,12
FA insular izquierdo	0.50 ± 0.12	0.49 ± 0.14
FA temporal derecho	0.18 ± 0.04	0.16 ± 0.04
FA temporal izquierdo	0.19 ± 0.04	0.18 ± 0.06

\* $p < 0.05$

**Grafico 7.3 . Distribución de la FA en el FU de pacientes con ELT derecha**



**Gráfico 7.4. Distribución de la FA en el FU de pacientes con ELT izquierda**

#### D. Análisis de correlación entre la anisotropía fraccional y la fluencia verbal

Se realizó un análisis de correlación de Spearman de la FA de los FU derecho e izquierdo, según el deterioro de la fluencia verbal. En los pacientes con ELT izquierda, se demostró una relación lineal estadísticamente significativa, leve y directamente proporcional, entre la FA del FU derecho y el grado de deterioro de la fluencia léxico-fonológica ( $p < 0,05$ ) (Tabla 7.6). En los pacientes con ELT derecha, no se demostró correlación entre la FA de los FU y el grado de deterioro de la fluencia verbal (Tabla 7.7).

**Tabla 7.6 Correlación de Spearman entre la FA de los FU y la alteración de la fluencia verbal en el grupo de pacientes con ELT izquierda**

	Fluencia léxico-semántica	Fluencia léxico-fonológica
FA del FU derecho	$r_s = 0,30$ ( $p = 0,89$ )	$r_s = 0,44$ ( $p = 0,04$ )
FA del FU izquierdo	$r_s = -0,14$ ( $p = 0,51$ )	$r_s = -0,34$ ( $p = 0,59$ )

**Tabla 7.7 Correlación de Spearman entre la FA de los FU y la alteración de la fluencia verbal en el grupo de pacientes con ELT derecha**

	Fluencia léxico-semántica	Fluencia léxico-fonológica
FA del FU derecho	$r_s = 0,15$ ( $p = 0,68$ )	$r_s = 0,25$ ( $p = 0,49$ )
FA del FU izquierdo	$r_s = -0,31$ ( $p = 0,38$ )	$r_s = 0,14$ ( $p = 0,70$ )

También se realizó un análisis de correlación de Spearman de la FA de las tres porciones de los FU derecho e izquierdo, según el deterioro de la fluencia verbal. En los pacientes con ELT izquierda, se demostró una relación lineal estadísticamente significativa, moderada e inversamente proporcional, entre la FA del FU frontal izquierdo y el grado de deterioro de la fluencia léxico-fonológica ( $p < 0,05$ ). En los pacientes con ELT derecha, se demostró una relación lineal estadísticamente significativa, moderada y directamente proporcional, entre la FA del FU frontal izquierdo y el grado de deterioro de la fluencia léxico-semántica ( $p < 0,05$ ).



## VIII. DISCUSIÓN

Muchos estudios han demostrado alteraciones temporales y extratemporales en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, que comprometen de forma bilateral las sustancias gris y blanca. Algunas investigaciones han estudiado estructuras de sustancia blanca específicas, como el fascículo uncinado. En el presente estudio, aportamos a la literatura al demostrar alteraciones difusas en el fascículo uncinado, un tracto de sustancia blanca que no está directamente relacionado con la epilepsia del lóbulo temporal, así como alteraciones en la fluencia verbal, una función poco estudiada de esta estructura anatómica.

Se estudió una muestra de 33 pacientes con epilepsia de lóbulo temporal, de lateralidad manual diestra y dominancia hemisférica izquierda para el lenguaje. La muestra se constituyó principalmente por mujeres ( $n = 20$  [60%]) entre 20 y 29 años (rango entre 20 y 57 años). Sin embargo, aunque se encontró una mayor proporción de mujeres entre la población más joven, esta relación se invirtió en favor de los hombres en la población de mayor edad, con significancia estadística ( $p < 0.05$ ). Es posible que este hallazgo sea circunstancial, ya que existen estudios con grandes poblaciones que no han demostrado una clara relación entre sexo y edad en pacientes con epilepsia, aunque sí se ha demostrado una asociación entre el sexo y el tipo de epilepsia, probablemente como manifestación de la diferente neurobiología cerebral entre hombres y mujeres (Christensen, et al., 2005) (Scharfman & MacLusky, 2014).

El grado de escolaridad tuvo una distribución amplia, con mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron la secundaria completa (30%). El tiempo de evolución de la epilepsia fue de 25 años en promedio (rango entre 5 y 44 años).

La muestra poblacional se dividió en dos grupos, pacientes con ELT derecha ( $n = 10$  [30%]) y pacientes con ELT izquierda ( $n = 23$  [70%]), sin diferencia estadística en cuanto a sexo, edad, escolaridad y tiempo de evolución de la epilepsia, haciendo comparables ambos grupos.

Las alteraciones de la fluencia verbal, en sus variedades léxico-semántica y léxico-fonológica, estuvieron presentes en una proporción considerable de los pacientes, sobre todo en grados moderado y severo, como se ha descrito en otros estudios (Diao, et al., 2015) (Narenmandula, et al., 2016). Sin embargo, estas alteraciones fueron independientes respecto a la lateralidad de la epilepsia ( $p > 0.05$ ), hallazgo contrario a lo reportado en otros estudios, donde hay una fuerte

asociación entre las alteraciones de la fluencia verbal, así como de otras funciones ejecutivas, y la ELT izquierda (Diehl, et al., 2008) (McDonald, et al., 2008) (Diao, et al., 2015).

Cuando se analizó la FA obtenida de forma automática de cada FU, se observó que los valores fueron mayores en el lado derecho (Gráfico 7.2). Cuando se analizó los valores de la FA de cada una de las tres porciones del FU, aunque se obtuvo resultados muy variables respecto a la predominancia derecha o izquierda, el análisis estadístico con la prueba de Mann-Whitney, mostró una diferencia significativa de las medias de la FA en el FU a nivel insular derecho ( $p < 0.05$ ), con valores de FA más bajos en los pacientes con ELT derecha. Este resultado concuerda con otros estudios que describieron una dominancia derecha del FU, particularmente a nivel insular y temporal (Park, et al., 2004) (Rodrigo, et al., 2007). Ya que la FA representa una combinación del volumen, la densidad, la mielinización y la coherencia de las fibras nerviosas (Park, et al., 2004); se puede inferir que los pacientes con ELT derecha tienen alteraciones microestructurales del FU ipsilateral, especialmente en la porción insular. Se ha planteado que estas alteraciones en fibras de sustancia blanca ipsilaterales a la zona epileptogénica, pueden estar asociadas a gliosis y microdisgenesia, hallazgos frecuentemente encontrados en los hipocampos de pacientes con ELT intratables (Kasper, et al., 2003). También se ha planteado la posibilidad de degeneración walleriana, secundaria a la epilepsia crónica y pérdida neuronal progresiva (Beaulieu, 2002). El rol del FU en la diseminación de la epilepsia del lóbulo temporal, se basa en criterios anatómicos, electrofisiológicos y metabólicos (Chassoux, et al., 2004).

El análisis de correlación entre la FA de los FU y el deterioro de la fluencia verbal arrojó datos atípicos. Mientras que en pacientes con ELT derecha no hubo correlación entre la FA del FU y el grado de deterioro de la fluencia verbal; en los pacientes con ELT izquierda, se encontró una relación lineal leve y directamente proporcional entre la FA del FU derecho y el grado de deterioro de la fluencia léxico-fonológica ( $p < 0,05$ ). Este hallazgo implicaría que la microestructura del FU está mejor conservada en pacientes con mayor grado de deterioro de la fluencia léxico-fonológica, contradiciendo las evidencias teóricas y experimentales sobre la asociación entre la FA y el estado microestructural de las fibras nerviosas. Cuando se analizó la FA de cada una de las tres porciones del FU, respecto a su correlación con la fluencia verbal, se obtuvo el mismo resultado atípico en la porción frontal del FU izquierdo, respecto de la fluencia léxico-semántica. Sin embargo, se demostró una relación lineal estadísticamente significativa, moderada e inversamente proporcional, entre la FA del FU en su porción frontal izquierda y el

grado de deterioro de la fluencia léxico-fonológica ( $p < 0,05$ ). Frente a esta variedad de resultados, no podemos concluir a favor de una correlación entre la FA de los FU y el grado de deterioro de la fluencia verbal. Ya se había descrito la heterogeneidad de resultados en investigaciones previas; mientras que Powell *et al* (2007), Diao *et al* (2015) y Narenmandula *et al* (2016) encontraron una relación inversa entre la FA del FU y el grado de alteración de la fluencia verbal, McDonald *et al* (2008) no encontró ninguna correlación entre ambas variables. De otro lado, Papagno *et al* (2016) demostró que las alteraciones de la fluencia verbal en pacientes con resección del FU, eran transitorias y se recuperaban en los siguientes nueve a 12 meses desde la cirugía. Duffau *et al* (2009), por su parte, señala que el FU no es esencial para el lenguaje, al no encontrar alteraciones luego del estímulo eléctrico intraoperatorio de los FU.

Esta diversidad de hallazgos entre los estudios podría explicarse, al menos parcialmente, en la diferente técnica de procesamiento de imágenes y medición de la FA, haciéndolas poco comparables; sin contar con los artefactos de medición que pueden tener y la gran variabilidad de medición entre sujetos. Todos estos inconvenientes, sin embargo, son superados por el programa TBSS que usamos en este estudio, por lo que sugerimos ampliamente su empleo en estudios futuros.

Dentro de las limitaciones de este estudio se considera la falta de un grupo control, que hubiera permitido hacer comparaciones más eficientes, en vez de realizarlas únicamente entre dos grupos patológicos. Asimismo, la muestra de nuestro estudio fue pequeña, aunque supera o es comparable con el tamaño muestral de la mayoría de estudios de este tipo, consideramos de necesidad realizar estudios más grandes que permitan hacer generalizaciones. Una de las mayores limitaciones de este estudio fue la medición de la fluencia verbal, ya que en nuestra institución se reportan dentro de la valoración neuropsicológica general y los resultados se presentan en escala ordinal. Consideramos que utilizar pruebas cuantitativas de fluencia verbal hubiera permitido mejorar la distribución de su correlación con los valores de la FA.

## **IX. CONCLUSIONES**

En conclusión, nuestros resultados confirman la presencia de alteraciones en la anisotropía fraccional del fascículo uncinado ipsilateral a la epilepsia del lóbulo temporal, particularmente a nivel insular derecho. También se demostró una alta frecuencia de alteraciones de la fluencia verbal en estos pacientes, especialmente en grados moderado a severo. Sin embargo, no se demostró correlación entre las alteraciones de la anisotropía fraccional del fascículo uncinado y el grado de alteración de la fluencia verbal.

## X. REFERENCIAS

1. Ahmadi, M. y otros, 2009. Side matters: Diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. *American Journal of Neuroradiology*, Issue 30, pp. 1740-1747.
2. Alexander, A., Lee, J. E., Lazar, M. & Field, A. S., 2007. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics*, Volumen 4, pp. 316-329.
3. Allone, C. y otros, 2017. Neuroimaging and cognitive functions in temporal lobe epilepsy: A review of the literature. *Journal of the Neurological Sciences*, Volumen 381, pp. 7-15.
4. Beaulieu, C., 2002. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR in Biomedicine*, Issue 15, pp. 435-455.
5. Cendes, F., 2005. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome: An updated overview. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*, 11(3), pp. 141-144.
6. Chanraud, S., Zahr, N., Sullivan, E. & Pfefferbaum, A., 2010. MR diffusion tensor imaging: A window into white matter integrity of the working brain. *Neuropsychology Review*, 20(2), pp. 209-225.
7. Chassoux, F. y otros, 2004. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain*, Volumen 127, pp. 164-174.
8. Christensen, J. y otros, 2005. Gender differences in epilepsy. *Epilepsia*, 46(6), pp. 956-960.
9. Concha, L. y otros, 2012. Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, Issue 79, pp. 455-462.
10. Diao, L. y otros, 2015. Abnormalities of the uncinate fasciculus correlate with executive dysfunction in patients with left temporal lobe epilepsy. *Magnetic Resonance Imaging*, Issue 33, pp. 544-550.
11. Diehl, B. y otros, 2008. Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 8(49), pp. 1409-1418.

12. Duffau, H., Gatignol, P., Moritz-Gasser, S. & Mandonnet, E., 2009. Is the left uncinete fasciculus essential for language? A cerebral stimulation study. *Journal of Neurology*, Volumen 256, pp. 382-389.
13. Ebeling, U. & von Cramon, D., 1992. Topography of the uncinete fascicle and adjacent temporal fiber tracts. *Acta Neurochirurgica*, Volumen 115, pp. 143-148.
14. Jones, A. & Cascino, G., 2016. Evidence on use of neuroimaging for surgical treatment of temporal lobe epilepsy. A systematic review. *JAMA Neurology*, pp. E1-E7.
15. Kasper, B., Stefan, H. & Paulus, W., 2003. Microdysgenesis in mesial temporal lobe epilepsy: a clinopathological study. *Annal of Neurology*, Volumen 54, pp. 501-506.
16. Kim, C. H. y otros, 2011. Changes in language pathways in patients with temporal lobe epilepsy: Diffusion tensor imaging analysis of the uncinete and arcuate fasciculi. *World Neurosurgery*, 75(3/4), pp. 509-516.
17. Kljajevic, V., Dyrba, M., Kasper, E. & Teipel, S., 2016. Is the left uncinete fasciculus associated with verbal fluency decline in mild Alzheimer's disease?. *Translational Neuroscience*, Issue 7, pp. 89-91.
18. Ladino, L., Moien-Afshari, F. & Téllez-Zenteno, J., 2014. A comprehensive review of temporal lobe epilepsy. En: i. P. Ltd, ed. *Neurological Disorders. Clinical Methods*. s.l.:iConcept Press Ltd, pp. 1-35.
19. McDonald, C. y otros, 2008. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, Issue 71, pp. 1869-1876.
20. Narenmandula, B. y otros, 2016. Effects of white matter microstructure lesions on language and memory function in magnetic resonance imaging-negative temporal lobe epilepsy determined by diffusion tensor imaging. *Neurology India*, 64(6), pp. 1233-1242.
21. Nomura, K. y otros, 2013. Possible roles of the dominant uncinete fasciculus in naming objects: A case report of intraoperative electrical stimulation on a patient with a brain tumour. *Behavioural Neurology*, Issue 27, pp. 229-234.
22. Organización Mundial de la Salud, 2019. *Organización Mundial de la Salud*. [En línea]

Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>  
[Último acceso: 19 Mayo 2019].

23. Papagno, C. y otros, 2016. Long-term proper name anomia after removal of the uncinate fasciculus. *Brain Structure and Function*, 221(1), pp. 687-694.
24. Papagno, C. y otros, 2011. What is the role of the uncinate fasciculus? Surgical removal and proper name retrieval. *Brain*, Volumen 134, pp. 405-414.
25. Park, H.-J. y otros, 2004. White matter hemisphere asymmetries in healthy subjects and in schizophrenia: a diffusion tensor MRI study. *Neuroimage*, 23(1), pp. 213-223.
26. Powell, R. y otros, 2007. Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, Issue 36, pp. 209-221.
27. Rodrigo, S. y otros, 2007. Uncinate fasciculus fiber tracking in mesial temporal lobe epilepsy. Initial findings. *European Radiology*, 17(7), pp. 1663-1668.
28. Scharfman, H. & MacLusky, N., 2014. Sex differences in the neurobiology of epilepsy: a preclinical perspective. *Neurobiology of Disease*, Volumen 72, pp. 180-192.
29. Smith, S. y otros, 2006. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *NeuroImage*, Issue 31, pp. 1487-1505.
30. Smith, S. y otros, 2004. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*, 23(S1), pp. 208-219.
31. Von der Heide, R., Skipper, L., Klobusicky, E. & Olson, I., 2013. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and disorders. *Brain*, pp. 2-16.