



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
MAESTRÍA EN CIENCIAS (NEUROBIOLOGÍA)
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA
CAMPUS JURQUILLA

**RELACIÓN DE CARACTERÍSTICAS MICRO-ESTRUCTURALES DEL FÓRNIX Y
EL DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL LÓBULO
TEMPORAL**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
**MAESTRO (A) EN CIENCIAS
(NEUROBIOLOGÍA)**

PRESENTA:
ANA ELENA ROSAS CARRERA

TUTOR PRINCIPAL
DR. LUIS CONCHA LOYOLA
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA UNAM

MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR:
DRA. MA. MAGDALENA GIORDANO NOYOLA
INSTITUTO DE NEUROBIOLOGÍA UNAM
DRA. IRMA YOLANDA DEL RÍO PORTILLA
FACULTAD DE PSICOLOGÍA UNAM

JURQUILLA, QUERÉTARO, QRO, AGOSTO 2023



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.

Contenido

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES	3
RESUMEN.....	6
SUMMARY	7
1. INTRODUCCIÓN	8
2. ANTECEDENTES.....	9
3. JUSTIFICACIÓN	25
4. HIPÓTESIS	26
5. OBJETIVOS	27
6. PARTICIPANTES, MATERIALES Y MÉTODOS.....	28
7. RESULTADOS.....	34
8. DISCUSIÓN	41
9. CONCLUSIONES	46
BIBLIOGRAFÍA.....	47
ÍNDICE FIGURAS	53
LISTA DE TABLAS.....	55
ABREVIATURAS	56

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

A la Universidad Nacional Autónoma de México y al Instituto de Neurobiología.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el financiamiento de esta investigación (CONACYT no.181508) y al Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT. IB201712).

Por la beca otorgada (no. 770721) a lo largo de la maestría también por CONACYT y al Programa de Apoyo a los Estudiantes de Posgrado (PAEP, UNAM) por el financiamiento otorgado para las diversas actividades.

A mi tutor, el Doctor Luis Concha Loyola, por todo el apoyo para la realización de este proyecto, quien a pesar de las adversidades siempre ha estado presente.

A mi comité tutor integrado por las Doctoras Irma Yolanda del Río Portilla y María Magdalena Giordano Noyola.

Al jurado de examen ...

A la M. en C. Leonor Casanova Rico, titular de la Unidad de Enseñanza por su asesoramiento en los trámites administrativos y su invaluable ayuda.

A Guadalupe Amador Uribe, responsable de Servicios Escolares, por su amabilidad y eficiencia.

A Lourdes Lara por su apoyo en la asignación de las Aulas de Videoconferencia.

A todo el personal del Laboratorio Nacional enfocado en imagenología por resonancia magnética del Instituto de Neurobiología de la UNAM, Campus Juriquilla, en particular a la Lic. En Enfermería Ángeles por el apoyo brindado. A Erick Pasaye, Juan Ortiz y Leopoldo González, por apoyo técnico.

A la Unidad de Cómputo del Instituto de Neurobiología de la UNAM Campus Juriquilla, en especial al Ingeniero Alberto Lara, por todo el apoyo brindado para la instalación del software requerido para poder llevar a cabo este trabajo.

Al Laboratorio Nacional de Visualización Científica Avanzada” así como el equipo de trabajo conformado por Luis Aguilar, Alejandro de León, Carlos S. Flores y Jair García.

A las Clínicas de Epilepsia y Neuropsicología del Hospital General de México; al Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto de San Luis Potosí, con especial atención al Dr. Ildelfonso Rodríguez Leyva por contribuir al envío de pacientes que hicieron posible este proyecto.

Al Centro Estatal de Salud Mental de Querétaro (CESAM), en especial a la Lic. Leticia Margarita Velázquez Pérez por el apoyo brindado en la evaluación Neuropsicológica.

A la Universidad Estadual de Campinas (UNICAMP) por las facilidades para la estancia.

Al Hospital de Clínicas UNICAMP y al Laboratorio de Neuroimagen (LNI) por el apoyo brindado para completar mi entrenamiento en Epilepsia.

Al Doctor Fernando Cendes y a la Doctora Clarissa Yasuda por brindarme las facilidades y el conocimiento tanto en la clínica de epilepsia como en el LNI durante mi estancia en UNICAMP.

RESUMEN

Las crisis epilépticas se deben a la actividad excesiva e hipersincrónica de neuronas dentro del cerebro. Los síntomas clínicos de estas crisis incluyen la aparición de movimientos descontrolados, convulsiones, percepción sensorial alterada y pueden llegar hasta la pérdida de conciencia. La más común de las epilepsias es la epilepsia del lóbulo temporal (ELT). En la mayoría de los casos esta epilepsia es resistente al tratamiento farmacológico y genera daños en estructuras del lóbulo temporal como el hipocampo y el fórnix. Evidencia previa sugiere que existe una correlación entre el grado de daño estructural y síntomas tales como el deterioro cognitivo, la memoria a corto y largo plazo, y la planeación de funciones ejecutivas. En este trabajo evaluamos la microestructura del fórnix, en pacientes con ELT (n=25), utilizando una técnica de resonancia magnética que permite estimar el grado de desorganización de los tractos axonales mediante una métrica llamada fracción de anisotropía (FA). Además de estimar los daños estructurales, aplicamos una batería de pruebas psicológicas que estiman capacidades cognitivas tales como la comprensión verbal, el razonamiento no-verbal, la memoria de trabajo (visual y verbal) y la velocidad de procesamiento (pruebas conocidas como Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS; y Wechsler Memory Scale, WMS). Los resultados muestran que, en comparación con un grupo control (n=24), el fórnix de los pacientes con ELT muestra un menor grado de anisotropía, lo cual indica daños en la organización de este importante tracto cerebral. Los resultados de las pruebas psicológicas WAIS y WMS muestran que los pacientes con ELT tienen puntajes más bajos que el grupo control, sobre todo en pruebas que involucran diferentes tipos de memoria, tales como memoria inmediata, demorada, de trabajo, visual, y auditiva.

SUMMARY

Epileptic seizures are caused by excessive and hypersynchronous activity of neurons within the brain. The clinical symptoms of these seizures include the occurrence of uncontrolled movements, convulsions, altered sensory perception, and can even lead to loss of consciousness. The most common form of epilepsy is temporal lobe epilepsy (TLE). In most cases, this epilepsy is resistant to pharmacological treatment and causes damage to structures within the temporal lobe, such as the hippocampus and fornix. Previous evidence suggests that there is a correlation between the degree of structural damage and symptoms such as cognitive impairment, short-term and long-term memory, and executive function planning. In this study, we evaluated the microstructure of the fornix in TLE patients (n=25) using a magnetic resonance technique that estimates the degree of disorganization of axonal tracts through a metric called fractional anisotropy (FA). In addition to estimating structural damage, we administered a battery of psychological tests that assess cognitive abilities such as verbal comprehension, non-verbal reasoning, working memory (visual and verbal), and processing speed (tests known as the Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS; and Wechsler Memory Scale, WMS). The results show that, compared to a control group (n=24), the fornix of TLE patients exhibits a lower degree of anisotropy, indicating damage to the organization of this important brain tract. The results of the WAIS and WMS psychological tests show that TLE patients have lower scores than the control group, particularly in tests involving different types of memory, such as immediate, delayed, working, visual, and auditory memory.

1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la más común de las epilepsias focales, y en más del 50% de los casos es refractaria al tratamiento farmacológico. Sin embargo, el 70% de los pacientes tienen una buena respuesta al tratamiento quirúrgico. Cabe destacar que, a pesar de esto, muchos pacientes no se someten a cirugía ya sea por factores personales, socioeconómicos o logísticos.

Se sabe que los pacientes con ELT pueden mostrar deterioro en funciones cognitivas. Sin embargo, los efectos de la ELT son muy variados y se encuentran desde pacientes libres de déficits cognitivos hasta pacientes con funciones cognitivas gravemente afectadas.

En la mayoría de los casos en México, los pacientes con epilepsia no reciben un diagnóstico de manera oportuna. Esto se debe al desconocimiento de la enfermedad por parte de los médicos, referencia tardía con un médico especialista, o por no contar con las herramientas diagnósticas necesarias tales como el electroencefalograma, la tomografía computada, o la resonancia magnética.

Las imágenes de resonancia magnética son una herramienta que cada vez más se está usando para estudiar las causas y consecuencias de la epilepsia. En especial, las técnicas de imagen que permiten estudiar la integridad de los tractos axonales que comunican las diferentes regiones y estructuras del cerebro.

En este trabajo estudiamos la relación entre el daño que la ELT causa en la microestructura del fórnix y el posible deterioro en las funciones cognitivas de los pacientes. Es nuestro objetivo que en el futuro podamos establecer una métrica no invasiva sobre el grado de daño estructural en los tractos, causados por la ELT, y el pronóstico de la severidad de la enfermedad.

2. ANTECEDENTES

2.1 Epilepsia

La epilepsia es una alteración a nivel cerebral que se caracteriza por la tendencia a la presentación de crisis epilépticas, las cuales llevan a consecuencias en diversas esferas como son la neurobiológicas, psicológicas y sociales de la enfermedad. Para poder definir como tal la entidad nosológica de epilepsia, es necesaria la presencia de al menos una crisis epiléptica (Fisher et al.,2014), así como la predisposición a la presentación de esta nuevamente.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), calcula que al menos hay 7 personas enfermas por cada mil habitantes (englobando las diferentes epilepsias), esto equivale a 50 a 60 millones de pacientes a nivel mundial que sufren crisis epilépticas. En México se tiene un estimado de 15.6 pacientes con epilepsia por cada mil habitantes, lo cual corresponde a dos millones de pacientes en una población de 121 millones de mexicanos. (INEGI 2015).

Existen diversos tipos de crisis de acuerdo con la clasificación de la International League Against Epilepsy (ILAE) (Fisher, 2017), las cuales se presentan a continuación (Figura 1):

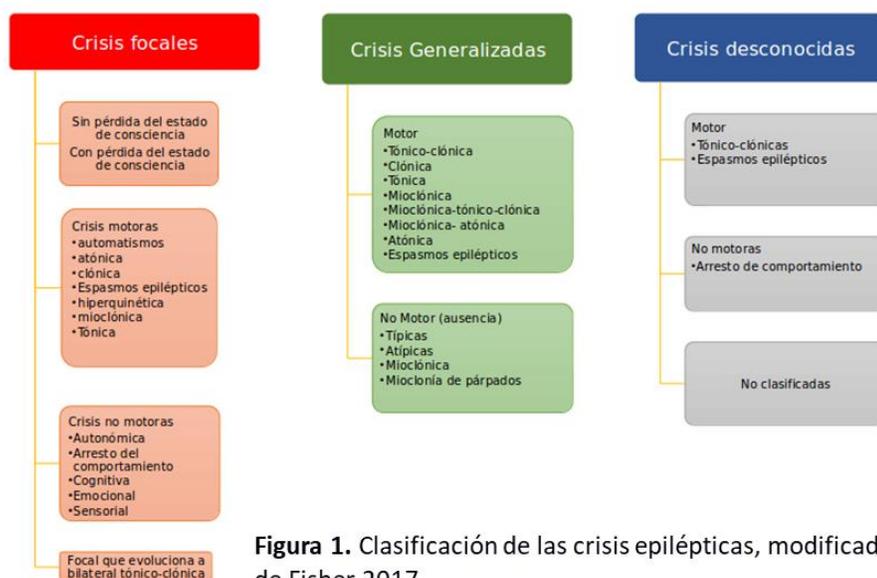


Figura 1. Clasificación de las crisis epilépticas, modificado de Fisher 2017

Crisis parciales focales o localizadas

Son aquellas que se originan en una región específica del cerebro y cuyo foco de actividad neuronal descontrolada se puede localizar mediante un electroencefalograma. Esta actividad neuronal epiléptica puede durar segundos o hasta algunos minutos.

Las manifestaciones clínicas dependen de la localización del foco epiléptico y pueden expresarse como alteraciones en las funciones motoras, somatosensoriales, autonómicas, o psiquiátricas, y puede llegar hasta la pérdida del estado de conciencia (Fisher et al., 2017)

Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)

Las crisis generalizadas son aquellas en la cuales se involucran ambos hemisferios desde el inicio de dichas crisis. Pueden manifestarse, inicialmente, como alteraciones en el estado de conciencia. Las manifestaciones motoras son bilaterales y el patrón electroencefalográfico epiléptico (ictal) es bilateral y se observa que, desde su inicio, la descarga neuronal ocurre en ambos hemisferios simultáneamente (Fisher et al., 2017)

Crisis epilépticas no clasificadas

Algunos tipos de crisis no pueden clasificarse, tanto debido a datos incompletos o inadecuados, como a la incapacidad de incluirlas en las dos categorías antes descritas. Entre las crisis epilépticas no clasificadas se encuentran algunas crisis neonatales que se manifiestan como movimientos oculares rítmicos, movimientos de natación o masticatorios. En la **figura 2** se muestra la clasificación actual de las epilepsias de acuerdo a la ILAE 2017 (Scheffer, 2017).

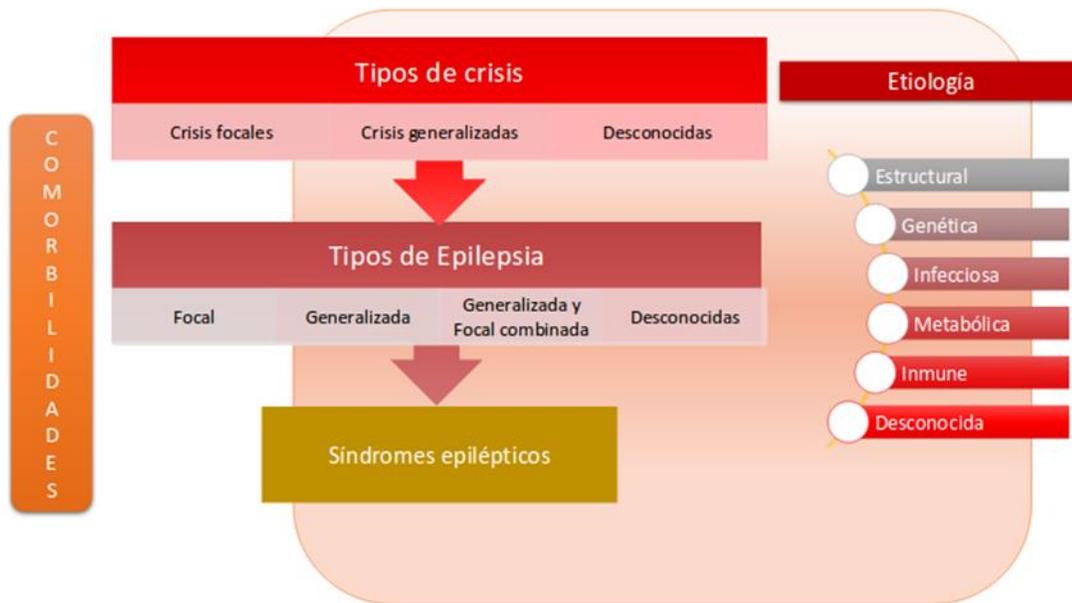


Figura 2. Clasificación de las Epilepsias, modificado de Scheffer, 2017.

Es importante destacar que para el diagnóstico de la epilepsia la ILAE se toman en cuenta las comorbilidades, tipos de crisis, tipos de epilepsia, y los síndromes epilépticos, con el objetivo de determinar la etiología (causa u origen) entre 6 posibles opciones: genética, metabólica, estructural, inmunitaria, infecciosa o desconocida. Las epilepsias que se manifiestan en individuos adultos, tal como la ELT, tienen generalmente un origen secundario a factores vasculares, infecciosos, neoplásicos, traumáticos, metabólicos, inflamatorios, o carenciales.

2.2 Epilepsia del lóbulo temporal (ELT)

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) se clasifica como una epilepsia focal, que se caracteriza por crisis parciales que pueden ser simples (sin alteración de la conciencia), complejas (con alteración de la conciencia), o generalizadas (con fenómenos motores) (Dodson et al., 2004). La ELT, en la mayoría de los casos, se inicia en las regiones hipocampales. Con el tiempo, estas crisis generan cambios y daños estructurales que se ven

reflejados en el grupo de fibras de entrada y salida del hipocampo conocidas como fórnix (Mathern et al., 1997).

Las crisis generadas por la ELT suelen iniciar después de un aura (alteración en el estado de conciencia y/o la percepción sensorial) cuyos síntomas más comunes, referidos por los pacientes, son ansiedad, el fenómeno conocido *deja vú*, síntomas viscerales como náuseas o una sensación difícil de describir que asciende desde el epigastrio. Posterior al aura, el paciente presenta mirada fija y paro motor, seguido de automatismos oroalimentarios o manuales. También pueden presentar manifestaciones autonómicas como midriasis, hiperventilación, piloerección o taquicardia. Las crisis de ELT pocas veces se convierten en generalizadas (Thompson SA, Duncan JS, 2000).

El daño cognitivo es una de las principales afecciones relacionadas con epilepsia crónica. El daño cognitivo puede deberse a las lesiones microestructurales subyacentes, excitotoxicidad, o a los efectos secundarios de los medicamentos usados para el control de la epilepsia (Aldenkamp & Arends, 2004; Dodrill, 2004; Helmstaedter & Kurthen, 2001). Los pacientes que no reciben tratamiento adecuado presentan una disminución en habilidades cognitivas, la cual se hace evidente dentro de un periodo de 2 a 3 años (Seidenberg et al., 2007).

En el caso de la ELT, el 70% de los pacientes responden favorablemente a intervenciones quirúrgicas (Shorvon, 1996). Los pacientes con mejor pronóstico después del tratamiento quirúrgico son aquellos que presentan un tipo de lesión estructural llamada esclerosis mesial temporal (Antel, L., et al., 2002),

La esclerosis mesial temporal (EMT) es la lesión histológica más frecuente originada por la ELT. Se caracteriza por muerte neuronal y gliosis en la corteza entorrinal, el giro dentado y la amígdala (Bümcke et al., 2013) (figura 3). De acuerdo con la clasificación de la ILAE, la cual se basa en muestras de tejido neuronal obtenido durante las cirugías usadas para tratar la ELT. Los cambios histológicos en este tipo de lesión incluyen dispersión de células granulares, brotamiento de fibras musgosas y alteraciones en el entorno (Mathern et al 1997).

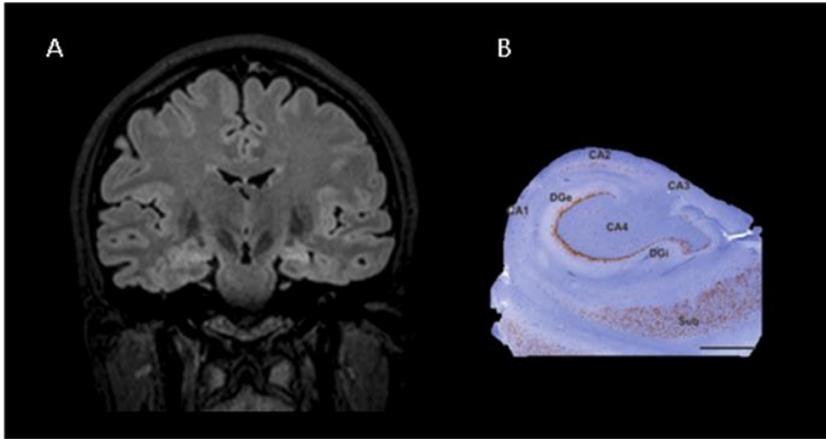


Figura 3. A) Imagen FLAIR, paciente femenino con esclerosis mesial temporal izquierda donde se puede apreciar hiperintensidad hipocampal. **B)** Esclerosis hipocampal tipo I donde se muestra una pérdida preferencial de células piramidales tanto en CA4 como en CA1. Daño en CA3 y CA2 variable pero frecuentemente visible, pérdida variable en el giro dentado, con abundante pérdida de células granulares en la rama interna en este ejemplo y se encuentra preservado el subículo, Modificado de Blümcke, 2013.

Los estudios de imagen forman parte de las herramientas diagnósticas en la epilepsia, siendo la tomografía computada y la resonancia magnética las más utilizadas. Gracias a su mayor resolución espacial, las imágenes por resonancia magnética aportan mayor información sobre los posibles daños causados por la epilepsia. De especial relevancia para este trabajo, son las herramientas computacionales que analizan las imágenes de resonancia para obtener información sobre la microestructura de los tractos axonales del sistema nervioso central. Tanto en la tomografía computada como en las imágenes de resonancia magnética, la ELT se refleja como cambios en el contraste que indica esclerosis hipocampal. (Bernasconi et al, 2001).

De acuerdo con la ILAE, una tomografía computada se recomienda desde el primer episodio de una crisis epiléptica o también después de un traumatismo craneoencefálico grave. Si la tomografía no identificara posibles anomalías y la epilepsia es de difícil control, tomar imágenes de resonancia magnética se vuelve imperativo pues esta técnica tiene mayor resolución espacial y mejor contraste entre estructuras anatómicas. (Rubio, 2015).

En los casos de ELT, la resonancia magnética con contraste T2 (T2-weighted MRI) puede revelar una hiperintensidad (mayor luminancia) en la región hipocampal. Por el contrario,

una imagen con contraste T1 muestra la región hipocampal hipotensa (con menor luminancia). Ambas evidencias sugieren esclerosis mesial temporal (figura 3). Además de las imágenes pesadas para T1 y T2, existen técnicas de imagen por resonancia que permiten obtener información acerca de la microestructura del tejido neuronal.

2.3 Imágenes sensibles a la difusión del agua

La técnica llamada de “imágenes sensibles a difusión” es una técnica relativamente reciente en resonancia magnética, la cual está cobrando cada vez más importancia en el diagnóstico neurológico (el término difusión se refiere a la difusión de las moléculas de agua). Sin embargo, aun cuando las imágenes sensibles a difusión puedan detectar cambios en la microestructura del tejido nervioso, su aplicación en la práctica médica es todavía limitada por los costos y la disponibilidad de los equipos de resonancia.

Sin embargo, en el campo de la investigación, las imágenes sensibles a difusión están ayudando a estudiar enfermedades como el Parkinson, epilepsia, y esquizofrenia, entre otras (Rubio, 2015). El análisis de las imágenes sensibles a difusión permite estudiar la microestructura, no sólo del tejido nervioso, sino también de otros tejidos como fibras musculares cardíacas, y tejidos con crecimiento anormal generados por cáncer. Para entender el fundamento de las imágenes sensibles a difusión, es necesario comprender el fenómeno de difusión conocido como movimiento Browniano.

El movimiento Browniano y la difusión del agua

El movimiento browniano fue descrito por primera vez por el botánico inglés Robert Brown en 1827. Él observó en el microscopio que pequeñas partículas de polen suspendidas en agua se movían de manera aleatoria y sin causa aparente. Ahora sabemos que este movimiento aleatorio se debe a la excitación térmica de las moléculas de agua. Todo grupo de moléculas con una temperatura mayor a 0° K (Gili, 2002), presenta este tipo de movimiento browniano, cuya velocidad y dirección están determinadas por su densidad y las propiedades físicas de las estructuras que las contienen. La descripción matemática planteada por Einstein define la

manera en que las moléculas de un líquido difunden en función del tiempo mediante de acuerdo con la ecuación $r^2 = 2Dt$ en dónde r indica el incremento en la desviación estándar de la concentración en función del tiempo t , y del coeficiente de difusión D . El coeficiente de difusión, característico para cada fluido, se mide en unidades de mm^2/s (Hann, 1950) (Figura 4). Utilizando la resonancia magnética, Hann fue capaz de medir el coeficiente de autodifusión del agua y otros solventes.

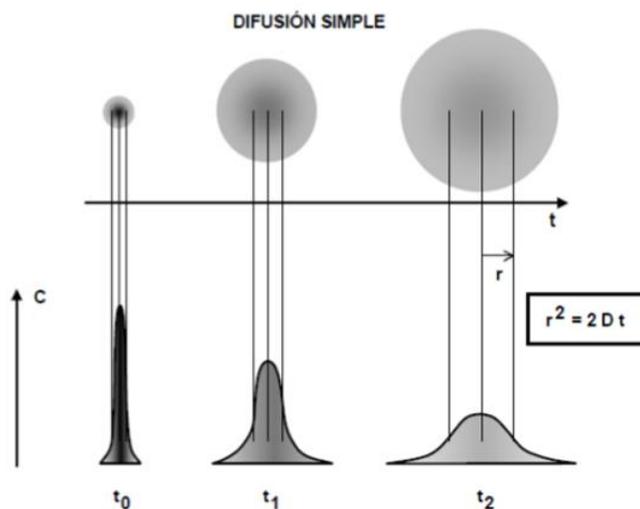


Figura 4. D es el coeficiente de difusión y se caracteriza por el movimiento de las moléculas en un medio dado, se expresa en cm^2/s . Con el tiempo, la concentración en el centro disminuye y el espacio abarcado va siendo cada vez mayor. El cuadrado del radio promedio de la distribución es proporcional al tiempo transcurrido. Modificado Gili J, 2000.

En 1965, Stejskal y Tanner mostraron que los espines que se trasladan uniformemente producen un cambio neto de fase que es proporcional a su velocidad y que los espines que difunden no producen un cambio neto de fase, sino un cambio en la altura y la anchura de la distribución de fase (Figura 5).

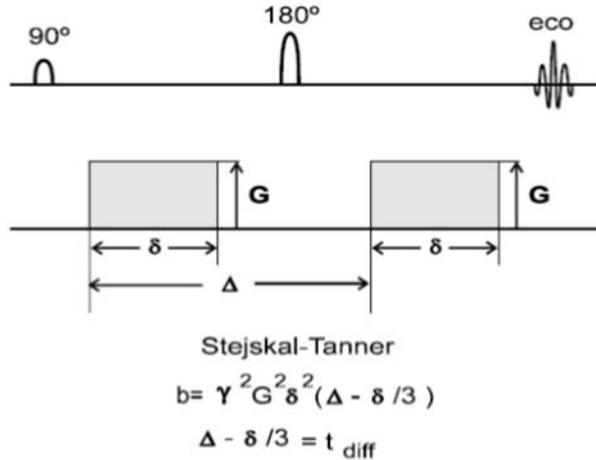


Figura 5. La secuencia de Stejskal-Tanner, es la base de las secuencias de spin echo, se usan dos gradientes de difusión separados por un pulso de 180° y el tiempo de eco es largo para poder intercalar los gradientes, Si hay movimiento, hay pérdida de la señal. Modificado Gili, J, 2000.

Coefficiente Aparente de Difusión

Debemos recordar que difusión hace referencia a la variación de concentración de un gradiente de mayor a menor en un medio infinito, pero cuando hablamos de un medio biológico esto no aplica ya que el agua no se mueve de manera libre, hay barreras que restringen su movimiento como las membranas celulares. Por lo que es conveniente hablar de coeficiente aparente de difusión (ADC, por sus siglas en inglés). En un medio biológico el ADC estima la velocidad aparente a la cual se mueve el agua.

De manera importante, el ADC es más lento dentro de las células que el ADC medido en la matriz extracelular, ya que a pesar de que también en el medio extracelular existen estructuras moleculares que limitan el movimiento del agua, esta se encuentra menos restringida.

Dentro de los axones, los cuales pueden tener un diámetro menor a una micra, el agua no se puede mover libremente debido principalmente a las membranas celulares que conforman y que rodean al axón (Figura 6).

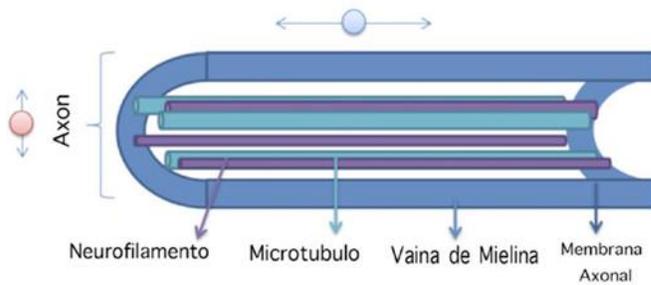


Figura 6. Representación esquemática transversal de un axón y su vaina de mielina. El agua que se desplaza a favor del eje estructural del axón presentará una difusión mayor en ese sentido, pero a la vez la difusión en sentido transversal se verá disminuida debido a la presencia de las barreras biológicas encontrada en el parénquima cerebral, modificada (Urriola et al., 2013)

De esta manera, las estimaciones del coeficiente aparente de difusión, mediante la técnica de resonancia magnética, permite inferir la estructura e integridad de los tejidos nerviosos, particularmente de los tractos axonales. Aun cuando los axones se encuentren rodeados de líquidos, tales como el líquido cefalorraquídeo, técnicas como el “fluid attenuated inversion recovery” (FLAIR), permiten compensar la posible confusión introducida por moléculas de agua en libre difusión.

Un ejemplo paradigmático de la utilidad de las imágenes de difusión lo representa la evaluación de un evento cerebral vascular isquémico. Un evento de esta naturaleza genera una zona de penumbra, debido a una oclusión arterial, disminuye el transporte de oxígeno y glucosa hacia el tejido, posterior, al no haber oxígeno, no hay síntesis de ATP, lo cual nos lleva a una falla en las bombas $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPasa}$, las cuales se encargan de mantener la diferencia de potencial en el membrana celular, al haber una falla de estas, hay una entrada masiva de Na^+ , el cual es higroscópico, además de que se produce un edema citotóxico en el espacio extracelular, lo cual aumenta el volumen de celular, el movimiento de las moléculas se ve restringido. Como el coeficiente aparente de difusión es menor, tendremos más señal.

Estos efectos son visibles en las imágenes sensibles a difusión. En estas imágenes se verá hiperintenso el tejido (figura 7), estas imágenes presentan ventajas con respecto a otras técnicas de imagen ya que nos dan información del evento agudo (en el caso del evento isquémico cerebral) y así se pueden tomar medidas terapéuticas acorde al tipo de evento

cerebral vascular, ya que el tratamiento no es el mismo cuando hay una isquemia (oclusión de una arteria) a cuando el evento es de tipo hemorrágico.

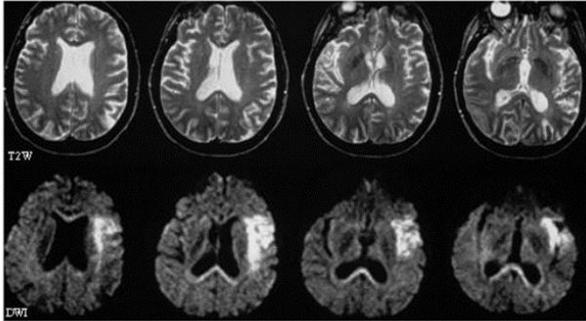


Figura 7. Aquí se muestran dos secuencias, arriba imágenes pesadas a T2 y abajo imágenes sensibles a difusión, en estas últimas se observa hiperintensidad en el lóbulo temporal izquierdo, por disminución del coeficiente aparente de difusión hay más señal, modificado C. Beaulieu.

Para poder otorgar valores a esas imágenes con unidades arbitrarias, es necesario construir mapas cuantitativos de ADC donde $ADC = \log \frac{b_{zero}}{b(DWI)} / -b$, el resultado se expresa en mm^2/s .

Movimiento anisotrópico

La anisotropía de difusión puede definirse como aquella propiedad de la difusión en algunos medios en que la tasa de difusión es diferente en las distintas direcciones. El ejemplo más claro es el de la sustancia blanca, donde el ADC depende de la orientación del tejido, por lo que un solo ADC no es suficiente para caracterizar adecuadamente la movilidad del agua.

El modelo del tensor se basa en determinar la forma, amplitud y direccionalidad del elipsoide para así describir tridimensionalmente el desplazamiento de las moléculas de agua durante la difusión, es por ello que se requiere de al menos 6 direcciones ortogonales unas de otras y adicionalmente una imagen libre de gradientes de difusión (Basser et al., 1994).

Construcción del tensor:

- Adquirir imágenes de difusión en al menos 6 direcciones para poder armar una matriz para el tensor.
- Calcular ADC para cada dirección.

El resultado de esta matriz será mostrado como un elipsoide de ADC, donde sus valores serán ordenados por magnitud decreciente, el vector asociado al autovalor principal (λ_1) es paralelo a la orientación de las fibras (Figura 8).

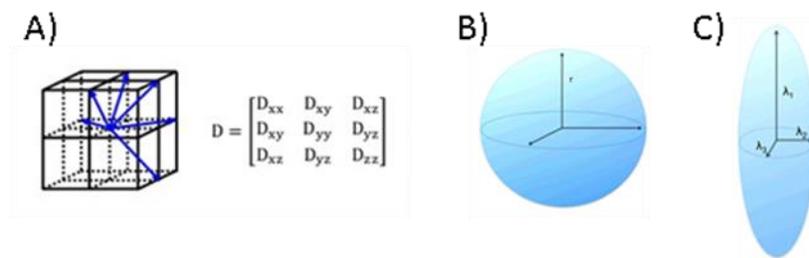


Figura 8. A) Representación matemática del modelo del tensor. **B)** Movimiento isotrópico el cual es representado por una esfera. **C)** Movimiento anisotrópico, el cual es representado por un elipsoide, el eje mayor está dado por el tensor de difusión. Modificado de Chepurri et al., 2002.

Tendremos un tensor por pixel en la imagen, verlo de manera simultánea es difícil por lo que se extrae información como mapas, ADC promedio, dirección y grado de anisotropismo. De esta manera, la fracción de anisotropía nos habla de la libertad con que se van a mover las moléculas de agua, va en la escala del cero al uno, siendo el 0 un movimiento más isotrópico debido a la ausencia de barreras.

La relación que establece el tensor de difusión con la integridad del tejido va ligado a la fracción de anisotropía, valores bajos de anisotropía nos hablan de alteraciones en ese tejido (menos barreras con que chocar), valores altos de anisotropía, se relacionan con una coherencia citoarquitectónica (Figura 9).

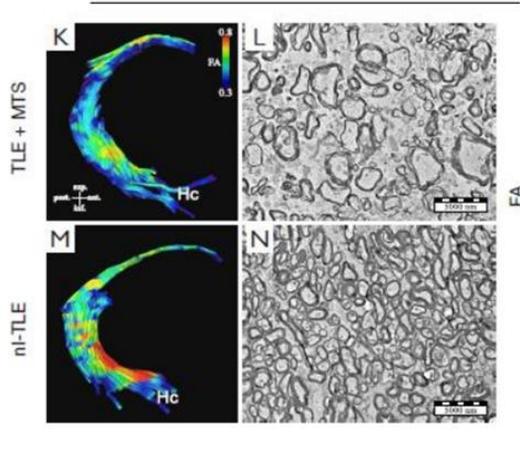


Figura 9. Mapas cuantitativos de FA del fórnix en K) en pacientes con ELT y EMT (menor FA) vs M) Pacientes con ELT no lesional (mayor FA) L) microscopía electrónica donde se ve la disminución de la densidad axonal. N) Densidad axonal mayor.

Existe una correlación entre la fracción de anisotropía y la densidad axonal.

Modificada de Rodríguez, R., Concha, L., 2015.

Cabe destacar que el modelo del tensor solo se puede aplicar a sitios donde las fibras de sustancia blanca van en una dirección en particular, para el caso donde hay entrecruzamiento de fibras existen otros métodos como el de deconvolución de armónicos esféricos.

2.4 El principal sistema de fibras de la formación hipocampal

Existen tres sistemas de fibras asociados con la formación hipocampal (FH), los cuales llevan las proyecciones entre el hipocampo y las diferentes regiones con las que se relaciona. El primero es el haz angular, que lleva las fibras entre la corteza entorrinal y diferentes secciones de la FH. Por otra parte, se encuentra a las comisuras dorsal y ventral, a través de las cuales la FH de un hemisferio se comunica con la FH del hemisferio contralateral. Por último, está el sistema fimbria-fórnix, con la que la FH se interconecta con regiones como el hipotálamo, cerebro basal y tallo cerebral (Duvernoy, 2013). Este sistema es de relevancia para el presente proyecto debido a que posee un conjunto de fibras idóneas para ser evaluadas con RM.

Fórnix

Es un haz de fibras de sustancia blanca, impar y media, situada por la línea media, inmediatamente debajo del cuerpo calloso. Se caracteriza por poseer 2 proyecciones anteriores y 2 posteriores también llamados pilares o columnas, que en conjunto forman una X de extremos curvos (Latarjet, 1993) (Figura 10).

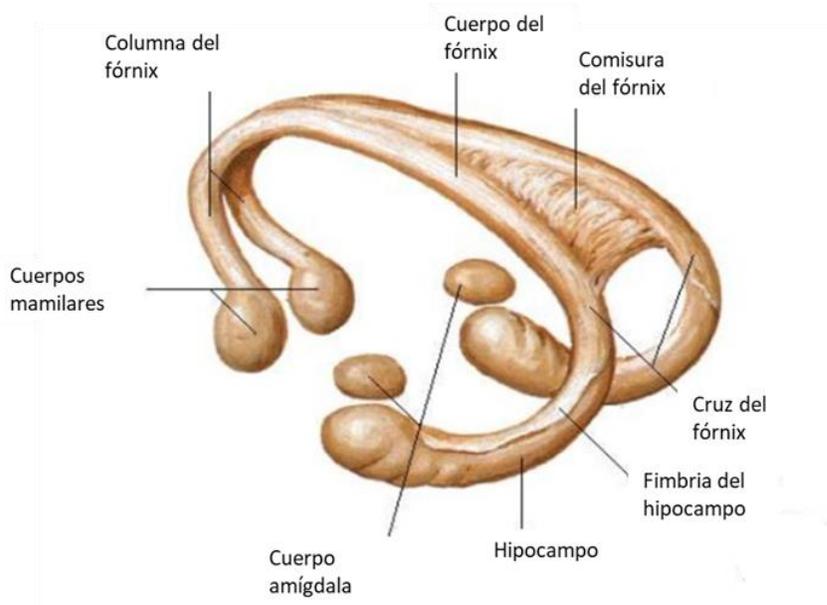


Figura 10. Fórnix cerebral. Modificado de Netter

Las columnas anteriores del fórnix se comunican con los núcleos hipotalámicos posteriores llamados cuerpos mamilares, las columnas posteriores se conectan con la amígdala. Cuando las columnas posteriores descienden se comunican con el hipocampo, la terminación de estas fibras recibe el nombre de fimbria, que corresponden a la prolongación de las columnas posteriores (Latarjet, 1993).

El fórnix se abre alrededor de la comisura anterior de manera rostral al fórnix precomisural, que inerva el núcleo septal y al núcleo accumbens, de manera caudal el fórnix postcomisural se extiende por el diencefalo. Algunas de las fibras comisurales están direccionadas hacia la

columna descendente del fórnix e inervan a las mismas estructuras en el lado contralateral del cerebro recibe al fórnix pre y post comisural (Snell, 2009).

La fimbria y fórnix también llevan fibras que viajan desde y a través de la FH, a su vez varias de las aferencias subcorticales con las que se comunica incluyen al núcleo del septum, el núcleo de la banda diagonal de Broca, el locus coeruleus, el núcleo del rafe. Esta reportado que las lesiones en el fórnix pueden indicar una disfunción de la conectividad de la FH, mostrando un déficit espacial y cognitivo (Snell, 2009).

2.5 Formación hipocampal (FH)

La FH es una arqui-corteza bastante simple, de tres capas, que está en el lóbulo temporal medial del cerebro, compuesta por tres estructuras paralelas de disposición longitudinal: el hipocampo, el giro dentado y el subículo (Duvernoy, 2013)(Figura 11).

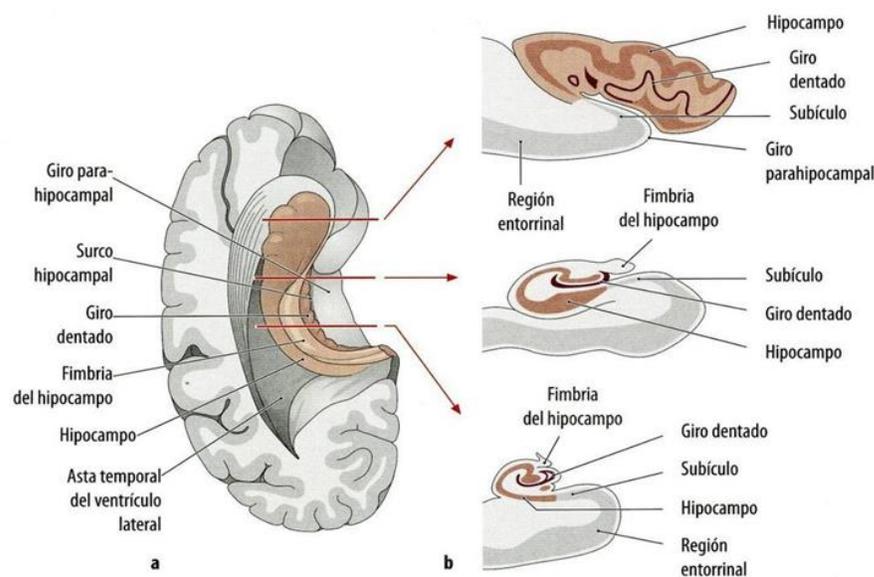


Figura 11. a) vista inferior del hipocampo. b) Regiones del hipocampo. Modificado de Snell, 2009.

El hipocampo propiamente representa la mayor parte de la FH. Su capa celular intermedia (capa piramidal) contiene los somas de las neuronas piramidales, que son las más numerosas de esta región anatómica. Las diferencias de tamaño y la densidad con que se agrupan las neuronas piramidales permiten subdividirlo en distintos campos citoarquitectónicos llamados Cuerno de Amón (CA). En el estudio clásico sobre el hipocampo Lorente de Nó distinguió cuatro campos que designó CA1-CA4 (Duvernoy, 2013).

La capa granular del giro dentado está formada por células granulosas que hacen sinapsis con aferentes de la corteza entorrinal, después proyectan sus fibras musgosas directamente al CA3 donde ocurre el siguiente relevo sináptico de las colaterales de Shaffer hacia CA1, y por último las piramidales hacen sinapsis con las células principales del subículo que manda sus eferencias fuera de la FH. Los axones de las neuronas piramidales del hipocampo se agrupan en una capa compacta de fibras subependimarias conocida como alveus. Cierta porción de estos axones desciende a través del fórnix hasta el núcleo septal lateral, otros ingresan en la corteza entorrinal, pero la mayoría permanece dentro de la formación hipocámpica (Latarjet, 1993).

Funcionalmente al hipocampo se le atribuye la formación de memorias episódicas (Squire, 1992) ya que cuando este se ve afectado hay una amnesia anterógrada, también se ha visto que contribuye a la orientación, la memoria espacial (O'Keefe, et al., 1979), procesamiento emocional (Kim et al., 1992), construcción de escenas (Zeidman et al., 2015) y percepción (Graham et al., 2010). Su importancia radica en la interacción con otras estructuras cerebrales más allá del sistema límbico.

Algunos estudios que han usado imágenes por tensor de difusión, para identificar los efectos de las lesiones en el hipocampo en la conectividad estructural y en la integridad de la sustancia blanca (Henson et al., 2016). Se ha reportado en dos estudios, las propiedades de difusión en primates no humanos siguiendo lesiones neurotóxicas en el hipocampo (Meng et al., 2014; Shamy et al., 2010) y encontraron que la integridad de la sustancia blanca estaba

disminuida en el fórnix. En trabajos anteriores sobre la ELT se encontró que la baja FA se relacionaba con una disminución en la densidad axonal y con daños en la integridad de la mielina (Rodríguez et al 2015; figura 9).

2.6 Cognición

La cognición deriva del latín *cognoscere* que significa conocer, lo cual se relaciona con el conocimiento. Es aquel proceso a partir del cual adquirimos y empleamos el conocimiento (Morris, 1997); que implica la entrada de información, el procesamiento y el cómo interpretamos esta información para aplicarla en la vida diaria, formando parte de la toma de decisiones. Las cortezas de asociación ocupan una gran parte de la superficie cerebral y son las responsables del procesamiento cognitivo (Purves, 2008) ya que existen redes funcionales que se encargan de la ejecución de alguna tarea en particular (Solís-Vivanco, 2006). Dentro de las funciones cognitivas se encuentra la atención la cual consiste en la observación y el estado de alerta que nos permite ser conscientes de lo que ocurre en nuestro entorno, sus componentes incluyen la selectividad, la capacidad y la concentración sostenidas (Sadock & Sadock, 2015).

También la memoria, que es el proceso por el cual se codifica y almacena la información multimodal recibida para posteriormente ser evocada; existen distintas formas de clasificar a la memoria (Jeneson & Squire et al. 2012), si la clasificamos por su duración, la memoria a corto plazo es aquella donde la información está disponible por un breve lapso que va de segundos a algunos minutos. La memoria a largo plazo es el almacenamiento de la información por periodos más largos de tiempo o de forma permanente. La ELT afecta a las regiones encargadas del procesamiento y almacenamiento de la memoria, como la FH el fórnix y otras regiones del sistema límbico (Alexander et al 2014; Rodríguez et al 2015).

3. JUSTIFICACIÓN

Debido a que la epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es la más común de las epilepsias focales y dado que esta epilepsia genera cambios estructurales en la densidad y mielinización de los axones que conforman el fórnix, en el presente estudio nos hemos propuesto utilizar la técnica de imágenes resonancia magnética de difusión para evaluar los posibles daños causados por la ELT.

Dado que los daños estructurales al hipocampo y al fórnix producidos por la ELT (Rodríguez-Cruces & Concha 2015) tienen como posible efecto la disminución en las capacidades cognitivas (Thompson & Duncan 2005), en el presente trabajo nos hemos propuesto estimar éstas capacidades mediante las pruebas neuropsicológicas WAIS-IV y WMS-IV, las cuales miden un gran rango de funciones cognitivas, tales como la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, y el razonamiento.

De esta manera, también nos hemos propuesto analizar la posible correlación que tal vez exista entre los índices que miden las capacidades cognitivas (pruebas WAIS-IV y WMS-IV) y las mediciones en la fracción de anisotropía (FA). Una posible correlación entre el daño estructural (medido por FA) y las capacidades cognitivas podría ayudar a generar mejores pronósticos y posibles estrategias terapéuticas.

Debido a que los daños estructurales en el lóbulo temporal y el fórnix causados por la ELT pueden cambiar con el tiempo, en este estudio también nos hemos propuesto analizar la FA en los mismos pacientes después de un período de dos años a la toma de imágenes iniciales.

4. HIPÓTESIS

1.- Si la epilepsia del lóbulo temporal genera cambios estructurales en la parte mesial del lóbulo temporal, entonces, éstos cambios se verán reflejados como una disminución en fracción de anisotropía (FA) en pacientes con ELT, en comparación con sujetos control.

2.- Si los daños estructurales en el lóbulo temporal y el fórnix se relacionan con alteraciones en las funciones cognitivas, entonces, podremos encontrar correlaciones (regresión lineal) entre la FA y los puntajes resultantes de las pruebas WAIS-IV y WSM-IV.

3.- Si el daño estructural producido por la ELT progresa con el tiempo, entonces, seremos capaces de detectar cambios en la FA, en los mismos pacientes, en imágenes tomadas dos años después de las primeras.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

Estimar los posibles daños estructurales causados por la ELT en la parte mesial del lóbulo temporal mediante imágenes sensibles a difusión que miden la fracción de anisotropía en el fórnix, el cual es la vía principal de comunicación del hipocampo.

Objetivos específicos

- Tomar imágenes sensibles a difusión para estimar la fracción de anisotropía en el fórnix de pacientes con ELT.
- Realizar el mismo análisis anterior, en sujetos de un grupo control.
- Llevar a cabo la batería de test cognitivos WAIS-IV y WSM-IV para estimar las capacidades cognitivas en pacientes con ELT y en participantes del grupo control.
- Realizar regresiones lineales para determinar si existe una correlación entre la FA en pacientes con ELT y los índices cognitivos de las pruebas WAIS-IV y WSM-IV.
- Realizar una segunda toma de imágenes de resonancia en los mismos pacientes con ELT, dos años después de la primera. Determinar los posibles cambios en la fracción de anisotropía.

6. PARTICIPANTES, MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 PARTICIPANTES

Los pacientes con ELT fueron referidos hacia el INB gracias a convenios establecidos con neurólogos del Hospital General de Querétaro, Hospital General de México, y el Hospital Central de San Luis Potosí. En total se reclutaron 33 pacientes a los cuales ya se les tomaron las resonancias magnéticas de difusión en un primer punto temporal (n=25) y también dos años después (n=20). En el presente trabajo, de los 33 pacientes, se analizaron 25 en el primer punto temporal y 20 en el segundo. Debido a que en algunos pacientes no fué clara la lateralidad del foco epiléptico, la calidad de las imágenes no fue adecuada, o presentaban déficits cognitivos severos, el cual fue un criterio de exclusión. Para el segundo punto temporal, se pudo contactar y reclutar de nuevo a 20 de los 25 pacientes originales. También, se reclutaron 24 participantes sanos (grupo control) los cuales tenían la misma composición de género y edad que los pacientes con ELT. Los médicos tratantes de los pacientes con ELT no reportaron si los pacientes eran resistentes, o no, a la intervención farmacológica, por lo que ésta es una variable que no controlamos y que debe ser controlada en futuras investigaciones.

Como parte del protocolo, se realizó un cuestionario a todos los sujetos para recabar información demográfica y clínica. En el caso de los pacientes con ELT, registramos la edad a la que fue diagnosticada la ELT, la fecha de la última crisis, frecuencia de las crisis, además del cuestionario de seguridad para saber si había alguna contraindicación para realizar el estudio de resonancia magnética, tales como prótesis metálicas, claustrofobia, historial de ansiedad, entre otros. A continuación, se muestran las características demográficas de los pacientes que se analizaron en el presente trabajo (Tabla 1):

CARACTERÍSTICAS	ELT	CONTROL
SEXO	H:9 M:16	H:7 M:17
EDAD	30 años	32 años
AÑOS DE ESTUDIO	12 años	13 años
ANTECEDENTE DE TCE	17 pacientes	NA
ANTECEDENTE FAMILIAR EPILEPSIA	6	NA
LATERALIDAD DEL FOCO	Der:10 izq:15	NA
ESCLEROSIS	Der: 8 izq: 6 sin:11	NA

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con ELT (n=25) y el grupo control (n=24)

Criterios de inclusión:

- Edad entre 18 y 65 años, ambos sexos.
- Paciente ambulatorio con diagnóstico clínico de epilepsia del lóbulo temporal.
- Actualmente con frecuencia de crisis epilépticas parciales simples o complejas de al menos una crisis por mes.
- Actualmente bajo tratamiento farmacológico con uno o más fármacos.
- Alfabeto.

Criterios de exclusión:

- Contraindicaciones para el estudio de resonancia magnética (presencia de prótesis metálicas, marcapasos, claustrofobia, entre otros).
- Déficit cognitivo incapacitante (IQ <71, utilizando la escala de WAIS IV).
- Comorbilidad con trastornos psiquiátricos u otros desórdenes neurológicos, incluyendo desorden por déficit de atención.
- Tratamiento farmacológico con topiramato, barbitúricos o benzodiacepinas.

Criterios de eliminación:

- Realización inconclusa de las pruebas neuropsicológicas o sesión de resonancia magnética.
- Imagen por resonancia magnética con artefactos.
- Descubrir alguna lesión o patología neurológica durante los estudios con resonancia magnética.
- Pacientes con intervención neuroquirúrgica en el periodo o entre sesiones de evaluación.

6.2 Evaluación Neurológica

Los médicos tratantes realizaron valores previas de los pacientes con ELT. Estas incluyeron un electroencefalograma confirmatorio avalado por un neurólogo certificado o por el médico que refiere, registrando el número de episodios de actividad epileptiforme interictal, sus características y derivaciones. Los pacientes presentaron actividad eléctrica característica de focos epilépticos como las llamadas puntas, ondas agudas, y los complejos punta-onda. También se pudieron encontrar polipuntas y complejos polipunta-onda.

6.3 Bioética

El proyecto fue aprobado por el comité de Bioética del Instituto de Neurobiología. Cabe mencionar que cada uno de los participantes firmó un consentimiento informado para autorizar tanto la realización de los estudios de imagen por resonancia magnética, así como el uso de la información que se recabó de dicho estudio para fines de investigación.

6.4 Imágenes por Resonancia Magnética

Los estudios se llevaron a cabo en la Unidad de Resonancia Magnética del Instituto de Neurobiología campus Juriquilla utilizando el resonador magnético de 3.0 T marca Philips

Achieva TX. Se usaron imágenes pesadas a difusión multishell HARDI de las siguientes características: tiempo de repetición 6000, tiempo de eco 64 ms, voxel 2x2x2 mm, 32 volúmenes b=1000, 32 volúmenes b=2000. Se tomaron también imágenes estructurales no sensible a difusión.

6.5 Evaluación Neuropsicológica

Para estas evaluaciones se usó la batería de pruebas neuropsicológicas de uso extendido y que se encuentran estandarizadas para la población mexicana. La valoración Neuropsicológica fue realizada por Neuropsicólogos especialistas en el área, estas valoraciones se llevaron a cabo en el Centro Estatal de Salud Mental de Querétaro y el Hospital General de México.

La evaluación WAIS-IV está conformada por quince pruebas, diez principales y cinco opcionales, las cuales son agrupadas en cuatro índices: Comprensión verbal (CV), Razonamiento perceptivo (RP), Memoria de trabajo (MT) y Velocidad de procesamiento (VP). A partir de las puntuaciones de las diez pruebas principales se puede obtener un Cociente de inteligencia total (IQ), que es una buena medida del funcionamiento intelectual general.

La Escala de memoria Wechsler- IV (WMS-IV) está diseñada para la evaluación del funcionamiento de la memoria en personas adultas entre 16 y 89 años y evalúa la memoria declarativa (capacidad de almacenar y recuperar aspectos concretos de información referida a una situación) y la memoria de trabajo. Está formada por seis pruebas principales que evalúan cinco dominios: memoria auditiva (MA), memoria visual (MV), memoria inmediata (MI), memoria demorada (MD), y memoria de trabajo visual (MTV). Incorpora como prueba adicional el test breve para la evaluación del estado cognitivo (BCSE).

6.6 Preprocesamiento de datos

Las imágenes sensibles a difusión fueron corregidas para la minimización de inhomogeneidades geométricas inducidas durante la adquisición y registradas a la imagen

$b=0$ s/mm², para corrección de movimiento usando el software FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>), (Jenkinson et al., 2012).

6.7 Análisis de imágenes

La estimación del tensor de difusión se realizó mediante el software MRtrix3 (Tournier et al., 2012). Se marcaron 3 regiones de interés (*Región Of Interest*, ROI). En un corte axial, a la altura de la cruz del fórnix, se marcó una ROI. En un corte coronal, a la altura donde se observan los pedúnculos cerebrales lateral, se marcó un ROI por cada pedúnculo (Concha et al, 2005) (Fig. 12). Se usó tractografía determinística la cual fue realizada con los valores default en MRtrix (Fig. 13; Tournier et al., 2012).

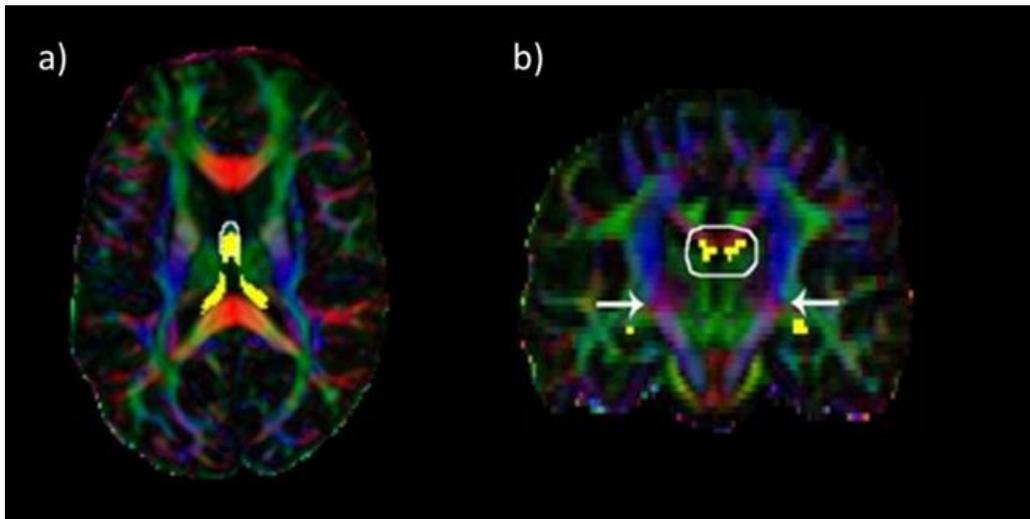


Figura 12. a) Regiones de interés vista axial. b) Regiones de interés vista coronal. Modificado de Concha et al, 2005

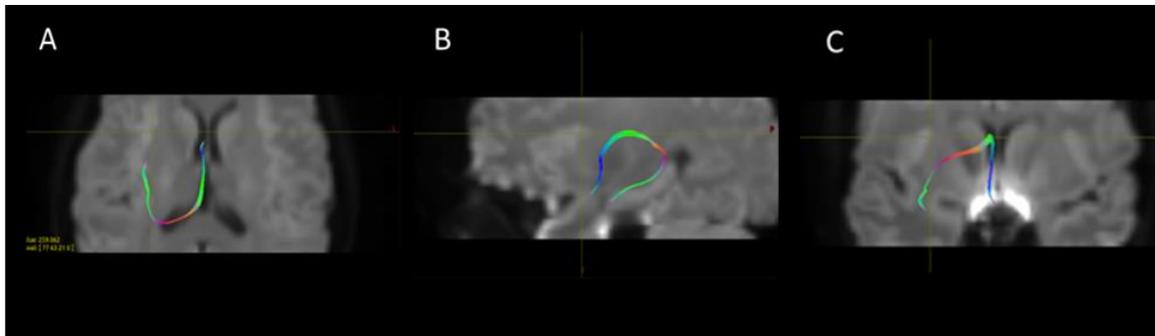


Figura 13. Imagen sensible a difusión de un paciente con ELT. A) Fórnix derecho vista axial. B) Fórnix derecho vista sagital. C) Fórnix derecho vista coronal. Imágenes obtenidas de un paciente del presente trabajo.

Utilizando estas ROIs, y una vez identificado el tracto del fórnix, se seleccionó el área de análisis que comprendió el pilar posterior del fórnix. Dentro de esta región de análisis, determinada por una máscara, se midió la fracción de anisotropía promedio en este volumen (Fig. 14).

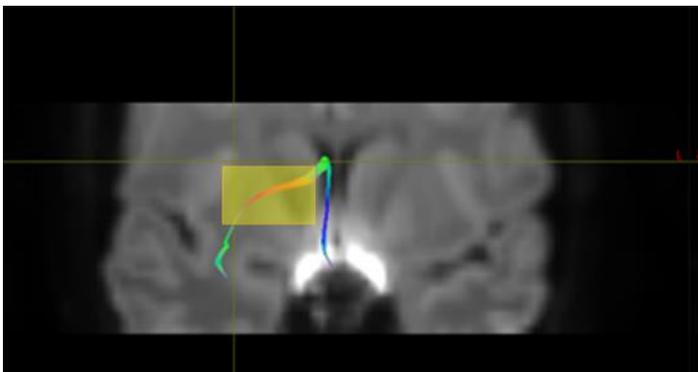


Figura 14. Imagen sensible a difusión de un paciente con ELT. Fórnix derecho vista coronal, en amarillo se enmarca la región analizada correspondiente al pilar posterior del fórnix, Imagen obtenida de un paciente del presente trabajo.

6.8 Análisis de la fracción de anisotropía (FA)

Para estimar los cambios generados por la ELT en la microestructura de las fibras axonales que componen el fórnix (principal vía de entrada y salida del hipocampo), se utilizaron pruebas t de Student las cuales estimaron la significancia estadística de la diferencia en la fracción de anisotropía (FA) de pacientes con ELT y el grupo de personas control (grupos independientes). Adicionalmente, para estimar una posible correlación entre el daño microestructural (estimado mediante la FA) y el posible deterioro cognitivo de los pacientes con ELT (estimado mediante los puntajes neurocognitivos), se realizaron regresiones lineales entre la FA y los puntajes de las capacidades cognitivas que estimaron las pruebas WAIS-IV

(IQ,CV,RP,MT,VP) y WMS-IV (MV, MVT, MI, MD, MA). Estas pruebas estimaron puntajes que miden coeficiente intelectual (IQ), comprensión verbal (CV), razonamiento perceptivo (RP), velocidad de procesamiento (VP), memoria de trabajo (MT), memoria visual (MV), memoria de trabajo visual (MTV), memoria inmediata (MI), memoria demorada (MD), y memoria auditiva (MA). Para estimar la correlación entre la FA y los puntajes neuropsicológicos se utilizó el coeficientes de correlación de Spearman.

En la mayoría de los casos (20/25, 80%) fue posible tomar una segunda sesión de imágenes de resonancia a los pacientes con ELT, después de un periodo de 2 años. Aun cuando no se encontraron diferencias significativas entre la FA inicial y la FA de 2 años después, estas pruebas se describen en la sección siguiente de resultados. Todos las significancias de las pruebas *t* fueron corregidas por comparaciones múltiples utilizando el método de Bonferroni. Los análisis de estos datos se llevaron a cabo en el software R Studio Versión 1.0.153.

7. RESULTADOS

7.1 Fracción de anisotropía del fórnix en el grupo control

A los participantes del grupo control (n=24) se les midió la FA del fórnix (pilar posterior, Fig. 14), tanto izquierdo como derecho. Una prueba *t* determinó que la FA del fórnix del grupo control no presenta diferencias entre hemisferios (p=0.4) por lo cual en el resto de los resultados se reporta, para el grupo control, el promedio de FA del fórnix izquierdo y derecho (Fig. 15A).

7.2 Fracción de anisotropía en los pacientes con ELT

Encontramos que, en comparación con el grupo control (n=24), la FA en fórnix de pacientes con ELT (n=25) se encuentra significativamente disminuida, y esta disminución se observa tanto el fórnix ipsilateral como en el fórnix contralateral al foco donde se origina la ELT (Fig. 15A). Esta reducción en el índice de FA indica que el fórnix en pacientes con ELT se encuentra más desorganizado, es decir, que el haz de fibras que comprende este tracto se encuentra dañado, probablemente debido a una disminución en la densidad axonal y a una

desmielinización (Rodríguez-R et. al. 2015). Los resultados también muestran que los fórnix de ambos hemisferios se encuentran igualmente afectados, independientemente de la lateralidad del foco epiléptico (ipsi vs contra, $p=0.4$).

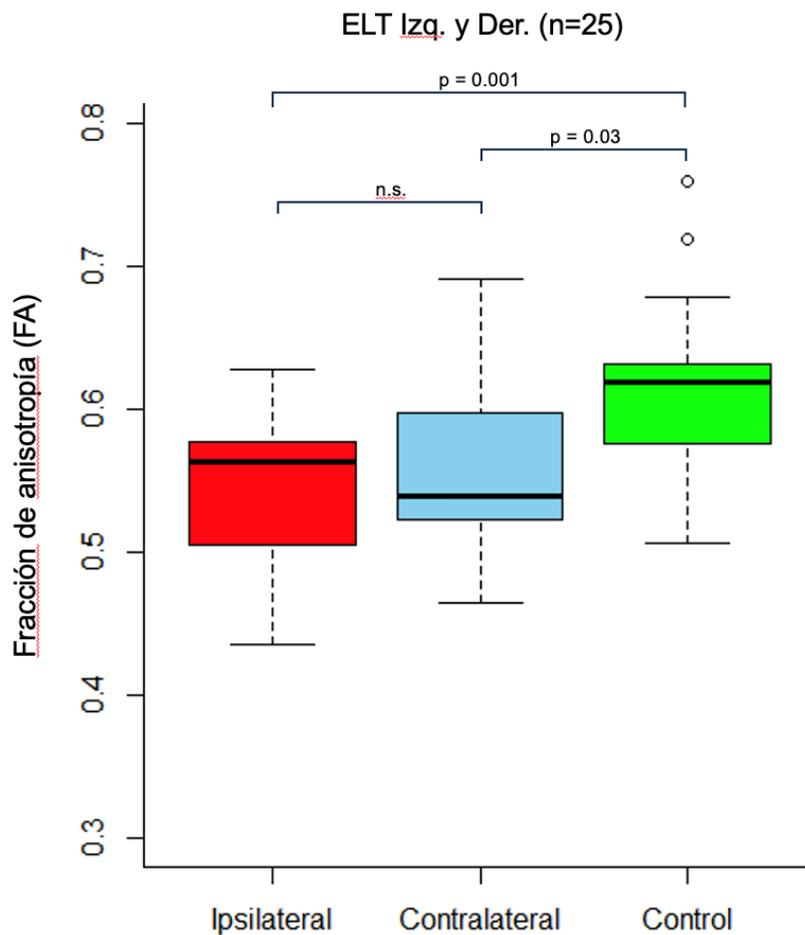


Figura 15A. Comparación entre la fracción de anisotropía (FA) del fórnix de los pacientes con ELT ($n=25$) y el grupo control ($n=24$, verde). Los fórnices fueron agrupados de acuerdo a lateral del foco epiléptico (fórnix ipsilateral al foco $n=25$, rojo; fórnix contralateral al foco $n=25$, azul).

7.3 Fracción de anisotropía de acuerdo a la lateralidad del foco epiléptico.

Al separar los pacientes ($n=25$) en dos grupos, de acuerdo la lateralidad del foco epiléptico, ($n=15$ ELT Izq.; $n=10$ ELT Der.) los resultados demostraron que ambos fórnix se ven más

afectados cuando el foco epiléptico se encuentra en el hemisferio izquierdo. Este efecto se puede observar en la Fig. 15B, la cual muestra que existen diferencias significativas entre la FA del grupo control y el grupo de pacientes con ELT izquierda. Los resultados muestran que esta disminución se observa en ambos fórnix (ipsi- y contra-lateral; Fig. 15B).

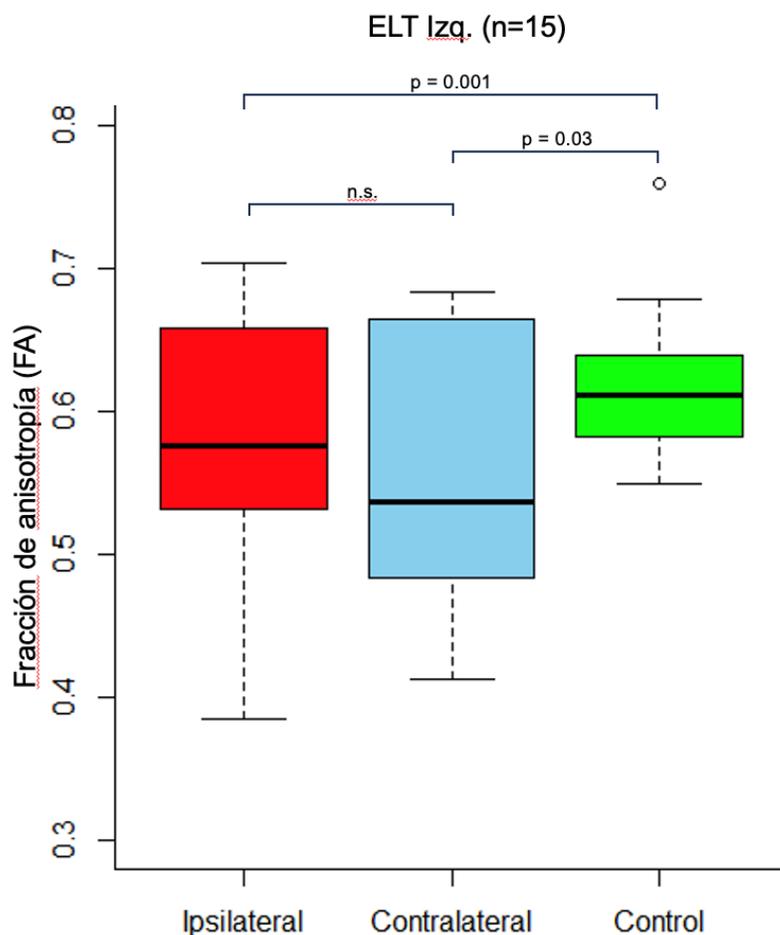


Figura 15B. Fracción de anisotropía del fórnix en pacientes con ELT con foco en el hemisferio izquierdo (n=15), en comparación con el grupo control (n=24).

En la Fig. 15C se puede observar que también existe una disminución en la FA cuando el foco epiléptico se encuentra en el hemisferio derecho. Sin embargo, esta tendencia no se pudo comprobar estadísticamente ($p > 0.05$).

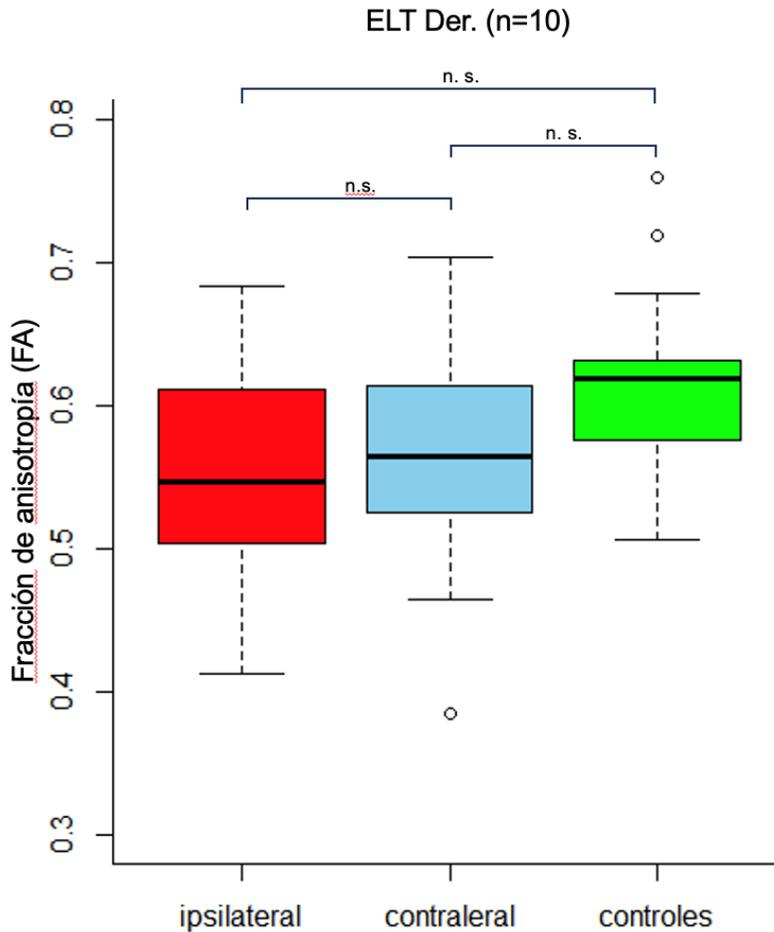


Figura 15C. Fracción de anisotropía del fórnix en pacientes con ELT con foco en el hemisferio derecho (n=10), en comparación con el grupo control (n=24).

7.4 Resultados de las pruebas WAIS-IV y WMS-IV

Los resultados de las pruebas neuropsicológicas muestran que los índices cognitivos que evalúan las pruebas WAIS-IV y WMS-IV se encuentran significativamente disminuidos en los pacientes con ELT ($p < 0.05$, en todos los índices, corregido con Bonferroni para comparaciones múltiples). Esa disminución es todavía más marcada en los pacientes con ELT cuyo foco se encuentra en el hemisferio derecho y sobre todo en los índices que miden la memoria de trabajo en sus diferentes variantes (Fig. 16). En la tabla 2 se comparan los índices neuropsicológicos entre pacientes y controles, de manera independiente a la lateralidad del foco epiléptico de la ELT.

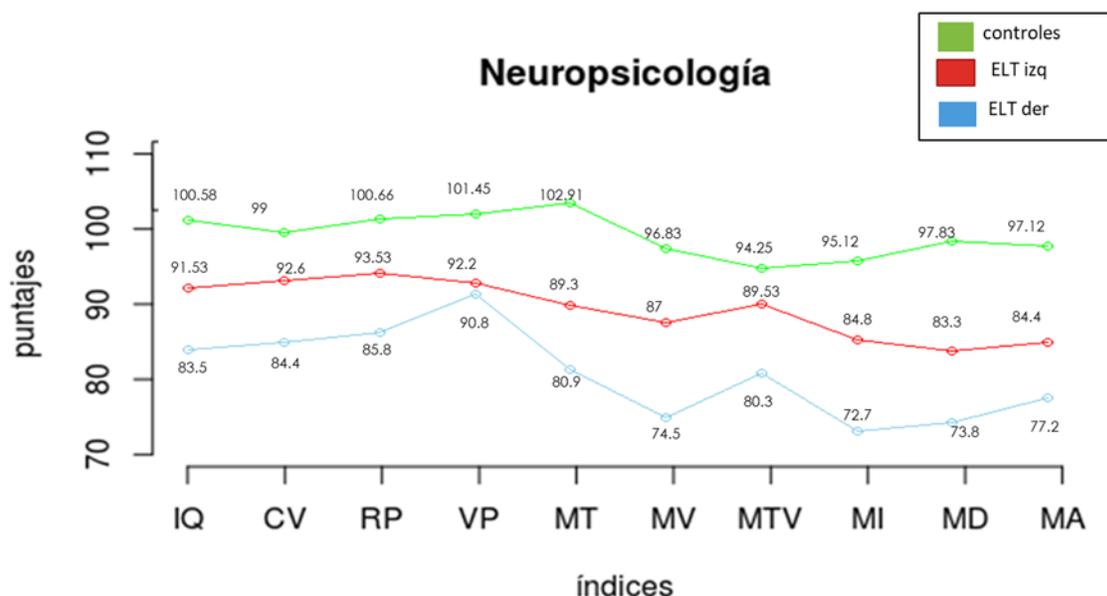


Figura 16. en esta figura se muestran los promedios de los índices evaluados, en rojo pacientes con ELT izquierda, azul pacientes con ELT derecha, verde controles. (Coeficiente intelectual, comprensión verbal, razonamiento perceptivo, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria visual, memoria de trabajo visual, memoria inmediata, memoria demorada, memoria auditiva).

Índice	media controles	media pacientes
Coeficiente Intelectual	100.58	88.32
Compresión verbal	99	89.32
Razonamiento perceptivo	100.66	90.44
Velocidad de procesamiento	101.45	91.64
Memoria de Trabajo	102.91	85.96
Memoria Visual	96.83	82
Memoria de Trabajo Visual	94.25	85.84
Memoria Inmediata	95.12	79.96
Memoria Demorada	97.83	79.52
Memoria Auditiva	97.12	81.52

Tabla 2. Comparación de los índices neuropsicológicos en pacientes con ELT (n=25) y el grupo control (n=24).

Aún cuando los resultados muestran disminución de los índices en ambos grupos de pacientes (ELT Izq. y Der.), debido a la corrección por comparaciones múltiples, sólo los índices de memoria de trabajo, memoria demorada y memoria auditiva mostraron diferencias

significativas entre el grupo control y los pacientes con ELT en el hemisferio izquierdo (Fig. 17; $p < 0.01$ en las tres comparaciones).

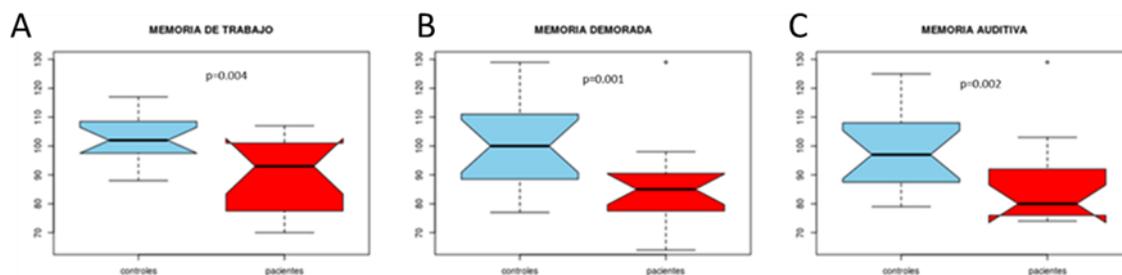


Figura 17. A) índice memoria de trabajo controles vs pacientes. B) índice memoria demorada controles vs pacientes. C) índice memoria auditiva controles vs pacientes.

7.5 Regresiones lineales entre la FA y los índices neuropsicológicos en pacientes con ELT

Con el objetivo de detectar posibles correlaciones entre el daño estructural al fórnix y la disminución en las capacidades cognitivas de los pacientes con ELT, realizamos regresiones lineales entre la fracción de anisotropía de los fórnix de cada sujeto (promedio de fórnix izquierdo y derecho) y los puntajes que estos obtuvieron en las diferentes pruebas neuropsicológicas (WAIS-IV y WMS-IV). Sin embargo, los resultados no mostraron correlaciones significativas entre la FA y los puntajes de las pruebas neuropsicológicas ($p > 0.05$, corregida para comparaciones múltiples). Los valores de correlación se muestran en la tabla 3.

Índice	valor r
Coficiente Intelectual	0.59
Compresión verbal	0.54
Razonamiento perceptivo	0.61
Velocidad de procesamiento	0.66
Memoria de Trabajo	0.44
Memoria Visual	0.55
Memoria de Trabajo Visual	0.41
Memoria Inmediata	0.5
Memoria Demorada	0.47
Memoria Auditiva	0.41

Tabla 3. Valores de regresión entre la FA y los índices de las pruebas neuropsicológicas

7.6 Resultados longitudinales: Comparación de la FA en pacientes con ELT en imágenes tomadas con 2 años de diferencia.

Con el objetivo de detectar posibles cambios, en función del tiempo, en las alteraciones observadas en el fórnix de pacientes con ELT se realizó una segunda toma de imágenes sensibles a difusión dos años después de realizada la primera sesión. Los resultados muestran que la fracción de anisotropía (FA) del fórnix ipsilateral al foco del a ELT se mantiene sin cambios significativos después de dos años (Fig. 18A). Sin embargo, los resultados mostraron que la FA en el fórnix de pacientes con ELT en el lóbulo derecho presentó un ligero incremento después de dos años (Fig. 18B; $p < 0.01$). Este incremento en la FA puede indicar una ligera mejoría en el fórnix de los pacientes con ELT derecha. Consideramos que este interesante hallazgo debe ser estudiado con mayor detalle en futuras investigaciones, sobre todo considerando que no encontramos cambios en los índices neuropsicológicos en estos pacientes dos años después de iniciado éste estudio ($p > 0.05$ en todos índices de las pruebas WAIS-IV y WMS-IV).

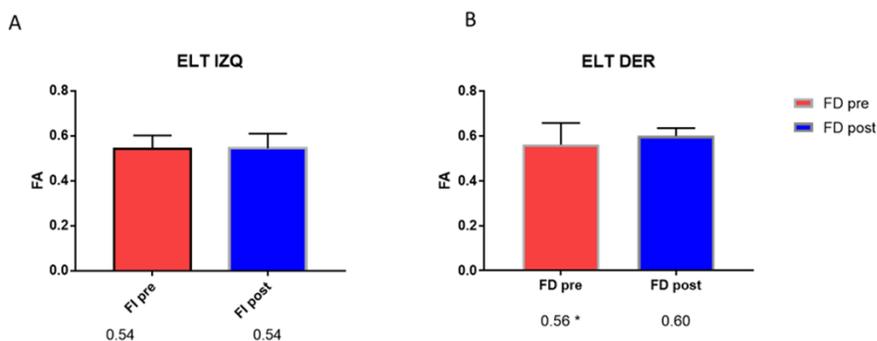


Figura 18. A) FA fórnix ipsilateral longitudinal pacientes ELT izquierda. B) FA fórnix ipsilateral longitudinal pacientes ELT derecha.

8. DISCUSIÓN

En este trabajo mostramos que (1) los pacientes con ELT tienen valores más bajos en la FA del fórnix con respecto a los controles. (2) Los pacientes con ELT izquierda tienen cambios significativos en la FA del fórnix izquierdo con respecto a los controles. (3) Los pacientes con ELT derecha no presentan diferencias significativas en la FA del fórnix derecho con respecto a los controles. (4) Existen diferencias significativas entre los puntajes de las diversas pruebas cognitivas entre pacientes con ELT y controles. (5) No existen correlación entre la FA del fórnix ipsilateral a la lesión con el desempeño cognitivo, o al menos la muestra fue insuficiente para que sea significativo. (6) Existen diferencias en el desempeño cognitivo entre pacientes con mayor escolaridad, ya que presentan puntajes más altos independientemente de la FA del fórnix. (7) No se descarta que otros tractos de sustancia blanca si lleguen a mostrar correlación estructural con el desempeño cognitivo.

Dado que la ELT afecta las estructuras hipocampales, los daños tanto al hipocampo como al fórnix, afectan un gran número de funciones cognitivas. Entre ellas, todas habilidades relacionadas con la memoria de trabajo son las más afectadas (Thompson, P.Duncan, 2005). Además, no solamente los daños causados por la epilepsia son los responsables de los déficits cognitivos. Los medicamentos que se usan para controlar la epilepsia son depresores del sistema nervioso, por lo tanto, tiene efectos significativos sobre la cognición. Es importante

que, en el futuro, se desarrollen antiepilépticos con menos efectos secundarios sobre la cognición.

Trabajos anteriores, al igual que el nuestro, han encontrado disminución en los índices de las pruebas neuropsicológicas WAIS y WMS (Alexander et al 2014). En una revisión de estudios recientes sobre los efectos de la ELT y la integridad de tractos de sustancia blanca se estable que hay evidencia sólida que indica que los déficits cognitivos en pacientes con ELT se pueden deber a una disminución en la densidad de axones y una disrupción en las capas de mielina (Raul y Concha 2015). De manera congruente con nuestros resultados Hwang y colaboradores (2019) encontraron que la ELT altera la conectividad entre un gran número de áreas corticales lo cual se refleja principalmente en una reducción de la velocidad de procesamiento.

Al estimar la FA en un subgrupo de pacientes (n=20) dos años después, no encontramos una mayor lesión en el fórnix. En cuanto a los índices cognitivos, no encontramos cambios significativos. Es importante mencionar que si bien estos pacientes continúan presentando crisis se encuentran bajo tratamiento y esto podría explicar la estabilización de los índices cognitivos. Una limitante de nuestro estudio es que no realizamos el seguimiento de los controles. Nosotros consideramos que, con recursos limitados, fue más importante la comparación de los pacientes en dos puntos temporales.

Nuestros resultados mostraron que las disminuciones en los índices neuropsicológicos son más marcadas en los pacientes con el ELT cuyo foco se encuentra hemisferio derecho, sobre todo en la prueba que involucran memoria de trabajo. Esto indica una posible lateralización de los efectos del ELT sobre la cognición. Consideramos que esta importante pregunta debe ser abordada en el futuro.

La epilepsia es un padecimiento de gran relevancia en la salud pública, se estima que 6 personas por cada mil habitantes que la padecen (Fiest K, 2017) y en Latinoamérica esta aumenta a 17.8 por cada mil habitantes (Burneo, JG, 2005), eso sin contar las personas que

no están diagnosticadas o que su padecimiento está encasillado en algún otro trastorno. La epilepsia es una enfermedad multifactorial, que pueden ir desde malformaciones de la corteza cerebral (displasias), tumores, crisis febriles en la infancia (Cendes, 2004), hasta antecedente de algún traumatismo cráneo-encefálico. La importancia de este padecimiento radica en que su diagnóstico, aunque consta de un algoritmo (Fisher, 2017) para poder identificar el tipo de epilepsia que se padece y establecer un tratamiento de acuerdo a la causalidad, en ocasiones su diagnóstico es complejo ya que la sintomatología es muy variada, se pueden presentar alteraciones motoras, sensoriales o cognitivas, de acuerdo a la zona donde se encuentre el foco epileptógeno y al tipo de crisis, si la crisis es focal, generalizada, o focal con tendencia a generalizada.

Existen otros factores que pueden afectar el diagnóstico, ya sea económicos, el tardío envío al especialista, factores psicosociales, o la falta de estudios que confirmen el diagnóstico, a pesar de que algunos tipos de epilepsia tienen patrones electroencefalográficos característicos, la anatomía cerebral nos deja con zonas de penumbra donde esta herramienta no puede aportar información para encontrar el foco epileptógeno, como es el caso del lóbulo temporal. Es así como los estudios de imagen ya sea la tomografía computada, resonancia magnética (Kuzniecky, R., 2011); nos pueden apoyar para corroborar el diagnóstico, siendo uno de los métodos disponibles no invasivos, de ahí que en los últimos años su relevancia sea tal que se ha vuelto un pilar dentro de las herramientas diagnósticas en el algoritmo diagnóstico de la epilepsia.

Una vez hecho el diagnóstico, el tratamiento adecuado detendrá o disminuirá la frecuencia de las crisis, evitando la excitotoxicidad y evitando el daño a largo plazo. Pero dado que los medicamentos actúan de manera global a nivel de SNC llegan a tener efectos adversos que pueden mermar el desarrollo en las diferentes esferas donde se desempeña el paciente, ya sea familiar, laboral o social. La finalidad de todo tratamiento médico es que el paciente se desarrolle en los distintos ámbitos de la manera más normal posible. Existen fármacos que dada la naturaleza de las crisis son necesarios, pero tienen efectos cognitivos, esto dificulta lo antes mencionado, ya que el paciente, pierde independencia (Helmstaedter, C, 2001).

Cabe destacar que el éxito de la medicación con antiepilépticos no siempre cumple su objetivo, pese a probar varios esquemas, es ahí donde entra el tratamiento quirúrgico para la resección del foco epileptógeno, pero la decisión se vuelve compleja cuando algunas funciones mentales superiores se pueden ver comprometidas, es por eso que la valoración neuropsicológica juega un papel importante para la decisión del tratamiento quirúrgico.

Para el caso de la epilepsia del lóbulo temporal, la complejidad aumenta ya que es una epilepsia que se manifiesta de manera tardía, esta se presenta hasta la adolescencia y aunque existen diversas teorías acerca de su origen desde la migración aberrante de las células de la corteza hipocampal, también existen factores externos como el antecedente de traumatismo cráneo-encefálico.

La epilepsia del lóbulo temporal es una epilepsia focal, cuando se presenta la crisis pocas veces se generaliza, esta es resistente a tratamiento farmacológico, dando como resultado un daño celular por la excitotoxicidad generada con la presencia de crisis constantes, generando un daño cognitivo en el paciente con el paso del tiempo. Esta epilepsia está asociada a la esclerosis hipocampal, que histológicamente hablando se puede apreciar muerte neuronal, gliosis en la corteza entorrinal, giro dentado y la amígdala (Bümcke et al., 2013). De ahí que el tratamiento quirúrgico sea la resección del hipocampo afectado, esto en el caso que el foco sea unilateral, siendo de suma importancia la evaluación integral del paciente, desde la parte clínica, estudios de imagen, neuropsicología y en los casos necesarios, aplicar estudios más invasivos como los electrodos de implantación profunda o el test de Amital sódico, para identificar la lateralidad. En los casos donde ambos hipocampos se encuentran afectados, el tratamiento quirúrgico no es opción, por lo que el objetivo se centra en encontrar el fármaco que más se acople y disminuya el número de crisis.

Para los resultados del presente trabajo, se encontraron diferencias entre la FA del fórnix ipsilateral a la lesión con respecto a la FA de los controles, esto nos habla de que si hay

cambios en la sustancia blanca secundario a la ELT (Concha et al., 2005a,b, 2009; Gross et al.,2006; Focke et al., 2008; Schoene-Bake et al., 2009). Se pudo ver fue que los pacientes con esclerosis mesial temporal tienen una FA del fórnix más baja con respecto a los que no presentan esta lesión, pero debido a la que la muestra es pequeña no es significativa esta diferencia.

El objetivo principal de estudio era correlacionar la fracción de anisotropía del fórnix la cual es una medida macroscópica de un fenómeno microscópico (movimiento browniano) y esto se ha comprobado por medio de histología(R. Rodríguez- Cruces, L. Concha 2015) con los diferentes índices cognitivos en pacientes con ELT. (Diehl et al., 2008; McDonald et al., 2008; Riley et al., 2010). Se realizó el análisis estadístico correspondiente, y no se encontraron correlaciones significativas para los índices evaluados por el WAIS IV y WMS IV, sin embargo también se buscó relacionar algunas variables demográficas como años de estudio con el desempeño cognitivo (Helmstaedter and Elger, 2009) y se encontró que se relaciona positivamente con este, el resto de las variables no tuvieron alguna correlación.

Con estos resultados, nos damos cuenta que la evolución de la ELT y los daños a nivel estructural no se pueden correlacionar del todo con las variables estudiadas, ya que hay pacientes que tienen un notable desempeño cognitivo pese al daño estructural, además de que independientemente de la lateralidad del foco, se puede apreciar que el daño es bilateral.

Aunque hay índices que si se ven afectados principalmente los que evalúan los tipos de memoria, existen otras variables no contempladas que pudieran influir en el desempeño cognitivo de los pacientes. Los años de estudio si influyen en el desempeño cognitivo, pero no se relacionan con el daño estructural al fórnix. Debido a que la muestra es pequeña, hay variables que muestran una tendencia, pero no logran ser significativas. No descartamos que en otros tractos de sustancia blanca si haya una correlación entre el desempeño cognitivo y la fracción de anisotropía. Pero al menos para el caso del fórnix no existe.

9. CONCLUSIONES

Nuestro trabajo, de manera consistente con investigaciones anteriores, demuestra que la ELT genera disminución en la organización estructural del fórnix, estimada a través del índice de FA, y que posiblemente se debe a la reducción en la densidad axonal y la integridad de la mielina. El que las funciones relacionadas con la memoria de trabajo sean las más afectadas, es consistente con que la FA del fórnix, que es principal vía de entrada y salida del hipocampo, se encuentre disminuida en pacientes con ELT. Esperamos que nuestro trabajo contribuya al desarrollo de futuras estrategias terapéuticas más dirigidas hacia la ELT la cual es una epilepsia localizada y de difícil tratamiento farmacológico y quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aldenkamp, A., & Arends, J. (2004). The Relative Influence of Epileptic EEG Discharges, Short Nonconvulsive Seizures, and Type of Epilepsy on Cognitive Function. *Epilepsia*, 45(1), 54–63. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.33403.x>
2. Alexander, R. P. D., Concha, L., Snyder, T. J., Beaulieu, C., & Gross, D. W. (2014). Correlations between limbic white matter and cognitive function in temporal-lobe epilepsy, preliminary findings. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(JUN). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00142>
3. Antel, S. B., Li, L. M., Cendes, F., Collins, D. L., Kearney, R. E., Shinghal, R., & Arnold, D. L. (2002). Predicting surgical outcome in temporal lobe epilepsy patients using MRI and MRSI. *Neurology*, 58(10), 1505–1512. <https://doi.org/10.1212/WNL.58.10.1505>
4. Basser P, Mattiello J, Lebihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophysical Journal* 1994; 66: 259-267.
5. Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Dubeau F, Richardson J, Andermann F, et al. Entorhinal cortex atrophy in epilepsy patients exhibiting normal hippocampal volumes. *Neurology* 2001; 56: 1335-9.
6. Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Bartolomei, F., Bernasconi, A., ... Spreafico, R. (2013). International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, 54(7), 1315–1329. <https://doi.org/10.1111/epi.12220>
7. Burneo JG, Téllez-Zentero J, Wiebe S. Understanding the burden of epilepsy in Latin America: a systematic review of its prevalence and incidence. *Epilepsy Res* 2005; 66: 63-74.
8. Cendes, F. (2004). Febrile seizures and mesial temporal sclerosis. *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/00019052-200404000-00013>
9. Chepurin, Yen Y, Burdette J, Li H, Moody D, MAldjian J. Diffusion Anisotropy in the Corpus Callosum. *American Journal of Neuroradiology* 2002; 23: 803-808.

10. Cognitive slowing and its underlying neurobiology in temporal lobe epilepsy, CORTEX, 2019
11. Concha, L., Beaulieu, C., and Gross, D. W. (2005a). Bilateral limbic diffusion abnormalities in unilateral temporal lobe epilepsy. *Ann. Neurol.* 57, 188–196. doi:10.1002/ana.20334.
12. Concha, L., Gross, D. W., and Beaulieu, C. (2005b). Diffusion tensor tractography of the limbic system. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 26, 2267–2274.
13. Concha, L., (2008), Diffusion tensor tractography of temporal lobe epilepsy (PhD Thesis), University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada.
14. Cutsuridis, V., Cobb, S., & Graham, B. P. (2010). Encoding and retrieval in a model of the hippocampal CA1 microcircuit. *Hippocampus*, 20(3), 423–446. <https://doi.org/10.1002/hipo.20661>
15. Diehl, B., Busch, R. M., Duncan, J. S., Piao, Z., Tkach, J., & Lüders, H. O. (2008). Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 49(8), 1409–1418. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01596.x>
16. Dodrill, C. B. (2004). Neuropsychological effects of seizures. *Epilepsy and Behavior*, 5(SUPPL. 1), 21–24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.004>
17. Donnadieu, F., Reséndiz J., Senties, H, *Epilepsia*, editorial Alfil, 2016.
18. Duvernoy, H., Cattin, F., Risold P., *The Human Hippocampus*, fourth Edition, Springer, 2013
19. E. O. Stejskal and J. E. Tanner, Spin Diffusion Measurements: Spin Echoes in the Presence of a Time Dependent Field Gradient, *J. Chem. Phys.* 42, 288 (1965); doi: 10.1063/1.1695690
20. Fisher R., Cross H., et al., Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, 2017, *Epilepsia* 58, p. 522- 530.
21. Fisher, R., Acevedo, C., Arzimanogiu, A., Wiebe, S. “A practical clinical definition of epilepsy” *Epilepsia*, 55, p. 475- 482, 2014.
22. Focke, N. K., Yogarajah, M., Bonelli, S. B., Bartlett, P. A., Symms, M. R., & Duncan, J. S. (2008). Voxel-based diffusion tensor imaging in patients with mesial temporal

- lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *NeuroImage*, 40(2), 728–737.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.031>
23. G.W Mathern, E.H Bertram, T.L Babb, J.K Pretorius, P.A Kuhlman, S Spradlin, D. Mendoza,
24. Gili J., *Introducción Biofísica a la resonancia magnética en la Neuroimagen*, 2002
25. Gross, D. W., Concha, L., & Beaulieu, C. (2006). Extratemporal white matter abnormalities in mesial temporal lobe epilepsy demonstrated with diffusion tensor imaging. *Epilepsia*, 47(8), 1360–1363. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00603.x>
26. Gurnett, C. A., & Dodson, W. E. (2009). Definitions and Classification of Epilepsy. In *The Treatment of Epilepsy: Third Edition*.
<https://doi.org/10.1002/9781444316667.ch1>
27. Gyujoon Hwang, Kevin Dabbs, Lisa Conant, Veena A. Nair, Jed Mathis, Dace N. Almane, Andrew Nencka, Rasmus Birn, Colin Humphries, Manoj Raghavan, Edgar A. DeYoe, Aaron F. Struck, Rama Maganti, Jeffrey R. Binder, Elizabeth Meyerand, Vivek Prabhakaran, Bruce Hermann,
28. Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (2009). Chronic temporal lobe epilepsy: A neurodevelopmental or progressively dementing disease. *Brain*, 132(10), 2822–2830.
<https://doi.org/10.1093/brain/awp182>
29. Helmstaedter, C., & Kurthen, M. (2001). Memory and epilepsy: Characteristics, course, and influence of drugs and surgery. *Current Opinion in Neurology*.
<https://doi.org/10.1097/00019052-200104000-00013>
30. Henson, R., Greve A., et al., The effects of Hippocampal Lesions on MRI Measures of Structural and Functional Connectivity, 2016, *Hippocampus* 26, p. 1447-1463.
31. Jeneson A, Squire LR. Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe function. *Learning & Memory* (Cold Spring Harbor, N.Y.). 19: 15-25. PMID 22180053 DOI: 10.1101/Lm.024018.111
32. Jenkinson, M., Beckmann, C. F., Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., & Smith, S. M. (2012). FSL - Review. *NeuroImage*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.09.015>

33. K. Lövblad, K. Schaller, M. Isabel Vargas, Maria, “The fórnix and limbic system”, *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*, vol. 35, p. 459- 473.
34. Kim, J. J., & Fanselow, M. S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, 256(5057), 675–677. <https://doi.org/10.1126/science.1585183>
35. L. Forsgren. "Epidemiology and Prognosis of Epilepsy and its treatment," in *The treatment of Epilepsy, Second.*, S. Shorvon, E. Perucca, D. Fish, and E. Dodson, Eds. Blackwell publishing, 2004, pp. 21-42.
36. Latarjet M. y Ruíz Liard A. *Anatomía Humana*. Editorial Médica Panamericana. Barcelona (1993).
37. McDonald CR, Hagler Jr. DJ, Ahmadi ME, Tecoma E, Iragui V, Gharapetian L, et al. Regional neocortical thinning in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 794–803
38. Meng, Y., & Zhang, X. (2014). Transcallosal Connectivity Changes from Infancy to Late Adulthood: An Ex Vivo Diffusion Spectrum Imaging Study of Macaque Brains . *Brain Connectivity*, 5(3), 147–155. <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0285>
39. Morris, J. C., Ernesto, C. C., Schafer, K. K., & Coats, M. M. (1997). Clinical Dementia Rating training and reliability in multicenter studies: The Alzheimer's Disease Cooperative Study experience. *Neurology*, 48(6), 1508–1510.
40. Nieuwehuys, R. Voogd, J. Y Van Huijzen, C., *El sistema nervioso central humano humano*, 2009 ed. Medica Panamericana.
41. O'Keefe, J., Nadel, L., & Willner, J. (1979). Tuning out irrelevancy? Comments on Solomon's temporal mapping view of the hippocampus. *Psychological Bulletin*, 86(6), 1280–1289. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.86.6.1280>
42. Purves, D. (2008) *Neuroscience*. Sunderland, Mass.: Sinauer
43. R. I. Kuzniecky and R. C. Knowlton, “Neuroimaging of epilepsy,” *Semin Neurol*, vol. 22, no. 3, p. 279—88, 2002.
44. Riley, J. D., Franklin, D. L., Choi, V., Kim, R. C., Binder, D. K., Cramer, S. C., & Lin, J. J. (2010). Altered white matter integrity in temporal lobe epilepsy: Association with cognitive and clinical profiles. *Epilepsia*, 51(4), 536–545. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02508.x>

45. Rodríguez, R., Concha, L., White matter in temporal lobe epilepsy: clinico-pathological correlates of water diffusion abnormalities, 2015, *Quant Imaging Med Surg* 2015;5(2):264-278.
46. Rubio Donnadiou, Resendiz, Aparicio, Alonso Vanegas, Senties Madrid, *Epilepsia*, editorial Alfil, edición 2016, p.396
47. Sadock, B. J., Sadock, V. A., & Ruiz, P. (2015). *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: Behavioral sciences/clinical psychiatry* (11th ed.). Wolters Kluwer Health.
48. Scheffer I., Berkovic S., et al., ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology, 2017 *Epilepsia*, 58, p. 512-521.
49. Seidenberg, M., Pulsipher, D. T., & Hermann, B. (2007). Cognitive progression in epilepsy. *Neuropsychology Review*, 17(4), 445–454. <https://doi.org/10.1007/s11065-007-9042-x>
50. Shamy JL, Carpenter DM, Fong SG, Murray E. a, Tang CY, Hof PR, Rapp PR. 2010. Alterations of white matter tracts following neurotoxic hippocampal lesions in macaque monkeys: A diffusion tensor imaging study. *Hippocampus* 20:906–910. doi:10.1002/hipo.20737
51. Snell. (2019 6ta. ed). *Neuroanatomía Clínica*. Mexico: Wolters Kluwer.
52. Solís- Vivanco, R. (2006) *Funciones cognitivas asociadas a manganeso en una población ambientalmente expuesta (Licenciatura)*. Universidad Nacional Autónoma de México.
53. Spreafico, R. (2013). International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, 54(7), 1315–1329. <https://doi.org/10.1111/epi.12220>
54. Squire, L. R. (1992). Memory and the Hippocampus: A Synthesis From Findings With Rats, Monkeys, and Humans. *Psychological Review*, 99(2), 195–231. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.99.2.195>
55. Thompson, P., Duncan, J., “cognitive Decline in Severe Intractable Epilepsy”, *International League Against Epilepsy, Epilepsia* 46, p. 1780- 1787, 2005.

56. Tournier, J. D., Calamante, F., & Connelly, A. (2012). MRtrix: Diffusion tractography in crossing fiber regions. *International Journal of Imaging Systems and Technology*, 22(1), 53–66. <https://doi.org/10.1002/ima.22005>
57. Urriola Y, Javier, & Wenger C, Ricardo. (2013). Más allá del tensor de difusión: Experiencia preliminar en Tractografía HARDI-CSD y Super-Resolución en 1.5T. *Revista chilena de radiología*, 19(4), 166-173. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-93082013000400005>
58. World Health Organization (WHO) 2016
59. Zeidman, P., Lutti, A., & Maguire, E. A. (2015). Investigating the functions of subregions within anterior hippocampus. *Cortex*, 73, 240–256. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.09.002>

ÍNDICE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de las crisis epilépticas, modificado de Fisher 2017.

Figura 2. Clasificación de las epilepsias, modificado de Scheffer, 2017.

Figura 3. A) Imagen FLAIR de paciente con epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis mesial temporal izquierda, participante del proyecto. B) Esclerosis hipocampal tipo I, modificado de Blümcke, 2013.

Figura 4. Coeficiente de difusión, modificado de Gili, J 2000.

Figura 5. La secuencia de Stejskal-Tanner, la base de las secuencias de spin echo, modificado de Gili, J 2000.

Figura 6. Representación esquemática transversal de un axón y su vaina de mielina, modificado de Urriola et al., 2003.

Figura 7. Secuencias pesadas a T2 e imágenes pesadas a difusión en un evento isquémico cerebral, modificado de C. Beaulieu.

Figura 8. A) Representación esquemática del modelo del tensor. B) Movimiento isotrópico. C) Movimiento anisotrópico. Modificado de Chepurri et al., 2002.

Figura 9. Mapas cuantitativos de FA en pacientes con ELT y EMT vs ELT no lesional, modificado de Rodríguez, R., Concha, L., 2015.

Figura 10. Fórnix, modificado Netter, 2005.

Figura 11. A) Vista inferior del hipocampo. B) regiones del hipocampo.

Figura 12. Regiones de interés, modificado Concha L et al., 2005

Figura 13. Imagen sensible a difusión de un paciente con ELT. A) Fórnix derecho vista axial. B) Fórnix derecho vista sagital. C) Fórnix derecho vista coronal. Imágenes obtenidas de un paciente del presente trabajo.

Figura 14. Imagen sensible a difusión de un paciente con ELT. Fórnix derecho vista coronal, en amarillo se enmarca la región analizada correspondiente al pilar posterior del fórnix. Imagen obtenida de un paciente del presente trabajo.

Figura 15. A) En esta gráfica se muestra el valor de la fracción de anisotropía del fórnix de todos los pacientes con ELT divididos en FA ipsilateral, contralateral y controles. B) En esta gráfica se muestra el subgrupo de paciente con ELT izquierda, FA ipsilateral y controlateral a la lesión vs controles. C) En esta gráfica se muestra el subgrupo de pacientes con ELT derecha, el valor de FA ipsilateral y contralateral a la lesión vs controles.

Figura 16. en esta figura se muestran los promedios de los índices evaluados, en rojo pacientes con ELT izquierda, azul pacientes con ELT derecha, verde controles. (Coeficiente intelectual, comprensión verbal, razonamiento perceptivo, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria visual, memoria de trabajo visual, memoria inmediata, memoria demorada, memoria auditiva).

Figura 17. A) índice memoria de trabajo controles vs pacientes. B) índice memoria demorada controles vs pacientes. C) índice memoria auditiva controles vs pacientes.

Figura 18. A) FA fórnix ipsilateral longitudinal pacientes ELT izquierda. B) FA fórnix ipsilateral longitudinal pacientes ELT derecha. C) FA fórnix ipsilateral pacientes ELT.

Figura 19. A) boxplot comparando FA ipsilateral en ELT izquierda longitudinal. B) boxplot comparando FA ipsilateral en ELT derecha longitudinal.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes y controles analizados.

Tabla 2. Se muestra las pruebas T con su nivel de significancia al comparar los puntajes de los índices de WAIS-IV y WMS-IV

Tabla 3. Se muestra el nivel de correlación entre los índices de WAIS-IV y WMS-IV con los años de estudio y el nivel de significancia.

ABREVIATURAS

ADC	Coeficiente aparente de difusión
CI	Coeficiente intelectual
CV	Compresión verbal
EEG	Electroencefalograma
ELT	Epilepsia del lóbulo temporal
EMT	Esclerosis mesial temporal
FA	Fracción de anisotropía
ILAE	Liga internacional contra la epilepsia
MA	Memoria auditiva
MD	Memoria demorada
MI	Memoria inmediata
MT	Memoria de trabajo
MTV	Memoria de trabajo visual
MV	Memoria visual
NL	No lesional
RP	Razonamiento perceptivo
TC	Tomografía computada
VP	Velocidad de procesamiento
WAIS	Escala de inteligencia en adultos Wechsler
WMS	Escala de memoria de Wechsler