

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**



**EVALUACIÓN VOLUMÉTRICA DE LA ESCLEROSIS
HIPOCAMPAL EN PACIENTES CON EPILEPSIA DEL
LÓBULO TEMPORAL**

PATRICIA ANGÉLICA ARANEDA YÁÑEZ

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE MAGISTER EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
MENCIÓN MORFOLOGÍA**

Directora de Tesis: Prof. Dra. Eugenia Díaz G.

2015

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO**

INFORME DE APROBACION TESIS DE MAGISTER

Se informa a la Comisión de Grados Académicos de la Facultad de Medicina, que la Tesis de Magister presentada por la candidata

PATRICIA ANGÉLICA ARANEDA YÁÑEZ

ha sido aprobada por la Comisión Informante de Tesis como requisito para optar al Grado de **Magister en Ciencias Biológicas** con **mención en Morfología** en Examen de Defensa de Tesis rendido el día 28 de Agosto de 2015.

Prof. Dra. Eugenia Díaz

Directora de Tesis

Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, ICBM

Facultad de Medicina, Universidad de Chile

COMISION INFORMANTE DE TESIS

PROF. Dra. PAOLA MORALES

PROF. Dr. JULIO CÁRDENAS

PROF. Dra. CLEOFINA BOSCO

Presidente Comisión de Examen

AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

1 RESUMEN	10
2 ABSTRACT	11
3 INTRODUCCIÓN	12
3.1 Epidemiología	12
3.2 Antecedentes Generales	14
3.2.1 Breve Recuento Histórico	14
3.2.2 Anatomía del Lóbulo Temporal	17
3.2.3 Funciones del Hipocampo	20
3.2.4 Conectividad Hipocampal	20
3.2.5 Histopatología del Hipocampo	21
3.3 Esclerosis Hipocampal	23
3.3.1 Clasificación de los Tipos de Esclerosis	23
3.3.2 Alteraciones a Nivel Molecular	24
3.3.3 Patología del Giro Dentado en Esclerosis Hipocampal	26
3.3.4 Causas Predisponentes de la ETM	27
3.3.5 Progresión de la Enfermedad	28
3.3.6 Neurogénesis	28
3.4 Aspectos clínicos de la ETM	30
3.4.1 Electroencefalografía	31
3.4.2 Cirugía del Lobo Temporal	33
3.4.3 Complicaciones de la Resección	34
3.4.4 Efectos post quirúrgicos sobre la memoria	35
3.4.5 Resonancia Magnética y Volumetría	36
3.4.6 Repositorios de Datos Biomédicos	38
4. HIPÓTESIS	41

5. OBJETIVOS	41
5.1 Objetivo General	41
5.2 Objetivos Específicos	41
6 MATERIAL Y MÉTODOS	42
6.1 Tipo de Estudio: Diagnóstico	42
6.1.2 Población y Lugar de Estudio	42
6.1.3 Período de Estudio	43
6.2 Grupos de trabajo y Variables de Estudio	43
6.2.1 Criterios de Inclusión	43
6.2.2 Criterios de exclusión	44
6.2.3 Grupos de Trabajo	44
6.2.4 Variables del Estudio	45
6.2.5 Maniobra de Estudio	45
6.3 Aspectos Éticos	46
7 RESULTADOS	47
7.1 Plan de Análisis	47
7.1.1 Estadística Descriptiva	48
7.1.1 a Sujetos controles no enfermos	49
7.1.1 b Pacientes con ETM	51
7.1.2 Estadística Analítica	53
7.1.2 a Sujetos controles	53
7.1.2 b Pacientes con ETM	55
7.2 Sensibilidad y Especificidad del Método	56
7.3 Síntesis de los Hallazgos Reportados en la Tesis	58
8 DISCUSIÓN	59
9 BIBLIOGRAFÍA	64

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Corte histológico de hipocampo humano	16
Figura 2: Representación esquemática del aspecto lateral del hemisferio cerebral izquierdo.	17
Figura 3: Anatomía microscópica del hipocampo humano.	18
Figura 4: Secciones hipocampales y sus respectivas vías en condición normal y patológica.	19
Figura 5: Inmunohistoquímica para glutamino sintetasa en hipocampo sano y patológico.	22
Figura 6: Registro EEG normal.	31
Figura 7: EEG intracraneal y superficial simultáneos, durante una crisis hipocampal típica.	33
Figura 8: Distribución de frecuencias de edad para sujetos control	49
Figura 9: Distribución de frecuencias de edad para la subselección de sujetos control	50
Figura 10: Histograma de distribución de los pacientes con ETM	52
Figura 11: Volumen hipocampal derecho los grupos etarios de sujetos no enfermos.	52

Figura 12: Volumen hipocampal de los sujetos controles no enfermos seleccionados para el análisis.	54
Figura 13: Volumen hipocampal de los pacientes con ETM.	55
Figura 14: Curva ROC de punto de corte para sensibilidad y especificidad de la volumetría automatizada.	57
Figura 15: Box plot para el volumen hipocampal de sujetos no enfermos de la base de datos OASIS versus pacientes con ETM.	58

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Descripción de los datos del total de los controles (base de datos OASIS).	50
Tabla 2: Descripción de los datos de la selección de controles.	51
Tabla 3: Volúmenes hipocampales y edades de los sujetos con ETM	52

LISTA DE ABREVIATURAS

ETM:	Epilepsia temporal mesial.
IPI:	Injuria inicial precipitante (Sigla en inglés, initial precipitating injury).
ILAE:	Liga Internacional Contra la Epilepsia (Sigla en inglés, International League Against Epilepsy).
EEG:	Electroencefalograma.
LTA:	Lobectomía temporal anterior.
AH:	Amigalahipocampectomía.
RM:	Resonancia nuclear magnética.
OASIS:	Open Access Series of Imaging Studies.
CLC:	Clínica Las Condes.
LCHE:	Liga Chilena Contra la Epilepsia.
CAE:	Centro Avanzado de Epilepsias.
RIQ:	Rango intercuartílico
ROC:	Característica Operativa del Receptor (Sigla en inglés, Receiver Operating Characteristic).

LISTA DE ANEXOS

- Anexo 1:** Cirugía del Lóbulo Temporal.
- Anexo 2:** Carta del comité de Ética Universidad de Chile.
- Anexo 3:** Carta del comité de Ética de Clínica Las Condes.
- Anexo 4:** Estadígrafo Shapiro Wilk de sujetos de base de datos OASIS.
- Anexo 5:** Estadígrafo Shapiro Wilk de sujetos la selección de la base de datos.
- Anexo 6:** Estadígrafo Shapiro Wilk de pacientes con ETM.
- Anexo 7:** Estadígrafo Kruskal Wallis de base de datos OASIS completa.
- Anexo 8:** Estadígrafo Kruskal Wallis de base de datos OASIS (selección).
- Anexo 9:** Regresión logística de los sujetos de la base de datos OASIS y de los pacientes con ETM.

1 RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que consiste en un trastorno del sistema nervioso caracterizado por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas, las que afectan momentáneamente la función cerebral normal. La epilepsia se clasifica según el tipo de crisis y el lugar anatómico donde se inicia, así como también según las alteraciones de conciencia y síndromes electro-clínicos producidos.

Dentro de la clasificación según lugar anatómico de ocurrencia, se describen las epilepsias del lóbulo temporal, de las cuales la más estudiada y diagnosticada es la epilepsia temporal mesial. Éste tipo de epilepsia es una enfermedad de difícil manejo, cuyo sustrato patológico es la esclerosis hipocampal, afectación que ocurre con una disminución concomitante del volumen de dicha estructura cerebral.

Para realizar el diagnóstico médico y su posterior manejo quirúrgico, es necesario cuantificar la magnitud de la disminución del tamaño del hipocampo en pacientes epilépticos, comparado con su contraparte en pacientes sanos. Para este propósito, se hace necesario contar con bases de datos de parámetros volumétricos normales que faciliten el uso de esta información y permitan realizar análisis comparativos de forma rápida y sencilla.

En esta tesis se estableció un repositorio de parámetros volumétricos para una población normal y se analizaron comparativamente exámenes de resonancias magnéticas de pacientes con diagnóstico de epilepsia y pacientes sanos, con el propósito de llevar a cabo un estudio de volumetría automatizada. El propósito del trabajo fue evidenciar que el hipocampo de pacientes epilépticos presenta una disminución de tamaño con respecto a sujetos normales y así contribuir al diagnóstico fundamentado que deben realizar los profesionales de la salud que se enfrentan con esta patología.

2 ABSTRACT

Epilepsy is a chronic neurologic disease which consist in a nervous system disorder characterized by continued predisposition to the onset of seizures, which temporarily affect normal brain function. Epilepsy can be classified according to the type of crisis and the anatomical location where it starts, as well as the alterations of consciousness and the electro-clinical syndromes produced.

Within the classification according to the anatomic site of occurrence, temporal lobe epilepsy is described, of which the most studied and diagnosed type is the mesial temporal lobe epilepsy. From a clinical point of view, this type of epilepsy is difficult to manage, and its pathological substrate is the hippocampal sclerosis, impairment that occurs with a concomitant decrease in the volume of this brain structure.

To establish a medical diagnosis and determinate the subsequent surgical management is necessary to quantify the magnitude of the decrease in the size of the hippocampus in patients with epilepsy compared to its counterpart in healthy condition. For this purpose, it is necessary to have databases of normal volumetric parameters that facilitate the use of this information and allow an oportune and easy comparative analysis.

In this Thesis, a repository of volumetric parameters from MRI of a normal population was established and then comparatively analyzed against MRI from patients diagnosed with epilepsy, with the purpose of conducting an automatized volumetric study.

The purpose of this study was two folded, i) to demonstrate that the hippocampus of epileptic patients show a decrease in size as compared to normal subjects and ii) to contribute to the fundamented diagnosis to be made by Health Care Professionals who are faced with this disease.

3 INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad crónica que consiste en una alteración de las propiedades electrofisiológicas de poblaciones neuronales de la corteza cerebral. Se manifiesta clínicamente como episodios recurrentes de interrupción temporal del funcionamiento cerebral normal (1), denominados "crisis epilépticas" (2). Desde un punto de vista etario, la epilepsia presenta una distribución bimodal, ocurriendo mayormente durante las dos primeras décadas de la vida, y posteriormente a partir de la sexta década (2). Cabe destacar que se han descrito grupos más vulnerables a la enfermedad, entre los cuales se incluye a los niños, mujeres en edad fértil y personas de la tercera edad (3).

3.1 Epidemiología

En países desarrollados se ha observado que su incidencia es consistente a través de diferentes áreas geográficas, variando entre 24 a 53 por cada 100.000 personas al año (4). Sin embargo, algunos estudios realizados en países en vías de desarrollo, tales como Tanzania(4), apuntan a una mayor incidencia, alcanzando valores que fluctúan entre 73 a 190 por 100.000 personas por año. En Latinoamérica se describe una incidencia de 4 a 43 por 100.000 y en Chile en particular, según documentos del Ministerio de Salud (2), se observa una incidencia de 17.8 a 32.1 por 100.000 personas por año.

Con respecto a su prevalencia, en América Latina suele ser mayor que el promedio en Norteamérica y Europa (siendo esta de 4,5 por 1.000 habitantes (5)), incluso se habla de una prevalencia 2 veces mayor en países en vías de desarrollo, de 10 por 1.000 habitantes. Parte de esta diferencia puede ser explicada por un mayor riesgo de daño cerebral por infecciones, tanto parasitarias (cisticercosis) como bacterianas (tuberculosis, meningitis), una atención deficiente perinatal (6), parto prematuro y por supuesto la salud general de los pacientes en estas regiones (7) (8). En cuanto a Asia, se describen valores similares de

prevalencia que en los países desarrollados, pero con valores mayores en áreas rurales, siendo el promedio de los estudios de grande ciudades de 3 por 1.000 habitantes.

Cabe señalar que es en África donde describe la mayor prevalencia de epilepsia en el mundo, llegando a 20 por 1.000 habitantes, pero varía según región; por ejemplo, en Liberia se describe que 1 persona de cada 30 tiene epilepsia, pero en África del norte se observa una prevalencia similar a la europea (7).

En relación con los tratamientos indicados a estos pacientes, es necesario destacar que existen diferencias de tratamientos entre pacientes de países desarrollados y aquellos de países en desarrollo. Más aún, incluso en un mismo país pueden existir diferencias de acuerdo a su geografía, como sucede con Brasil, donde los pacientes del sur de país tienen acceso a diagnósticos y tratamientos adecuados, en tanto que en el norte existe un gran déficit en estos, debido a dificultades geográficas (6). La gran mayoría de los gobiernos en América Latina subvencionan o cubren el costo de fármacos tales como el fenobarbital, pero drogas de desarrollo más reciente, como Levetiracetam (fármaco antiepiléptico de última línea), cuyo precio puede alcanzar 190 veces el del fenobarbital, no tiene cobertura gubernamental (6). La situación en el continente africano es aún más precaria, ya que los tratamientos solo utilizan fármacos clásicos como fenitoína, carbamazepina y ácido valpróico, debido a que no se dispone de fármacos de última generación.

Existe un número considerablemente menor de literatura sobre la epidemiología de la epilepsia del lóbulo temporal, también denominada epilepsia temporal mesial (ETM). Los datos más completos con los que se cuenta son los publicados por Hauser y Kurland(9), quienes describen una incidencia de la ETM de 10,4 por 100.000 habitantes, con una prevalencia de 1,7 por 1.000 habitantes. Al respecto, es importante señalar que éste tipo de epilepsia es el que más se deriva a centros quirúrgicos, representando hasta el 75% de los casos manejados

en dichos centros (10). Cabe destacar que éste porcentaje está probablemente relacionado con el buen resultado post quirúrgico que tiene la ETM, en comparación con otras epilepsias extra temporales. Otra posible interpretación de este alto porcentaje guarda relación con la alta tasa de refractariedad farmacológica que presenta este tipo de epilepsia.

Dada las fechas en que se obtuvieron los datos epidemiológicos iniciales, estos obviamente no cuentan con datos imagenológicos de calidad, como los que pueden ser obtenidos actualmente, como es el caso de la volumetría automatizada. El propósito de esta Tesis es, por lo tanto, mostrar que este análisis volumétrico automatizado facilitaría el diagnóstico de la patología, posibilitando además la realización de estudios epidemiológicos más extensos y actualizados.

3.2 Antecedentes Generales

La ETM se manifiesta en la región medial del lobo temporal y su presentación radiológica anatomo-patológica más común es la esclerosis del hipocampo (11). La patología se caracteriza por un cuadro clínico de difícil manejo farmacológico, pero con excelente respuesta al tratamiento quirúrgico el que, en términos generales, consiste principalmente en la resección de una porción de la región antero lateral del lóbulo temporal dominante y la resección de la amígdala y región anterior del hipocampo (12).

3.2.1 Breve Recuento Histórico

Ya en 1888 Jackson (13) había sugerido la posible existencia de una epilepsia, a la que denominó 'aura intelectual', cuyo origen estableció en la región mesial temporal del encéfalo. En cuanto a la esclerosis hipocampal, esta se reconoce desde ya hace más de 180 años, cuando Neuropatólogos de la época fueron capaces de dar detalladas descripciones anatómicas de los patrones de

pérdida celular y gliosis. Estas descripciones de esclerosis hipocampal forman parte de la base para las clasificaciones actuales (14).

Una de las descripciones de esclerosis más antiguas se publicó en el año 1825, donde Bouchet y Cazauvieilh (15) describieron lesiones de consistencia aumentada en 8 de 18 hipocampos post mortem, provenientes de pacientes con epilepsia y demencia, pero en su entonces se le dio poca importancia a este descubrimiento. Sólo 45 años más tarde, en 1880, Sommer reconoció la potencial importancia de ésta lesión, con sus estudios basados tanto en sus propias observaciones como en observaciones y reportes de otros (como Bouchet y Cazauvieilh), analizando un total de 90 casos post mortem (14). Mediante exámenes macroscópicos del cuerno de Ammón, describió un aspecto gris y 'rígido' o de consistencia cartilaginosa de esta estructura, y una concomitante disminución de tamaño. En unos pocos casos se observó una región más blanda. La descripción más importante de Sommer se relacionó con la disminución de células piramidales asociada a los otros aspectos: "Todas las células piramidales... que son sin duda de gran importancia para la función del cuerno de Ammón, ya no están" (14). Este autor localizó la pérdida neuronal en el segmento adyacente a la pared del cuerno inferior del ventrículo, segmento que pasaría a llamarse "Sector de Sommer" y que en la actualidad se conoce como región CA1 (Figura 1).

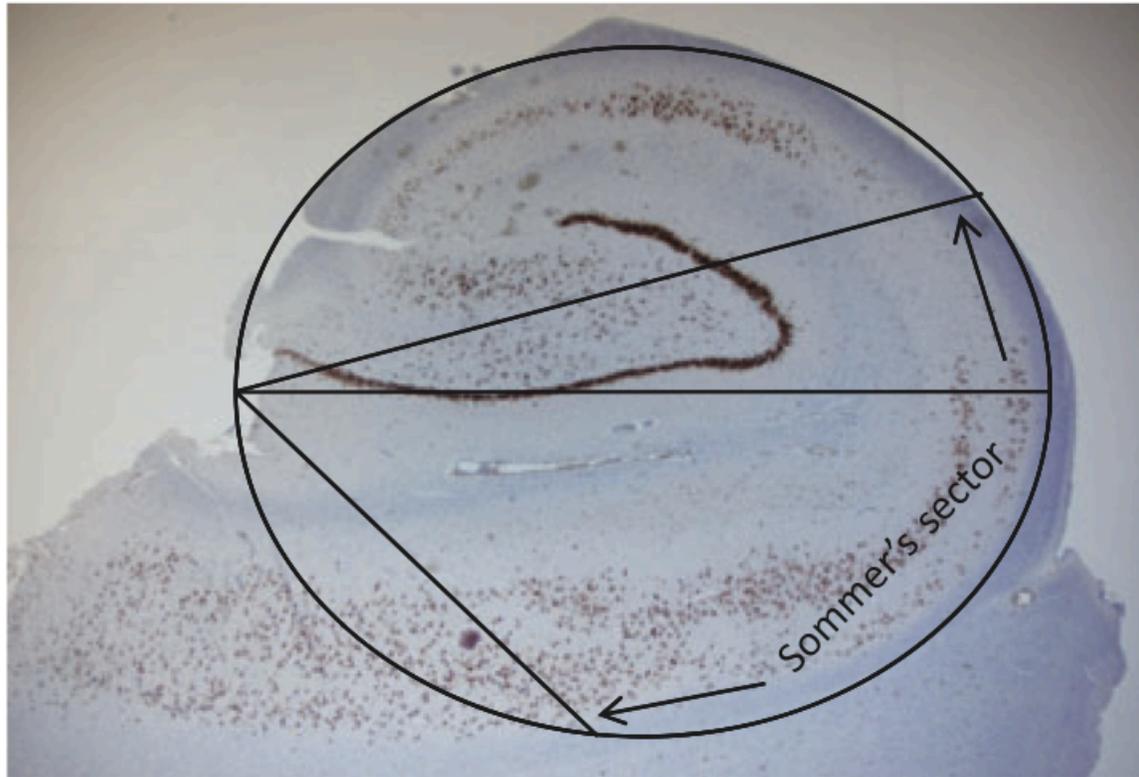


Figura 1. Corte histológico de hipocampo humano. El trazado sobre la imagen corresponde a la descripción de Sommer de la región vulnerable a pérdida celular o “Sector de Sommer”, como aparece mencionado en Thom M, 2009 (ref. 14). Dicha pérdida neuronal se refiere particularmente a neuronas piramidales de la región actualmente denominada CA1.

Los hallazgos de Sommer fueron confirmados posteriormente en un estudio similar hecho por Bratz (citado en 11). Este estudio describe una interface de pérdida neuronal entre CA1 y el subículo preservado, reconociendo un sector resistente correspondiente a lo que hoy se denomina región CA2. En este estudio también se describe una notable preservación de las células granulares en el giro dentado (14).

En la década de los años 50 se expanden de manera importante los programas quirúrgicos para tratamiento de la epilepsia, permitiendo el análisis del tejido extraído. La primera lobectomía fue realizada en 1954 por Penfield, estudio donde además la epilepsia del lóbulo temporal se describe como tal (11). Los últimos avances realizados a nivel celular y molecular, serán descritos en su respectiva sección de esta Tesis.

3.2.2 Anatomía del Lóbulo Temporal

El lóbulo, o más correctamente lobo temporal del cerebro, configura la porción latero basal del hemisferio cerebral, ubicado debajo de la cisura lateral y por delante de la proyección de la cisura parieto-occipital (Figura 2) (16).

Una de las estructuras anatómicas más estudiadas del lobo temporal es el hipocampo. Este está constituido por neuronas dispuestas en láminas corticales, las que se interdigitan entre sí formando las estructuras morfológicas conocidas como cuerno de Ammón (asta de carnero) y giro dentado. El asta se une a la región parahipocampal a través del subículo, el cual consiste en una corteza de tipo transitorio. El conjunto formado por el asta de carnero, giro dentado y subículo constituye una unidad funcional denominada formación hipocampal, que pertenece al sistema límbico (16).

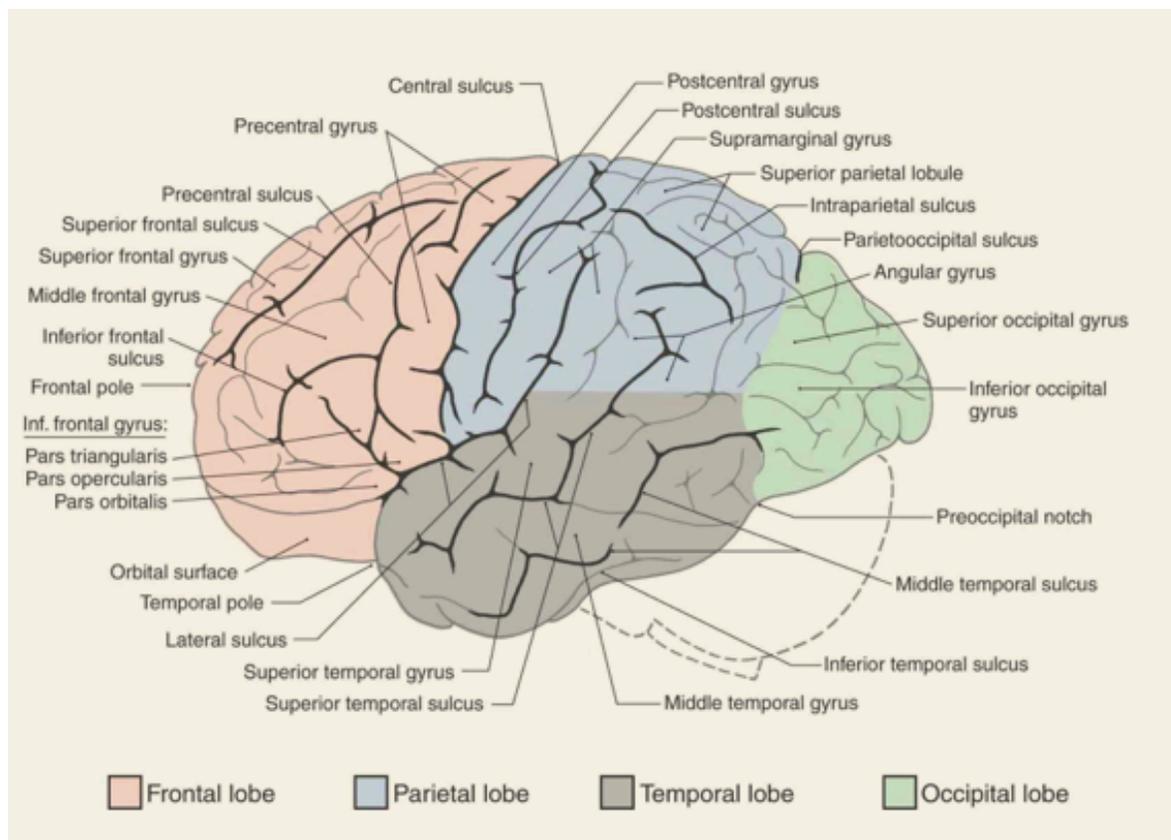


Figura 2. Representación esquemática del aspecto lateral del hemisferio cerebral izquierdo. Se muestra la ubicación de los lóbulos y sus respectivos giros y surcos. En gris se destaca el lobo temporal donde se aloja el hipocampo (Tomado de Haines, Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications (ref. 16).

Morfológicamente, el hipocampo se divide en tres subregiones denominadas cabeza, cuerpo y cola. La cabeza es la parte más rostral de la estructura y tiene porciones extra e intraventricular. La porción intraventricular se compone de protrusiones o digitaciones del hipocampo, que son parte del asta, en tanto que la porción extraventricular pertenece al segmento posterior del uncus. El cuerpo corresponde a la región medial y está formado por el asta y el giro dentado, que adopta la forma de una letra U. El cuerpo de Ammón se divide en 4 regiones, llamadas CA1, CA2, CA3 y CA4 (Figura 3), cada una de las cuales presenta diferencias en cuanto a sus células constituyentes. En la región CA1 se encuentran células piramidales pequeñas; la región CA2 se caracteriza por una banda estrecha de células piramidales densamente agrupadas; CA3 presenta una banda amplia de células piramidales agrupadas, en tanto que la región CA4 presenta diversos tipos de células no piramidales y no granulosas, las que no muestran una laminación apreciable (17).

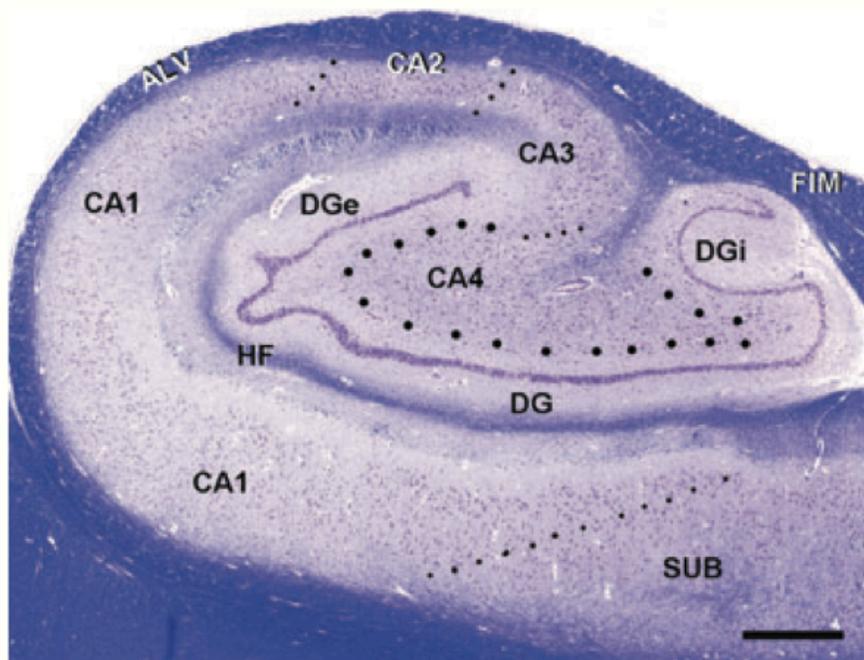


Figura 3. Anatomía microscópica del hipocampo humano. Corte de hipocampo teñido con Cressyl violet para ilustrar la organización microscópica de la estructura. Las líneas punteadas delimitan las regiones CA1 a la CA4 y el subículo (SUB). Barra de calibración: 100 μ m. DG: Giro dentado con porciones internas (DGi) y externas (DGe), HF: Remanente de fisura hipocampal, ALV: Alveo, FIM: Fimbria.

El giro dentado, que tiene una estrecha relación con el hipocampo y es parte importante de la histopatología de este tipo de epilepsia, consiste en una banda en forma de letra C con 3 capas: i) capa de células granulares; ii) capa molecular externa pobre en células y iii) capa profunda de células polimórficas que contiene células interneuronales que se unen con la región CA4 (18). Las células granulares dan origen a las fibras musgosas que terminan en CA4 y CA3 (Figura 4).

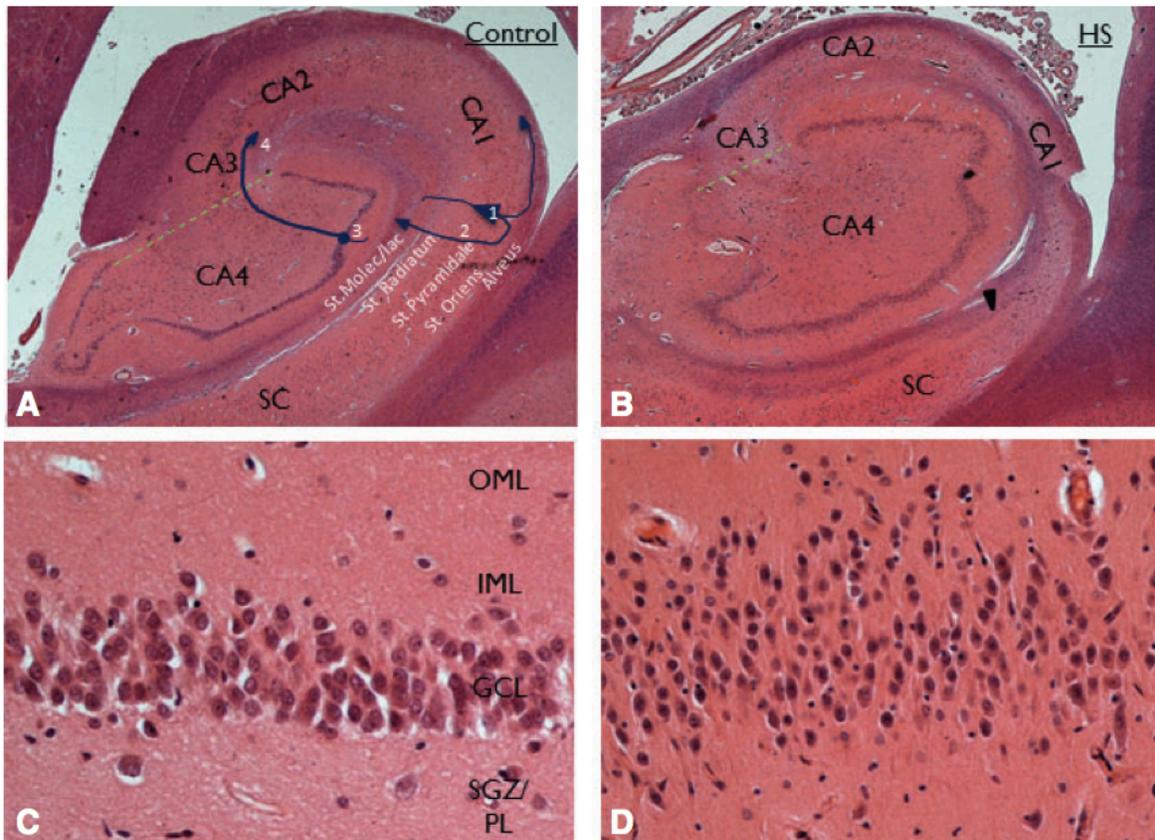


Figura 4. Secciones hipocámpales y sus respectivas vías en condición normal y patológica. **A)** Paciente neurológicamente normal. 1) Dirección de fibras excitatorias perforantes entrantes. 2) Trayectoria axonal en la vía de las fibras musgosas a CA3. 3) Posición y orientación de una célula piramidal normal con su dendrita apical que se extiende desde el estrato radiado al estrato molecular. 4) Axones colaterales de Schaffer conectando las neuronas de CA1 con las neuronas del subículo. **B)** Paciente con historia de ETM. Se observa la atrofia de CA1 en comparación con el subículo intacto. **C)** Detalle de la capa granular (GCL) en el hipocampo normal **D)** Capa granular mostrando gran dispersión celular en el paciente con ETM. Otras abreviaturas: IML: Capa molecular interna; OML: Capa molecular externa; SGZ: Zona subgranular subyacente; PL: Capa polimórfica. Tinción: H&E. Tomado de Malmgren & Thom, 2012 (Ref. 19).

3.2.3 Funciones del Hipocampo

El hipocampo cumple múltiples funciones, estando principalmente involucrado en el procesamiento de la memoria explícita y en la codificación del contexto mientras se experimentan sensaciones de miedo, función en la cual interactúa con la amígdala (19). También se le atribuye un rol funcional en la memoria relacionada con la formación de recuerdos relativos a situaciones experimentadas por el individuo, también denominada memoria episódica o autobiográfica (20).

Estudios de evaluación conductual de la función hipocampal plantean que ciertas regiones del hipocampo se relacionarían con funciones específicas (22). Se plantea que el giro dentado es el encargado de ordenar las aferencias sensoriales en un dominio espacial, CA3 tiene como función la asociación y afinamiento de patrones espaciales, el reconocimiento de las cosas nuevas y la memoria a corto plazo y CA1 realiza la asociación de patrón temporal y la memoria inmediata (21). En cuanto a CA2, hasta hace algunos años atrás, se pensaba que se trataba de una zona de transición entre CA1 y CA3, pero recientes investigaciones sugieren que su función podría tener que ver con la respuesta ante los conflictos, según lo vivido previamente y la experiencia nueva que se está viviendo (22).

3.2.4 Conectividad Hipocampal

El hipocampo forma parte del sistema límbico, el cual es un conjunto de estructuras nerviosas que se encuentran bajo la neocorteza, cuyos núcleos y áreas son críticas para las necesidades esenciales del individuo, incluidas las de sustento, procreación, autoprotección y protección de la descendencia (23).

En cuanto a las conexiones hipocampales, las principales aferencias provienen de la corteza entorrinal a través de la vía perforante, cuyos axones

terminan en su gran mayoría en la capa molecular del giro dentado y algunos en el subículo e hipocampo. Las células granulares se proyectan a la capa molecular de CA3, cuyas neuronas se proyectan a CA1 y estas finalmente al subículo. El subículo también recibe proyecciones modestas del complejo amigdalino (16).

Con respecto a las eferencias del hipocampo, una parte importante se origina a partir del subículo y algunas del hipocampo propiamente tal. Sus axones ingresan al alveo y se unen para formar la fimbria del hipocampo, que continúa como el fórnix. Las fibras glutaminérgicas siguen por la extensión del fórnix, alguna cruzan la línea media en la decusación hipocampal hasta el cuerpo calloso. A nivel de la comisura anterior el fórnix se divide en pre- y post-comisural. Las fibras del subículo forman el fórnix post-comisural y algunas terminan en los núcleos mamilares mediales, en tanto que otras lo hacen en el hipotálamo y núcleos del tálamo dorsal. Las fibras del hipocampo forman el fórnix pre-comisural y llegan al núcleo septal, áreas mediales de la corteza frontal, núcleos anterior y preóptico del hipotálamo y núcleo accumbens (16).

3.2.5 Histopatología del Hipocampo

La esclerosis del hipocampo constituye el sustrato patológico de la epilepsia. Se define como una pérdida de células piramidales, particularmente en la región CA1 hipocampal (Figura 5), acompañada de gliosis reactiva asociada a dispersión de las células granulares en el giro dentado y reorganización de las fibras musgosas (24), las que en condiciones normales forman un circuito trisináptico conectando la corteza entorrinal, el giro dentado y CA3(12) (las fibras musgosas son proyecciones axonales de las células granulares del giro dentado (25)). La gliosis se clasifica según Wyler (26) en estados que van desde una ausencia de lesión a una marcada esclerosis hipocampal.

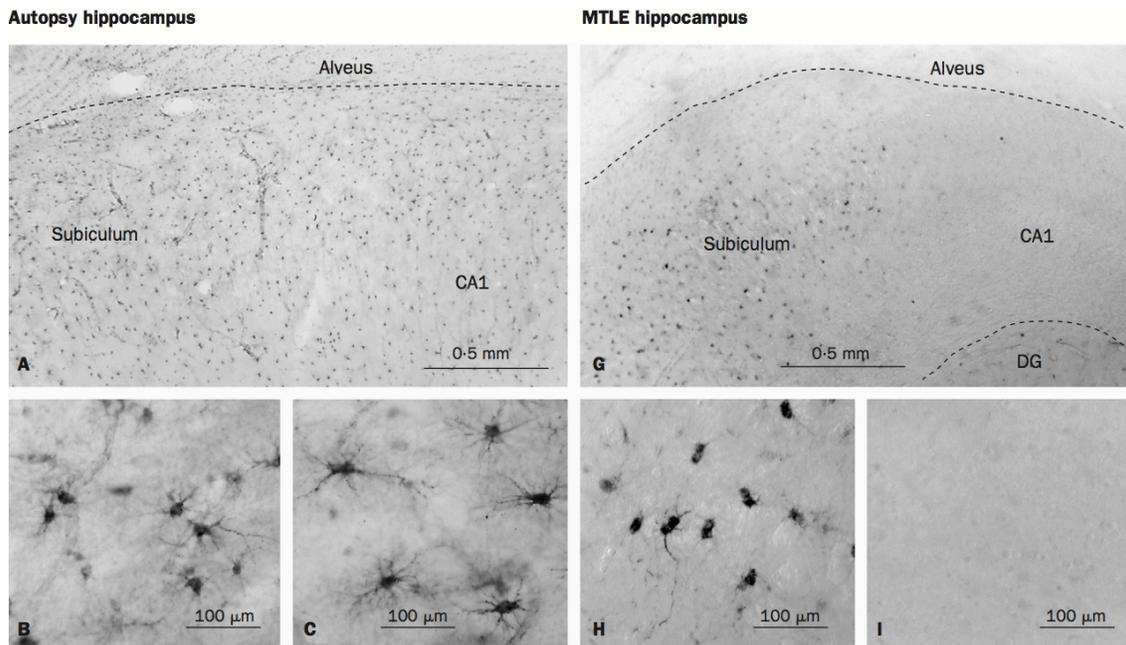


Figura 5. Inmunohistoquímica para glutamino sintetasa en hipocampo sano y patológico. A) Hipocampo sano, **B)** Subículo sano y **C)** Región CA1 sana, mostrando en ambos casos la citoarquitectura normal de la región revelada por el anticuerpo. **G)** Hipocampo patológico, **H)** Subículo en ETM y **I)** Región CA1 en ETM, donde se observa una disminución de la expresión de la enzima en las células gliales de los pacientes con ETM, apuntando a un posible sustrato fisiopatológico de la enfermedad (Tomado de Eid et al, 2004, Ref. 28).

Diferentes estudios han demostrado la existencia de una correlación entre la pérdida celular evidenciada a nivel histológico y la atrofia estructural determinada a través de volumetría hipocampal (27). Lesiones atrofiantes pueden ser reproducidas en animales, mediante la administración sistémica o intracerebral de kainato, un agonista de glutamato, el cual desencadena crisis epilépticas recurrentes, llevando posteriormente a una pérdida de células piramidales, la cual puede llegar a una completa degeneración de las regiones CA1 y CA3 (24) (28).

En la esclerosis hipocampal, además de haber pérdida neuronal, existe pérdida de espinas dendríticas en las células piramidales en las distintas áreas y en la capa granulosa del giro dentado. Junto con esto, se produce reorganización de los axones de las células de la capa granulosas, las llamadas fibras musgosas, que en condiciones normales sólo tienen contacto con CA3. Cuando hay esclerosis hipocampal, estas fibras desarrollan conexiones con todas las áreas del asta (17). El giro dentado además muestra una corteza irregular, lo que puede

deberse a trastornos en la migración de neuroblastos o secuelas causadas por estímulos externos como hipoxia, infección, etc., también conocidas como injuria inicial precipitante (IPI, por sus siglas en inglés) (17).

3.3 Esclerosis Hipocampal

Como se mencionó previamente, la esclerosis hipocampal es el sustrato patológico de este tipo de epilepsia. La esclerosis consiste fundamentalmente en una pérdida importante de células piramidales en la región CA1, la que va acompañada de gliosis reactiva, dispersión de células granulares en el giro dentado y reorganización de fibras musgosas.

3.3.1 Clasificación de los Tipos de Esclerosis

Con el propósito de disponer de un concepto estandarizado de los distintos grados de esclerosis hipocampal, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE en inglés), estableció una descripción de consenso para cada uno de estos grados (29):

Tipo 1: Corresponde al tipo más común de esclerosis, llegando a estar presente hasta en un 80% de los casos (29). La región CA1 es la parte más afectada, con una pérdida celular de más de un 80%. Los otros segmentos también manifiestan pérdida celular, afectando entre un 30% y un 50% de las neuronas piramidales en CA2; entre 30 a 90% de las neuronas en CA3 y hasta un 90% en CA4. El giro dentado también sufre de pérdida de células granulares, la que puede llegar hasta un 50%. Junto a la pérdida celular hay signos de reorganización sináptica de axones excitatorios e inhibitorios.

Tipo 2: Este tipo de esclerosis se manifiesta con un daño predominante en CA1, donde se alcanza hasta un 80% de pérdida de células piramidales. Los restantes sectores muestran una pérdida celular apenas visible mediante inspección

microscópica (CA2 y CA3 con pérdida menor al 20% y CA4 menor al 25%). Se trata de un patrón poco común, presentándose sólo en un 5-10% de los casos de ETM operados.

Tipo 3: Esclerosis con pérdida neuronal predominante en CA4, donde alcanza hasta un 50%, en el giro dentado llega hasta un 35%, mientras que el resto de los sectores solo se afectan en forma moderada (menor a 30%). También es un tipo poco común de esclerosis, encontrándose sólo en un 4 a 7,4% de las ETM operadas.

Sin esclerosis hipocampal, pero con gliosis: A pesar de la existencia de evidencia electrofisiológica que da cuenta de la generación de crisis epilépticas en el lóbulo temporal mesial, alrededor de un 20% de estos casos no muestran pérdida neuronal y sólo presentan gliosis reactiva.

3.3.2 Alteraciones a Nivel Molecular

En relación a las alteraciones a nivel molecular que se manifiestan en forma concomitante con la esclerosis hipocampal, se han logrado dilucidar varias situaciones, comenzando con la vía de señalización de la Reelina, proteína de matriz extracelular involucrada en la guía citoarquitectónica de la migración de células gliales y neuronas (30). La Reelina es sintetizada y liberada por las células de Cajal-Retzius, las que se encuentran entre las primeras poblaciones neuronales generadas en la ontogenia, teniendo su mayor nivel de expresión hipocampal alrededor de la semana 40 de gestación y virtualmente desapareciendo luego de la niñez. Por el contrario, en pacientes con esclerosis hipocampal, estas células pueden ser encontradas en edades más avanzadas. Cabe destacar que se ha mostrado que pacientes con historia de convulsiones febriles presentan un número más elevado de lo normal de neuronas de Cajal-Retzius (30). Estos hallazgos llevan a plantear la posibilidad que la presencia de estas neuronas podría indicar que la esclerosis hipocampal pueda tener origen en

un mal desarrollo temprano, que las convulsiones febriles pueden ser causa o consecuencia de dichos trastornos del desarrollo o que las neuronas Cajal-Reitzius pueden ser inducidas a diferenciarse a partir de células madre en respuesta a las convulsiones (30). Incluso se ha llegado a plantear que la alteración en la vía de señalización de la Reelina, podría ser un mecanismo epigenético en la patogénesis de la esclerosis hipocampal (31).

En cuanto a los neurotransmisores involucrados en el desarrollo de las crisis convulsivas en pacientes con ETM, se ha postulado que al encontrarse el glutamato en concentraciones más altas, podría llegar a gatillar una crisis (32). En un estudio donde se relaciona la ocurrencia de crisis espontáneas (convulsiones) con el nivel de glutamato hipocampal extracelular se describe un aumento de glutamato previo a la crisis, que permanece alto por lo menos hasta 15 minutos después de cesar la actividad eléctrica (33). En condiciones normales, el glutamato liberado en la sinapsis es rápidamente captado por los astrocitos y convertido en el aminoácido glutamina por la enzima glutamino-sintetasa. Esta glutamina es transportada por los astrocitos de vuelta a las neuronas donde puede reconvertirse en glutamato (ciclo glutamina- glutamato). Una posible explicación para el exceso de glutamina circulante en pacientes con ETM estaría dado por la pronunciada disminución de la glutamino-sintetasa, especialmente en las áreas hipocampales que manifiestan mayor pérdida neuronal y mayor proliferación astrogliol(32), junto con la disminución de la actividad de dicha enzima. Cabe destacar que el daño que provoque el exceso de glutamato circulante dependerá de la edad a la que se desarrolle la epilepsia, ya que, en estudios donde se inyecta glutamato en cerebros de ratas a distintas edades, se ha observado mayor daño en los animales de mayor edad, destacando con esto que también sería importante de considerar la plasticidad neuronal (34).

3.3.3 Patología del Giro Dentado en Esclerosis Hipocampal

La población de células del giro dentado se muestra patológicamente afectada en la mayoría de los casos de esclerosis hipocampal. Los patrones de lesión observados van desde dispersión de células granulares, la que ocurre en un 50% de los casos, a una pérdida severa de células (25).

Los criterios neuropatológicos de la alteración de las células granulares incluyen: laminación de células granulares mayor a 10 capas, con somas más pequeños y gap intracelulares más grandes, así como agrupamientos ectópicos y bilaminación de la capa molecular. Es necesario señalar, sin embargo, que aún no existe una clasificación internacional estandarizada para la patología de las células granulares (25).

Cuando se inducen convulsiones con ácido kainico en un modelo murino, al séptimo día se evidencia una disminución celular de predominio en CA1 y CA3, observándose además una dispersión de las células granulares del giro dentado. Al día 28 hay disminución de la distinción laminar de las capas hilar, subgranular, granular y molecular (35). El propósito de este estudio fue evaluar la neurogénesis post convulsiones, pesquisándose proliferación celular en la zona subgranular del giro dentado contralateral, la que alcanzó un máximo a los 7 días, volviendo a niveles basales al día 28. Junto con lo anterior, se observó estimulación de la neurogénesis contralateral, en oposición a la disminución de la neurogénesis del giro dentado lesionado. Todo esto implica que los cambios morfológicos y neuroquímicos no se pueden atribuir a las nuevas neuronas generadas y que la neurogenesis inducida por crisis convulsiva no contribuye en la epileptogénesis. En cuanto al aumento de células granulares en el giro contralateral, este hecho podría estar dando cuenta de la existencia de un mecanismo adaptativo para proteger el hipocampo contralateral de la epileptogénesis (35).

3.3.4 Causas Predisponentes de la ETM

Existe alguna evidencia que permitiría concluir que hay cierta predisposición genética para desarrollar ETM, pero no es un proceso unitario, describiéndose varios escenarios posibles. Los más estudiados en relación a herencia son tres: 1) Predisposición genética para convulsión febril, 2) Defectos en canales de sodio (demostrado en ratas) y 3) ETM familiar (36). En cuanto a otros factores, no genéticos, se describe varios incidentes precipitantes, como trauma, hipoxia e infección intracraneal, las cuales suelen ocurrir antes de los 5 años (36).

Otros autores han planteado la teoría “two-hit hypothesis”, que supone la existencia de al menos 2 de los factores mencionados previamente para poder desarrollar ETM (37). Estudios retrospectivos muestran que pacientes con ETM frecuentemente tiene historia de IPI (17) (37). El factor más común encontrado, en alrededor de un 53% de los casos, es la convulsión febril, pero es necesario señalar que la mayoría de los niños que tienen convulsiones febriles prolongadas nunca desarrollan ETM (37). La teoría “two-hit hypothesis” propone que hay 2 factores involucrados en la etiología de ETM, una injuria precipitante inicial junto con otro factor que aumente la vulnerabilidad del niño a un daño hipocampal (37). Incluso en estudios post mortem, al examinar hipocampos de pacientes con epilepsias de difícil manejo, con estatus epiléptico, no necesariamente se encontró signos de esclerosis hipocampal (38), fortaleciendo la teoría “two-hit hypothesis” de que no bastaría solo con las crisis convulsivas para desarrollar esclerosis.

Otra teoría a considerar es la de la disgenesia, que propone que debe haber algún tipo de anomalía estructural cerebral preexistente que predispone a convulsiones febriles, daño neuronal y ETM (37). La disgenesia también aumentaría la susceptibilidad cerebral a los efectos dañinos provocados por la actividad convulsiva prolongada.

En cuanto a las crisis frecuentes o prolongadas en etapas iniciales del desarrollo, sus efectos adversos se deberían a la interferencia de programas del desarrollo más que a pérdida neuronal, ya que las redes neuronales en esa etapa son bastante resistentes a noxas (39).

3.3.5 Progresión de la Enfermedad

Evidencia reciente ha indicado que existe un mecanismo inflamatorio en el curso de la ETM. La inflamación cerebral es un proceso crónico que se desarrolla luego de una IPI y que puede persistir en ausencia de crisis convulsivas, por lo que se cree que la inflamación descontrolada puede causar una alteración de la homeostasis y provocar crisis. Este mecanismo podría explicar la activación microglial, astrogliosis y la infiltración linfocítica (40).

Por otra parte, existe una amplia variedad de posibles injurias que pueden iniciar la cascada de eventos inflamatorios crónicos. Por ejemplo, la microglia responde en forma rápida ante eventos patológicos menores produciendo varias citoquinas pro inflamatorias. La microglia se ha visto aumentadas en hipocampos escleróticos (41). En la astrogliosis hay disminución de la expresión de subunidades de los canales de potasio, lo que resulta en una función alterada de este, que podría contribuir o incluso iniciar las crisis convulsivas (42).

3.3.6 Neurogénesis

La neurogénesis es el proceso de generación de nuevas neuronas mediante la división de células madres y su ulterior diferenciación. Gran parte de este proceso ocurre durante el desarrollo cerebral temprano, sin embargo en ciertas regiones, por ejemplo giro dentado y zona subventricular, la neurogénesis se mantiene como proceso activo a lo largo de la vida del individuo (43).

Se ha descrito neurogénesis en hipocampo de ratón adulto y se ha postulado que su función sería la recuperación cerebral posterior a injurias causadas, por ejemplo, por infarto o convulsiones. Las nuevas neuronas presentan propiedades funcionales similares a las de las células granulares hipocámpales (44). También se ha descrito que después de crisis convulsivas prolongadas, aumenta la actividad neurogénica en el giro dentado y la zona subventricular estriatal. La respuesta proliferativa en el giro dentado estaría mediada por una célula progenitora neural similar a glía (*NPC glial-like cell*). Dicho aumento de la proliferación retorna a su estado basal luego de 3 a 4 semanas posterior al estatus epiléptico (45)

Los mecanismos que gatillan el aumento de la neurogénesis en respuesta a las crisis no han sido aún dilucidados, pero se piensa que neuropéptidos tales como la galanina podrían tener un rol (46). Es importante señalar que el aumento de la tasa de neurogénesis que se describe posterior a crisis agudas, tales como el estatus epiléptico, va acompañado de migración aberrante de dichas células. Este incremento, podría explicarse por el alza concomitante de los niveles de GABA que se observan en el giro dentado, ya que se ha descrito que este neurotransmisor tiene un rol crucial en la regulación de la proliferación de precursores neuronales, migración y diferenciación de neuroblastos, así como en la integración sináptica de las nuevas neuronas (47).

Por el contrario, cuando las crisis convulsivas son crónicas y de tipo recurrente, como las que se observan en la ETM, se ha descrito una disminución de la tasa de neurogénesis que va desde un 64 a un 81% (43). Esto depende en alguna medida de la edad a la cual se inducen experimentalmente las crisis, produciéndose una mayor disminución de la neurogénesis en los sujetos de mayor edad(43).

3.4 Aspectos clínicos de la ETM

En cuanto a la caracterización clínica de la ETM, es importante señalar que en el lobo temporal tienen su origen más del 50% de las epilepsias parciales. Su presentación más habitual se denomina clínicamente 'crisis parcial compleja', lo que alude a una disminución en el nivel de conciencia durante la crisis (3) (36). Existe una sintomatología que precede a la crisis, denominada 'aura'. Dentro de los signos más frecuentes descritos por los pacientes se encuentran: sensación epigástrica ascendente, aura no específica ("difícil de describir"), miedo y ansiedad, ilusión de familiaridad y extrañeza (*dejà vu* y *jamais vu*) y auras vegetativas tales como palpitaciones y dilatación pupilar (36). También se ha descrito que en pacientes que presentan esclerosis del hipocampo, se producen con mayor frecuencia auras epigástricas olfatorias y gustativas, comparado con pacientes que presentan lesiones fuera del hipocampo o extratemporales (36).

Durante una crisis epiléptica se describe la ocurrencia de alteración de la conciencia, disminuyendo la reactividad y capacidad de respuesta del paciente. La manifestación de alteración severa de la conciencia indica una descarga epileptógena bihemisférica (36).

También se pueden manifestar fenómenos del habla como la afasia, especialmente si existe dominancia del lóbulo temporal afectado, así como detención del habla o disartria, en caso que el lóbulo afectado sea el no dominante(3). Otros síntomas asociados a la crisis son los automatismos, siendo los oro-alimentarios los que ocurren en mayor porcentaje, comparado con automatismo manuales o de gesticulación.

La gran mayoría de las epilepsias se presentan con alteraciones motoras. En la ETM tales alteraciones se manifiestan específicamente como síntomas faciobraquiales clónicos contralaterales, versión clónica de los ojos, postura distónica de la extremidad superior contralateral y finalmente una generalización

secundaria (36). En cuanto a los síntomas posteriores a la crisis o post ictales, los más frecuentes son movimientos de las extremidades, déficits de memoria, cambios de humor y déficit del lenguaje(36).

3.4.1 Electroencefalografía

La electroencefalografía (EEG) es una técnica de exploración funcional del sistema nervioso central, relativamente antigua pero que se sigue utilizando como herramienta para el diagnóstico y seguimiento de distintas patologías. Resulta de especial utilidad en la epilepsia (48), aunque la existencia de un EEG normal (Figura 6) no descarta por completo la enfermedad. La Figura 6 muestra los característicos ritmos de actividad cerebral normal.

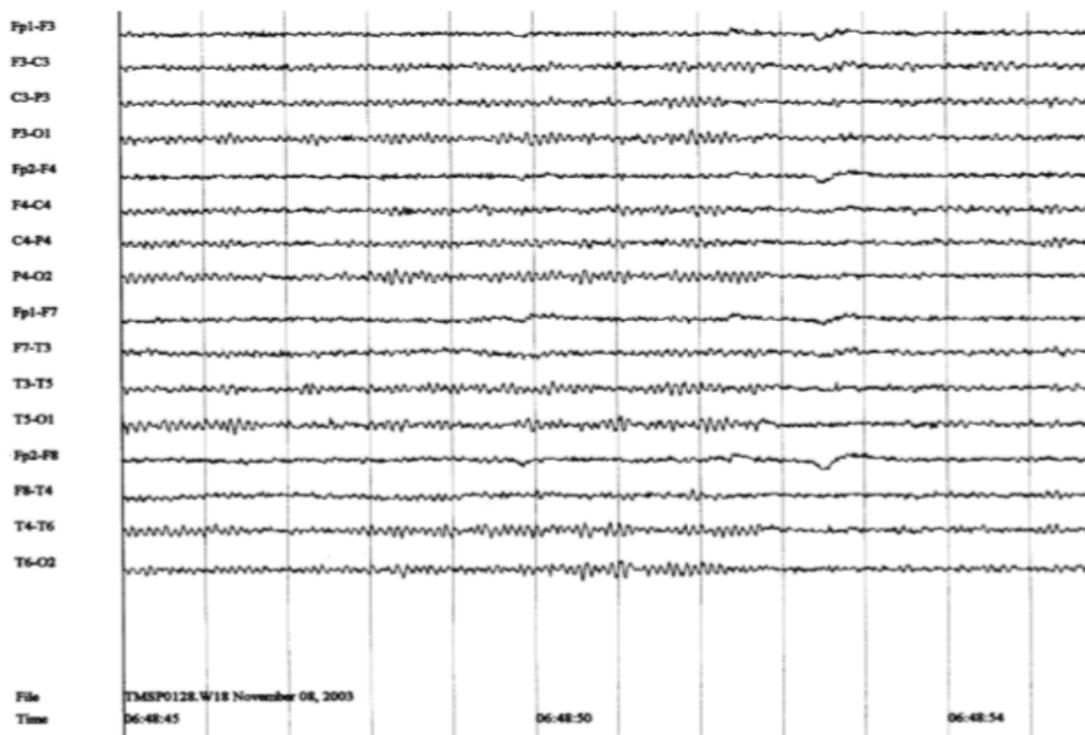


Figura 6. Registro EEG normal. Se muestran trazos de 16 electrodos de superficie que registran la actividad cerebral, en particular la presencia de ritmo alfa en un sujeto sano.

Es una técnica mediante la cual se obtiene el registro de la actividad eléctrica cerebral en tiempo real, siendo una exploración no invasiva y de bajo costo. Se realiza colocando electrodos de superficie adheridos al cuero cabelludo por un gel conductor. También se pueden utilizar electrodos invasivos que permiten el estudio en detalle de áreas cerebrales de difícil acceso como la porción medial del lóbulo temporal. Estos electrodos pueden ser nasofaríngeos, esfenoidales o incluso durante una cirugía (48). Aunque el estudio de las crisis con electrodos intracraneales es más fiable para caracterizar el foco, su uso se limita a casos donde hay discordancia entre distintas pruebas. La gran mayoría de los pacientes puede ser evaluado con registros de superficie (49).

Durante las auras solo se objetivan cambios entre un 11 y un 28% de los casos. Al comienzo de una crisis, lo más frecuente es que comiencen los síntomas antes de haber un patrón ictal en el EEG. Este periodo suele acompañarse de una disminución de la actividad eléctrica, luego se observa un ritmo reclutante igual o superior a 5 Hz sobre el lóbulo temporal, que varía de frecuencia durante su evolución y tiene una tendencia a aumentar en amplitud y disminuir en frecuencia. Este ritmo se suele ver a los 30 segundos siguientes al primer cambio en el EEG (49) (ver Figura 7).

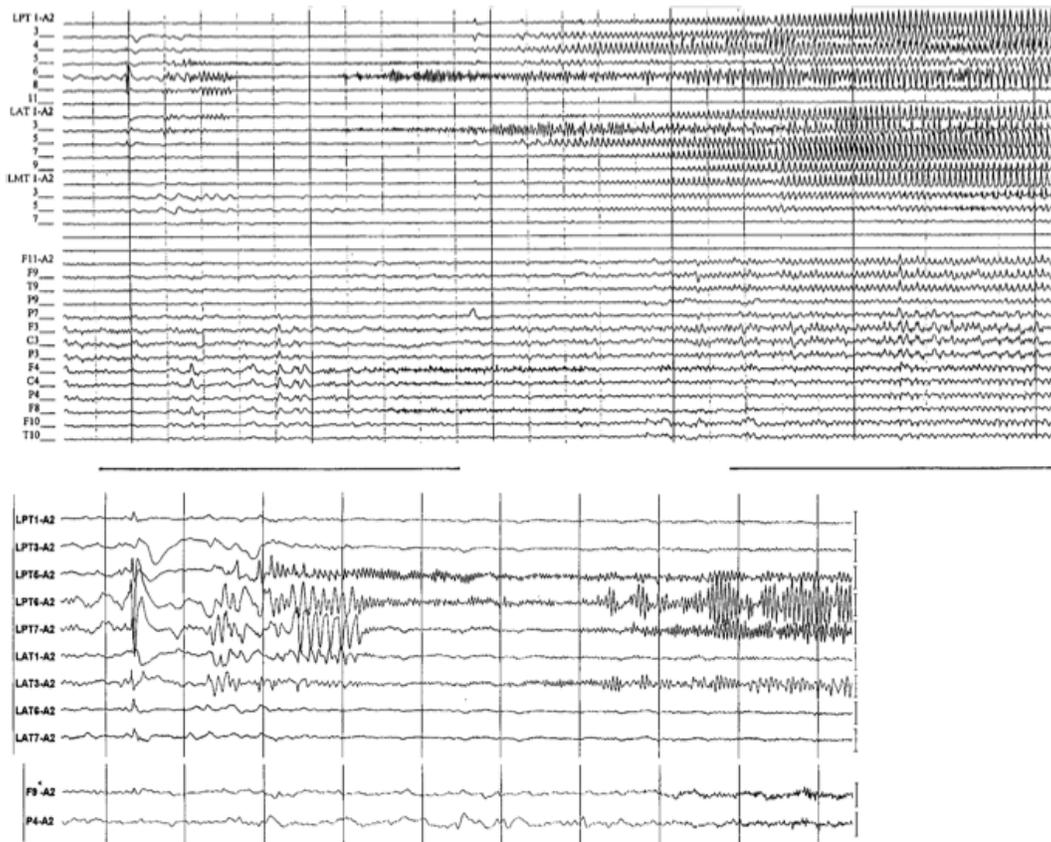


Figura 7. EEG intracraneal y superficial simultáneas, durante una crisis hipocámpal típica.

El EEG superior (intracraneal) entrega una visión general de la “morfología eléctrica” de la crisis. El registro inferior (superficial) muestra el artefacto muscular característico de los primeros segundos de la crisis. Con posterioridad, se inicia el ritmo ictal, que corresponde a la crisis propiamente tal.

PT: Sonda temporal longitudinal; AT: Franja subdural temporal anterior; MT: Franja subdural temporal media, TP: Franja subdural temporal posterior.

3.4.2 Cirugía del Lobo Temporal

La primera intervención quirúrgica para tratamiento de la epilepsia fue realizada por Horsley e involucró una resección cortical en un paciente con epilepsia post traumática (50)(12). En cuanto a la epilepsia del lóbulo temporal, esta patología presenta una muy buena respuesta a tratamiento quirúrgico, por lo que suele ser el tratamiento definitivo para una epilepsia fármaco resistente.

Existen distintos abordajes quirúrgicos para extraer el foco epileptógeno a nivel temporal, los que se han ido perfeccionando en relación a la mejoría de las

crisis convulsivas, siendo los más notorios aquellos abordajes quirúrgicos posteriores al año 1990 (51). Con la mejoría en la calidad de las neuroimágenes junto a un mejor monitoreo electrofisiológico, la resección ha evolucionado desde la remoción completa del lobo temporal a la sola extracción del foco epileptógeno. A pesar de esto, la lobectomía temporal anterior (LTA) sigue siendo la resección más utilizada, aunque en ciertos centros se utiliza la amigalahipocampectomía (AH). La descripción de cada abordaje quirúrgico se encuentra disponible en forma detallada en el Anexo 1.

3.4.3 Complicaciones de la Resección

Es difícil comparar el éxito de las varias técnicas quirúrgicas debido a la falta de criterios estandarizados de resultados. Entre un 50 a 70% de los pacientes reportan remisión de las crisis 5 años posterior a la cirugía. Se cree que la cantidad de tejido temporal mesial resecado tiene correlación con el éxito de la cirugía y también se sabe que el tejido residual es un factor de riesgo para la recurrencia de crisis convulsivas (12).

Las complicaciones post quirúrgicas son poco comunes y variables, incluyendo muerte, infecciones, suave cuadrantopsia contralateral, hemianopsia, hematoma postquirúrgico, parálisis de oculomotor y troclear. También puede existir disfasia, disnomia o afasia. Los trastornos de la memoria globales son de escasa ocurrencia, pero la alteración de la memoria verbal puede ocurrir en forma más frecuente. Posterior a la cirugía, los pacientes son evaluados y se clasifican según sus resultados de acuerdo al ranking de Engel (51) (52):

Clase I: Libre de crisis o solo auras desde la cirugía.

Clase II: Rara vez crisis (menos de 2 al año o crisis nocturnas no inhabilitantes).

Clase III: Reducción de frecuencia de las crisis en más de un 75%.

Clase IV: Sin cambios (reducción de las crisis en menos de un 75%).

Las clases III y IV son informadas como control insatisfactorio de las crisis.

También se describen resultados a largo plazo post cirugía, a pesar de ser pocos los estudios realizados al respecto. Se ha hecho seguimiento de pacientes operados durante 15 años, describiéndose una disminución de la efectividad de la cirugía, comenzando con un porcentaje libre de convulsiones de un 78,5% en los primeros 3 meses, cayendo a un 67,4% a los 6 meses. Este porcentaje disminuye a un 2-5% por año hasta los 5 años, con un porcentaje de 47,7% de pacientes libre de crisis y a los 15 años un 36,8% (53).

3.4.4 Efectos Postquirúrgicos Sobre la Memoria

En relación a la memoria en pacientes con ETM, es necesario determinar que podría ser más dañino, si el tratamiento farmacológico crónico o el riesgo de disminución de la memoria posterior a una cirugía exitosa (54). Se describe que posterior a la cirugía, las estructuras mesiales contralaterales compensan las funciones de la memoria verbal (54).

En cuanto a la edad de la cirugía, se observa una mejor respuesta de compensación en pacientes operados previos a la pubertad, cuando la plasticidad neuronal puede actuar compensando el daño quirúrgico. Con posterioridad a los 30 años hay mayores problemas en cuanto a la memoria.

Si bien se describe una disminución en la memoria en ciertos pacientes operados a largo plazo, esto puede estar dado por las múltiples crisis convulsivas previas a la cirugía, ya que pacientes tratados con fármacos en vez de cirugía, también tienen una disminución en la memoria avanzados los años (54) (55). Corroborando lo anterior, existen estudios que analizaron la memoria episódica, el conocimiento semántico y la toma de decisión semántica, en pacientes con ETM versus pacientes no enfermos, pesquisándose resultados menores en pacientes enfermos, a excepción de la memoria semántica (54).

Es importante destacar que también existen diferencias según el hipocampo afectado, ya que pacientes con esclerosis del hipocampo izquierdo suelen tener problemas en la memoria declarativa, mientras que si la esclerosis es en el hipocampo derecho, existen déficits en la memoria visual. Esto debe ser un punto a considerar previo a la cirugía, ya que se describe un deterioro de la memoria verbal en pacientes con resección temporal izquierda (55), cuya causa se cree multifactorial, dependiendo de la edad, duración de la epilepsia, déficits preexistentes e incluso pudiera ser por la resección de neocorteza temporal lateral (56).

Como se describe previamente, existen distintos abordajes quirúrgicos para extraer el hipocampo esclerótico, siendo las principales la lobectomía temporal anterior y la amigdalohipocampectomía selectiva, ambas con buen control de la crisis e incluso puede haber una mejora de la memoria verbal cuando se realiza una resección selectiva en el lóbulo temporal dominante, con mejores resultados en hipocampo izquierdo (57).

3.4.5 Resonancia Magnética y Volumetría

Cómo se mencionó previamente, la manifestación morfológica de la ETM es la esclerosis del hipocampo, pero esta alteración también puede manifestarse en la amígdala o incluso en ambas estructuras. Dicha esclerosis va asociada a una pérdida neuronal significativa, con una reorganización concomitante a nivel hipocampal, la cual puede ser analizada mediante resonancia nuclear magnética (RM) en la señal T2 (58).

La tecnología de RM se comenzó a utilizar en humanos en la década de los años 70, pero su masificación y disponibilidad clínica sólo llegó a hacerse efectiva en los años 80. Este método de estudio no invasivo permite una visualización *in vivo* del cerebro (19). Las ventajas que destacan de éste instrumento, en

comparación con los utilizados previamente (como la tomografía computarizada), es que provee una buena diferenciación entre sustancia blanca y sustancia gris, con una visualización óptima de los lóbulos temporales. Además, los contrastes que dispone permiten una buena diferenciación entre la anatomía normal y la patológica(59). En la actualidad, la RM es parte obligatoria del estudio del paciente con epilepsia(19). La mejor calidad de imagen que proporciona un resonador hace posible evaluar lesiones más pequeñas y sutiles, permitiendo además detectar lesiones que antes no se lograban pesquisar, como es el caso de la esclerosis hipocampal (19).

El estudio de cerebros de pacientes epilépticos mediante RM ha permitido evidenciar la existencia de atrofia a nivel de hipocampo, en un 90% de los casos (60). Junto a lo anterior, también es posible encontrar pérdida de la estructura interna del hipocampo, incremento de la señal e hipointensidad, según la señal que se evalúe en la RM. Aunque en la gran mayoría de los casos la ETM se correlaciona con atrofia unilateral, cabe puntualizar que este dato podría estar sesgado en alguna medida por la presencia de atrofia bilateral, debido a que la comparación se establece entre los volúmenes hipocampales interhemisféricos, y al ser ambos atróficos, pueden dar una falsa visualización de normalidad.

En Chile no existen datos publicados en relación a la sensibilidad de la resonancia en el diagnóstico de la patología. En la literatura se reporta que la sensibilidad del examen de resonancia para el diagnóstico de esclerosis hipocampal, varía según la experiencia del evaluador, desde un 61% en “no expertos” (61) llegando a un 90% en médicos especialistas en neurorradiología y epilepsia (61) (62). Cabe mencionar que nuestro país dista de los valores más altos de sensibilidad, debido al déficit de especialistas y, mayor aún, de subespecialistas en el área, puesto que no existen programas certificados de entrenamiento para la formación de neurorradiólogos, siendo este déficit aún mayor en localidades alejadas de la región metropolitana (63).

Los exámenes de RM permiten cuantificar diversos parámetros cerebrales, ya que permiten realizar mediciones bidimensionales (plano x, y) o tridimensionales (espacio x, y, z), siendo estos últimos los que permiten la incorporación de herramientas de análisis volumétrico. Es importante destacar aquí que los estudios de volumetría realizados en forma manual, además de involucrar procesos lentos y consumidores de tiempo, presentan un sesgo inherente al operador (64), razones que hacen poco factible aplicar estos análisis a bases de datos extensas (65). Análisis de RM computarizados que comparan “texturas” hipocampales mediante diversos parámetros matemáticos, señalan que la esclerosis puede presentarse de forma bilateral, lo cual puede pasar desapercibido en un análisis manual (66).

3.4.6 Repositorios de Datos Biomédicos

Con el propósito de minimizar los errores dependientes del observador, junto con facilitar el análisis sistemático de grandes bases de datos, en los últimos años se ha masificado el uso de distintos programas computacionales de medición automatizada, tales como FreeSurfer(67), SPM, FSL y ANALYZE (68). De estas herramientas computacionales, la más ampliamente utilizada en la comunidad médica es FreeSurfer, ya que su método ha resultado ser el más sensible en cuanto a la medición volumétrica en esclerosis hipocampal (68). Cabe señalar que esta medición es considerada la mejor herramienta de apoyo para el diagnóstico cuando no se cuenta con médicos especialistas en el tema (69). También es necesario destacar que permite mejorar el reconocimiento de atrofia cuando esta es bilateral, donde la observación tiende a usar el hipocampo contralateral como referencia y en casos en que los cambios son muy sutiles. La volumetría además puede servir de ayuda para el reconocimiento visual de la atrofia hipocampal realizada en centros no especializados en el diagnóstico de epilepsia (69).

En relación con la sistematización de información neurológica biomédica y la generación de repositorios, a la fecha se han realizado diversas recopilaciones

de imágenes de RM de cerebros procedentes de distintas poblaciones geográficas. Esto ha permitido generar algunas bases de datos, entre las que destacan dos atlas que están a disposición pública: la base OASIS de Estados Unidos y la base IXI de Inglaterra (58). Existen datos similares de la población japonesa, pero éstos no se encuentran a disposición pública (60). En general, dichas bases de datos fueron creadas con información proveniente de pacientes normales. Sin embargo, la base OASIS también considera información procedente de pacientes con demencia tipo Alzheimer. La existencia de estos repositorios hace posible la comparación de valores volumétricos cerebrales entre pacientes sanos y enfermos, ya sea del mismo lugar geográfico donde fueron realizadas (USA e Inglaterra) o en poblaciones diferentes, como sería el caso de Chile. A pesar de que esta información se encuentra en el dominio público desde hace más de 7 años, especialmente en el caso de la base OASIS, a la fecha aún son relativamente pocos los análisis que se han hecho utilizando este material.

En esta tesis se ha abordado primeramente el análisis de exámenes de RM, almacenados en la base de datos OASIS, provenientes de pacientes sanos, sin antecedentes previos ni historia de enfermedades neurológicas o psiquiátricas. El propósito fue establecer parámetros volumétricos correspondientes a poblacionales normales. Dado que a la fecha no existen en nuestro país ni en Latinoamérica mediciones volumétricas cerebrales de más de 50 pacientes sanos (69) (70), esta parte del estudio constituye un importante aporte para la definición de parámetros cerebrales normales globales.

La tesis también abordó un segundo aspecto, consistente en el análisis de exámenes de RM de cerebros de pacientes con ETM, con el propósito de determinar la existencia de alteraciones volumétricas. Para este propósito se compararon los valores observados en las RM de tales pacientes con los parámetros poblacionales normales globales obtenidos en la primera parte del estudio. Como se mencionó previamente, las alteraciones bilaterales del hipocampo pueden producir un importante sesgo en cuanto al diagnóstico de

esclerosis hipocampal. Teniendo éste hecho en consideración, establecer un valor volumétrico hipocampal poblacional normal constituye un valioso aporte hacia protocolos de diagnóstico que permitan disminuir dicho sesgo.

4 HIPÓTESIS

La volumetría automatizada puede ser utilizada como prueba diagnóstica para el análisis volumétrico hipocampal en pacientes con epilepsia temporal mesial.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Determinar el rendimiento diagnóstico de la volumetría automatizada en la esclerosis temporal mesial.

5.2 Objetivos Específicos

1. Describir la población de estudio en sus variables clínicas y sus comorbilidades con epilepsia temporal mesial (ETM) (pacientes con diagnóstico de ETM que se atienden en Clínica Las Condes (CLC) y/o Liga Chilena Contra la Epilepsia (LCHE)).
2. Describir la población de la base pública OASIS.
3. Comparar el volumen hipocampal de las 2 poblaciones (pacientes con ETM y sujetos controles).
4. Comparar resultados con histología obtenida post-cirugía.
5. Determinar la sensibilidad y especificidad de la volumetría como método diagnóstico y su comparación con la respectiva histología.

6 MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Tipo de Estudio: Diagnóstico

De diseño observacional analítico transversal.

6.1.2 Población y Lugar de Estudio

Se estudiaron datos de resonancia magnética cerebral de pacientes adultos de un rango de edad entre 18 y 59 años, con diagnóstico de epilepsia temporal mesial (ETM), que fueron tratados ya sea en Clínica Las Condes (CLC) o en la Liga Chilena Contra la Epilepsia, cuyo diagnóstico fue realizado en dichas instituciones mediante examen clínico neurológico (junto con recopilación de información de las crisis convulsivas para poder precisar el tipo de crisis), imágenes radiológicas y electroencefalograma (EEG). En todos los casos, este diagnóstico fue confirmado post extracción quirúrgica del hipocampo, mediante histología de una biopsia de tejido hipocampal que evidenció la presencia de esclerosis en la estructura.

Los datos de resonancia magnética cerebral de los individuos controles fueron tomados de la base de datos internacional de dominio público OASIS, que contiene resonancias magnéticas de individuos sanos y enfermos, que fueron obtenidas en la Universidad de Washington y en su respectivo hospital docente, tanto de pacientes en control por ciertas enfermedades como demencia, como en sujetos voluntarios, de sexo femenino y masculino cuyas edades van desde los 18 hasta los 94 años.

Los individuos controles fueron seleccionados tomando en consideración los siguientes criterios:

1) Test minimental sobre 25. (es una prueba del estado mental, utilizado para detectar deterioro cognitivo)

- 2) CDR (clasificación clínica de demencia) cero.
- 3) Ausencia de diagnóstico (declarada por el paciente) de enfermedades psiquiátricas y/o neurológicas.

No se tomó en cuenta el nivel educacional de los pacientes ni sujetos controles seleccionados para este estudio.

Se realizó volumetría automatizada de las imágenes de resonancia magnética cerebral mediante el uso del programa computacional FreeSurfer en el Servicio de Radiología DPI (diagnóstico por imágenes) de CLC. Tanto las resonancias magnéticas de los pacientes como las de los controles fueron analizadas en éste servicio.

6.1.3 Período de Estudio

Se comenzó con el análisis de la base de datos y selección de sujetos controles en Enero del año 2015, extendiéndose el trabajo hasta fines de Junio del mismo año. El análisis de los datos de los pacientes se realizó durante este mismo período.

6.2 Grupos de Trabajo y Variables de Estudio

6.2.1 Criterios de Inclusión

Los siguientes criterios fueron considerados para la inclusión de pacientes en el estudio:

- 1) Adultos entre 18 y 60 años con diagnóstico de ETM.
- 2) Que hayan sido sometidos a cirugía de extracción de hipocampo y que se haya confirmado la esclerosis hipocampal mediante histología, ya que este es el *gold standard* de diagnóstico de ETM y con el cual se comparará la volumetría automatizada.

3) Que pertenezcan a la base de datos del Centro Avanzado de Epilepsias de CLC.

6.2.2 Criterios de exclusión

No fueron incluidos en este estudio pacientes en los que:

1) Exista diagnóstico de depresión, ya que según la literatura, en estos pacientes también se puede pesquisar una disminución de volumen hipocampal, sin haber síntomas de epilepsia (71).

2) Exista diagnóstico de Alzheimer, porque, al igual que con la depresión, hay disminución del tamaño hipocampal sin existir epilepsia (72).

3) No se haya efectuado cirugía de extracción hipocampal y que no tengan confirmación histológica del diagnóstico de esclerosis, ya que este es el *gold standard* de diagnóstico de ETM y con el cual se comparará la volumetría automatizada.

4) Hayan existido problemas técnicos en el análisis volumétrico de las resonancias (sobreestimación de valores porque se mide estructura que no es hipocampo).

5) Sus resonancias magnéticas no tengan volumetría.

6.2.3 Grupos de Trabajo

Grupo 1 de estudio: Pacientes de CLC o LCHE con diagnóstico de ETM

Grupo 2 comparador o control: Sujetos provenientes de la base de datos pública OASIS

6.2.4 Variables del Estudio

Volumetría cerebral automatizada: Variable dependiente, cuantitativa, continua.

Definición Conceptual: Es una medición registrada en forma automatizada del volumen de distintas estructuras cerebrales que se analizan a partir de imágenes de resonancia magnética mediante el software FreeSurfer.

Definición Operacional: El programa FreeSurfer.

Unidad de medida: Milímetros cúbicos (mm³).

Género: Variable independiente, categórica, nominal.

Definición Operacional: Es el número de pacientes de sexo femenino y masculino en pacientes con ETM y en pacientes controles.

Unidad: frecuencia absoluta y relativa porcentual: Hombre/mujer

Edad: Variable independiente, cuantitativa continua

Definición Conceptual: Número de años cumplidos a la fecha de la realización de la resonancia magnética cerebral.

Definición Operacional: Es el cálculo de años que se han cumplido según la fecha de nacimiento documentada en la cédula de identidad y registrada en la hoja de datos demográficos de los pacientes. Para propósitos del análisis, se estratificó la edad de los sujetos controles en intervalos de 5 años.

Indicador: años cumplidos entre 18 y 94 años

6.2.5 Maniobra de Estudio

Se reclutaron pacientes del Centro Avanzado de Epilepsias (CAE) de CLC, los cuales se controlan en este centro y en la Liga Chilena Contra la Epilepsia, que tenían diagnóstico de ETM y que cumplieran con los criterios de inclusión descritos previamente . Estos datos fueron obtenidos a partir de información proveniente de las fichas de los pacientes del CAE de CLC y fueron anotados en

planillas Excel con el propósito de facilitar su análisis posterior. Las resonancias magnéticas cerebrales de estos pacientes fueron analizadas mediante volumetría automatizada utilizando el programa computacional FreeSurfer, lo que arrojó datos medidos en mm³, que se adjuntaron a los datos demográficos (edad y género) de cada uno de los pacientes.

Las resonancias magnéticas cerebrales de los sujetos controles provenientes de la base de datos OASIS fueron sometidas a análisis con el mismo software y versión (versión 5.1).

Los datos, tanto de los pacientes como de los sujetos sanos, fueron analizados según las variables género y edad. Posteriormente se compararon sus respectivos volúmenes hipocampales, tal como se describe en el plan de análisis.

6.3 Aspectos Éticos

Se contó con la respectiva aprobación de los comités de ética de investigación de CLC y de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (Ver Anexos 2 y 3). Los datos de los pacientes fueron codificados para mantener su confidencialidad y a la vez permitir su identificación según los resultados.

Es necesario enfatizar que a esta base de datos solo tuvieron acceso los médicos especialistas en Neurorradiología Dr. Marcelo Gálvez (jefe del Servicio) y Dra. Evelyn Faure, además del Ingeniero Sr. Gonzalo Rojas. Por disposición del Comité Ético de CLC, los datos fueron entregados en forma codificada, sin acceso a nombres o cualquier otra forma de identificación del paciente, a la Dra. Patricia Araneda, médico cirujano, tesista del Programa de Magister en Morfología de la Universidad de Chile, quién llevó a cabo el análisis de datos que forma parte de su trabajo de Tesis.

7 RESULTADOS

7.1 Plan de Análisis

El diseño muestral consideró un muestreo no probabilístico, es decir, el estudio contempló el análisis de todos aquellos pacientes del CAE con diagnóstico de ETM, contándose con un número inicial de 35 pacientes. No obstante, al revisar caso a caso el cumplimiento de los criterios de inclusión, sólo 9 de ellos los satisficieron. El rango de edad de los pacientes seleccionados se encuentra entre los 18 y 59 años.

En cuanto a los sujetos controles no enfermos obtenidos de la base de datos OASIS, se seleccionaron para este estudio todos aquellos que cumplieran con los criterios de selección establecidos (ver sección 6.1.2), obteniéndose un total de 308 sujetos, cuyo rango de edad fluctuó entre los 18 y los 94 años. El contar con este alto número permitió entregar una descripción considerablemente amplia de cómo varía la volumetría hipocampal en relación con la edad del sujeto.

Con el propósito que los parámetros volumétricos cerebrales de los sujetos controles no enfermos fueran lo más equivalentes posible para su comparación con los pacientes con ETM, se hizo una segunda selección considerando un segundo grupo, cuyas edades fluctuaron entre los 18 y 62 años, obteniéndose un total de 220 sujetos controles. Por lo tanto, no fueron considerados en este estudio 88 sujetos cuyas edades estaban por sobre los 63 años. El grupo de 220 sujetos controles se dividió en rangos de 5 años, resultando los siguientes 9 grupos etarios: 18-22; 23-27; 28-32; 33-37; 38-42; 43-47; 48-52; 53-57 y 58-62 años.

Para determinar la posible existencia de diferencias entre los volúmenes hipocampales de pacientes con ETM y sujetos controles no enfermos, se hace necesario establecer un punto de corte para la condición de “normalidad”. De

acuerdo a la literatura, dicho corte se realiza entre 1.5 y 2 desviaciones estándar (73) con respecto a la mediana de normalidad del volumen hipocampal, de acuerdo a la población estudiada.

Teniendo en consideración que el grupo de pacientes con ETM está integrado por un bajo número de pacientes (n=9), su descripción como conjunto debe basarse necesariamente en la mediana. Teniendo en consideración que en la literatura se ha descrito una reducción del 20% del volumen hipocampal en ETM (69), y que este valor coincide con el percentil 25 de los datos obtenidos de la base OASIS, este será el valor utilizado como punto de corte teórico para la condición de “normalidad” (como se puede apreciar claramente en la Figura 14). Complementando lo anterior, y con el propósito de confirmar de manera estadística el punto de corte así definido, se realizó una regresión logística y su respectiva curva ROC, que corresponde a la representación gráfica de la sensibilidad frente al parámetro ‘1-sensibilidad’ (ver Figura 13).

7.1.1 Estadística Descriptiva

En esta sección se da cuenta de los descriptores estadísticos de los datos provenientes de los dos grupos de sujetos sometidos a estudio: controles no enfermos y pacientes con ETM. El análisis estadístico comparativo será presentado en la sección 7.1.2 “Estadística Analítica”.

Tanto las volumetrías cerebrales de los sujetos controles no enfermos obtenidas desde la base de datos, como las de los pacientes con ETM fueron analizadas mediante el programa computacional *FreeSurfer*. Los valores numéricos obtenidos se transfirieron a tablas en formato Excel para facilitar su estudio. Todos los análisis estadísticos utilizados se realizaron mediante el *software* estadístico Stata, versión 12.0.

7.1.1a Sujetos Controles No Enfermos

Como ya se describió previamente, la base OASIS permitió obtener inicialmente un total de 308 sujetos controles no enfermos, cuyas edades fluctuaban entre los 18 y 94 años. Para determinar la distribución de las edades de todos los sujetos controles (n=308), se realizó el respectivo histograma que permitió determinar que estas edades no siguen una distribución normal (Figura 8). Este hecho se comprobó mediante el estadígrafo Shapiro Wilk con una exigencia $p < 0.05$ (Ver valores de probabilidad en Anexo 4).

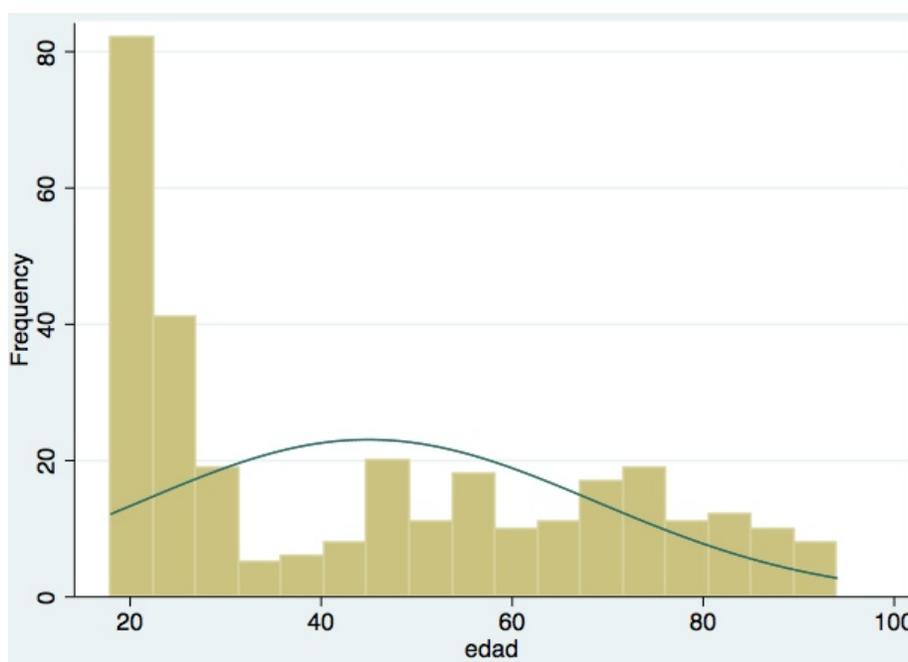


Figura 8. Distribución de frecuencias de edad para sujetos control. Se agrupan las frecuencias de edad para todos los sujetos controles de la base de datos OASIS, los que no se distribuyen de acuerdo a una curva normal.

Por lo tanto, tomando en consideración esta distribución no normal de los controles, la descripción de esta población se realiza mediante los valores de la mediana y rango intercuartílico (RIQ) para la edad y los volúmenes hipocampales hemisféricos. Los resultados se muestran en la Tabla 1:

Tabla 1. Descripción de los datos del total de los controles

	Mediana	RIQ
Edad	44 ± 23	22 – 67,5
Volumen hipocampo izquierdo	3762 ± 525	3426 – 4048
Volumen hipocampo derecho	3858 ± 508	3467 – 4162

RIQ: Rango intercuartílico (diferencia entre el primer y tercer cuartil de una distribución); Edad en años; Volumen hipocampal en mm³

En sus variables categóricas, los datos se describen a través de frecuencias absolutas y porcentajes. Para estos 308 sujetos, la variable género se presentó con la siguiente frecuencia relativa: 36,69% son de sexo masculino y 63,31% de sexo femenino.

Como se describió previamente, el grupo control se redujo a 220 sujetos para ajustarlo más adecuadamente a las edades de los pacientes con ETM. Este subconjunto tampoco siguió una distribución normal, como se puede apreciar en la Figura 9:

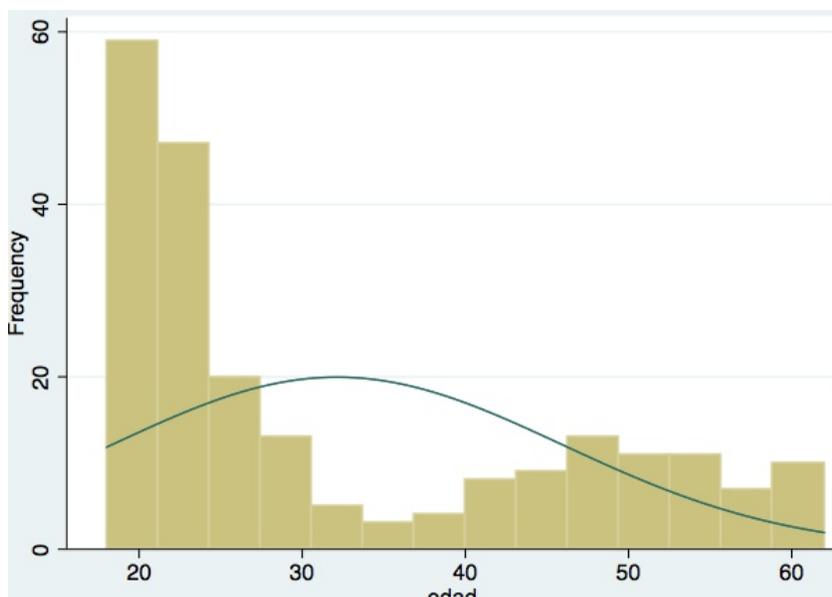


Figura 9. Distribución de frecuencias de edad para la subselección de sujetos control. Se muestran las frecuencias de edad para 220 sujetos controles. Las edades de este subgrupo tampoco se distribuyen de acuerdo a una curva normal.

Por lo anterior, nuevamente la descripción de este subconjunto de sujetos controles se realiza mediante los valores de la mediana y el rango intercuartílico (RIQ), tanto para la edad como para los volúmenes hipocampales hemisféricos. Los resultados se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2. Descripción de los datos de la selección de controles

	Mediana	RIQ
Edad	32 ± 13	21 – 46
Volumen hipocampo izquierdo	3934 ± 395	3668– 4229
Volumen hipocampo derecho	3993± 395	3723– 4283

RIQ: Rango intercuartílico (diferencia entre el primer y tercer cuartil de una distribución); Edad en años; Volumen hipocampal en mm³

El estadígrafo Shapiro Wilk con exigencia $p < 0.05$ confirma esta distribución no normal del grupo control reducido (Ver valores de probabilidad en Anexo 5).

7.1.1b Pacientes con ETM

En cuanto a los datos de los pacientes con ETM, se hizo el análisis de los 9 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. El histograma de distribución de edades de este grupo se muestra en la Figura 10, donde se aprecia que el grupo, aunque pequeño, sigue una distribución normal característica, lo que también se corroboró mediante Shapiro Wilk ($p = 0,98$; Anexo 5).

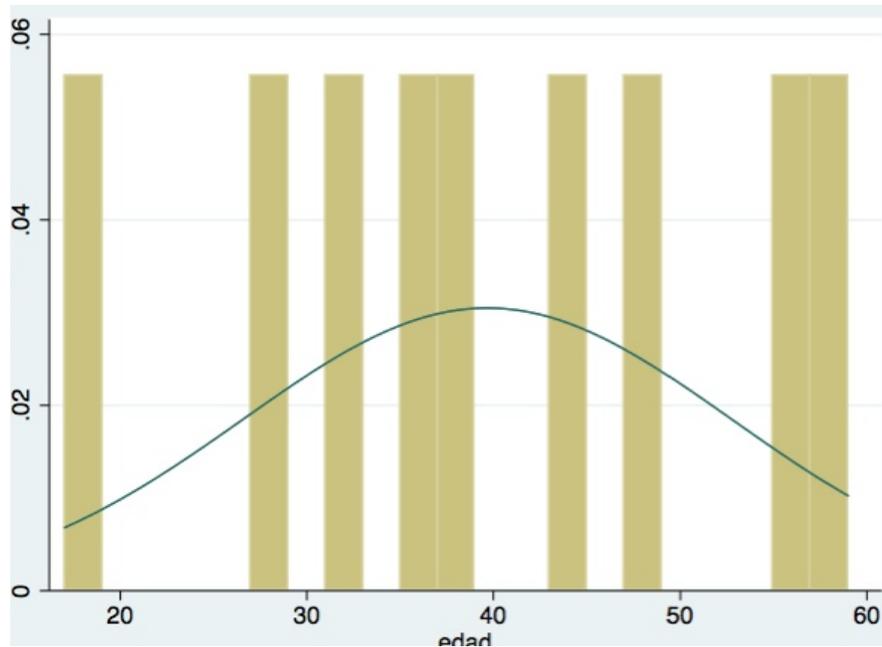


Figura 10. Histograma de distribución de los pacientes con ETM, donde se observa una distribución normal de los datos.

No obstante la verificación de esta distribución normal, al tratarse de un grupo pequeño y que además se comparará con un grupo control que no sigue esta distribución, resulta aconsejable describirlo usando los valores de las medianas, cuyos valores se presentan en la Tabla 3:

Tabla 3. Volúmenes hipocampales (medidos en mm³) y edades de los sujetos con ETM

	Mediana
Edad (Rango)	38 ± 13 (18-59)
Volumen hipocampo izquierdo (Rango)	3354 ± 922 (1756-4288)
Volumen hipocampo derecho (Rango)	3359 ± 916 (1763-4459)

Valores corresponden a las medianas ± sd. Para n = 9 sujetos.
En paréntesis los valores mínimos y máximos.

7.1.2 Estadística Analítica

7.1.2a Sujetos Controles

La comparación de los volúmenes hipocampales izquierdo y derecho de los sujetos controles no arrojó diferencias (no mostrado). El siguiente paso fue analizar la posible existencia de diferencias significativas entre los grupos etarios, para lo cual se consideró el hemisferio derecho. Para este propósito, se realizó el test no paramétrico de Kruskal Wallis que considera como hipótesis nula (H_0) que no hay diferencia entre las medianas de los grupos y como hipótesis (H_1), que si existen tales diferencias. El test arrojó un valor $p < 0,05$ ($p = 0,0001$, ver Anexo 7) ratificando la existencia de diferencias estadísticamente significativas a partir de los 63 años, tal como se aprecia en la Figura 11:

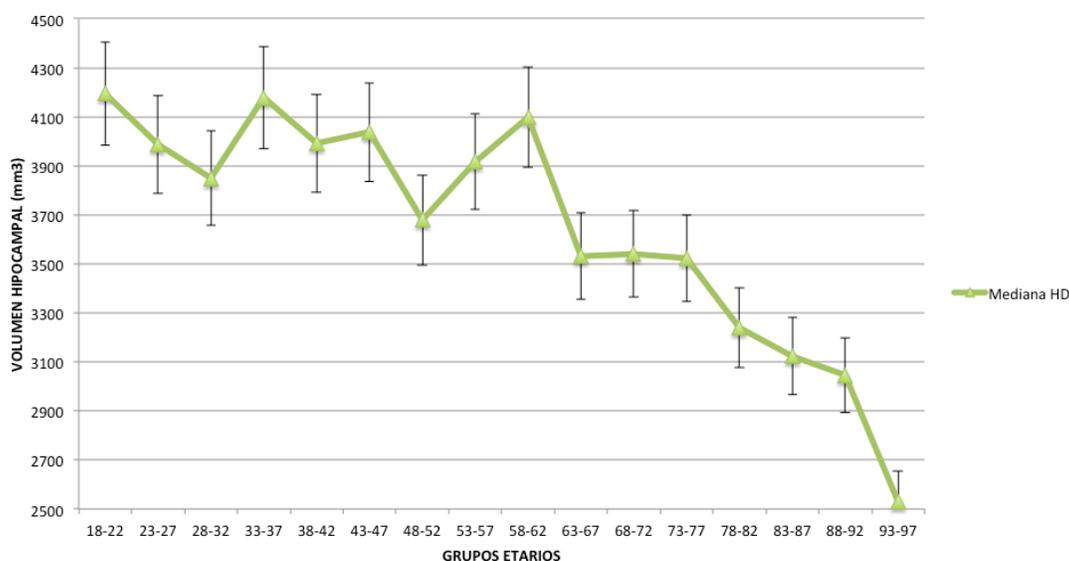


Figura 11. Volumen hipocampal derecho de los grupos etarios de sujetos no enfermos. Se muestran los valores volumétricos para el hipocampo derecho de los 16 grupos etarios. Notar que a medida que avanza la edad, el volumen hipocampal disminuye progresivamente. Se aprecia un claro punto de inflexión para la disminución volumétrica a partir del grupo etario 63-67.

Considerando que en este estudio el grupo total de sujetos controles (n= 308) se redujo a n=220 debido a que se trabajó con un rango de edad similar al de los pacientes con ETM, se realizó una comparación de los 9 grupos etarios entre sí, de manera similar a la descrita para el grupo completo. En este caso, el test no arrojó diferencias significativas entre ningún grupo etario ($p = 0,5$, Anexo 8), lo que se ilustra en la Figura 12:

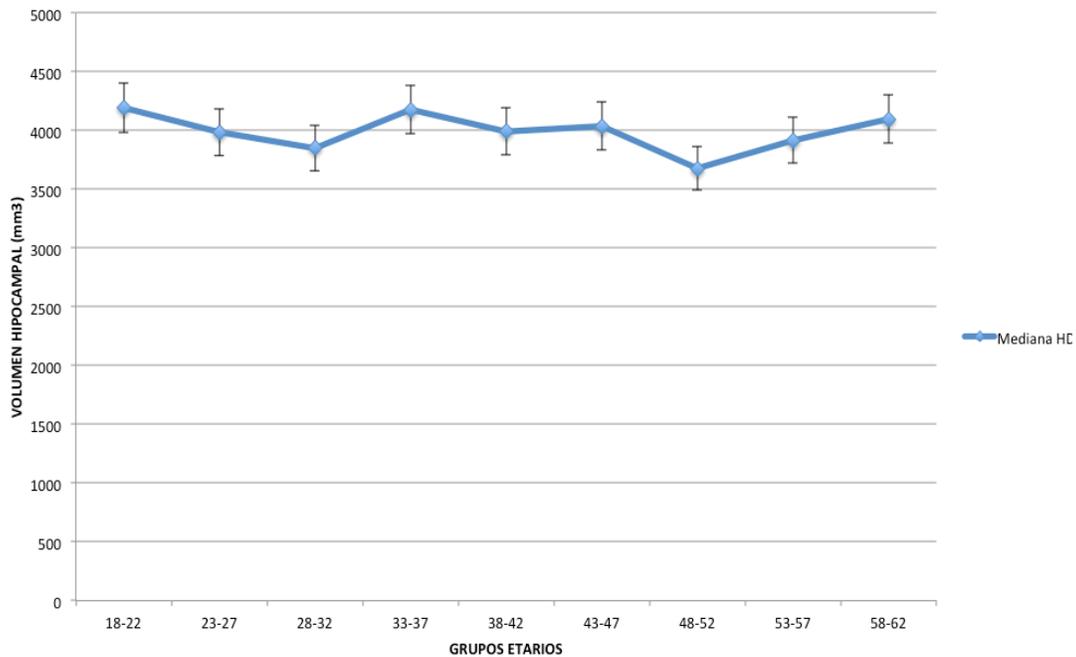


Figura 12. Volumen hipocampal de los sujetos no enfermos seleccionados para el análisis. Se muestran los valores volumétricos para el hipocampo derecho de los 9 grupos etarios de sujetos no enfermos. Notar que para esta selección, que concuerda con el rango etario del grupo de los pacientes, no existe diferencia estadísticamente significativa entre los rangos etarios.

7.1.2b Pacientes con ETM

En cuanto a los pacientes con diagnóstico de ETM, de los 35 que conformaban la cohorte inicial del CAE, sólo 9 casos satisficieron los criterios de inclusión y sus RM fueron analizadas mediante volumetría automatizada. Los valores de volúmenes hipocampales se muestran en la Figura 13, donde se aprecia la notable disminución del volumen de dicha estructura en el hemisferio que manifiesta esclerosis, ratificado en todos los casos por análisis histológico informado por CLC.

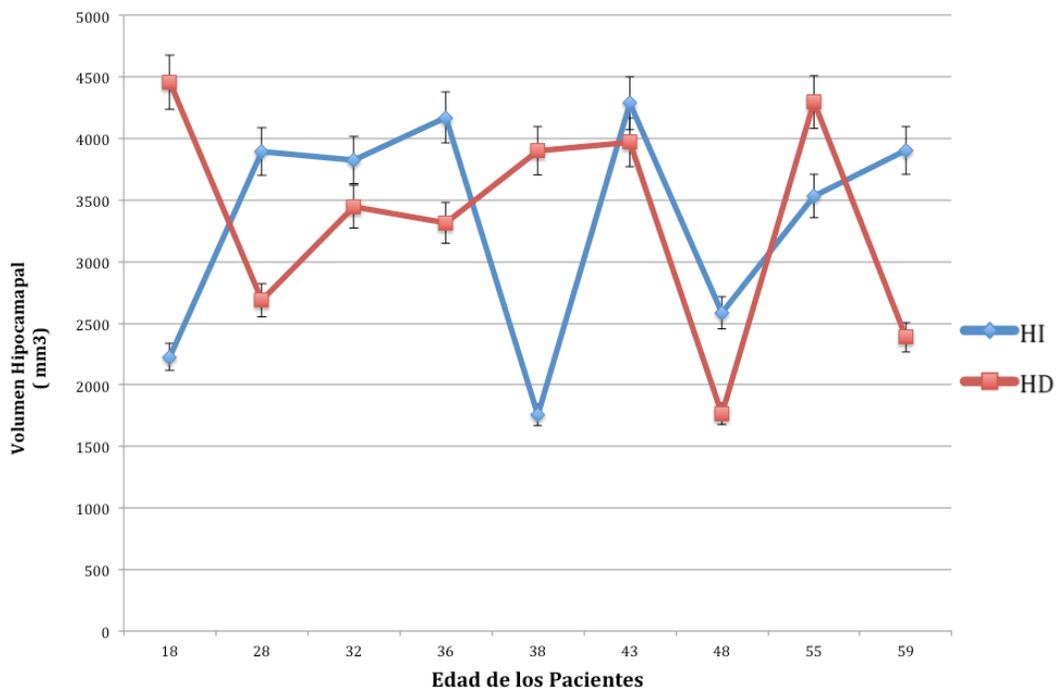


Figura 13. Volumen hipocampal de los pacientes con ETM. Se muestran los valores volumétricos (en mm^3) para los hipocampos derecho (Rojo) e izquierdo (Azul) de los 9 pacientes con ETM analizados, versus sus respectivas edades.

Cabe hacer notar que, en el caso del paciente de 38 años que muestra un volumen hipocampal izquierdo notoriamente reducido a 1756 mm^3 , el diagnóstico no presenta ningún tipo de dificultad, aún para un radiólogo inexperto. Por el contrario, en el caso de los pacientes de 32 y 55 años, que muestran una volumetría del hipocampo afectado de 3447 mm^3 y 3533 mm^3 , respectivamente, estos valores podrían ser diagnosticados erróneamente como normales debido a

que se encuentran muy cercanos al valor de normalidad definido por la base de datos.

7.2 Sensibilidad y Especificidad del Método

Con respecto a la sensibilidad del método volumétrico, Como se describe en la sección “Plan de Análisis”, se tomó en consideración el punto de corte de $p_{25} < 3668$ en hipocampo izquierdo (HI) y $p_{25} < 3723$ en hipocampo derecho (HD), de acuerdo a lo analizado en los 9 grupos etarios en que se agrupó a los 220 sujetos controles no enfermos considerados en este estudio, cuya edades fluctuaron entre los 18 y 62 años). En el grupo de los pacientes con ETM existen 3 sujetos con HI y 5 con HD cuyos valores volumétricos se encuentran bajo este percentil, pudiendo así ser considerado un valor indicador de la patología.

Para poder calcular la sensibilidad y especificidad de la volumetría como método diagnóstico, se realizó una regresión logística (Anexo 6). Al considerar el punto de corte que entrega la mejor sensibilidad junto con la mejor especificidad posible, se obtuvo una sensibilidad de un 88,89% y una especificidad del 85,15% para la volumetría automatizada como test diagnóstico. Esto se ilustra en la Figura 13, que muestra la curva ROC de sensibilidad versus la especificidad del método volumétrico.

El análisis también entregó como resultado que el valor predictivo positivo es de un 20%, en tanto que el valor predictivo negativo alcanzó un 99.47%. Esto significa que con un 99.47% de certeza se puede clasificar a un paciente como no enfermo, con una capacidad de clasificación correcta en un 85,59 % de los casos.

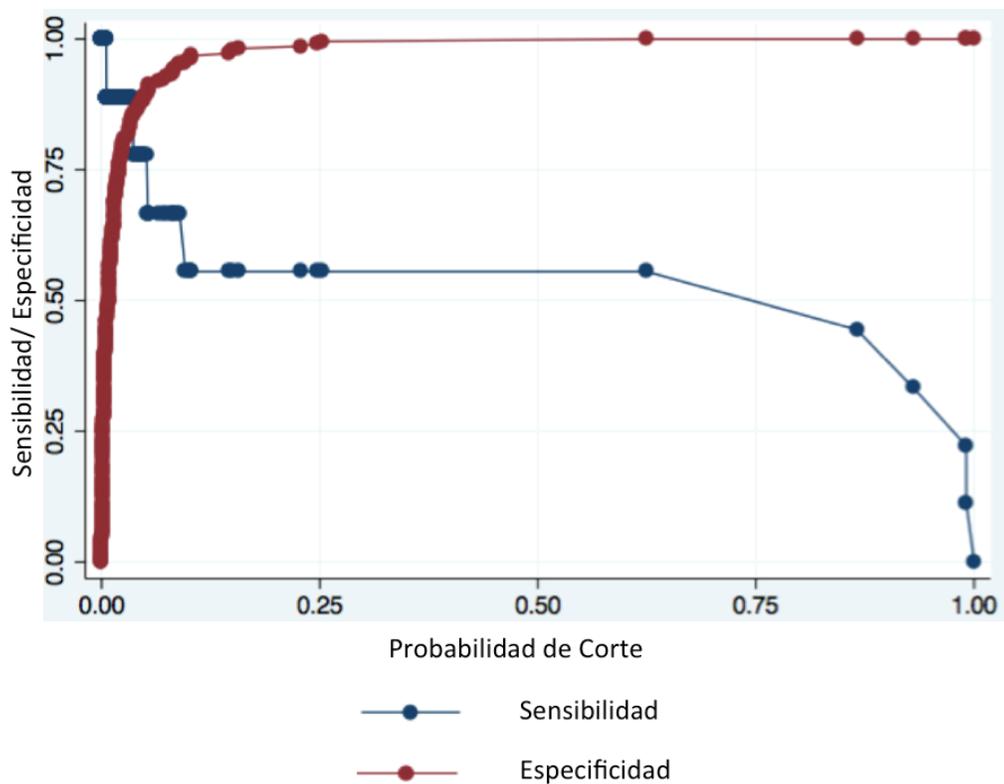


Figura 14. Curva ROC de punto de corte para sensibilidad y especificidad de la volumetría automatizada. Se observa claramente que a mayor especificidad disminuye la sensibilidad, por lo cual es necesario escoger el punto de corte donde se obtenga la mejor sensibilidad y mejor especificidad.

Junto a lo anterior, se realizó un gráfico Box Plot de los datos de los sujetos controles no enfermos OASIS versus los pacientes con ETM, los que para efectos del test estadístico fueron clasificados como grupos “0” y “1”, respectivamente (ver Figura 14). El gráfico muestra la validez del punto de corte sobre los 3.500 mm³ para la condición de normalidad.

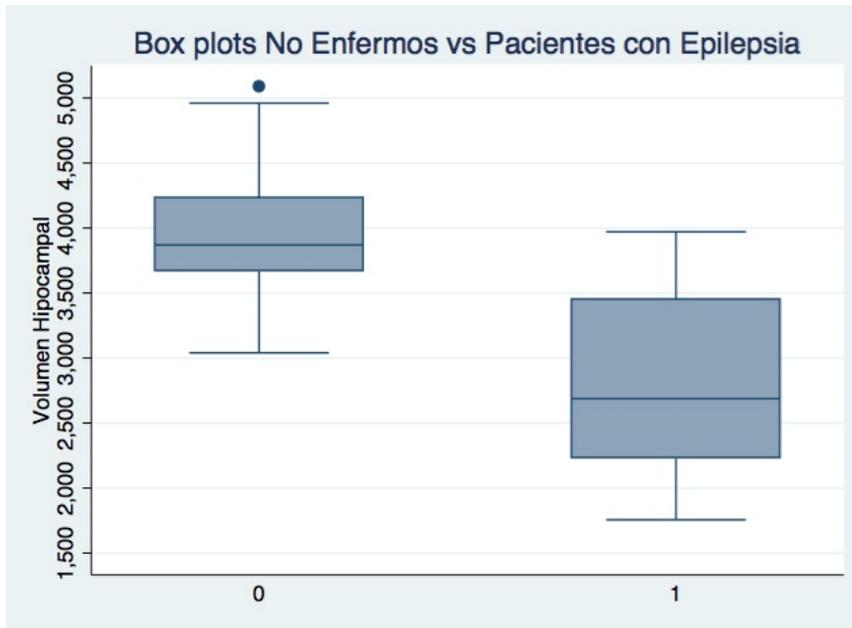


Figura 15. Box plot para el volumen hipocampal de sujetos no enfermos versus pacientes con ETM. La comparación de las dos poblaciones analizadas muestra que el punto de corte que permite diferenciar las condiciones “sano” y “patológico” se encuentra alrededor de los 3.500mm³

7.3 Síntesis de los Hallazgos Reportados en la Tesis

Los resultados de esta Tesis indican la existencia de una importante disminución del volumen hipocampal en sujetos controles no enfermos cuyas edades se encuentran por sobre los 60 años. La disminución de este parámetro se hace aún más notoria al aumentar la edad. En cuanto al análisis de la volumetría en pacientes con ETM, se encuentra que la capacidad para diagnosticar esta patología puede ser apoyada mediante volumetría automatizada, llegando a mejorar la pesquisa de este diagnóstico en un 28% respecto a lo logrado por un radiólogo general. Estos resultados, sus aportes e implicancias son discutidos en la siguiente sección.

8 DISCUSIÓN

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que se manifiesta como consecuencia del trastorno de las propiedades electrofisiológicas de poblaciones neuronales cerebrales. La patología se caracteriza por una predisposición a la aparición continua de crisis epilépticas que afectan momentáneamente la función cerebral normal(1). La epilepsia del lobo temporal constituye la forma focal más frecuente, con crisis originadas en las estructuras profundas de dicho lobo, especialmente en el hipocampo, y cuyo sustrato histopatológico es la esclerosis hipocampal(11). Se trata de un cuadro clínico de difícil manejo farmacológico pero con excelente respuesta al tratamiento quirúrgico, que consiste básicamente en la extracción del hipocampo y amígdala ipsilateral(12)(51).

Los pacientes que presentan mejor respuesta post-cirugía, en los que se verifica un mayor cese de los síntomas después de la extracción del hipocampo, son aquellos que presentando sintomatología clínica, muestran además una imagen de RM compatible con esclerosis hipocampal(74). Cabe mencionar que este parámetro histológico es considerado el *gold* estándar para el diagnóstico de esta patología. Es por lo tanto, de crucial importancia que los pacientes candidatos a cirugía sean correctamente seleccionados. Y es en este punto donde radica la mayor importancia de esta Tesis, dado que la identificación de un paciente con ETM cuyo hipocampo sea esclerótico, muchas veces puede ser un proceso complejo. Esto porque en una imagen de RM las lesiones pueden pasar desapercibidas al ojo de un profesional no experto en el área. Este es el caso, por ejemplo, cuando existen lesiones bilaterales en las que ambos hipocampos son escleróticos y la comparación de ambas estructuras afectadas no arroja diferencias pesquisables a simple vista del examen radiológico. Es ampliamente conocido en la comunidad médica que un médico radiólogo general es capaz de hacer el diagnóstico de esta patología con una sensibilidad de un 61%(61), en cambio un médico subespecialista neurorradiólogo que se dedica a epilepsia puede llegar al diagnóstico con una sensibilidad de un 90%(61)(62).

Este tema cobra importancia radical cuando se considera la gran escasez de médicos radiólogos especialistas y, más importante aún, la carencia de subespecialistas en el área, que tenemos en Chile. En nuestro país no existen programas certificados de entrenamiento para la formación de neurorradiólogos, lo que dificulta enormemente la obtención de un diagnóstico certero, especialmente en localidades alejadas de la Región Metropolitana y ciudades más importantes(63). Esta tesis, enfrenta este problema al analizar la validez de un método de volumetría hipocampal automatizado que permita apoyar el diagnóstico clínico, mejorando la sensibilidad diagnóstica de la ETM, como una forma de enfrentar la necesidad de contar con tales subespecialistas en cada centro hospitalario.

La disminución del volumen hipocampal descrita en pacientes con esclerosis es, por lo general, objetiva a simple vista cuando existe una disminución importante del volumen de dicha estructura, pero cuando existe una disminución sutil, se requiere de la objetivación numérica. Dicho análisis volumétrico puede ser realizado de forma manual o automatizado. Para tener claridad en cuanto a los valores normales del volumen hipocampal es necesario contar con datos volumétricos provenientes de una población sana, que puedan ser comparados con valores de pacientes con ETM. Dado que ni en Chile ni en ningún otro país de Latinoamérica se cuenta con este tipo de registros, en este estudio se utilizó la base de datos OASIS de acceso público, que es un repositorio de RM de cerebro, obtenidas en la Universidad de Washington y su respectivo hospital docente. OASIS contiene RMs tanto de pacientes tratados por patologías de origen neurológico, como de sujetos voluntarios no enfermos, logrando un repositorio de 416 sujetos(75). Se recopiló un total de 308 sujetos no enfermos, hombre y mujeres, cuyas RMs fueron analizadas mediante el programa computacional *FreeSurfer* que entrega datos numéricos de diversas estructuras cerebrales. El volumen hipocampal normal obtenido para esta población fue de 3762,2mm³ para el hipocampo izquierdo y 3858,5 mm³ para el hipocampo derecho. Un punto a

discutir aquí es que la base de datos consiste en individuos norteamericanos. Sin duda que sería mucho más óptimo tener una base de datos chilena, pero lamentablemente este no es el caso. Existe evidencia en apoyo del uso de los valores de normalidad obtenidos a partir de la población OASIS, pues se ha demostrado que el volumen del hipocampo prácticamente no varía de población a población(76). Nuestro estudio está sentando las bases para llevar a cabo un registro volumétrico poblacional, ahora posible de hacer en gran escala gracias al análisis volumétrico automatizado. Es claro que en una siguiente etapa los esfuerzos se deberán enfocar hacia la obtención de parámetros regionales.

En cuanto a los pacientes con ETM analizados en este estudio, del número inicial de 35 pacientes solo 9 cumplieron con los criterios de inclusión. Para esta población el volumen hipocampal izquierdo fue de 3354 mm³ y el derecho de 3359 mm³. Hubo un caso que presentó un volumen hipocampal promedio de 1756 mm³, cuya consideración particular ayuda a ilustrar un punto que da cuenta del valor agregado que entrega la volumetría automatizada como apoyo al diagnóstico clínico. En casos como este, resulta claro, al observar su resonancia, el tamaño disminuido del hipocampo, incluso para cualquier persona con conocimientos relativamente básicos de neuroanatomía. Este contraejemplo ilustra como en este caso no es problema realizar el diagnóstico para la respectiva decisión quirúrgica. Lo verdaderamente complejo es realizar el diagnóstico cuando existe un volumen hipocampal disminuido, en el rango de los 3500mm³, ya que al observar su respectiva resonancia, lucirá de tamaño normal a simple vista e incluso para médicos radiólogos no especialistas. Es precisamente en estos casos difíciles donde toma importancia la volumetría para el diagnóstico, de manera que cobra relevancia establecer su capacidad para apoyar el diagnóstico clínico. Por lo anterior, con el propósito de determinar la capacidad diagnóstica de la volumetría automatizada realizada mediante el programa FreeSurfer, los datos volumétricos de los pacientes con ETM fueron analizados mediante una regresión logística que los comparó con los valores obtenidos de los sujetos controles no enfermos de la base de datos OASIS. La regresión permite escoger los valores con mejor

sensibilidad y mejor especificidad, resultando estos en un 88,89% y 85,15% respectivamente, valores que se acercan al nivel de confianza con que diagnostica un neurorradiólogo subespecialista en epilepsia (90%), como ya fue mencionado previamente.

Existen reportes en la literatura que apuntan a que la sensibilidad de la volumetría manual es superior a la automatizada(61)(69). Es necesario, sin embargo, tener en cuenta que las volumetrías de esos estudios fueron realizadas por médicos expertos tanto en neuroanatomía como en radiología, lo que, si bien no le resta valor al estudio, pone de manifiesto una vez más la necesidad de personal especializado para un diagnóstico cabal. Como se mencionó previamente, tales especialistas no están presentes en cada centro hospitalario, por lo que las resonancias de los pacientes con ETM suelen ser analizadas por radiólogos menos capacitados, lo que disminuye la sensibilidad del método manual. Es justamente en estos casos donde la volumetría automatizada alcanza su mayor utilidad y se torna efectivamente una herramienta de apoyo al diagnóstico. Por otra parte, la volumetría manual es un proceso lento, que consume mucho tiempo de trabajo, lo que dificulta la posibilidad de realizar análisis de grandes bases de datos(65)(64), constituyendo un impedimento para la generación de repositorios con un número importante de datos de volumetría normal. También se debe considerar la existencia de diferencias de volumetría operador dependiente, presentes aún en manos expertas, las que pueden ser considerablemente minimizadas mediante la utilización de un método automático.

En futuros trabajos sería deseable contar además con los datos y fichas clínicas de los pacientes estudiados, ya que podríamos observar si existe correlación entre la severidad de la esclerosis hipocampal con la gravedad de las crisis convulsivas, evaluar si el paciente cuyo volumen hipocampal resultó de 1700mm³, tenía múltiples crisis y cuantos fármacos alcanzó a consumir para su tratamiento, a qué edad comenzaron las crisis y si esto tiene correlación con la respuesta post cirugía, todos datos que tendrían que ser extraídos de la ficha

clínica. En esta Tesis no fue posible acceder a las fichas clínicas por restricciones de índole ética y de políticas de la Clínica, pero sería un aspecto importante a considerar para estudios futuros.

A pesar de contar con un número relativamente pequeño de pacientes, el presente trabajo de Tesis muestra que es posible mejorar en forma sustancial el diagnóstico de esta patología. Un diagnóstico preciso y confiable permite realizar el tratamiento quirúrgico en forma oportuna, lo que conlleva a mejorar importantemente la calidad de vida de los pacientes, ya que se ha descrito que, en los casos de mejores respuestas a la extracción del hipocampo, se puede llegar a un 80% del cese de las crisis(51). Esta Tesis muestra que mediante la volumetría automatizada es posible aumentar la capacidad diagnóstica, desde un 60% que logran los radiólogos generales, a un 88% que se logra con la volumetría automatizada. Dicho de otro modo, este estudio indica que es posible mejorar la capacidad diagnóstica de la epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis hipocámpal en un 28%, alcanzando valores de sensibilidad similares a los logrados por un subespecialista en neurorradiología y epilepsia. Otra ventaja adicional es que el análisis puede incluso realizarse en forma remota, ya que una RM obtenida en una localidad alejada, puede ser analizada posterior mediante volumetría automatizada ya sea en la región de origen o bien en un centro hospitalario centralizado, sin necesitar movilizar al paciente y acelerando al mismo tiempo el proceso diagnóstico y terapéutico.

El desarrollo de esta Tesis ha puesto en relevancia ante la comunidad médica la necesidad de contar con un repositorio de datos de volúmenes cerebrales e hipocámpales normales de sujetos chilenos. Se están actualmente esbozando las primeras directrices de un proyecto pionero para tal propósito y existen conversaciones preliminares con la Clínica Las Condes y el Instituto de Neurocirugía. En paralelo, también se contempla continuar el análisis de datos de pacientes con ETM para aumentar su número y darle mayor validez a la sensibilidad y especificidad mostrada para la volumetría automatizada.

9 BIBLIOGRAFIA

1. Fisher RS, Van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4):470–2.
2. Guía Clínica Epilepsia en el Adulto [en línea]. Ministerio de Salud (2009). Santiago: Minsal.
3. Acevedo C, C M, Manuel C, Roberto C. Informe Sobre La Epilépsia En Latinoamerica.
4. Burneo JG, Tellez-Zenteno 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.
5. Forsgren L, Beghi E, Öun a., Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - A systematic review. *Eur J Neurol*. 2005;12:245–53.
6. Meinardi H, Scott R a., Reis R, Sander JW a S. The treatment gap in epilepsy: The current situation and ways forward. *Epilepsia*. 2001;42(1):136–49.
7. Jallon P. Epilepsy in developing countries. *Epilepsia*. 1997;38(10):1143–51.
8. Shorvon SD, Farmer PJ. Epilepsy in Developing Countries : A Review of Epidemiological , Sociocultural , and Treatment Aspects. 1988;36–54.
9. Hauser W a, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453–68.
10. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A Review of the Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:1–5.
11. Volcy-Gómez M. Epilepsia del lóbulo temporal mesial: Fisiopatología, características clínicas, tratamiento y pronóstico. *Rev Neurol*. 2004;38(7):663–7.
12. Al-Otaibi F, Baesa SS, Parrent AG, Girvin JP, Steven D. Surgical Techniques for the Treatment of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:1–13.

13. J. HUGHLINGS-JACKSON. ON A PARTICULAR VARIETY OF EPILEPSY (“INTELLECTUAL AURA”), ONE CASE WITH SYMPTOMS OF ORGANIC BRAIN DISEASE. 1888. p. 179–207.
14. Thom M. Hippocampal sclerosis: Progress since sommer. *Brain Pathol.* 2009;19(Figure 2):565–72.
15. Bouchet, Cazauvielh. De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'aliénation mentale. *Arch Gen med.* 1825;9:510–42.
16. Haines DE. *Fundermental Neuroscience for Basic and Clinical Applications.*
17. Rovira a., Capellades J. Esclerosis mesial temporal. *Rev Neurol.* 1995;23(1):181.
18. Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis-Origins and imaging. *Epilepsia.* 2012;53:19–33.
19. Shin LM, Rauch SL, Pitman RK. Amygdala, medial prefrontal cortex, and hippocampal function in PTSD. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1071:67–79.
20. Castro-sierra E, Chico F, León P De, Felipe L, Domínguez G. NEUROTRANSMISORES DEL SISTEMA LÍMBICO. HIPOCAMPO. GABA Y MEMORIA. SEGUNDA PARTE. 2007;30(5).
21. Kesner RP, Lee I, Gilbert P. A behavioral assessment of hippocampal function based on a subregional analysis. *Rev Neurosci.* 2004;15:333–51.
22. Wintzer ME, Boehringer R, Polygalov D, McHugh TJ. The hippocampal CA2 ensemble is sensitive to contextual change. *J Neurosci* [Internet]. 2014;34(8):3056–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24553945>
23. Isaacson R. Limbic System. *Encycl life Sci.* 2003;1–4.
24. Bouilleret V, Ridoux V, Depaulis a., Marescaux C, Nehlig a., Le Gal La Salle G. Recurrent seizures and hippocampal sclerosis following intrahippocampal kainate injection in adult mice: Electroencephalography, histopathology and synaptic reorganization similar to mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroscience.* 1999;89(3):717–29.
25. Blümcke I, Coras R, Miyata H, Özkara C. Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Pathol.* 2012;22:402–11.

26. Wyler a. R, Dohan FC, Schweitzer JB, Berry a. D. A grading system for mesial temporal pathology (hippocampal sclerosis) from anterior temporal lobectomy. *J Epilepsy*. 1992;5:220–5.
27. Hillebrecht FU. Magnetic imaging. *J Phys Condens Matter*. 2001;13:11163–80.
28. Riban V, Bouilleret V, Pham-Lê BT, Fritschy J-M, Marescaux C, Depaulis a. Evolution of hippocampal epileptic activity during the development of hippocampal sclerosis in a mouse model of temporal lobe epilepsy. *Neuroscience*. 2002;112(1):101–11.
29. Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong DD, Bartolomei F, Bernasconi A, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: A Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*. 2013;54(7):1315–29.
30. Blümcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol*. 2002;12:199–211.
31. Kobow K, Jeske I, Hildebrandt M, Hauke J, Hahnen E, Buslei R, et al. Increased reelin promoter methylation is associated with granule cell dispersion in human temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(April):356–64.
32. Eid T, Thomas MJ, Spencer DD, Lai JCK, Malthankar G V, Kim JH, et al. Mechanisms of disease Loss of glutamine synthetase in the human epileptogenic hippocampus : possible mechanism for raised extracellular glutamate in mesial temporal lobe epilepsy GLOSSARY. 2004;363:28–37.
33. During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet*. 1993;341(8861):1607–10.
34. Liu Z, Stafstrom CE, Sarkisian M, Tandon P, Yang Y, Hori A, et al. Age-dependent effects of glutamate toxicity in the hippocampus. *Dev Brain Res*. 1996;97:178–84.
35. Kralic JE, Ledergerber D a., Fritschy JM. Disruption of the neurogenic potential of the dentate gyrus in a mouse model of temporal lobe epilepsy with focal seizures. *Eur J Neurosci*. 2005;22(August):1916–27.
36. Wieser H-G. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004;45(6):695–714.

37. Lewis D V. Losing neurons: Selective vulnerability and mesial temporal sclerosis. *Epilepsia*. 2005;46:39–44.
38. Thom M, Zhou J, Martinian L, Sisodiya S. Quantitative post-mortem study of the hippocampus in chronic epilepsy : seizures do not inevitably cause neuronal loss. 2005;1344–57.
39. Ben-ari Y, Holmes GL. Eff ects of seizures on developmental processes in the immature brain. 2006;
40. Yang T, Zhou D, Stefan H. Why mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis is progressive: Uncontrolled inflammation drives disease progression? *J Neurol Sci* [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;296(1-2):1–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2010.06.002>
41. Woodhurstb WB, Macdonaldc DB, Jonesc MW. Reactive microglia in hippocampal sclerosis associated with human temporal lobe epilepsy. 1995;191:27–30.
42. Schröder W, Hinterkeuser S, Seifert G, Schramm J, Jabs R, Wilkin GP, et al. Functional and molecular properties of human astrocytes in acute hippocampal slices obtained from patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 6(FEBRUARY):S181–4.
43. Kuruba R, Hattiangady B, Shetty AK. Hippocampal neurogenesis and neural stem cells in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;14(1):65–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.08.020>
44. Praag H Van, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. 2002;415(February):1030–4.
45. Parent JM, Murphy GG. Mechanisms and functional significance of aberrant seizure-induced hippocampal neurogenesis. *Epilepsia*. 2008;49:19–25.
46. Mazarati a, Lu XY, Kilk K, Langel U, Bartfai T. Galanin type 2 receptors in dentate gyrus regulate seizures, neuronal survival, and neurogenesis. *Epilepsia* [Internet]. 2004;45(April):201. Available from: <Go to ISI>://WOS:000224420100589
47. Ge S, Pradhan D a., Ming GL, Song H. GABA sets the tempo for activity-dependent adult neurogenesis. *Trends Neurosci*. 2007;30(1):1–8.

48. Ramos-Argüelles, F., Morales , G., Egozcue, S., Pabón, R. Mr., Alonso MT. Técnicas básicas de encefalografía, principios y aplicaciones clínicas.pdf. 2009;32:14.
49. Pacia S V., Ebersole JS. Intracranial EEG substrates of scalp ictal patterns from temporal lobe foci. *Epilepsia*. 1997;38(6):642–54.
50. Taylor DC. One hundred years of epilepsy surgery: Sir Victor Horsley's contribution. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(November 1985):485–8.
51. Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, et al. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg*. 2002;97:1131–41.
52. Engel J, Driver M V, Falconer MA. ELECTROPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF PATHOLOGY AND THE pioneers who first removed the anterior temporal lobe for epilepsy on mainly EEG evidence were Bailey and Gibbs (1951). Since then many reports have appeared suggesting electrophysiological criteria f. 1975;XCVm:129–56.
53. Mcintosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GCA, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy : long-term seizure outcome , late recurrence and risks for seizure recurrence. 2004;127(9):2018–30.
54. Helmstaedter C. Effects of chronic epilepsy on declarative memory systems. 2002;
55. Helmstaedter C, Elger CE. Cognitive Consequences of Two-Thirds Anterior Temporal Lobectomy on Verbal Memory in 144 Patients : A Three-Month Follow-Up Study. 1996;37(2).
56. Ojemann G a, Dodrill CB. Verbal memory deficits after left temporal lobectomy for epilepsy. Mechanism and intraoperative prediction. *J Neurosurg*. 1985;62:101–7.
57. Alegre P, Surgery E. Seizure and memory outcome following temporal lobe surgery: selective compared with nonselective approaches for hippocampal sclerosis. 2006;104:70–8.
58. Alhusaini S, Doherty CP, Scanlon C, Ronan L, Maguire S, Borgulya G, et al. A cross-sectional MRI study of brain regional atrophy and clinical characteristics of temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res [Internet]*. Elsevier B.V.; 2012;99(1-2):156–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.11.005>

59. Villalobos R. Adelantos en el diagnóstico de la epilepsia. *Rev Neurol*. 2002;34(2):181–6.
60. Keller SS, Roberts N. Measurement of brain volume using MRI: Software, techniques, choices and prerequisites. *J Anthropol Sci*. 2009;87(June):127–51.
61. Coan a. C, Kubota B, Bergo FPG, Campos BM, Cendes F. 3T MRI quantification of hippocampal volume and signal in mesial temporal lobe epilepsy improves detection of hippocampal sclerosis. *Am J Neuroradiol*. 2014;35:77–83.
62. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, Kurthen M, Reuber M, Fernández G, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73:643–7.
63. Huete L. I. NEURORRADIOLOGIA: BREVE HISTORIA DE SU DESARROLLO EN CHILE. *Rev Chil Radiol [Internet]*. Sociedad Chilena de Radiología; 2003 [cited 2015 Jun 29];9(2):104–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082003000200010&lng=es&nrm=iso&tlng=es
64. Clemente YM, Roque DM. SEGMENTATION OF MAGNETIC RESONANCE IMAGES OF THE BRAIN BASED ON GENERALIZED REGRESSION NEURAL. :1–13.
65. Kim H, Chupin M, Colliot O, Bernhardt BC, Bernasconi N, Bernasconi A. Automatic hippocampal segmentation in temporal lobe epilepsy: Impact of developmental abnormalities. *Neuroimage [Internet]*. Elsevier Inc.; 2012;59(4):3178–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.040>
66. Bonilha L, Kobayashi E, Castellano G, Coelho G, Tinois E, Cendes F, et al. Texture Analysis of Hippocampal Sclerosis. *Epilepsia*. 2003;44(12):1546–50.
67. Tustison NJ, Cook P a., Klein A, Song G, Das SR, Duda JT, et al. Large-scale evaluation of ANTs and FreeSurfer cortical thickness measurements. *Neuroimage [Internet]*. Elsevier Inc.; 2014;99:166–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.044>
68. Mulder ER, de Jong R a., Knol DL, van Schijndel R a., Cover KS, Visser PJ, et al. Hippocampal volume change measurement: Quantitative assessment of the reproducibility of expert manual outlining and the automated methods FreeSurfer and FIRST. *Neuroimage [Internet]*. Elsevier Inc.; 2014;92:169–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.058>

69. Pardoe HR, Pell GS, Abbott DF, Jackson GD. Hippocampal volume assessment in temporal lobe epilepsy: How good is automated segmentation? *Epilepsia*. 2009;50(12):2586–92.
70. Bonilha L, Rorden C, Halford JJ, Eckert M, Appenzeller S, Cendes F, et al. Asymmetrical extra-hippocampal grey matter loss related to hippocampal atrophy in patients with medial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:286–94.
71. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2000;157(January):115–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10618023>
72. Schuff N, Woerner N, Boreta L, Kornfield T, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimers disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain*. 2009;132:1067–77.
73. Bernasconi N, Natsume J, Bernasconi A. Progression in temporal lobe epilepsy: differential atrophy in mesial temporal structures. *Neurology* [Internet]. 2005;65(Engel II):223—228. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000169066.46912.fa>
<http://www.neurology.org/cgi/reprint/65/2/223>
74. Thom M, Mathern GW, Cross JH, Bertram EH, Einstein A. Mesial Temporal Lobe Epilepsy: How do we improve surgical outcome? 2011;68(December 2007):424–34.
75. Marcus DS, Fotenos AF, Csernansky JG, Morris JC, Buckner RL. Open access series of imaging studies: longitudinal MRI data in nondemented and demented older adults. *J Cogn Neurosci*. 2010;22:2677–84.
76. Brickman AM, Schupf N, Manly JJ, Luchsinger J a, Andrews H, Tang MX, et al. Brain morphology in older African Americans, Caribbean Hispanics, and whites from northern Manhattan. *Arch Neurol*. 2008;65(8):1053–61.