



RIDUNAJ
Repositorio Institucional
Digital UNAJ



Universidad Nacional
ARTURO JAURETCHE

Tesis de Posgrado

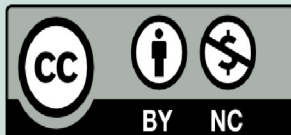
Vallejo Azar, Mariana Nahir

Caracterización de la conectividad estructural cerebral en pacientes con epilepsia por esclerosis hipocampal y displasia cortical focal, por medio de imágenes por resonancia magnética con tensor de difusión

2023

*Institución: Universidad Nacional Arturo
Jauretche*

Carrera: Magister en Neurociencias



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons.

Atribución – no comercial 4.0

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Documento descargado de RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital de la Universidad Nacional Arturo Jauretche

Cita recomendada:

Vallejo Azar, M. N. (2023). *Caracterización de la conectividad estructural cerebral en pacientes con epilepsia por esclerosis hipocampal y displasia cortical focal, por medio de imágenes por resonancia magnética con tensor de difusión* [tesis de maestría, Universidad Nacional Arturo Jauretche].

Disponible en RID - UNAJ Repositorio Institucional Digital UNAJ

<https://biblioteca.unaj.edu.ar/rid-unaj-repositorio-institucional-digital-unaj>

Carrera de Maestría en Neurociencias

“Caracterización de la conectividad estructural cerebral en pacientes con epilepsia por esclerosis hipocampal y displasia cortical focal, por medio de imágenes por resonancia magnética con tensor de difusión”

Autora: Lic. Mariana N. Vallejo Azar

Director: Dr. Juan Pablo Princich

Co directora: Dra. Paula N. González

Agosto de 2023

Trabajo de tesis para optar por el título de Magíster en Neurociencias

Agradecimientos

A mis padres, firmes en la idea de que la educación es la llave. A mi hermano, compañero clave en este recorrido. A todos mis seres queridos, entre ellos Hassan, por su compañerismo y sinergia frente a la dedicación puesta en este camino de la formación científica.

A la memoria de mi nona Lidia, sin dudas la mejor de todas las profes que pude haber tenido.

A mis directores, por la guía y la paciencia, y a todo el gran equipo humano que conforma ENyS.

A cada persona voluntaria que participó de nuestro estudio. Detrás de una muestra hay personas y una comunidad entera a quienes este tipo de trabajos deben aportar a mejorar su calidad de vida.

A la educación pública, a nuestra querida UNAJ, vaya mi agradecimiento a todos los eslabones humanos que ponen esmero en su gigante funcionamiento.

Resumen

La epilepsia es una enfermedad crónica y frecuente. Un tercio de los pacientes tienen resistencia a los fármacos, más comúnmente en forma de epilepsia del lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo (ELT-EH) o displasia cortical focal (DCF). Estudios previos reportaron alteraciones de la red asociadas, pero pocos han comparado el perfil de conectividad en ambos tipos. Esta tesis tuvo como objetivo caracterizar la topología de la red global y la conectividad estructural en ELT-EH, DCF y controles sanos utilizando imágenes con tensor de difusión (DTI). 115 adultos de ambos sexos (DCF= 20, ELT-EH= 48 y controles= 47) fueron escaneados en un resonador 3T. Las matrices de conectividad ponderadas se obtuvieron en *DSI studio*. El efecto de la epilepsia en la topología de la red se evaluó mediante modelos lineales generales. El sexo, la edad, la lateralización y la duración de la enfermedad se incluyeron como covariables en los modelos. Los resultados de la evaluación de la topología global ponderada por anisotropía fraccional (AF) revelaron que el coeficiente de agrupamiento, la medida de pequeño mundo, la transitividad y la eficiencia global se encontraban disminuidos en DCF. Por otro lado, los modelos predictivos generados demostraron la pérdida de AF en los pacientes mediante el análisis discriminante lineal en *NBS predict*. La disminución de la conectividad en el grupo ELT-EH derecha se asoció con la duración de la epilepsia, particularmente en enlaces donde participaron nodos subcorticales. En tanto que el modelo de ELT-EH izquierda reveló un rendimiento significativo como clasificador, utilizando enlaces que unían las regiones temporales y orbitofrontales en el hemisferio ipsilateral. El modelo DCF tuvo una capacidad predictiva sugestiva, sugiriendo una tendencia a la pérdida de conectividad. En general, estos resultados apuntaron a la existencia de una reorganización específica de la conectividad en relación con el tipo de epilepsia asociado. Estos modelos predictivos podrían tener una utilidad clínica como clasificadores en epilepsia.

Palabras clave: epilepsia resistente a fármacos, conectividad estructural, grafos, aprendizaje automático.

Índice

1. Introducción Pág. 8
 - 1.1. Epilepsia Pág. 8
 - 1.2. Tipos de epilepsias Pág. 9
 - 1.2.1. Epilepsia de lóbulo temporal con esclerosis hipocampal (ELT-EH) Pág. 12
 - 1.2.2. Displasia cortical focal (DCF) Pág. 13
 - 1.3. Imágenes de resonancia magnética con tensor de difusión (DWI-DTI) Pág. 16
 - 1.3.1. Fundamentos de DWI y DTI Pág. 16
 - 1.3.2. Análisis de la conectividad estructural basado en DTI Pág. 18
 - 1.4. Conectividad estructural en epilepsia Pág. 21
 - 1.5. Objetivos generales y específicos Pág. 24
2. Materiales y métodos Pág. 26
 - 2.1. Composición y criterios de inclusión/exclusión de la muestra Pág. 26
 - 2.1.1. Muestra de pacientes Pág. 26
 - 2.1.2. Muestra de controles sanos Pág. 27
 - 2.2. Protocolos y parámetros de adquisición utilizados en este estudio Pág. 28
 - 2.2.1. Secuencia T1 anatómica Pág. 28
 - 2.2.2. Secuencia DWI-DTI Pág. 29
 - 2.3. Procesamiento de las imágenes de este estudio Pág. 29
 - 2.3.1. Procesamiento de imágenes T1 Pág. 30
 - 2.3.2. Procesamiento de DWI-DTI Pág. 33
 - 2.4. Análisis estadístico de la conectividad estructural Pág. 35
 - 2.4.1. Topología de redes y medidas de grafos Pág. 35
 - 2.4.2. Comparación de la conectividad entre redes Pág. 38
3. Resultados Pág. 42
 - 3.1. Muestra estudiada Pág. 42
 - 3.2. Análisis de medidas topológicas y grafos Pág. 42
 - 3.3. Análisis de las redes estructurales mediante NBS Pág. 45
 - 3.3.1. Análisis ELT-EH Pág. 45
 - 3.3.2. Análisis DCF Pág. 49

- 3.4. Análisis de las redes estructurales mediante *NBS predict* Pág. 50
 - 3.4.1. Análisis ELT-EH vs control Pág. 50
 - 3.4.2. Análisis ELT-EH izquierda vs control Pág. 51
 - 3.4.3. Análisis ELT-EH derecha vs control Pág. 52
 - 3.4.4. Análisis DCF vs control Pág. 53
- 4. Discusión y consideraciones finales Pág. 56
 - 4.1. Medidas topológicas globales Pág. 57
 - 4.2. Análisis estadístico de redes (*NBS*) estructurales Pág. 59
 - 4.2.1. ELT-EH Pág. 59
 - 4.2.2. DCF Pág. 62
 - 4.3. Limitaciones, fortalezas y recomendaciones futuras Pág. 62
- 5. Conclusiones Pág. 64
- 6. Referencias bibliográficas Pág. 65
- 7. Acrónimos Pág. 73

INTRODUCCIÓN

1. Introducción

1.1. Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica que afecta al 0,5% de la población mundial, y está caracterizada por una predisposición continua a la ocurrencia de crisis epilépticas. Estas consisten en la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala, excesiva o simultánea, en el cerebro (Fisher et al., 2014). De este modo, las crisis epilépticas pueden provocar la alteración de manera intermitente y estereotipada de la conciencia, comportamiento, emoción, motricidad, percepción y sensación, entre otras (Fisher et al., 2014; Najm et al., 2022).

La transmisión de señales eléctricas es una característica muy importante de las neuronas. Estas células son capaces de responder a diferencias de potencial entre su medio interno y el medio externo que las rodea (Nicholls, 2011). En un axón mielinizado, las señales eléctricas pueden ser conducidas a grandes distancias a través del mecanismo de potenciales de acción. Este mecanismo se basa en cambios que acontecen en el potencial de la membrana plasmática de la neurona, y que según si el estímulo llegue a provocar la superación o no de un valor umbral de potencial, la neurona producirá una respuesta activa caracterizada por una despolarización de la membrana o una respuesta pasiva caracterizada por una hiperpolarización (Nicholls, 2011). La comunicación entre neuronas se da en la sinapsis, donde el disparo de un potencial de acción en una neurona presináptica provoca la transmisión de señal hacia una neurona blanco, y que puede aumentar o disminuir la probabilidad de que ésta dispare su propio potencial de acción. Un potencial sináptico puede ser excitatorio cuando produce excitabilidad en la neurona postsináptica o puede ser inhibitorio cuando produce lo contrario. Ambos potenciales producen una despolarización o una hiperpolarización respectivamente. A grandes rasgos, un potencial postsináptico excitatorio produce despolarización y la liberación de neurotransmisores, lo que producirá un aumento de la excitabilidad de la neurona postsináptica. Un potencial postsináptico inhibitorio se asociará a una hiperpolarización en la membrana, y dejará como consecuencia una inhibición de la neurona postsináptica.

Una descarga epiléptica se caracteriza por un desequilibrio entre aquellos mecanismos excitadores e inhibidores de las neuronas (particularmente de las neuronas piramidales), originando un cambio paroxístico de despolarización (Fisher et al., 2014; Santibañez, 2011). La génesis de estas descargas epilépticas puede estar relacionada a una lesión previa en el cerebro -ictogenesis-, o a epileptogenesis, es decir al proceso por el cual una red neuronal normal se transforma en hiper excitable generando de manera espontánea crisis epilépticas (Scorza & Cavalheiro, 2016).

La presentación de crisis epilépticas no implica necesariamente un diagnóstico de epilepsia, por lo que se deben reunir alguno de los siguientes criterios establecidos en el año 2014 por la *International League Against Epilepsy* (ILAE): a) al menos dos crisis

no provocadas¹ que acontezcan con una diferencia de al menos 24 horas entre la ocurrencia de una y otra, b) la existencia de un solo evento de crisis no provocada, siempre y cuando exista alteración perdurable en la función cerebral que pueda habilitar la ocurrencia de futuras crisis con un riesgo similar (de al menos el 60%) al de los pacientes con una segunda crisis no provocada dentro de los diez días, y c) existencia de diagnóstico de un síndrome epiléptico (Fisher et al., 2014). Además, esta definición actual de la epilepsia toma en cuenta que la misma puede considerarse resuelta en aquellas personas que hayan padecido un síndrome epiléptico dependiente de la edad - y que ya no se encuentren en el rango etario aplicable-, o que no hayan presentado crisis en los últimos diez años, como así también en aquellos casos en que no hayan presentado estos eventos en un período de cinco años sin la medicación correspondiente.

La condición epiléptica es seria y frecuente, y está asociada a estigmas, comorbilidades psiquiátricas y altos costos económicos (Fiest et al., 2016). En tal sentido, cabe destacar que, aproximadamente, 65 millones de personas alrededor del mundo tienen epilepsia, llegando a una cifra estimada de 8 de cada mil habitantes, siendo que alrededor del 80% de estas personas viven en países de hogares con ingresos bajos y medios (Alva-Díaz et al., 2021; Kini et al., 2016; Saxena & Li, 2017). Cabe destacar que en Latinoamérica existen cifras de prevalencia más altas que en la población mundial, existiendo 9.06 personas con diagnóstico de epilepsia por cada mil habitantes (Alva-Díaz et al., 2021). Entre las posibles causas de este sesgo se pueden mencionar la falta de acceso a atención médica y a medicamentos antiepilépticos -existiendo una brecha terapéutica mayor al 50%-, falta de educación sobre la enfermedad y la estigma social asociada (Kestel et al., 2013). Particularmente, la tercera parte de las personas con este diagnóstico presentan epilepsia resistente, es decir que no responden a fármacos y que son candidatas al tratamiento quirúrgico (Kini et al., 2016). Específicamente, según la ILAE (<https://www.ilae.org/>) un paciente tiene epilepsia resistente cuando la aplicación de mínimamente dos tratamientos de fármacos antiepilépticos -en monoterapia o en combinación, tolerados, apropiadamente elegidos y empleados de forma adecuada-, no logra conseguir la ausencia mantenida de las crisis, entendiéndose por ausencia: a) aquella que acontece durante el período de un año, o b) en caso de crisis más esporádicas, una ausencia que acontece durante un periodo de al menos el triple de duración al mayor intervalo inter crisis previo al tratamiento, escogiéndose el que sea mayor de ellos.

1.2. Tipos de epilepsia

¹ Una crisis epiléptica no provocada se refiere a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala excesiva o simultánea en el cerebro, que ocurre sin un factor temporal o reversible que reduzca el umbral para presentar crisis epilépticas y que no está asociada con la misma descarga eléctrica en el cerebro que las crisis no epilépticas. En otras palabras, es una crisis que ocurre sin una causa inmediata y puede tener tendencia a la repetición, lo cual define a la epilepsia (Fisher et al., 2014).

La epilepsia abarca un amplio grupo de desórdenes de diversas etiologías y presentaciones electro clínicas, así como una importante variabilidad de consecuencias clínicas (Wirrell et al., 2022). Existen distintos tipos de epilepsias y cada uno puede incluir múltiples tipos de crisis y características de relevancia clínica. Los siguientes son los tipos de epilepsia actualmente reconocidos (Scheffer et al., 2017):

- a) Epilepsia focal: Este tipo incluye tanto trastornos unifocales como multifocales, constituyen crisis que se originan dentro de redes limitadas a un solo hemisferio y que pueden ser localizadas o más ampliamente distribuidas (Reséndiz-Aparicio et al., 2023). Los tipos de crisis en este caso incluyen crisis epilépticas focales con/sin compromiso de la consciencia, que pueden ser motoras o no motoras (autonómicas, cognitivas, emocional, sensorial, etc.) y crisis epilépticas focales que evolucionan de manera bilateral tónico-clónicas focales a bilaterales. El EEG interictal suele mostrar descargas epileptiformes focales, pero el diagnóstico se basa en la clínica, respaldado por los hallazgos del EEG.
- b) Epilepsia generalizada: Este tipo se caracteriza por la presencia de crisis que se originan en un punto con una amplia y rápida participación de redes distribuidas bilateralmente (Reséndiz-Aparicio et al., 2023). El paciente presenta actividad “punta-onda” generalizada en EEG. Las crisis pueden incluir ausencias², pueden ser mioclónicas, tónicas-atónicas y tónico-clónicas³. En este caso el diagnóstico se basa en la clínica y es sustentado por las descargas interictales⁴ típicas en EEG. En caso de que el EEG sea normal, se tienen en cuenta otras cuestiones como ser los antecedentes familiares del paciente o espasmos mioclónicos.
- c) Epilepsia combinada (focal y generalizada): Cuando el paciente presenta ambos tipos de crisis. El diagnóstico se basa en la clínica, respaldado por los hallazgos del EEG interictal que puede mostrar descargas epileptiformes focales y “punta-onda” generalizadas, pero no se requiere actividad epileptiforme para el diagnóstico.

² Actividad caracterizada por patrón “punta-onda” a 3 Hz en EEG, el paciente no presenta aura ni movilidad, mirada al vacío en una crisis post ictal breve (Fisher, Cross, D’Souza, et al., 2017; Fisher, Cross, French, et al., 2017; Scheffer et al., 2017).

³ Crisis mioclónicas: Caracterizadas por movimientos súbitos, breves e involuntarios, sin compromiso de consciencia, pueden ser focales o generalizadas. Crisis tónicas-atónicas: Asociadas a epilepsias secundarias. Pueden estar relacionadas a caídas y pérdidas de consciencia. Crisis tónicas-clónicas: Caracterizadas por posturas clónicas. Suelen ser más duraderas y son post ictales (Fisher, Cross, D’Souza, et al., 2017; Fisher, Cross, French, et al., 2017; Scheffer et al., 2017).

⁴ El concepto de “ictal” se corresponde al de convulsión.

- d) Epilepsia desconocida: Este término se reserva ante situaciones en donde el paciente tiene epilepsia, pero la clínica no es útil para determinar el tipo de epilepsia debido a la falta de información suficiente.

Cabe agregar que, además del EEG, existen estudios complementarios que incluyen la imagen por resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) y la tomografía computarizada (TAC), ambas técnicas utilizadas para detectar anomalías estructurales asociadas a la epilepsia. Así como también el video-EEG, el SPECT (siglas en inglés: Tomografía Computarizada de Emisión de Fotón Único) y PET (ídem: Tomografía por Emisión de Positrones), los cuales resultan útiles en aquellos casos en que las epilepsias no cursan con anomalías morfológicas cerebrales y que, por tanto, son difíciles de detectar con otros estudios como la MRI o la TAC. Finalmente, existen también técnicas neurofisiológicas invasivas que son utilizadas en situaciones específicas, principalmente en epilepsias de difícil control. Estos procedimientos son utilizados para mapear áreas elocuentes, confirmar la zona epileptógena y evocar crisis habituales y confirmar su topografía. Las situaciones en las que se elige realizar estas técnicas invasivas se dan, por un lado, cuando la lateralización de la zona epileptógena no está determinada, así como cuando ésta se encuentra cercana a áreas elocuentes, también cuando la epilepsia se asocia con malformaciones o incluso cuando ésta no es lesional, entre otras.

Por otro lado, es frecuente que el diagnóstico permita arribar a un síndrome epiléptico (Scheffer et al., 2017). Cada síndrome conforma un clúster de características distintivas que incluyen tipo de crisis, resultados de EEG y de los estudios de imágenes (Scheffer et al., 2017). En este nivel, existen síndromes que ya están bien definidos, tales como los síndromes de West, Dravet o la epilepsia de ausencia juvenil, entre otros (Scheffer et al., 2017). Además, es frecuente también que las características de los síndromes no estén correlacionadas con el diagnóstico etiológico (Scheffer et al., 2017).

En relación con la etiología de las epilepsias, su determinación es uno de los principales objetivos en la clínica (Scheffer et al., 2017). Existen causas estructurales, que suelen ser reconocidas en neuroimágenes y que pueden ser lesiones por distintas causas que predispongan a mayor riesgo, así como genéticas (i.e. epilepsia asociada a un factor de riesgo genético), metabólicas (e.g. condiciones de riesgo de predisposición), infecciosas, inmunológicas o incluso desconocidas (Urquia Osorio, 2021). Hay que tener en cuenta que las epilepsias no siempre son monocausales, como es el caso de la esclerosis tuberosa, en donde la etiología es tanto genética como estructural. También, puede existir una epilepsia asociada a una anomalía estructural, como la polimicrogiria, y a su vez ésta presentar orígenes genéticos (e.g. malformaciones o alteraciones genéticas con malformaciones cerebrales asociadas), o incluso ligadas a infecciones. El conocimiento de la etiología de la epilepsia en cuestión es muy importante para su tratamiento, ya que las epilepsias de origen estructural suelen ser candidatas a neurocirugía mientras que las epilepsias de origen genético pueden ser tratadas, por ejemplo, con terapias dirigidas a inhibidores de la rapamicina (mTOR) (Scheffer et al., 2017).

El último nivel en el diagnóstico clínico en epilepsia es aquel que explora las comorbilidades de la enfermedad. Existe actualmente un incremento en el conocimiento de comorbilidades, tales como problemas en el aprendizaje, psicológicos o conductuales que varían en tipo y severidad (Scheffer et al., 2017). Es importante tener en cuenta las comorbilidades de la enfermedad en cada estadio de su clasificación, así como considerar todos los aspectos intervinientes, lo que permitirá tener una identificación temprana, así como un diagnóstico y manejo apropiados de la epilepsia (Scheffer et al., 2017).

1.2.1. Epilepsia de lóbulo temporal con esclerosis hipocampal (ELT-EH)

La esclerosis hipocampal (EH) constituye una de las principales causas de la epilepsia de lóbulo temporal (ELT), y constituye además el tipo más común de epilepsia focal en el adulto (Roger et al., 2018). La ILAE define a la ELT-EH como una constelación clínica comprendida por crisis focales epilépticas de semiología temporomesial, que abarcan manifestaciones emocionales, cognitivas, vegetativas, sensoriales, detención del comportamiento, alteración de la conciencia, automatismos y distonía del miembro contralateral, todas ellas con tendencia a ser resistentes al tratamiento médico. Los pacientes con este tipo de epilepsia adquirida presentan tres veces más probabilidades de volverse resistentes al tratamiento farmacológico frente a otros tipos (Bernasconi et al., 2019). Cabe destacar además que mientras más temprana sea la cirugía resectiva en la evolución de la enfermedad, más probabilidades existen de que el paciente quede libre de crisis (se estima poco más del doble de probabilidades) (Bernasconi et al., 2019).

La lateralización de la EH ha sido vinculada con diferencias en las características clínicas, semiológicas y cognitivas. En términos generales, la ELT-EH izquierda (ELT-EHI) está asociada a déficits en el desempeño de la memoria verbal, manifestaciones visuales y auras olfatorias, mientras que la ELT-EH derecha (ELT-EHD) ha sido vinculada a déficits en la memoria no verbal, manifestaciones auditivas, aura gustativa y comorbilidades como trastornos del estado de ánimo, depresión y ansiedad (Frisk & Milner, 1990; Smith & Milner, 1989). En tanto que ambas, ELT-EHI y ELT-EHD, comparten características clínicas tales como presencia de crisis epilépticas focales con pérdida de conciencia, movimientos automáticos y amnesia post-ictal (Helmstaedter et al., 2003).

Este tipo de ELT está caracterizado, a nivel imagenológico, por anomalías visualizables en el hipocampo, que pueden ser atrofia, pérdida de estructura interna, hipointensidad en T1 y aumento de la intensidad de la señal de T2 y FLAIR -para más detalle acerca de estas secuencias de imágenes, ver Materiales y métodos- (Fig. 1) (Bernasconi et al., 2019). En los planos coronales, se puede visualizar y/o medir la asimetría en volumen, forma y señal, mientras que en los planos sagitales se puede evaluar el patrón de distribución de señales dentro del hipocampo y giro parahipocampal (Bernasconi et al., 2019). En el caso de las imágenes provenientes de resonadores 3T, como el utilizado en la muestra de la presente tesis, se puede apreciar pérdida de volumen dentro de los subcampos individuales del hipocampo, particularmente en CA1

y CA4-giro dentado (Princich et al., 2021). En tanto que en imágenes ponderadas en T2, la capa molecular puede observarse delgada y borrosa (Bernasconi et al., 2019).

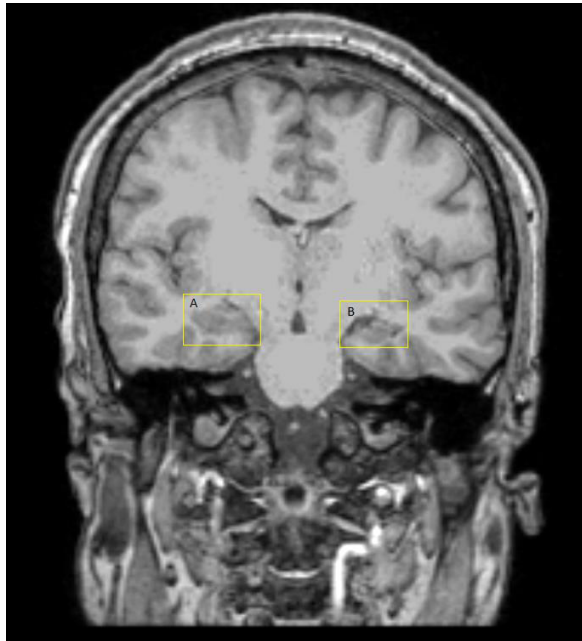


Fig. 1. Corte coronal de MRI T1 de paciente con EH izquierda. **A:** hipocampo normal. **B:** hipocampo con esclerosis.

En cuanto a los resultados de la EEG, ésta demuestra un patrón ictal⁵ que se vuelve máximo en los electrodos temporales anteriores ipsilaterales a la EH, precedido por una supresión difusa o lateralizada (Bernasconi et al., 2019). Finalmente, aunque no obligatoria para el diagnóstico, la anatomía patológica concluye el diagnóstico evidenciando pérdida de neuronas piramidales, dispersión de las células granulares y gliosis en el hipocampo (Bernasconi, Cendes, Theodore, Gill, Koepp, et al., 2019).

1.2.2. Displasia cortical focal (DCF)

Las displasias corticales focales (DCF) constituyen una de las malformaciones congénitas más comunes en pacientes con epilepsia, principalmente pediátrica (Lee et al., 2021). Las DCF son consideradas el subtipo más frecuente de las malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral, acontecidas debido a fallas durante el período pre, peri o posnatal temprano (Gentile et al., 2016; Princich, 2016). Actualmente se conoce que la aparición de estas malformaciones del desarrollo cortical se asocia a alteraciones en la vía de señalización de la rapamicina en mamíferos (mTOR), encargada de regular el crecimiento celular, la proliferación, supervivencia, autofagia, transcripción y síntesis proteica. Estas alteraciones consisten en las mutaciones constitucionales y somáticas de los genes dentro de esta vía, incluidos: AKT1, AKT3, DEPDC5, NPRL2/3, PIK3CA, PIK3R2 y TSC1/2 (Guerrini et al., 2021).

⁵ i.e. acumulación gradual de actividad rítmica alfa o theta, con o sin puntas superpuestas u ondas agudas.

Luego de la EH, las DCF constituyen la segunda causa de epilepsia resistente en adultos (Princich, 2016). Entre las principales características de la DCF se encuentran la existencia de una arquitectura cortical anómala, un exceso de neuronas piramidales con orientación anormal y elementos celulares aberrantes (e.g. células con forma de balón, neuronas gigantes y neuronas displásicas) (Lawson et al., 2005).

Las DCF pueden afectar cualquier parte del cerebro y adoptar cualquier tamaño, incluso pueden ubicarse en más de un lóbulo o abarcar un hemisferio entero (Princich, 2016). Las DCF tienen como uno de sus principales síntomas a la epilepsia, acompañado a veces de déficits neurológicos y/o cognitivos (Lerner et al., 2009). Estos síntomas pueden aparecer más frecuentemente en la infancia, y las crisis pueden llegar a presentarse a diario en un buen porcentaje de pacientes (Lerner et al., 2009).

Las DCF han sido clasificadas de acuerdo con criterios histológicos y clínicos por la ILAE (Blümcke et al., 2011; Najm et al., 2022), donde se distinguen los siguientes tipos:

- DCF tipo I: asociada a lesiones aisladas que se subdividen según su forma de presentación:
 - Tipo I-A: Con abundantes micro columnas. Existe laminación cortical radial anormal.
 - Tipo I-B: Con capas anormales. Existe laminación cortical tangencial anormal.
 - Tipo I-C: Con anomalías tanto verticales como horizontales.
- DCF tipo II:
 - Tipo II-A: DCF con neuronas dismórficas.
 - Tipo II-B: DCF con neuronas dismórficas y células balonadas (*balloon cells*).
- DCF tipo III:
 - Tipo III-A: Anomalías en la laminación cortical en el lóbulo temporal con EH.
 - Tipo III-B: Anomalías en la laminación cortical adyacentes a un tumor glial o glioneural.
 - Tipo III-C: Anomalías en la laminación cortical adyacentes a una malformación vascular.
 - Tipo III-D: Anomalías en la laminación cortical adyacentes a cualquier otra lesión adquirida en edad temprana (trauma, isquemia, entre otros).
- Malformaciones corticales leves (mMCD, por sus siglas en inglés) que no están asociadas con ninguna otra lesión principal.:
 - mMCD con neuronas heterotópicas excesivas. Se caracteriza por un exceso de neuronas heterotópicas en la sustancia blanca (30 unidades por mm²).

- mMCD con hiperplasia oligodendroglial en epilepsia (MOGHE). Se define por un incremento en las neuronas heterotópicas en la sustancia blanca y en las densidades de células oligodendrónicas (2200 unidades de Olig2-immunoreactiva por mm²).
- DCF no definida en la histopatología: La anomalía de la organización cortical sigue siendo ambigua y los hallazgos histopatológicos no son compatibles con la DCF tipo I, II o III-D.

El diagnóstico en DCF es arribado en base a clasificaciones basadas en la etapa embriológica en donde acontecieron las alteraciones del desarrollo cortical que produjeron las malformaciones, y características clínico-patológicas y radiológicas (Barkovich et al., 2012; Blümcke et al., 2011; Colombo et al., 2009). La presencia de descargas epileptiformes focales y rítmicas constituye un rasgo característico del EEG de superficie en pacientes con DCF, mostrando con frecuencia una correlación espacial con la lesión (Blümcke et al., 2011). Los subtipos II-A y II-B se caracterizan más definidamente en EEG, por su especificidad de los patrones interictales, como las descargas rítmicas continuas focales y las descargas repetitivas, que se han sugerido como posibles predictores de la zona de inicio ictal y de un resultado favorable después de la resección (Najm et al., 2022).

En cuanto al diagnóstico imagenológico, el objetivo radica en buscar biomarcadores distintivos de lesiones focales que puedan servir de explicación al origen de las crisis epilépticas (Princich, 2016; Urbach et al., 2022). Entre las características imagenológicas utilizadas, se encuentran: anomalías en el patrón de giros y surcos corticales, engrosamientos focales de la corteza, desdibujamiento de la interfaz entre sustancia gris y blanca en las imágenes ponderadas en T1, hiperintensidad de la sustancia gris en las imágenes ponderadas en T2 y FLAIR, así como signos de “transmanto” -los cuales consisten en señales de la sustancia blanca en forma de embudo que se extienden desde la pared ventricular hasta la neocorteza- (Fig. 2) (Bernasconi et al., 2019). Según el trabajo de Urbach et al. (2022), en la DCF tipo I (Fig. 2. A-C), donde no hay lesiones directamente visibles en MRI, se puede observar desenfoque en la unión sustancia gris/blanca debido a neuronas heterotópicas de fibra U. Por su parte, en la DCF tipo II-A (Fig. 2. A) se observa aumento del grosor cortical, borramiento de la unión materia gris/blanca y patrón de giros y surcos anormal. En este tipo, el signo de “transmanto” se observa en el 75% de los casos (Fig. 2. H-J). Mientras que en el caso de la DCF tipo II-B (Fig. 2. D), que representa al 94% de los pacientes, se observa el signo “transmanto”. El tipo DCF III-A no es directamente visible, pero puede asociarse a hipoplasia de la sustancia blanca y borramiento de la materia blanca. En aquellos casos donde la imagen no muestra estas alteraciones mencionadas, se pueden utilizar cortes axiales para comparar ambos hemisferios cerebrales y buscar asimetrías en los patrones de girificación ya que las lesiones pequeñas pueden ser halladas en las porciones inferiores de los surcos profundos (Bernasconi et al., 2019).

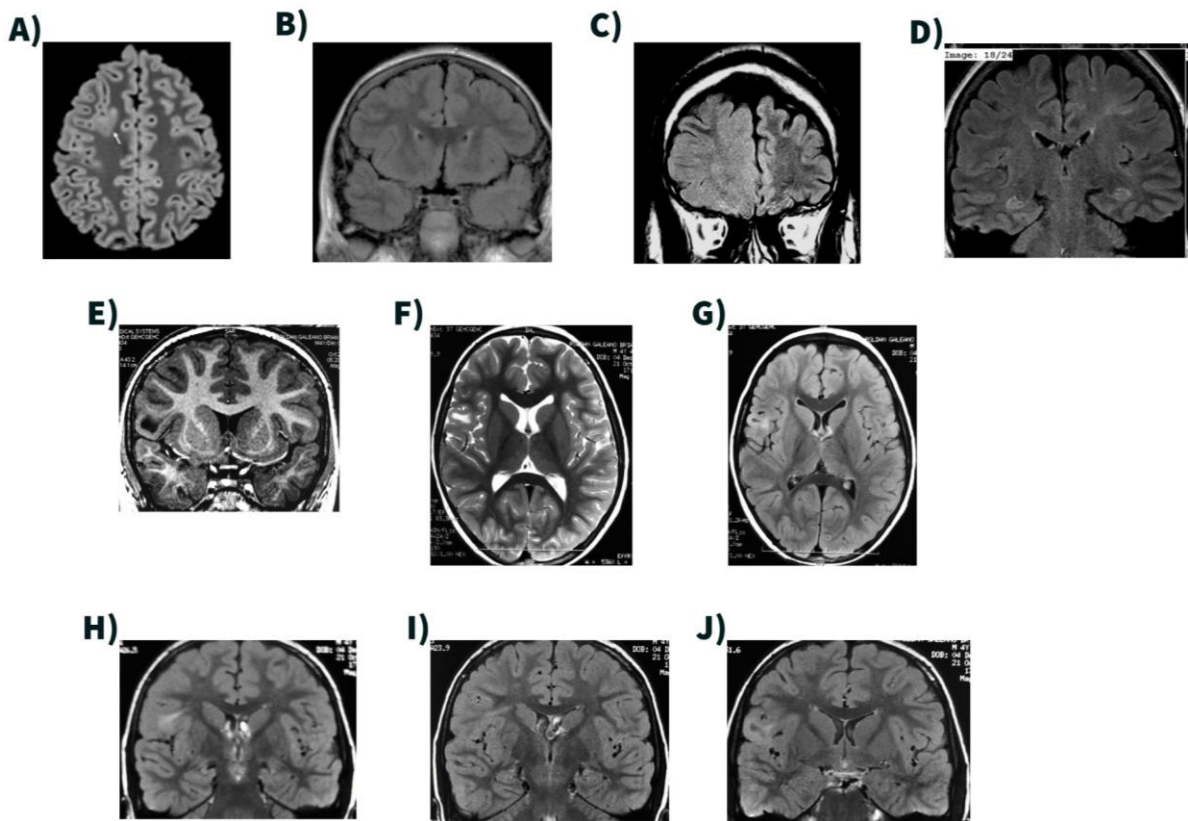


Fig. 2. MRI de pacientes con distintos hallazgos asociados a DCF, extraídas de: Princich, J. P. (2023). Neuroimágenes. Diplomatura en Neurofisiología clínica, Universidad Nacional Arturo Jauretche. **A:** Corte axial en FLAIR donde se señala la falta de diferenciación entre sustancia gris y blanca, presumiblemente DCF tipo I o II-A. **B-C:** Cortes coronales en FLAIR con hallazgos asociados a DCF tipo I en hemisferio izquierdo y derecho respectivamente. **D:** Corte coronal en FLAIR con hallazgo compatible con DCF tipo IIB en hemisferio izquierdo. **E:** Corte coronal en T1 con lesión de aspecto quística en hemisferio derecho, asociado a DCF tipo II. **F:** Corte axial en T2 que presenta lesión de aspecto quística en borde opercular derecho, compatible con DCF tipo II. **G:** Corte axial en T1 que presentan lesión de aspecto quístico en borde opercular derecho, hallazgo compatible con DCF tipo II. **H-J:** Cortes coronales en FLAIR que presentan lesión que se prolonga desde la región temporal derecha hacia la superficie endimaria del ventrículo, probablemente de tipo transmanto (DCF tipo II).

1.3. Imágenes de resonancia magnética con tensor de difusión (DTI)

1.3.1. Fundamentos de DWI y DTI

El cerebro humano consiste en un sistema complejo integrado por un conjunto de conexiones interneuronales, aproximadamente 100 trillones de sinapsis, que forman redes de conectividad estructural entre regiones anatómicas interrelacionadas, y que subyacen a la función cerebral integrativa (de Reus & van den Heuvel, 2013; Fornito et al., 2016). El conjunto total de conexiones interneuronales se ha denominado conectoma humano (Hagmann, 2005), y su estudio ha sido abordado principalmente

gracias al desarrollo de neuroimágenes de difusión (DWI, por sus siglas en inglés: *diffusion-weighted imaging*). Esta técnica aprovecha la difusión anisotrópica de las moléculas del agua, obteniendo medidas de magnitud y dirección preferencial de la difusión de esta en el espacio, la cual, además, en el caso del cerebro, queda determinada por el sentido en el que se agrupan y compactan las fibras de sustancia blanca en un eje determinado (Fig. 3) (Beaulieu, 2002). De este modo, la difusión del agua constituye un marcador indirecto de la orientación y la integridad de las fibras nerviosas en distintos desórdenes neurológicos, como es el caso de la epilepsia, en donde las afecciones al nivel de red han sido relacionadas con la disrupción de los paquetes de fibras debido a la propagación de las convulsiones (e.g. Besson et al., 2014).

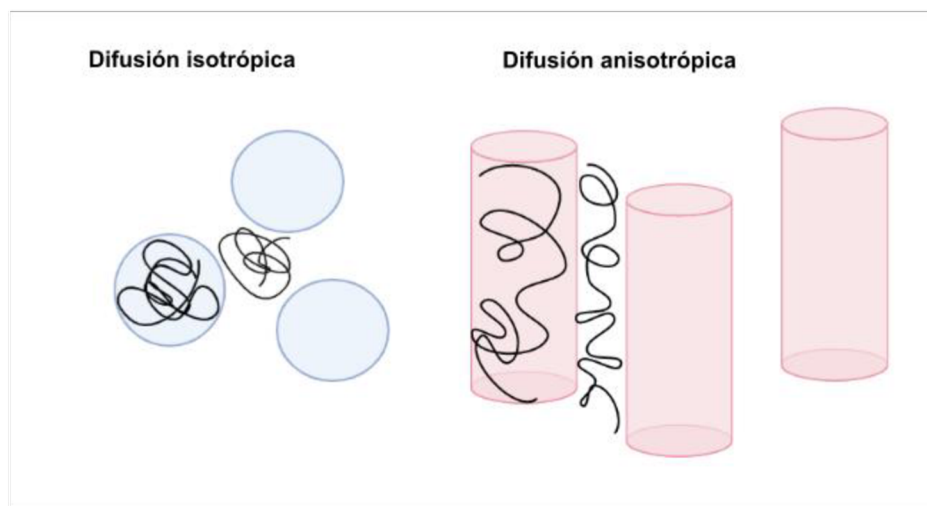


Fig. 3. Esquema ilustrativo de la difusión isotrópica y anisotrópica de las moléculas de agua, basado en (Beaulieu, 2002) y realizado en BioRender (<https://www.biorender.com/>). La difusión de las partículas consiste en un proceso que podría ser entendido como un recorrido aleatorio, el cual puede verse influenciado por estructuras que impiden su movilidad traslacional. Si consideramos que las formas de esta figura son impermeables, entonces podríamos observar como la difusión de las partículas (en negro) es influenciada por estos elementos. Aquella difusión cuyos desplazamientos de las moléculas son similares en todas las direcciones se denomina difusión isotrópica. En cambio, aquella difusión cuyos desplazamientos son preferenciales en una dirección determinada se denomina difusión anisotrópica.

Este tipo de neuroimágenes ha motorizado el estudio de grandes volúmenes muestrales *in vivo* y particularmente el estudio de los sistemas complejos que subyacen a la función cerebral. El uso de DWI ha superado muchas limitaciones que presentaban las formas tradicionales de estudiar la conectividad estructural basadas en la disección cadavérica, las técnicas histológicas de tinción, métodos de degeneración axonal y rastreo de tractos (Schmahmann & Pandya, 2007).

La formulación del modelo de tensor de difusión (Basser et al., 1994) ha permitido la caracterización del proceso de anisotropía en los tejidos biológicos, mediante información contenida en las MRI. Este modelo representa un tensor simétrico

que describe la movilidad de las moléculas de agua a lo largo de diferentes coordenadas de ejes espaciales, y que pueden ser representadas geoméricamente por un elipsoide. El eje principal de este elipsoide es considerado como un indicador local de la dirección determinante de los tractos de sustancia blanca, por lo que es utilizado para reconstruir las largas fibras de axones a través de algoritmos de tractografía determinística (Basser et al., 2000). Estos hallazgos permitieron crear un método no invasivo para mapear las vías de sustancia blanca en sujetos humanos *in vivo*. Sin embargo, es importante resaltar que el método presenta algunas limitaciones que lo vuelven sensible al ruido en la señal de MRI, así como el hecho de que sea poco resolutivo en entrecruzamientos complejos de fibras intra vóxeles, y que al momento se continúan desarrollando estrategias de procesamiento y post-procesamiento para su mejoramiento (Principich, 2016).

1.3.2. Análisis de la conectividad estructural basado en DTI

La conectividad estructural puede ser modelada, estimada y simulada mediante la implementación de la teoría de grafos. Esta consiste en una rama de las matemáticas que aborda el estudio de sistemas de elementos en interacción, y en donde cada uno de ellos es esquematizado como un grafo constituido por un conjunto de nodos conectados por enlaces (Fornito et al., 2016). En la actualidad, la teoría de grafos es ampliamente utilizada en disciplinas como la física, biología, ciencias sociales, sistemas financieros, entre otras, además de las neurociencias. Brevemente, la historia de la teoría de grafos se remonta a un matemático suizo llamado Leonhard Euler (1707-1783) que vivía en Prusia, en una antigua ciudad llamada Königsberg. Esta ciudad fue construida alrededor de siete puentes que cruzaban el río Pregel, conectando las dos orillas principales del río y dos islas en el medio de éste. Euler se propuso analizar si era posible que una persona pudiera recorrer la ciudad atravesando cada puente una sola vez. Para ello, el matemático resolvió representar cada una de las cuatro masas de tierra divididas por el río como si fueran *nodos*, y cada uno de los siete puentes como si fueran *enlaces/conexiones* (Fornito et al., 2016). La solución hallada por Euler consistió en la idea de que solo si el nodo de inicio y el nodo final tenían un número impar de conexiones sería posible recorrer la ciudad atravesando una sola vez cada puente, por lo que esto no era topológicamente posible en Königsberg dado que todos sus nodos tenían un número de conexiones impares. De este modo, Euler fue capaz de centrar su atención en la topología del problema, es decir en cómo los enlaces entre los distintos nodos son organizados. Este razonamiento consideraba una topología *no dirigida* de los grafos, en donde éstos son binarios puesto que un enlace puede estar ausente o presente, es decir el enlace puede valer 0 o 1. En cambio, actualmente los principios de la topología de redes incluyen conectividad *dirigida y ponderada* (Fornito et al., 2016). De esta manera, los enlaces pueden definirse mediante cualquier tipo de relación cuantificable entre pares de nodos, más allá de analizar solo presencia o ausencia de conexión. Esta idea resulta clave para estimar las propiedades de la organización de los sistemas cerebrales (Sporns et al., 2004).

Entonces, si se aplica este tipo de análisis basado en grafos al estudio de la conectividad en el cerebro, en todas las escalas posibles, se podría entender éste como un conjunto de unidades equivalentes (e.g. neuronas, regiones anatómicas, etc.) interactuando dinámicamente por medio de enlaces (e.g. prolongaciones dendríticas, axonales o incluso mediante correlaciones fisiológicas temporales). Esta operativización basada en la teoría de grafos posibilita caracterizar a los sistemas cerebrales en términos de su capacidad local y global para procesar el flujo de información (Watts & Strogatz, 1998).

El análisis de la conectividad estructural estimada en base a imágenes con tensor de difusión (DTI por sus siglas en inglés), incluye tres pasos básicos: la definición del grafo cerebral con sus nodos y enlaces, la cuantificación de la conectividad entre pares de nodos y la definición de las medidas de conectividad entre las distintas regiones de sustancia gris (Iturria-Medina et al., 2007). Estas definiciones resultan clave porque determinan en gran medida la interpretación neurobiológica de la topología de la red en cuestión. En línea con ello, los nodos idealmente deben representar regiones cerebrales con patrones anatómicos coherentes y deben representar homogeneidad respecto a características cito arquitectónicas, histológicas o de cualquier otra índole anatómica clasificatoria (Princich, 2016). Aclarado esto, los nodos pueden ser definidos de manera manual, o a través de algoritmos semiautomáticos que utilicen un atlas anatómico predefinido o algoritmos que sean capaces de identificar regiones anatómicas, como por ejemplo el ampliamente utilizado algoritmo *Recon-all* implementado en *FreeSurfer* (Desikan et al., 2006; Destrieux et al., 2010; Fischl, 2012). Asimismo, la recomendación es que los análisis comparativos se realicen siempre entre nodos obtenidos con los mismos esquemas de parcelación y segmentación (Honey et al., 2009).

En el caso de los enlaces, para definirlos es necesario considerar aspectos relativos a la ponderación y la direccionalidad. Los enlaces pueden ser binarios o ponderados. De este modo, un enlace binario será analizado en términos de la presencia o la ausencia de esa conexión, como se explicó en párrafos anteriores (Fig. 4. C). En tanto que un enlace ponderado brindará información acerca de la fuerza de tal conexión en relación con longitudes, densidades y propiedades de la coherencia de los tractos (Fig. 4. A-B). La cantidad de fibras que conectan un par de regiones suele ser una medida de densidad utilizada como un marcador global de conectividad, teniendo en cuenta que es una abstracción del número real de axones en base al modelo de difusión. Respecto a otras medidas que permiten caracterizar propiedades, se pueden mencionar a la anisotropía fraccional (AF) y la difusibilidad media (DM), entre otras.

La AF informa acerca de la dirección de la difusión y cuantifica el grado en el cual la difusión del agua es constreñida en cualquier dirección dentro de un vóxel. De este modo, aquellas áreas donde esta medida sea más alta se corresponderán a lugares con un empaquetamiento denso de fibras axonales bien mielinizadas y coherentemente orientadas, por lo que mientras más cercano sea a 1 el valor de AF implicará mayor integridad de la sustancia blanca. Mientras que, cuando los valores de AF son más cercanos a 0 se puede inferir que existe compromiso de la estructura axonal (aunque

también puede ocurrir que un bajo valor sea atribuible a una geometría compleja de las fibras que no es captada por el modelo de difusión). Por otra parte, la DM informa acerca de la magnitud de la difusión en todas las direcciones en un vóxel específico, y se mide en base a la cantidad de agua en el espacio extracelular. La decisión sobre utilizar una u otra medida influirá en la sensibilidad de las características de la red en estudio y sus alteraciones, ya que pueden existir por ejemplo efectos artificiales de artefactos de la imagen (Fornito et al., 2016; Princich, 2016; Urquia Osorio, 2021). Al respecto, sería útil entonces definir cuál de estas medidas resulta más sensible para detectar las alteraciones estructurales en epilepsia resistente a fármacos.

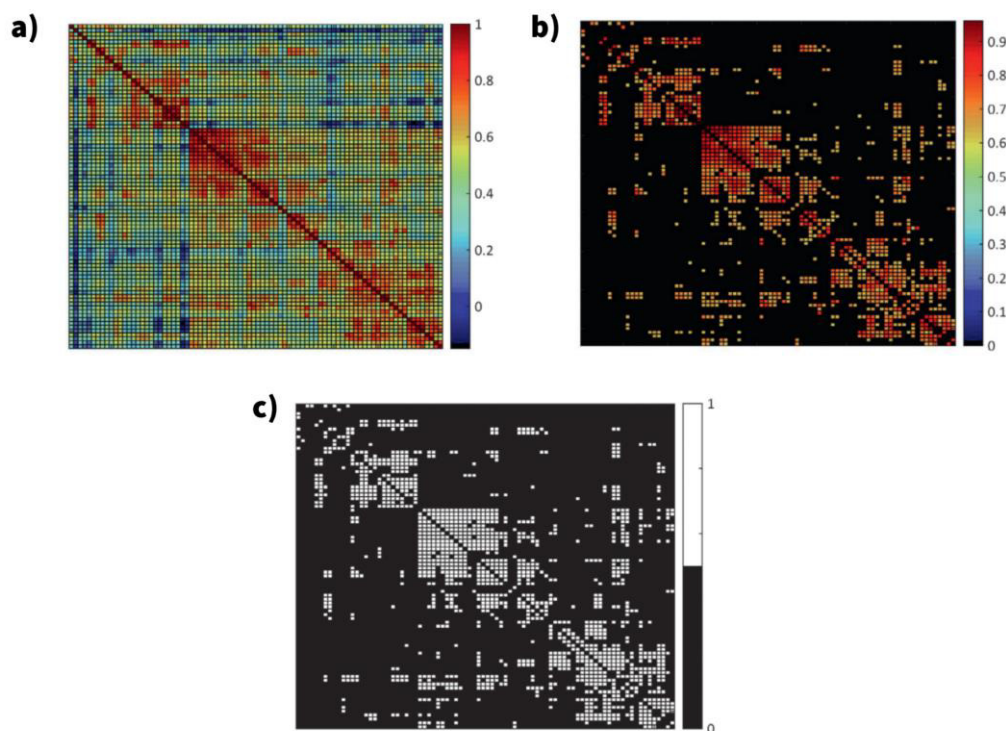


Fig. 4. Matrices de conectividad de acuerdo con el tipo de enlace que conecta entre cada par de regiones cerebrales o nodos, extraídas de Fornito et al. (2016). **A)** Matriz de conectividad sin umbralización, cuyos valores son continuos entre 0 y 1. **B)** Matriz de conectividad con umbralización, es decir que de la matriz (a) se retienen solo los enlaces de pesos más fuertes de acuerdo con el valor umbral elegido, también utilizando valores continuos entre 0 y 1. **C)** Matriz de conectividad binarizada, donde los valores reflejados pueden ser equivalentes a 0 o 1.

De este modo, una vez definidos los nodos y enlaces del grafo, el número posible de conexiones entre estos elementos es grande: dada una red de N cantidad de nodos, el número posible de conexiones en esa red será N^2 . Entonces, una manera de representar esta gran cantidad de conexiones, y lograr caracterizar la conectividad global y local del cerebro, consiste en emplear medidas topológicas (Fornito et al., 2016). Estas medidas han mostrado sensibilidad a múltiples aspectos de relevancia neurobiológica en relación con la integración y segregación de las redes, permitiendo cuantificar propiedades locales de las áreas cerebrales, caracterizar las conexiones anatómicas

locales, así como cuantificar su impacto en la funcionalidad global o comprobar la vulnerabilidad o resistencia de los elementos del sistema ante injurias (Princich, 2016).

Dentro de las medidas topológicas algunas se basan en estimaciones individuales de la red, a partir de nodos o enlaces, mientras otras resultan de la cuantificación de todos los componentes individuales y que permiten obtener una descripción más general de la red (Princich, 2016). A su vez, las medidas topológicas pueden ser ponderadas o binarias cuya explicación se abordó en párrafos precedentes. También, se las puede clasificar de acuerdo con la información que brinden, por lo que hay medidas que capturan estadísticas nodales (grado y fuerza), otras que expresan centralidad en su influencia en la red (centralidad) y finalmente medidas que caracterizan elementos importantes de la red (*hubs*) (Fornito et al., 2016).

El estudio de la conectividad cerebral mediante la topología de redes ha demostrado importante sensibilidad en la detección de alteraciones en la conectividad en enfermedades neurológicas como la epilepsia, y nuevos estudios se abren camino para explorar y dilucidar relaciones con propiedades clínicas y neurofisiológicas (Besson et al., 2014; Lee et al., 2021; Princich et al., 2021; Roger et al., 2018; Urquia Osorio, 2021).

1.4. Conectividad estructural en epilepsia

El aprovechamiento de los principios que guían al diagnóstico por imágenes de pacientes con epilepsia ha permitido avanzar en la caracterización de la zona epileptógena y definir la extensión de la zona de inicio ictal, aspectos relevantes para el tratamiento quirúrgico de las epilepsias resistentes a fármacos (Princich, 2016). En el caso particular de la epilepsia, las DTI resultan adecuadas para estimar características tanto globales como locales de aquellos sistemas complejos y cuantificar el efecto de las alteraciones en la conectividad estructural (Princich, 2016).

A pesar de que tanto la ELT-EH como las DCF han sido consideradas como epilepsias focales, la evidencia en incremento sugiere que estos pacientes presentan disrupciones estructurales y funcionales más generalizadas en la red. En la literatura neurocientífica actual existe consenso acerca de que en las epilepsias focales la afectación no solo se da a nivel de la zona de la lesión (e.g. el hipocampo en el caso de la ELT-EH), sino que existen alteraciones en la conectividad y el funcionamiento de redes cerebrales más amplias, volviendo necesaria la adopción de una perspectiva de redes para abordar estas entidades (Bernhardt et al., 2015). Al respecto, se ha hallado que las alteraciones globales de las redes guardan relación con déficits de función cognitiva, y el estudio de esta relación contribuye a definir el target quirúrgico, así como a predecir resultados clínicos y neuropsicológicos luego de la cirugía de la epilepsia, lo que vuelve relevantes los trabajos sobre conectividad en estos tipos de epilepsia (Larivière et al., 2021).

El análisis del conectoma permitió arribar a dos hallazgos importantes respecto a la ELT (Ahmadi et al., 2009; Besson et al., 2014; Concha et al., 2012; Otte et al., 2012). Por un lado, el hecho de que, si bien la alteración de la señal ponderada por difusión es máxima en la zona epileptógena, ésta persiste sutilmente a una determinada distancia de ella. Mientras que, por otro lado, se ha encontrado que la lateralización cerebral de la EH juega un papel importante en tanto que la ocurrencia en uno u otro hemisferio tendrá un efecto diferencial en la red. Respecto a este último punto, en el trabajo de Besson et al. (2014), se encontró que en ELT-EHI, las alteraciones de la conectividad se visualizaban dispersas en todo el hemisferio ipsilateral, con impacto prominente en las cortezas perisilviana, polo temporal, surco colateral y corteza temporal lateral e inferior. En cambio, en los pacientes con la lesión en el hemisferio derecho (ELT-EHD), las desconexiones eran menos pronunciadas intra-hemisferio y resultaban afectadas la conectividad límbica de forma bilateral y temporal lateral del hemisferio homónimo. A partir de este tipo de estudios, se ha sugerido que las epilepsias de origen focal serían capaces de interferir en la conectividad a nivel global, y que la naturaleza de esa afección dependería del hemisferio lesionado y de las vías de propagación de las crisis epilépticas, así como también de la demanda cognitiva y las redes de conectividad subyacentes a ella.

En cuanto a las DCF, la localización y la extensión de la zona epileptógena suelen representar un reto en la neuro radiología ya que suelen resultar difíciles de detectar en los estudios por resonancia magnética convencionales, lo que además se asocia a cirugías con menor éxito (Princich, 2016). El uso de las DWI-DTI, en complemento con EEG, para localizar la zona epileptógena en aquellos casos de mayor incertidumbre, ya que resulta crucial para su remoción en cirugía, ha dado resultados consistentes y esto ha sido evidenciado en un porcentaje importante de pacientes libres de crisis post quirúrgicas (Horsley et al., 2023). Frente a esto, algunos autores han abordado grupos de pacientes que presentan estas malformaciones a través de la adquisición y análisis de DTI, técnica que ha demostrado mayor poder de detección de anomalías de sustancia blanca así como una mejor identificación del tamaño real de la displasia (Beaulieu, 2002; Dumas de la Roque et al., 2005, Princich et al. 2012). Asimismo, se han hallado diferencias consistentes entre los parámetros de conectividad estructural de los pacientes con DCF respecto a controles sanos (Rezayev et al., 2018; Utsunomiya, 2011). Al respecto, se ha reportado disminución significativa de la AF en zonas cercanas a la displasia, así como en el volumen en ciertos tractos de sustancia blanca (Rezayev et al., 2018). Por otro lado, estudios recientes revelan una eficiencia local significativamente más baja en estos pacientes, lo que estaría relacionado con la disfunción cognitiva, autismo o retraso en el desarrollo, los cuales constituyen cuadros típicos reportados en estos pacientes (Lee et al., 2021). Finalmente, se ha encontrado además que en pacientes con DCF, las lesiones focales afectan a la red de forma global, aportando entonces al enfoque de que esta epilepsia se trata también de una enfermedad de redes (Lee et al., 2021). En estos estudios se plantea la importancia de mayores tamaños muestrales, con grupos más homogéneos de pacientes, con igual localización de la malformación, y con análisis comparativos entre grupos de pacientes con y sin crisis.

Finalmente, es necesario también conocer cómo afecta la lateralidad de la lesión a la conectividad global en estos pacientes.

De este modo, resulta de importancia caracterizar la conectividad estructural asociada a cada tipo de epilepsia resistente, siendo pertinente indagar sobre posibles diferencias entre ambas, lo cual podría reflejar características distintas de la ELT-EH y la DCF sobre la conectividad cerebral global. Actualmente pocos estudios han abordado las diferencias entre ambas entidades a nivel de la alteración de la conectividad estructural mediante metodologías comparables (Urquia Osorio, 2021), encontrando alteraciones más generalizadas de la sustancia blanca en la difusión en los pacientes con ELT-EH. De este modo, son necesarios estudios con mayor tamaño muestral, que den cuenta de ambos tipos de epilepsia resistente, y donde la lateralización de las lesiones sea tenida en cuenta.

1.5. Objetivos

Esta tesis intenta aportar a la caracterización de los perfiles de conectividad estructural de las epilepsias resistentes, en particular la ELT-EH y la DCF, mediante el empleo de DWI-DTI. Si bien existen estudios previos que caracterizan el perfil en cuestión de ambos tipos de epilepsia, pocos trabajos evalúan diferencias en términos comparativos. De este modo, para determinar si las anomalías de conectividad encontradas en pacientes con ELT-EH o DCF son comunes en pacientes con ambos tipos de epilepsia, o si representan hallazgos diferenciales en cada etiología, las propiedades globales y las redes de conectividad estructural cerebral serán obtenidas y comparadas entre estos dos tipos de epilepsia resistente, respecto a un grupo control sano. Las imágenes fueron adquiridas y analizadas con el mismo equipamiento técnico y metodológico. Por ende, la hipótesis de este trabajo consiste en que el tipo de epilepsia resistente evidenciaría un patrón de alteración diferencial en la conectividad estructural.

Objetivo general: Caracterizar y comparar la conectividad estructural en pacientes con dos tipos de epilepsia resistente (ELT-EH y DCF), utilizando MRI mediante el análisis de DTI.

Objetivos específicos:

- Caracterizar y comparar los parámetros topológicos de la red en el grupo con ELT-EH, en el grupo con DCF y un grupo de controles sanos.
- Caracterizar y comparar la conectividad estructural ponderada por las medidas de AF, DM y cantidad de fibras entre los tres grupos.
- Identificar las subredes potencialmente alteradas por la epilepsia, comparando las redes entre cada uno de los subgrupos de pacientes respecto al grupo de controles sanos.
- Evaluar la influencia del sexo, edad y tiempo de evolución de la enfermedad, respecto a las alteraciones potencialmente encontradas en la conectividad estructural de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

2. Materiales y métodos

2.1. Composición y criterios de inclusión/exclusión de la muestra

2.1.1. Muestra de pacientes

La muestra de MRI de pacientes que componen este trabajo proviene del servicio de neurociencias del Hospital de Alta Complejidad El Cruce “Dr. Néstor Carlos Kirchner” (HEC) y fueron adquiridas con anterioridad a la planificación y realización de este trabajo de tesis, como parte del protocolo de diagnóstico de epilepsia que incluye, además, la evaluación de la historia clínica, examen neurológico, test neuropsicológico, registro de EEG convencional de rutina y video-EEG (Kochen et al., 2002). Para cada paciente se utilizó la información obtenida previamente, correspondiente a: antecedentes patológicos, sexo, edad, edad de la primera crisis, tiempo de evolución de la enfermedad (calculada como la diferencia entre la edad del paciente al momento de la MRI y la edad de la primera crisis), y la potencial evidencia de generalizaciones secundarias (i.e. crisis que comienzan siendo focales y luego se extienden a ambos hemisferios) según criterios de la ILAE (Scheffer et al., 2017). Asimismo, se contó con información sobre la ubicación anatómica exacta de la displasia, hemisferio y lóbulo cerebral afectado, y la existencia de rasgo de transmanto.

A partir de la información disponible, los pacientes con epilepsia resistente fueron categorizados en dos grupos en función de sus diagnósticos clínicos: pacientes con ELT-EH y pacientes con epilepsia por DCF. Dentro de la muestra de pacientes con epilepsia por DCF se incluyeron aquellos diagnosticados con los tipos I y II. En cambio, fueron excluidos de la muestra aquellos pacientes con DCF asociadas a hallazgos de lesiones adicionales en las imágenes, etiologías distintas y patología dual. La composición de la muestra por sexo y edad se detalla en la Tabla 1. Para descartar la existencia de diferencias significativas en la edad de los grupos se ejecutó un ANOVA en *R studio* (v4.1.3).

	DCFI	DCFD	ELT-EHD	ELT-EHI	Control
Sexo femenino	5	3	13	15	25
Sexo masculino	8	4	9	11	22
Edad (años ± desvío estándar)	29,38±12,77	32 ± 8,92	35,91 ±13,99	34.77±8,90	37,51±11
Duración epilepsia (años ± desvío estándar)	20,07 ± 14,56	23,71 ± 10,04	23,69 ± 10,30	24,38 ± 12,24	-

Edad inicio de la epilepsia (años \pm desvío estándar)	9,31 \pm 5,04	8,28 \pm 4,96	12,26 \pm 14,64	10,38 \pm 11,16	-
Total (N)	13	7	22	26	47

Tabla 1: Composición de la muestra de pacientes y controles sanos, según sexo y edad (sin incluir sujetos descartados de la muestra). **Referencias:** DCFI: displasia cortical focal en hemisferio izquierdo, DCFD: displasia cortical focal en hemisferio derecho, ELT-EHD: epilepsia de lóbulo temporal con esclerosis hipocampal en hemisferio derecho, ELT-EHI: epilepsia de lóbulo temporal con esclerosis hipocampal en hemisferio izquierdo, Control: voluntarios controles sanos.

2.1.2. Muestra de controles sanos

A los fines de este estudio, fueron reclutados participantes voluntarios de ambos sexos, cuyas edades cubrieron el rango de edad del grupo de los pacientes (Tabla 1), para obtener MRI en el servicio de diagnóstico por imágenes en el HEC. En el caso de los voluntarios mayores a 50 años, se obtuvo además una evaluación neurocognitiva efectuada en el servicio de neurociencias del mismo hospital. Los criterios de inclusión y exclusión en la muestra fueron:

- a) Se incluyeron individuos adultos, entre 18 y 61 años, de ambos sexos y sin antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas (e.g. tumores del sistema nervioso, epilepsia, enfermedades vasculares cerebrales, Parkinson, Alzheimer), sin medicación psicotrópica y sin enfermedades sistémicas con efectos neurológicos.
- b) Se excluyeron personas con claustrofobia, mujeres cursando embarazo, individuos con neurocirugías previas y personas con algún implante metálico que pueda ser dañado por el campo magnético generado por el resonador o que pueda causar distorsión de las imágenes (e.g. marcapasos cardíaco, desfibrilador implantable, implante coclear, brackets).
- c) En el caso de los individuos de 50 a 61 años, fueron incluidos aquellos que no presentaron deterioro cognitivo o que presentaron deterioro cognitivo leve al momento del estudio. Particularmente, se reclutaron aquellos voluntarios mayores a 50 años con evaluación neurocognitiva normal, de acuerdo con el criterio que se desarrolla a continuación, basado en el puntaje obtenido en cada test, la edad y los años de escolaridad. Respecto al *Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado* (ACE-R) (Torralva et al., 2011), se seleccionaron aquellos sujetos con valores mayores a 68 cuando estos tenían menos de 12 años de instrucción educativa, y un ACE mayor a 88 cuando presentaban más de 12 años de instrucción. En relación con los valores de *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (Grupo de trabajo de Neuropsicología clínica de la Sociedad Neurológica Argentina, 1999), se reclutaron aquellos pacientes que siendo menores de 56 años presentaron valores mayores a 27, y siendo mayores a 56 años dependiendo de su escolaridad (menos de 5 años: 24, entre 5 y 7 años: 26, más de 8 años: 27), y aquellos mayores a 75 años también dependiendo de sus años de instrucción

(menos de 5 años: 22, entre 5 y 12 años: 25, más de 12 años: 26). Finalmente, fueron seleccionados también cuando obtuvieron valores entre 0 y 1 en el *Clinical Dementia Rating* (CDR) (Hughes et al., 1982). Además del resultado de la evaluación neurocognitiva, resultó elemental para el reclutamiento que la fecha de ésta haya sido dentro del mismo año de la realización de la resonancia.

Finalmente, una vez obtenida la MRI de cada voluntario se procedió a su examinación por un médico especialista en diagnóstico por imagen (Dr. Juan Pablo Princich). De acuerdo con su evaluación, fueron descartados del estudio aquellos sujetos que presentaron hallazgos incidentales (n= 10), los cuales se definen como observaciones de potencial significancia clínica, descubiertas en sujetos sanos y que no están relacionadas al objetivo del estudio (Illes, 2006). También, fueron descartadas las imágenes que presentaban artificios generados por causas externas (n= 38). Asimismo, se descartaron también aquellas imágenes de sujetos que mostraron déficit cognitivo en las evaluaciones neurocognitivas (n= 2).

Cada voluntario acudió por única vez a la realización de la resonancia en el HEC. El día de la sesión de escaneo, previamente a la realización de este, cada voluntario firmó el consentimiento libre e informado y se le pidió que complete una encuesta semi estructurada para obtener datos de información socio ambiental. Además, a cada voluntario se le realizaron dos pruebas de dominancia, siendo una de ellas la prueba de dominancia manual de Edimburgo (Oldfield, 1971), y la de preferencia de pies (Chapman et al., 1987), que permitieron obtener un puntaje del grado de lateralidad de miembros superiores e inferiores.

El protocolo de investigación y el consentimiento libre e informado fueron aprobados por el Comité de Ética en la Investigación del HEC. Los voluntarios fueron convocados mediante folletos distribuidos en el marco del hospital, Universidad Nacional Arturo Jauretche (UNAJ), Universidad de Buenos Aires (UBA) y Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Asimismo, fueron incorporados sujetos que cumplían con los criterios y que no necesariamente formaban parte de alguna de estas instituciones. En el caso de los voluntarios con edades mayores a 50 años, una parte de ellos fueron reclutados desde los consultorios externos del HEC (consultorios de Atención Médica Integral, AMI), y otra parte desde el programa de talleres para adultos mayores "UPAMI" de la UNAJ. Finalmente, la información personal de los participantes fue anonimizada utilizando un ID alfanumérico con el cual las imágenes y datos de las encuestas y tests fueron almacenados y analizados.

2.2. Protocolos y parámetros de adquisición utilizados en este estudio

2.2.1. Secuencia T1 anatómica

Las imágenes T1 constituyen una técnica que permite visualizar estructuras anatómicas, así como detectar distintas afecciones patológicas. Las T1 fueron obtenidas en un resonador 3T *Philips Achieva* del servicio de diagnóstico por imágenes del HEC,

utilizando la secuencia *3D FFE* y con los siguientes parámetros de adquisición: TE (ms)= 3,3, TR (ms)= 2300, TI (ms)= 900, ángulo de flip= 9°, FOV (mm)= 240x240x180, tamaño de vóxel (mm³) = 1x1x1, espesor de corte de 2mm, matriz de reconstrucción= 320. Las imágenes fueron adquiridas sin gap. Se obtuvieron entre 145 y 180 cortes aproximadamente, dependiendo del tamaño de la cabeza de los sujetos. Las imágenes obtenidas fueron almacenadas en formato *DICOM* desde el resonador. Como primer paso, cada una de éstas fueron convertidas al formato *NIFTI* (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) para eliminar la redundancia del formato original y reconstruirlas en un único volumen 3D mediante la herramienta *dcm2nii* del *software MRICron* (disponible en <https://www.nitrc.org/projects/dcm2nii/>).

2.2.2. Secuencia DWI-DTI

Las imágenes fueron adquiridas en el mismo resonador y dentro del mismo protocolo de obtención que las imágenes T1. Estas imágenes fueron adquiridas a través de *single-shot* en dos fases de orden de obtención opuestas (a contra fase: anterior-posterior, posterior-anterior) para realizar ulteriores correcciones de artificios. La primera adquisición fue de 32 direcciones y la segunda fue de 6 direcciones, ambas con un valor b de 1000 s/mm². La resolución en el plano fue de 2 mm. Los otros parámetros de estas adquisiciones fueron: TR= 8210 ms, TE= 82 ms, FOV (mm)= 224x224x140, tamaño de vóxel (mm³)= 2x2x2, se obtuvieron 70 slices de 2 mm de espesor, y con factor de aceleración= EPI, ángulo de flip= 90°, matriz de reconstrucción= 112. Las imágenes se obtuvieron sin gap. Para más detalles sobre esta técnica, ir al apartado 1.3.1.

Al igual que las imágenes T1, el formato *DICOM* original de las imágenes adquiridas fue convertido a *NIFTI* utilizando la misma herramienta disponible en *MRICron* (<http://www.nitrc.org/projects/mricron>). La conversión permitió obtener los archivos “.bval”, “.bvec” y “.b0” necesarios para el siguiente paso.

Cabe destacar que el protocolo de adquisición también contempló la obtención de imágenes funcionales en reposo (conocidas como *resting state*) y *FLAIR* (*Fluid Attenuated Inversión Recovery*). Esta última es una técnica que se caracteriza por la anulación de la señal del líquido cefalorraquídeo, lo que permite visualizar la sustancia blanca y detectar lesiones en ella.

2.3. Procesamiento de las imágenes

Una vez adquiridas las imágenes en dichas secuencias, se procedió a realizar el procesamiento de estas (Fig. 5). A continuación, se describe dicho procesamiento para cada una de las dos secuencias de imágenes, T1 y DWI-DTI.

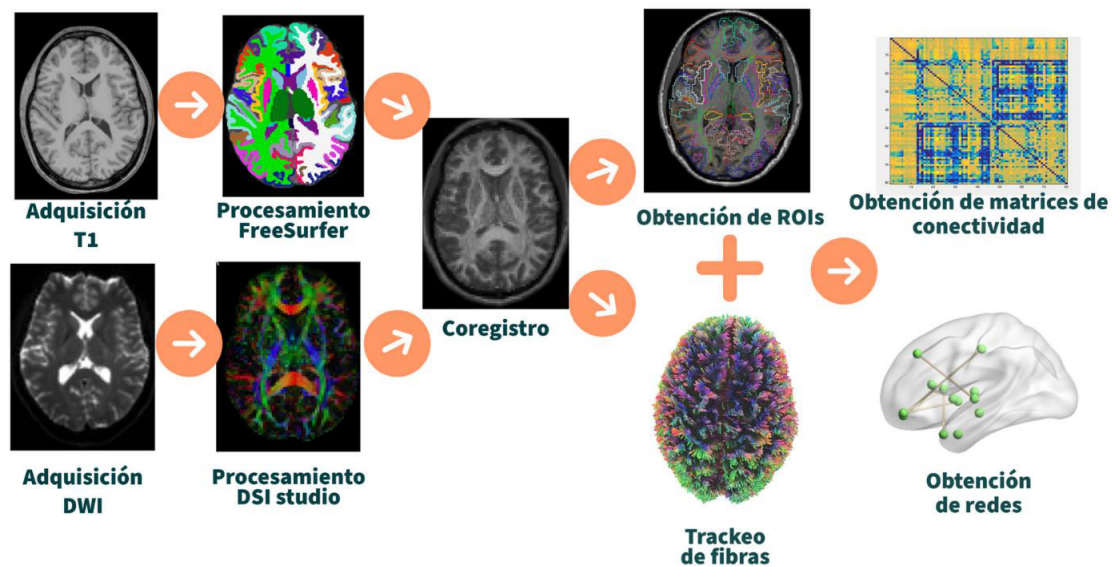


Fig. 5. Flujo de trabajo desde la adquisición de las imágenes, procesamiento y obtención de los datos de conectividad a partir de las mismas.

2.3.1. Procesamiento de las imágenes T1

Cada imagen fue procesada en *FreeSurfer* (versión 6.0.0.0, disponible en <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) mediante el algoritmo *Recon-all*. Este algoritmo, de amplio uso en estudios estructurales del cerebro, presenta una precisión, fiabilidad y validez verificadas en estudios previos (Fischl et al., 2002). El algoritmo ejecuta de manera automática, en primer lugar, una serie de pasos de preprocesamiento de la imagen -caracterizados a continuación-, y en segundo lugar realiza una parcelación cortical y una segmentación subcortical donde se etiquetan 80 regiones de interés en cada hemisferio cerebral, utilizando el atlas *wmparc*, y se obtienen medidas morfométricas como volumen, área, espesor e índice de plegamiento (Desikan et al., 2006; Fischl et al., 2002; Ségonne et al., 2004).

En relación con el preprocesamiento, el primer paso es el registro de la imagen a un espacio de referencia común -en este caso, las coordenadas de Tailarach-, el cual consiste en un promedio de imágenes previamente orientadas. Luego de registrar la orientación a un promedio, el algoritmo ejecuta una normalización de la intensidad en donde se eliminan variaciones en los valores de ella a lo largo de la imagen, tomando como máxima intensidad la correspondiente a la sustancia blanca en un corte. Todo esto permite que el *output* sea independiente del resonador y de la posición en el espacio. Una vez homogeneizada la intensidad en toda la imagen, el algoritmo ejecuta la remoción de tejido no cerebral, dando como resultado una nueva imagen que contiene sólo al tejido nervioso intracraneal. A continuación, la materia blanca es segmentada en un proceso que genera una máscara a partir de intensidades de referencia. El paso siguiente del *pipeline* es el de cortar la imagen de acuerdo con los planos sagital -a nivel del cuerpo calloso, separando ambos hemisferios-, y horizontal -separando tejidos supra

e infratentoriales-. Finalmente, el algoritmo completa las discontinuidades de la máscara de sustancia blanca y genera superficies deformables a partir de la segmentación realizada hasta este momento para producir la superficie de sustancia blanca y la superficie pial (reconstrucción tridimensional de la capa externa del cerebro).

En segundo lugar, el algoritmo realiza la segmentación y parcelación sobre la imagen preprocesada. Esto implica que distingue y subdivide con precisión regiones corticales y subcorticales en el espacio nativo del individuo (i.e. el espacio anatómico propio de la neuroimagen en cuestión) (Fischl et al., 2002; Ségonne et al., 2004). De este modo, la parcelación de la corteza cerebral y la segmentación de las estructuras subcorticales es llevada a cabo por el algoritmo *Recon-all* de *FreeSurfer* conservando las características particulares del cerebro individual que está siendo procesado.

Por un lado, la segmentación subcortical en *FreeSurfer* utiliza un atlas probabilístico generado a partir de un conjunto de múltiples segmentaciones manuales que fueron realizadas por expertos y que fueron registradas en el espacio común MNI 305 (Fischl et al., 2002). El algoritmo utiliza una función de probabilidad de pertenencia a cada región subcortical que tiene en cuenta la distribución de intensidades normalizadas para cada estructura y vecindad, y las reglas anatómicas en cuestión (Donnelly-Kehoe, 2018b, 2018a).

La parcelación cortical, por su parte, utiliza la misma lógica, es decir que hay un registro (alineación) de la superficie *pial* individual a un atlas producto de parcelaciones manuales realizadas previamente por expertos, aunque a diferencia del procedimiento llevado a cabo en las estructuras subcorticales, éste es llevado a cabo a nivel de superficies transformadas en un espacio esférico que permite promediar las diferencias individuales (Fischl, 2012). Una vez realizado el registro de la imagen, el algoritmo *Desikan-Killiany-Tourville* (DKT) utiliza un atlas probabilístico, como en el caso de la segmentación, para realizar una parcelación morfológica de la corteza cerebral, dividiendo la misma en regiones basadas en patrones de surcos y giros característicos.

De este modo, se obtuvieron para cada sujeto múltiples archivos con las etiquetas de la parcelación, superficies reconstruidas, imágenes alineadas y registradas, medidas morfométricas de las regiones de interés (ROIs, por sus siglas en inglés), y la parcelación y segmentación a través de distintos atlas, entre otros. En este caso, se utilizaron dos archivos salientes de este procesamiento para el paso posterior: el archivo con la parcelación y segmentación con el atlas *wmparc* del cerebro en cuestión (de ahora en más, le llamaremos archivo *wmparc*), y la nueva T1 orientada ahora al espacio nativo del sujeto (T1 procesada) (Fig. 6). En relación con el archivo de este atlas, se incluyeron las siguientes parcelas de sustancia gris corticales y de las estructuras subcorticales, etiquetadas en cada hemisferio cerebral:

1-Tálamo óptico

2-Putamen

21-Núcleo caudado

3-Globo pálido

4-Hipocampo	24-Frontal inferior (<i>pars orbitalis</i>)
5-Amígdala	25-Frontal inferior (<i>pars triangularis</i>)
6-Surco temporal superior	26-Occipital peri calcarina
7-Cíngulo caudal anterior	27-Postcentral
8-Frontal medio caudal	28-Temporal superior
9- Cuña occipital	29-Supramarginal
10-Corteza entorhinal	30-Polo frontal
11-Giro fusiforme	31-Polo temporal
12-Parietal inferior	32-Temporal transverso (Heschl)
13-Temporal inferior	33-Ínsula
14-Istmo del cíngulo	34-Cíngulo posterior
15-Occipital lateral	35-Precentral
16-Frontoorbitaria lateral	36-Precuña parietal
17-Occipital lingual	37-Cíngulo anterior rostral
18-Frontoorbitaria medial	38-Frontal medio rostral
19-Temporal medio	39-Frontal superior
20-Parahipocampal	40-Parietal superior
22-Paracentral	
23-Frontal inferior (<i>pars opercularis</i>)	

Tabla 2. Lista de regiones anatómicas producto de la parcelación y segmentación en *FreeSurfer* utilizando el atlas *wmparc*.

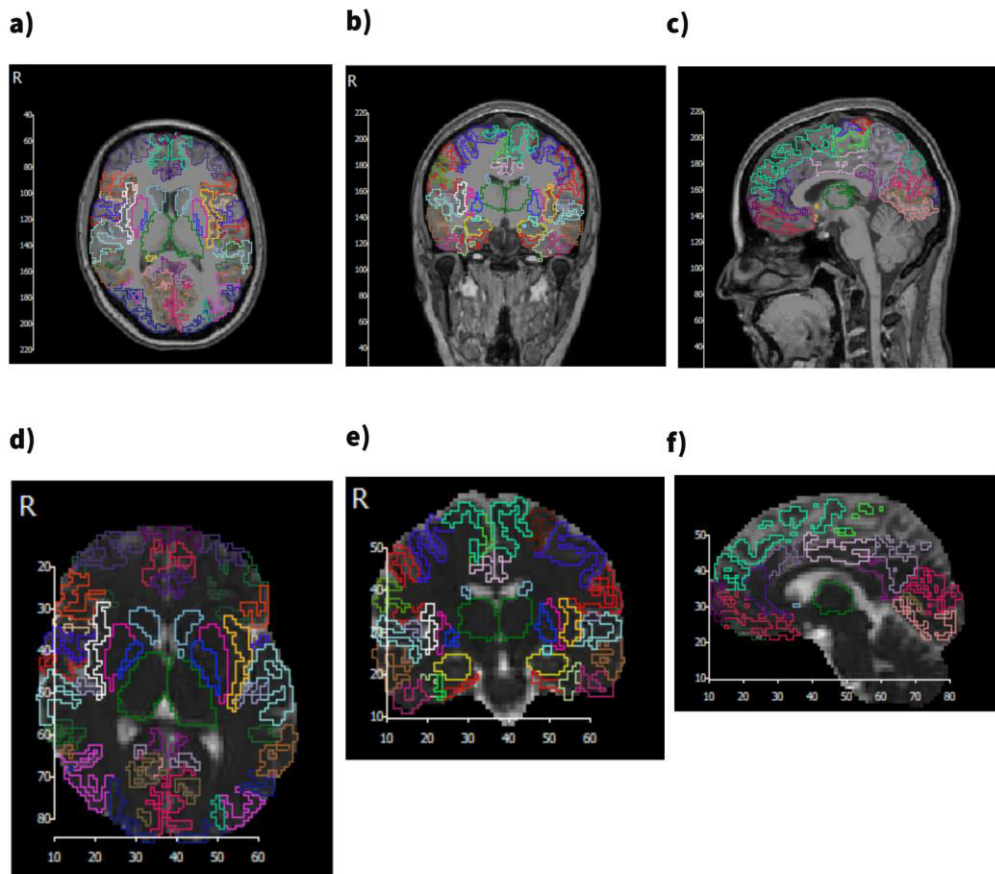


Fig. 6. Parcelación y segmentación de la sustancia gris, obtenida mediante *FreeSurfer* en el espacio nativo de un sujeto, utilizando atlas *wmparc*. Imágenes visualizadas en *DSI studio*, con las parcelas incorporadas. **A)** Corte axial en imagen T1. **B)** Corte coronal en imagen T1. **C)** Corte sagital en imagen T1. **D)** Corte axial B0, DWI-DTI. **E)** Corte coronal en B0, DWI-DTI. **F)** Corte sagital en B0, DWI-DTI.

Finalmente, la imagen T1 procesada y el archivo *wmparc* fueron abiertos en 3D *Slicer* (disponible en: <https://www.slicer.org/>), donde fueron orientados al espacio de las DWI utilizando el módulo “Resample scalar DWI” y una interpolación por “nearest neighbor” (nn). De este modo, cada T1 y su parcelación anatómica quedaron orientadas al mismo espacio de las DWI y con las mismas dimensiones que aquellas (Fig. 6) para poder ser utilizadas en el procesamiento que se detalla en el siguiente apartado.

2.3.2. Procesamiento de las DWI-DTI

El método primario para estudiar la conectividad estructural cerebral a nivel macroscópico consiste en la implementación y análisis de datos extraídos de las DWI (Fornito et al., 2016). A continuación, se describen los pasos seguidos utilizando el programa *DSI studio*⁶, en su versión GUI. En primer lugar, se obtuvieron los archivos NIFTI de ambas adquisiciones de DWI (fase y contrafase) de cada sujeto para su

⁶ Versión “Chen”, disponible en: <https://dsi-studio.labsolver.org/download.html>

procesamiento, que contenían las 33 y 6 direcciones más el archivo b0 correspondiente respectivamente. De este modo, el programa permitió obtener los archivos “.src” para ambas adquisiciones, los cuales reúnen la información necesaria para la generación de la “b-table” que el programa extrae de los encabezados de los archivos DICOM. Esta “b-table” está compuesta por el valor b, representado en la primera columna (“bval”), mientras que las siguientes columnas (“bx”, “by”, “bz”) representan vectores unitarios de dirección del gradiente de difusión, en tanto que las filas representan cada archivo NIFTI que compone la secuencia DWI de la imagen en cuestión.

En el segundo paso, el programa partió de la información extraída en el paso anterior y permitió generar el archivo “.fib”, que será utilizado en la etapa siguiente para efectuar el seguimiento y mapeo de las conexiones de fibras nerviosas. De este modo, para generar este archivo, se ajustó una máscara que cubrió al parénquima cerebral para filtrar la región de fondo, aumentar la eficacia de la reconstrucción y facilitar una mayor visualización. También, en el mismo paso, se corrigieron los artefactos de susceptibilidad y de distorsión por corrientes de Foucault en cada imagen. Para este fin, el artefacto de susceptibilidad se estimó utilizando la codificación del “b0” de la fase de adquisición inversa, empleando la herramienta *TOPUP* de *FSL* (FMRIB, Oxford). Mientras que la herramienta *eddy* de *FSL* se utilizó para corregir la distorsión inducida por las corrientes de Foucault. Todas estas acciones, así como los pasos subsiguientes, se realizaron a través de la interfaz integrada en *DSI Studio*. El método elegido en este paso para la reconstrucción y generación del archivo “.fib” fue DTI, que permite la medición de la difusión del agua en una dirección principal y que *DSI studio* utilizará en este proceso para calcular la AF y la dirección de las fibras nerviosas en el cerebro. La precisión de la orientación de la “b-table” se examinó comparando las orientaciones de las fibras con las de una plantilla promediada de la población (Yeh et al., 2018). Las métricas del tensor se calcularon utilizando DWI con un valor b inferior a 1750 s/mm².

En el tercer paso, *DSI studio* permitió realizar el seguimiento y mapeo de las fibras nerviosas (de ahora en adelante, “trackear”) y su visualización. Todo el procesamiento fue llevado a cabo en espacio nativo, por lo que se insertaron para cada sujeto su correspondiente imagen T1 procesada y el archivo *wmparc* salientes de *FreeSurfer*. En este paso, *DSI studio* permitió ajustar más finamente el co-registro entre la imagen T1 y la DTI del sujeto en cuestión, hasta que la concordancia entre ambas y la parcelación *wmparc* fue aceptable (Fig. 6). Las parcelas incluidas fueron solamente las de sustancia gris, y éstas fueron proyectadas hacia la sustancia blanca, dilatándolas 2 vóxeles de magnitud, para poder mejorar la identificación de las fibras nerviosas al aumentar la probabilidad de interceptar a la difusión del agua. Una vez culminado esto, se procedió a trackear las fibras nerviosas con el botón integrado en el programa (“*fiber tracking*”), teniendo en cuenta las características que a continuación se detallan. El trackeo se efectuó eligiendo un algoritmo determinista (Yeh et al., 2013), con estrategias de seguimiento aumentadas (Yeh, 2020), para mejorar la reproducibilidad del procesamiento. Este algoritmo de tractografía determinista consiste en una variante que permite sembrar un vóxel específico y luego propagar una línea que siga la dirección principal de la difusión del agua en cada vóxel, hasta que se alcance algún criterio de

terminación (Fornito et al., 2016). Al respecto, el *software* colocó regiones semilla en todo el cerebro para asegurar la reproducción de los resultados y para indicar al programa que detenga el seguimiento de las fibras al alcanzar un valor determinado (1000000 semillas). Entre los parámetros utilizados en el trackeo de las fibras se encuentran: el umbral de anisotropía, el cual se fijó por default; el umbral angular se seleccionó entre 15 y 90 grados; el tamaño del “paso”, que controla la distancia máxima en la que se permite que el algoritmo de tractografía se mueva en cada vóxel antes de buscar la siguiente dirección de fibra, se seleccionó entre 0,5 a 1,5 vóxeles; y, por último, se descartaron aquellas fibras con una longitud inferior a 30 mm o superior a 300 mm. De este modo, se obtuvo el trackeo de las fibras de todo el cerebro, utilizando estos parámetros, y además para cada cerebro se relevaron la cantidad de ellas.

Finalmente, una vez que se reconstruyeron las fibras de cada cerebro, se obtuvieron matrices de conectividad en donde los nodos consistieron en las 80 regiones corticales y subcorticales parceladas y segmentadas en *FreeSurfer* (Fig. 6). Las matrices de conectividad fueron ponderadas por tres medidas diferentes:

a) Cantidad de fibras que conectan dos regiones, normalizado este valor por la mediana de la longitud de la conexión, puesto que el tracto pierde fibras proporcionalmente a su longitud (nombre de la medida en el programa: “*ncount2*”). Esta medida informa acerca del estado global de la sustancia blanca.

b) AF, la cual mide la dirección preferencial de la difusión de las moléculas de agua en el tejido cerebral (nombre de la medida en el programa: “*fa*”). A mayores valores adoptados por esta medida, se incrementa la organización de las fibras de sustancia blanca y la robustez de las conexiones.

c) DM, que permitió medir la magnitud de la difusión de las moléculas de agua en el tejido (nombre de la medida en el programa: “*md*”). Valores mayores de DM implican disrupción más importante en la integridad de las fibras.

El umbral para el cálculo de estas matrices ponderadas se dejó por default (0,001). Finalmente, para cada sujeto se guardaron los archivos salientes: un archivo con las medidas topológicas de la red, y un archivo donde se exportaba la matriz de conectividad, para cada medida (*ncount2*, AF y DM) en cada sujeto.

2.4. Análisis estadísticos de la conectividad estructural

2.4.1. Topología de redes y medidas de grafos

El análisis de los parámetros de la topología de la red permite una aproximación acerca de cómo las redes neuronales procesan el flujo de la información, teniendo en cuenta que la conectividad estructural se trata de un fenómeno dinámico y complejo que depende de múltiples factores tales como la plasticidad neuronal, la modulación de la actividad por neurotransmisores, la existencia de lesiones o condiciones patológicas, y demás factores fisiológicos y ambientales. Los datos utilizados para el análisis de la

topología global de la red fueron obtenidos a partir de las matrices de conectividad pesadas por *ncount2*, AF y DM, resultantes del procesamiento con *DSI studio* (ver apartado precedente). A los fines del presente trabajo solo se analizaron los parámetros topológicos globales ponderados o dirigidos (“*weighted*”) de las conexiones, utilizando la AF, para realizar el análisis en función de la fuerza de la conectividad entre los pares de nodos. A continuación, se definen los parámetros topológicos calculados y utilizados en el presente estudio (Bullmore & Sporns, 2009; Fornito et al., 2016; Rubinov & Sporns, 2010).

Una de las medidas es la densidad de la conexión (*D*, *density*), la cual puede definirse como el número de enlaces en el grafo en proporción al número total de posibles enlaces, e informa acerca del costo físico de la red. Respecto a las medidas que dan cuenta de la estructura de comunidad y la segregación funcional (*triangle*, Fig. 7), se calcularon las siguientes medidas. Por un lado, el coeficiente de agrupamiento (*C*, *clustering coefficient*) (Watts & Strogatz, 1998), el cual cuantifica el número de conexiones que existen entre los vecinos más cercanos de un nodo, como proporción del número máximo de conexiones posibles. Los valores de *C* informan de la fortaleza de la organización local, de la eficiencia de la comunicación en términos de integración y procesamiento de la información, y acerca de la resistencia a la propagación de las alteraciones relacionadas con la epilepsia. Un valor alto de *C* indica una mayor redundancia y eficiencia en la comunicación entre regiones cerebrales, mientras que un valor bajo de *C* indica una mayor vulnerabilidad ante la propagación de crisis epilépticas y menor eficiencia en la comunicación entre regiones cerebrales (Pascariello et al., 2018). En tanto que la medida de transitividad (*T*, *transitivity*) es usada como una medida alternativa al *C*, y consiste en la razón de triángulos en la red (Goñi et al., 2014), es decir de regiones que procesen la misma información. Estas medidas representan la existencia de múltiples regiones involucradas en el procesamiento y transmisión de la misma información lo que da por consecuencia mayor robustez y flexibilidad a la red, permitiendo que las funciones cerebrales se mantengan incluso en presencia de lesiones o alteraciones en algunas regiones. En tanto que la segregación, valorada por estas medidas, refiere a la capacidad de las regiones cerebrales para especializarse en funciones específicas y procesar información de manera independiente.

Como medidas de distancia en la red (*shortest path* en Fig. 7), e indicadoras de la integración funcional de la misma, se estimaron la longitud de ruta característica (*L*, *characteristic path length*) y la eficiencia global (*Eglobe*, *global efficiency*) (Latora & Marchiori, 2001). La medida de *L* ha sido definida como la distancia promedio más corta entre todos los nodos en la red. En una red eficiente, la longitud tiende a ser más corta, y por ende reclutará menos conexiones, lo que proveería resiliencia frente a injurias. En tanto que la *Eglobe* consiste en la inversa armónica del promedio de la longitud de ruta más corta en la red, y está inversamente relacionada con la *L*, permitiendo medir la rapidez de la propagación de la información considerando un sistema de intercambio de información paralelo donde todos sus nodos son capaces de intercambiar simultáneamente la información a través de las rutas más cortas (Latora & Marchiori, 2001).

Finalmente, la medida de pequeño mundo (S , *small-world network*) fue estimada, e informa acerca de la capacidad de una red para combinar una alta E_{glob} con una alta segregación local (Watts & Strogatz, 1998). Una red de "pequeño mundo" tiene un alto coeficiente de agrupamiento y una corta distancia de camino, lo que sugiere una organización eficiente y redundante de la red cerebral, propia de los sujetos sanos (Cuenca Ortolá, 2017; Enriquez Santacruz et al., 2019). Cuando hay valores bajos de esta medida, se plantea la existencia de una red que entonces no se comporta como una estructura de "pequeño mundo", que podría hipotéticamente asociarse a la generación, propagación y mantenimiento de las crisis epilépticas en estos pacientes.

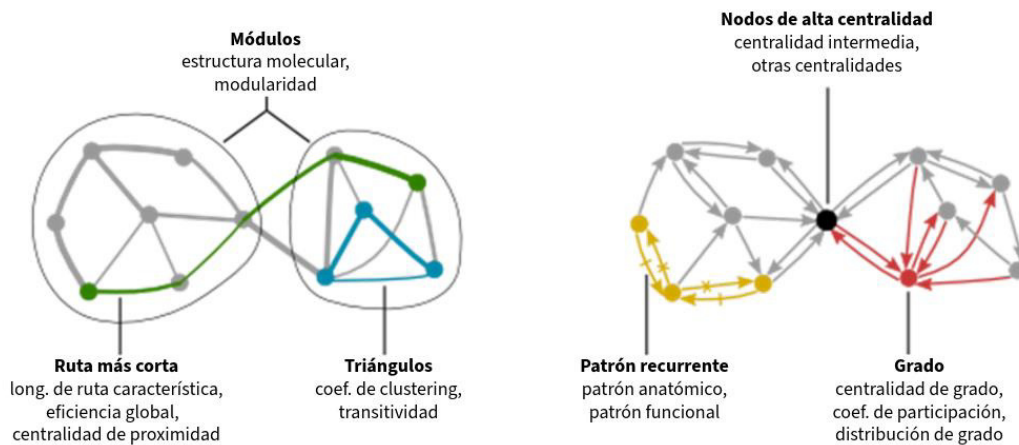


Fig. 7. Medidas de topología de red, modificado de Rubinov & Sporns (2010). Las medidas que son estimadas en este trabajo se basan en propiedades básicas de la red (en negrita), agrupando aquellas que dan cuenta de la integración (verde) y de la segregación estructural (azul).

Una vez obtenidos todos estos parámetros topológicos globales de los distintos grupos (DCF, ELT-EH y controles) se ejecutaron una serie de test estadísticos en *R studio* (v. 4.1.3)⁷, y se utilizó para todas las pruebas un valor de alfa de 0,05. En primer lugar, se efectuaron pruebas de Grubbs que permitieron detectar *outliers* en los valores de las medidas en cuestión en cada grupo diagnóstico (Grubbs, 1950), utilizando la función "*tapply*" con el parámetro "*grubbs.test*" (paquete *outliers*). Una vez que estos *outliers* fueron removidos, se calcularon tests de *Shapiro-Wilks* para evaluar la tendencia a la normalidad de las distribuciones de estos datos (Royston, 1995), a través de la función "*shapiro.test*". Luego, se ejecutaron modelos generales lineales (GLM por sus siglas en inglés) considerando a la medida topológica en cuestión como variable dependiente (o variable respuesta), y se incluyó al grupo diagnóstico como variable predictora (i.e. DCF, ELT-EH y control), en tanto que la edad, lateralización de la lesión y tiempo con epilepsia (i.e diferencia entre edad al momento de la resonancia y la edad de inicio de la epilepsia) fueron incluidos como covariables en el modelo. Tales GLM se ejecutaron empleando la función "*aov*". De este modo, se evaluó la probable existencia de un efecto significativo del tipo de epilepsia sobre las medidas topológicas, así como la potencial existencia de un efecto consistente de las covariables (duración de la epilepsia, lateralización de la

⁷ *R studio*, versión 4.2.3, disponible en: <https://rstudio.com/>

lesión y el sexo) sobre la topología. Por último, se ejecutó una prueba post hoc *t* de comparaciones por pares, la cual permitió detectar aquellas que resultaron significativas, eliminando el efecto de múltiples comparaciones aplicando el ajuste de Bonferroni. Este método de corrección se ejecutó utilizando la función "*pairwise.t.test()*" y el argumento "*p.adjust.method = "bonferroni"*".

En el caso en que las medidas no mostraran tendencia a la distribución normal en base a los resultados del test de *Shapiro-Wilks*, se consideró un GLM con una transformación logarítmica aplicada a la variable respuesta.

Finalmente, a modo de respaldar los resultados obtenidos de los GLM, se ejecutaron tests no paramétricos de *Kruskal-Wallis* y tests post hoc de *Dunn* utilizando la función "*dunn.test*" (paquete "*dunn.test*") (Benjamini & Yekutieli, 2001), que permiten identificar diferencias significativas en medidas topológicas entre cada grupo diagnóstico y los controles. Por otro lado, nuevos tests de *Kruskal-Wallis* con la duración de la epilepsia y el sexo como variables independientes, respectivamente, permitieron evaluar el efecto de éstas sobre las medidas topológicas locales.

2.4.2. Comparación de la conectividad entre redes

La segunda parte del análisis estadístico de esta tesis estuvo integrada por el análisis de la conectividad ponderada por AF, DM y *ncount2* para lo cual se utilizó el método *Network based statistic* (NBS). NBS consiste en una aproximación no paramétrica que permite evaluar la existencia de subredes de conectividad cerebral (estructural o funcional) que difieren significativamente entre dos o más grupos de sujetos. Estos grupos pueden estar asociados a un determinado estatus diagnóstico, como puede ser la comparación pacientes vs controles. Este método tiene como base la modelización de esta conectividad como una red o grafo, y de este modo permite identificar aquellas conexiones en la red que puedan estar asociadas con el diagnóstico de epilepsia (Zalesky et al., 2010). NBS tiene las ventajas de poder controlar la tasa de error familiar (*family wise error*) cuando se realizan pruebas univariadas masivas en cada conexión que compone la red, y de aumentar la potencia estadística para hallar diferencias más sutiles utilizando la umbralización basada en clústeres tradicionales de mapas paramétricos estadísticos (Zalesky et al., 2010). Además, NBS opera directamente sobre las medidas crudas de conectividad, y no sobre matrices de adyacencia binarias, lo que permite explorar subredes alteradas en el grafo en relación con la conexión entre dos regiones cerebrales, la distancia entre ellas, la densidad de la red cerebral, entre otras cuestiones (Zalesky et al., 2010). Estos análisis fueron efectuados con el *toolbox* NBS (disponible en: <https://www.nitrc.org/projects/nbs/>) para *Matlab* (R2015a).

En términos generales, NBS permitió realizar pruebas univariadas (t-test y F-test) de manera masiva (en todos los enlaces) con la inclusión de covariables para modelar su efecto sobre la conectividad ponderada por AF, DM y *ncount2*. Se comparó cada subgrupo de pacientes de los dos tipos de epilepsia, es decir DCF, ELT-EH, DCF izquierdas (DCFI), DCF derechas (DCFD), ELT-EH izquierdas (ELT-EHI), ELT-EH derechas (ELT-EHD), DCF

frontales y DCF extra-frontales *versus* el grupo de los controles sanos, evaluando tanto el aumento como la reducción de la conectividad, empleando como covariables a sexo, edad y tiempo con epilepsia. El *toolbox* permitió ejecutar una serie de permutaciones (10000) en cada comparación, así como también utilizar distintos umbrales (de 1 a 5) en las pruebas para detectar el mejor predictor de significancia, calcular pruebas de t adicionales para comparar entre subgrupos y controles, determinar las direcciones de las diferencias significativas detectadas en los tests, y, además, comprobar la significancia estadística corregida por múltiples comparaciones. De este modo, la implementación del *toolbox* sirvió para delimitar espacialmente aquellas alteraciones existentes en subregiones dentro del grafo de cada uno de los subgrupos, y así evaluar las características de la red de cada uno (Princich, 2016; Zalesky et al., 2010). Las subredes alteradas de conectividad fueron visualizadas mediante *BrainNet Viewer* sobre un atlas cerebral promedio 3D (<http://www.nitrc.org/projects/bnv/>) (Xia et al., 2013). La matriz de adyacencia obtenida permitió visualizar la delimitación espacial del componente de conectividad alterado a nivel intra e inter-hemisférico (Fig. 8).

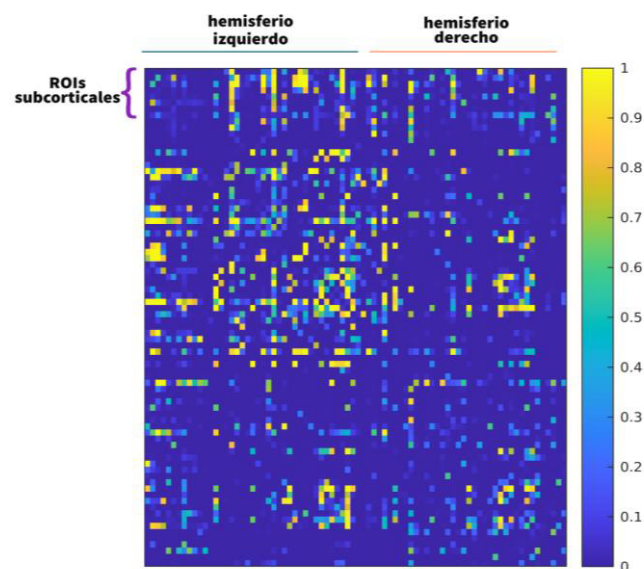


Fig. 8. Ejemplo de matriz de adyacencia producida luego del análisis ejecutado en los programas *NBS* y *NBS predict*. La escala del color representa la magnitud del aumento o de la disminución (según el contraste introducido en el programa) de la conectividad ponderada por AF, DM o *ncount2*, dependiendo de la hipótesis nula planteada en el análisis. **Referencias:** ROIs: regiones de interés.

Finalmente, en este trabajo se implementó de manera novedosa, para estudiar la conectividad estructural en epilepsia, una extensión de la herramienta *NBS* recientemente desarrollada llamada *NBS predict*⁸ (Serin et al., 2021). Este método, además de incluir las mismas bases y objetivos que *NBS*, permitió utilizar un enfoque de *machine learning* (i.e. clasificación automática supervisada) para identificar patrones de

⁸disponible en: <https://www.nitrc.org/projects/nbspredict/>

conectividad cerebral que estarían asociados con el tipo de epilepsia, y permitió además evaluar la capacidad predictiva del modelo generado en relación con el diagnóstico clínico. Específicamente, *NBS predict* permite identificar biomarcadores de conectividad estructural generalizables para la predicción de enfermedades en nuevos conjuntos de datos. El método empleado por *NBS predict* combina la ejecución de *NBS* con técnicas provenientes del *machine learning*, utilizando una estructura de validación cruzada en donde se subdivide el conjunto de datos en un conjunto de entrenamiento del algoritmo y un conjunto de prueba del rendimiento de éste. En un primer paso, *NBS predict* selecciona los rasgos (*features*), y lo hace ejecutando a *NBS* para calcular un GLM para cada enlace y obtener de este modo al componente de enlaces conectados cuya asociación con el diagnóstico clínico supera un valor umbral (en este trabajo: 0,01). En este caso, se empleó el programa para evaluar la capacidad de predicción y clasificación entre pacientes y controles tomando como *features* de un modelo de *machine learning* a las subredes alteradas del grafo de conectividad. El análisis se corrió con un nivel de significancia de 0,01, 500 permutaciones y con la estimación del modelo detectado como óptimo de predicción que podía ser *linear support vector clasiffication*, análisis discriminante lineal (LDA, por sus siglas en inglés) o regresión logística. Como resultado, se obtuvo una matriz de adyacencia por cada comparación entre grupos (Fig. 8), gráficos en planos axial y coronal en *BrainNet Viewer*, las métricas del modelo de predicción, y el valor p que representa la significancia de la capacidad predictiva que tiene el modelo. Entre las métricas del modelo predictivo generado, *NBS predict* permitió obtener los valores de exactitud (*accuracy* en inglés, i.e. proporción de sujetos clasificados correctamente por el modelo, tanto como pacientes y como controles), sensibilidad (*sensitivity* en inglés, i.e. proporción de sujetos clasificados correctamente como pacientes) y precisión (i.e. proporción de pacientes clasificados correctamente sobre el total de verdaderos positivos y de falsos positivos). Además, el programa permitió generar una lista con los nodos de mayor grado del análisis, es decir aquellos nodos con mayor número de enlaces conectados a ellos (Sporns et al., 2004), lo cual nos permitió identificar a aquellos que resultaban más importantes en la predicción del modelo, ajustando un umbral que podía ir de 0 a 1.

De este modo, en primer lugar, los métodos implementados en este trabajo sirvieron para comparar distintas propiedades de la topología de la red de conectividad estructural entre controles y pacientes. También, por otro lado, el uso de *NBS* y *NBS predict* permitió evaluar la existencia de componentes espaciales del grafo que podrían estar afectados según el tipo de epilepsia, y evaluar su potencial capacidad predictiva en el diagnóstico clínico de esta patología.

RESULTADOS

3. Resultados

3.1. Muestra estudiada

La edad de los sujetos presentó una distribución significativamente diferente a la normal (Shapiro-Wilks: $p= 0,001$). Los subgrupos que constituyeron la muestra (DCFD, DCFI, ELT-EHI, ELT-EHD y control) no presentaron diferencias significativas en edad (Kruskal-Wallis: $p= 0,11$). El tiempo con epilepsia de los subgrupos de pacientes osciló entre 5 y 50 años, siendo además una variable cuya distribución también difirió consistentemente de una distribución normal (Shapiro-Wilks: $p= 0,04$) y que no mostró diferencias significativas entre ellos (Kruskal-Wallis: $p= 0,27$). Dentro del grupo de pacientes con DCF, $n= 10$ tuvieron la displasia en el lóbulo frontal, $n= 5$ en el lóbulo temporal, $n= 1$ en región fronto-temporal, $n= 1$ en región temporo-occipital y $n= 2$ en región parieto-occipital. Se excluyó del estudio $n=1$ sujeto del grupo control por problemas en el procesamiento de la DWI, $n=1$ sujeto con DCF por inconsistencia en la parcelación anatómica obtenida, y $n=1$ sujeto con ELT-EH por falla en el procesamiento de la T1.

3.2. Análisis de medidas topológicas globales y grafos

Los resultados que a continuación se presentan, se obtuvieron ponderando a la conectividad por la medida de AF. Una vez detectados los *outliers* en el conjunto de valores de los parámetros topológicos, mediante las pruebas de Grubbs efectuadas para cada una, se procedió a eliminar estos de manera iterativa (cuando $p < 0,05$). De este modo, en primer lugar, se descartaron de los grupos sin lateralizar (DCF, ELT-EH, control): $n= 2$ para la medida de coeficiente de agrupamiento (C), $n= 1$ para la medida de densidad (D) y $n= 1$ en la medida de pequeño mundo (S). Mientras que en los grupos considerando la lateralización (DCFD, DCFI, ELT-EHI, ELT-EHD, control), se descartaron $n=3$ para la medida C, $n= 3$ para la medida de transitividad (T), $n= 1$ en el parámetro D, $n= 2$ en la L, $n= 3$ en la medida S y $n= 1$ en el parámetro de eficiencia global (Eglob).

A continuación, los tests de Shapiro-Wilks de cada medida arrojaron como resultado la falta de tendencia significativa a la normalidad en las distribuciones de todas las medidas globales de conectividad ($p < 0,05$), excepto en D ($p= 0,09$). Por esta razón, se siguió un esquema de análisis basados en GLM, con la medida expresada en escala logarítmica, y tests estadísticos no paramétricos cuyos resultados se presentan a continuación.

En primer lugar, se presentan los resultados de los GLM donde se dio cuenta de la medida topológica en escala logarítmica como variable dependiente, y el grupo diagnóstico -DCF ($n= 20$), ELT-EH ($n= 48$) y control ($n= 47$)- como variable predictora. El tiempo con epilepsia y el sexo fueron considerados como covariables en el modelo para estudiar su potencial efecto en el análisis. En tanto que la evaluación del efecto de la edad fue removido ya que la misma no tuvo diferencias consistentes entre los grupos,

como se mencionó precedentemente. La única medida que tuvo una influencia significativa del grupo diagnóstico fue el C ($F= 3,28$; $p= 0,04$), en tanto que el efecto de la duración de la epilepsia no tuvo incidencia consistente en ninguna medida ($p> 0,05$). La variable de sexo solo tuvo un efecto significativo en la medida de D ($F= 6,08$; $p= 0,01$). Cabe destacar que las medidas de T, S y Eglob mostraron una tendencia a diferenciarse entre los grupos ($p= 0,05$).

El análisis comparativo de los tres grupos diagnósticos mediante la ejecución de tests de Kruskal-Wallis para cada medida topológica, evidenció diferencias consistentes entre ellos (Tabla 3), siendo además que los tests post hoc de Dunn para cada medida permitieron inferir que tales diferencias fueron significativas entre el grupo DCF y el grupo control en las medidas de C, T, S y Eglob (Tabla 3, Fig. 9). En tal sentido, la mediana de estas medidas resultó mayor en el grupo de los controles sanos (ver DM en Tabla 3).

De este modo, es importante entonces considerar que el efecto significativo del grupo diagnóstico pudo detectarse en mayor cantidad de medidas topológicas con los tests estadísticos no paramétricos que con los GLM, particularmente en los pacientes con DCF. En línea con estos resultados, se repitieron los tests de Kruskal-Wallis en donde la variable independiente fue la duración de la epilepsia y ninguna medida resultó influenciada significativamente por esta variable ($p> 0,05$). Esta misma situación se replicó con el sexo como variable independiente, sin hallar un efecto significativo ($p> 0,05$). La cantidad de tractos y la D, que tuvieron distribución similar a la normal, no tuvieron diferencias significativas entre los grupos en el ANOVA ejecutado ($p> 0,05$).

Parámetros	Kruskal-Wallis	Test de Dunn (post Hoc)		
		DCF vs ELT-EH	control VS DCF	control vs ELT-EH
Coef. de agrupamiento (C)	$p= 0,018$ (k)	n.s.	$p= 0,013$ DM: 2,621	n.s.
Transitividad (T)	$p= 0,03$ (k)	n.s.	$p= 0,0175$ DM: 2,522	n.s.
Longitud de conexión característica (L)	n.s.	—		
Red de pequeño mundo (S)	$p= 0,027$ (k)	n.s.	$p= 0,0147$ DM: 2,582	n.s.

Eficiencia global (EGlob)	$p=0,037$ (k)	n.s.	$p=0,0238$ DM: 2,412	n.s.
Densidad (D)	n.s.	—		

Tabla 3. Valores p resultantes del análisis de Kruskal-Wallis (k) y del test de Dunn (Dunn) para cada uno de los parámetros topológicos, obtenidos al ponderar la conectividad por la medida de AF. **Referencias:** DM: diferencia de medianas, n.s.: no significativo, ver el resto de las referencias en Tabla 1.

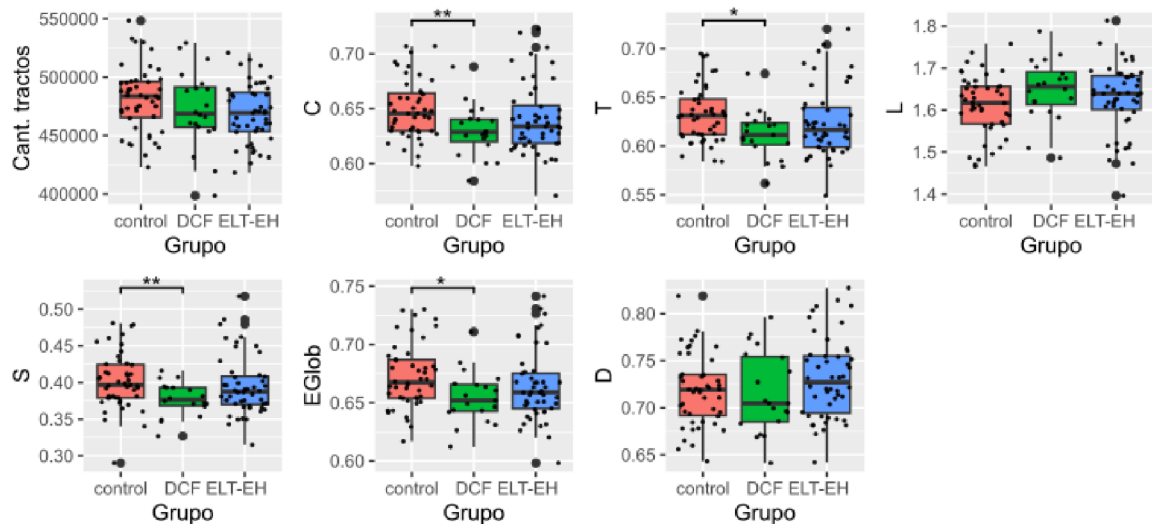


Fig. 9. Variación de los parámetros topológicos globales de la red (conectividad ponderada por AF), de acuerdo con el grupo diagnóstico (Kruskal-Wallis). **Referencias:** C: coeficiente de agrupamiento, T: transitividad, L: longitud de ruta característica, S: Medida de red de pequeño mundo, Eglob: eficiencia global, D: densidad. El asterisco señala valores $p < 0,05$, mientras que el doble asterisco representa valores $p < 0,001$.

Finalmente, respecto a los resultados obtenidos cuando la lateralización de la lesión fue considerada en los GLM junto a la variable dependiente en escala logarítmica (i.e. la medida topológica en cuestión), solo la EGlob mostró un efecto significativo del grupo diagnóstico teniendo en cuenta el hemisferio lesionado ($F=4,49$; $p=0,04$), adoptando valores mayores en los controles sanos. En línea con ello, la prueba post hoc efectuada permitió inferir que la tendencia a la diferencia en la EGlob se dio entre el grupo DCF y el grupo control (t de comparaciones por pares: $p=0,056$). Además, teniendo en cuenta la lateralización, la media de esta medida se encontró más disminuida en DCFI.

3.3. Análisis de las redes estructurales mediante NBS

El análisis estadístico ejecutado mediante el *toolbox NBS* en *Matlab* reveló la existencia de diferencias significativas entre los grupos de pacientes respecto a los controles sanos en las matrices de conectividad ponderadas por AF, que se presentarán a continuación. Para cada análisis se empleó un contraste para valorar el aumento o la disminución de la conectividad ponderada por AF, teniendo en cuenta como covariables al sexo, edad y tiempo con epilepsia. Los resultados de los análisis estadísticos en *NBS* utilizando las matrices pesadas por *ncount2* y MD no arrojaron diferencias significativas entre ningún grupo de pacientes respecto a los controles sanos, por lo que dichos resultados no son presentados en este trabajo.

3.3.1. Análisis ELT-EH

Se halló una disminución significativa de la conectividad en el grupo de los pacientes con ELT-EH (n= 48) respecto al grupo de los controles sanos (n= 47) cuando se emplearon umbrales entre 3,5 (p= 0,002) y 4 (p= 0,015) (Figs. 10-11). Las conexiones que constituyeron el componente alterado del grafo, en un umbral equivalente a 3,5, sugirieron un patrón de conexión principalmente nodo subcortical-nodo cortical (Fig. 12), ubicándose 26 de estos 44 enlaces en el hemisferio derecho (Tabla 4). Además, los resultados reflejaron una tendencia en donde las estructuras subcorticales derechas, que participaron en conexiones alteradas, formaron parte de enlaces intra-hemisféricos; mientras que las conexiones afectadas agrupadas a izquierda se vinculan principalmente con regiones corticales contralaterales. Los nodos de mayor grado en el componente de enlaces alterados incluyeron principalmente estructuras subcorticales del hemisferio derecho (e.g. tálamo, caudado, putamen, amígdala y globo pálido). En tanto que los nodos corticales de mayor peso en el componente alterado estuvieron distribuidos en ambos hemisferios, en las siguientes regiones: giro frontal inferior, superior y corteza frontal orbitaria, en la región parietal -particularmente en giro postcentral-, en la región paracentral, istmo del cíngulo, ínsula, y corteza temporal -particularmente región entorhinal-, superior lateral, mesial e inferior y polo temporal. En resumen, la pérdida de AF en el grupo de pacientes con ELT-EH se acentúa en enlaces que unen estructuras corticales con nodos subcorticales, siendo que las estructuras subcorticales del hemisferio derecho tendieron a formar conexiones intra-hemisféricas, mientras que en el hemisferio izquierdo se definieron principalmente enlaces alterados con regiones corticales del hemisferio contralateral. Los nodos de mayor grado en esta subred afectada se ubicaron en el hemisferio derecho.

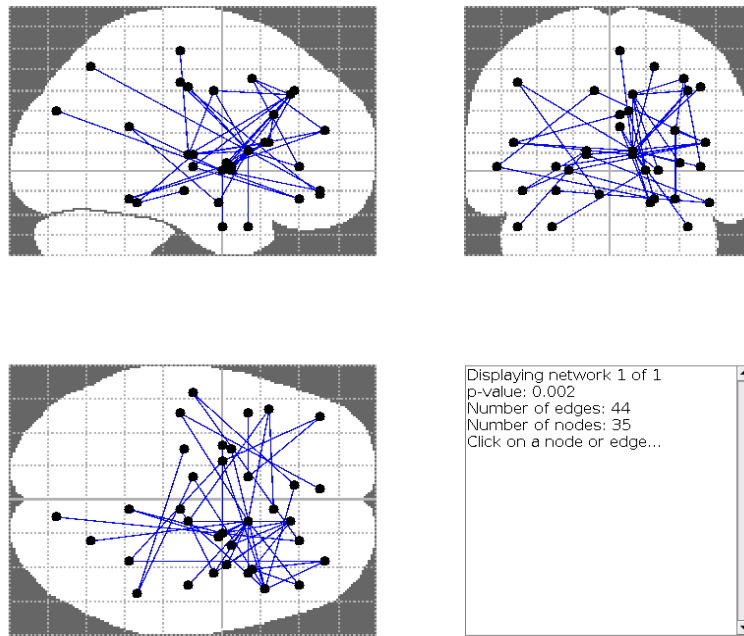


Fig. 10. Resultados de NBS entre grupo de pacientes con ELT-EH (n= 48) y controles sanos (n= 47), utilizando un contraste negativo (disminución de la conectividad) y un umbral igual a 3,5.

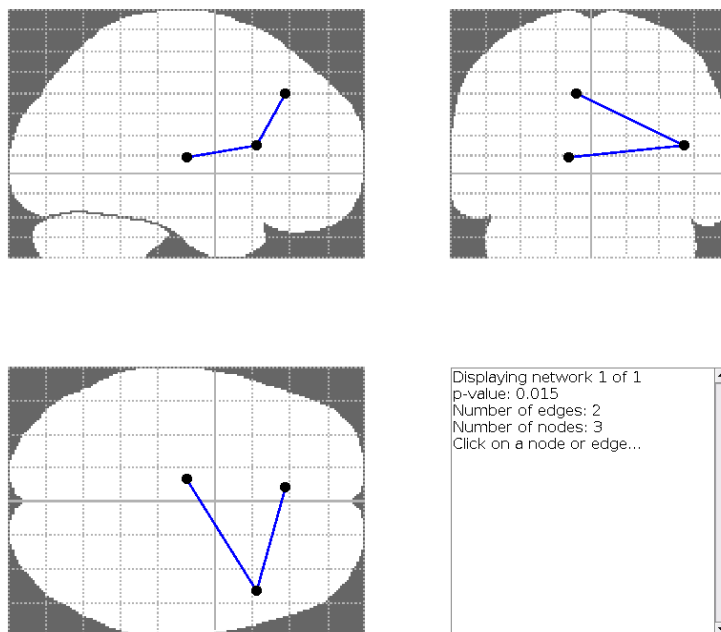


Fig. 11. Resultados de NBS entre grupo de pacientes con ELT-EH (n= 48) y controles sanos (n= 47), utilizando un contraste negativo (disminución de la conectividad) y un umbral igual a 4.

Nodo 1	Nodo 2	Valor estadístico
Tálamo derecho	Núcleo caudado derecho	3,57
Núcleo caudado derecho	Putamen derecho	3,54
Núcleo caudado derecho	Globo pálido derecho	3,56
Núcleo caudado derecho	Amígdala derecha	3,53
Globo pálido derecho	Corteza entorhinal	3,52
Tálamo derecho	Giro frontal inferior izquierdo (<i>pars opercularis</i>)	3,6
Núcleo caudado derecho	Giro frontal inferior izquierdo (<i>pars opercularis</i>)	3,98
Núcleo caudado izquierdo	Giro frontal inferior izquierdo (<i>pars orbitalis</i>)	3,66
Globo pálido izquierdo	Giro frontal inferior izquierdo (<i>pars orbitalis</i>)	3,77
Núcleo caudado derecho	Giro postcentral izquierdo	3,73
Frontoorbitaria medial izquierda	Giro postcentral izquierdo	3,85
Giro frontal superior izquierdo	Giro temporal superior izquierda	3,51
Núcleo caudado izquierdo	Polo temporal izquierdo	3,8
Giro frontal inferior izquierdo (<i>pars opercularis</i>)	Cíngulo caudal anterior derecho	3,55
Globo pálido izquierdo	Giro fusiforme derecho	3,62
Tálamo izquierdo	Giro temporal inferior derecho	3,53
Hipocampo izquierdo	Giro temporal inferior derecho	3,61

Globo pálido derecho	Istmo del cíngulo derecho	3,51
Amígdala derecha	Istmo del cíngulo derecho	3,51
Giro temporal superior izquierdo	Frontoorbitaria lateral derecha	3,54
Cuña derecha	Frontoorbitaria lateral derecha	3,52
Tálamo derecho	Giro paracentral derecho	3,63
Tálamo izquierdo	Giro frontal inferior derecho (<i>pars opercularis</i>)	4,06
Putamen izquierdo	Giro frontal inferior derecho (<i>pars opercularis</i>)	3,79
Globo pálido izquierdo	Giro frontal inferior derecho (<i>pars opercularis</i>)	3,89
Tálamo derecho	Giro frontal inferior derecho (<i>pars opercularis</i>)	3,9
Giro frontal superior izquierdo	Giro frontal inferior derecho (<i>pars opercularis</i>)	4,16
Núcleo caudado derecho	Giro frontal inferior derecho (<i>pars triangularis</i>)	3,2
Frontal medio caudal derecho	Giro frontal inferior derecho (<i>pars triangularis</i>)	3,59
Núcleo caudal derecho	Giro postcentral derecho	3,75
Tálamo derecho	Giro precentral derecho	3,57
Núcleo caudado derecho	Giro precentral derecho	3,93
Frontal medio caudal derecho	Frontal medio rostral derecho	3,52
Giro fusiforme derecho	Frontal medio rostral derecho	3,7
Giro frontal inferior derecho (<i>pars opercularis</i>)	Frontal medio rostral derecho	3,51

Tálamo derecho	Giro frontal superior derecho	3,69
Putamen derecho	Giro frontal superior derecho	3,51
Globo pálido derecho	Giro frontal superior derecho	3,54
Frontal medio caudal derecho	Giro frontal superior derecho	3,59
Giro precentral derecho	Giro frontal superior derecho	3,7
Núcleo caudado derecho	Parietal superior derecho	3,52
Núcleo caudado derecho	Polo temporal derecho	3,6
Núcleo caudado derecho	Ínsula derecha	3,62
Giro frontal superior derecho	Ínsula derecha	3,57

Tabla 4. Componente alterado en el grafo de los pacientes con ELT-EH (n= 48). Nodo 1 y nodo 2 son los pares de ROIs que constituyen las conexiones significativamente disminuidas respecto a los controles sanos (n= 47).

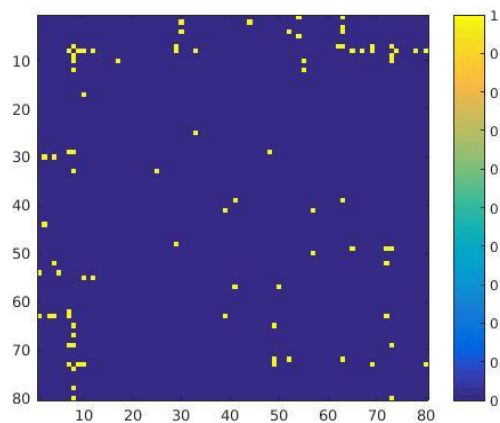


Fig. 12. Matriz de conectividad que muestra el patrón de alteración en la red de los pacientes con ELT-EH (n= 48). La escala de color representa la magnitud de la disminución de la AF entre pares de ROIs. Esta matriz representa la diferencia promedio absoluta ELT-EH vs controles sanos (n= 47), umbralizada al 0,01 de diferencias en las conexiones.

3.3.2. Análisis DCF

Por otro lado, el grupo de pacientes con DCF (n= 20) tuvo diferencias significativas en conectividad respecto al grupo de los controles sanos solo en el caso del subgrupo de pacientes cuyas displasias estaban localizadas en el hemisferio derecho (DCFD, n= 7), en un umbral equivalente a 4 y utilizando un contraste donde se valoró un aumento de la AF (p= 0,037). Cabe destacar que, al repetir este análisis comparativo entre DCFD y controles utilizando el módulo *fdr* en el *software NBS*, la significancia no se replicó. Los resultados, utilizando un contraste valorando la disminución de la AF, no fueron significativos. El mismo análisis utilizando pacientes con DCF agrupados de acuerdo con la ubicación de la lesión (i.e. frontales y extra-frontales vs controles) tampoco arrojó diferencias significativas en conectividad respecto a los controles sanos (p> 0,05).

3.4. Análisis de las redes estructurales mediante *NBS predict*

A continuación, se presentan los resultados de cada análisis comparativo entre el grupo paciente y los controles sanos, utilizando las matrices de conectividad ponderadas por AF, dando cuenta de las subredes alteradas en cada grupo y la capacidad predictiva y las métricas del modelo de predicción generado en base a ellas. Todos estos análisis fueron llevados a cabo en *NBS predict*. En todos los casos analizados y presentados a continuación, el modelo de *machine learning* que resultó óptimo fue LDA. Asimismo, los modelos hallados tuvieron significancia en la detección de subredes alteradas utilizando un contraste donde se evaluó la disminución de la AF y donde se tuvieron en cuenta al sexo, edad y tiempo con epilepsia como covariables.

3.4.1. Análisis ELT-EH vs control

Al comparar las matrices de conectividad ponderadas por AF de los sujetos con ELT-EH (n= 48) y controles sanos (n= 47) en *NBS predict*, evaluando en el contraste la disminución de la AF, el modelo obtenido tuvo una exactitud (Acc) de 0,72, y una capacidad predictiva significativa (p< 0,001), pudiendo clasificar al 97,9% de los sujetos dentro del grupo de pacientes, pero con menor capacidad para detectar correctamente sujetos controles (Fig. 13.B). El patrón de conexiones extraído que permite la clasificación entre los grupos diagnósticos con esta *performance* incluyó a nodos de alto grado que participaban de enlaces principalmente intra-hemisféricos (Fig. 13.A). Los nodos que participaron en mayor medida en las conexiones alteradas estuvieron localizados principalmente en estructuras subcorticales como el tálamo y caudado bilaterales, putamen, y regiones parietales superiores y frontales orbitarias e ínsula, apenas en mayor grado en el hemisferio derecho.

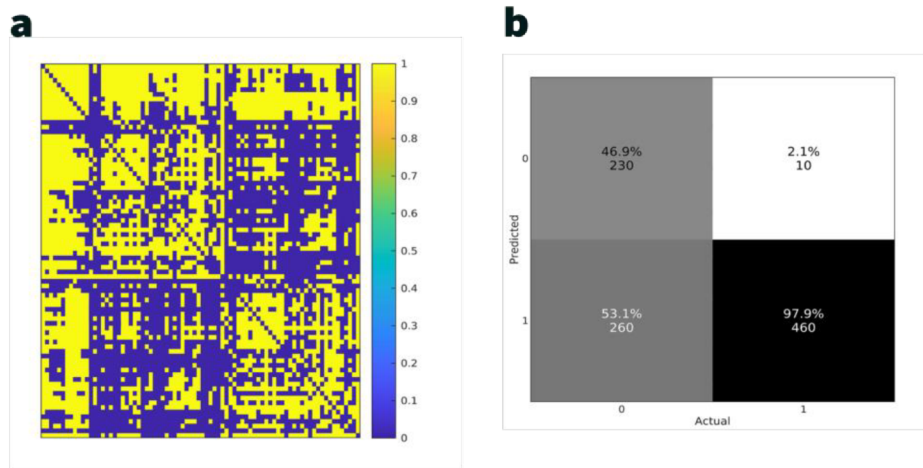


Fig. 13. A: Modelo de matriz de adyacencia obtenida que muestra el patrón de la alteración en la red en el grupo de los pacientes con ELT-EH ($n= 48$), umbralizada en 1 (LDA, Acc: 0,72, $p < 0,001$). **B:** Matriz de confusión acerca del modelo predictivo obtenido para el grupo ELT-EH que resume el número de predicciones correctas e incorrectas del modelo, siendo que el cuadrante inferior derecho corresponde al porcentaje de sujetos que el modelo predijo correctamente que portaban la condición epiléptica (verdaderos positivos, VP), mientras que el cuadrante superior izquierdo representa al porcentaje de sujetos controles clasificados como tales por el modelo predictivo (verdaderos negativos, VN). Los otros dos cuadrantes restantes representan a los porcentajes en que el modelo predijo incorrectamente sujetos con la patología (cuadrante inferior izquierdo) y sujetos controles (cuadrante superior derecho).

Cabe destacar además que la significancia en la capacidad predictiva de este modelo no se modificó cuando se descartó la consideración del efecto de la duración de la epilepsia, dando cuenta de que las alteraciones en la conectividad estructural responden en este caso a alteraciones relacionadas exclusivamente con el efecto de la epilepsia.

3.4.2. Análisis ELT-EHI vs control

En el caso del grupo de pacientes ELT-EHI ($n= 26$), se obtuvo una *performance* de predicción aceptable con un valor de exactitud de 0,74, una sensibilidad equivalente a 0,77 y una precisión igual a 0,82. El modelo contó con una capacidad clasificatoria significativa ($p= 0,01$). En este caso las conexiones que constituyeron el patrón afectado dominante fueron principalmente de carácter intra-hemisférico y localizadas preferentemente en el hemisferio izquierdo, siendo los nodos de mayor grado los localizados en regiones corticales temporales y orbitofrontales (Fig. 14. A-D). Al igual que en el modelo precedente, el efecto de la duración de la epilepsia tampoco influyó en la significancia.

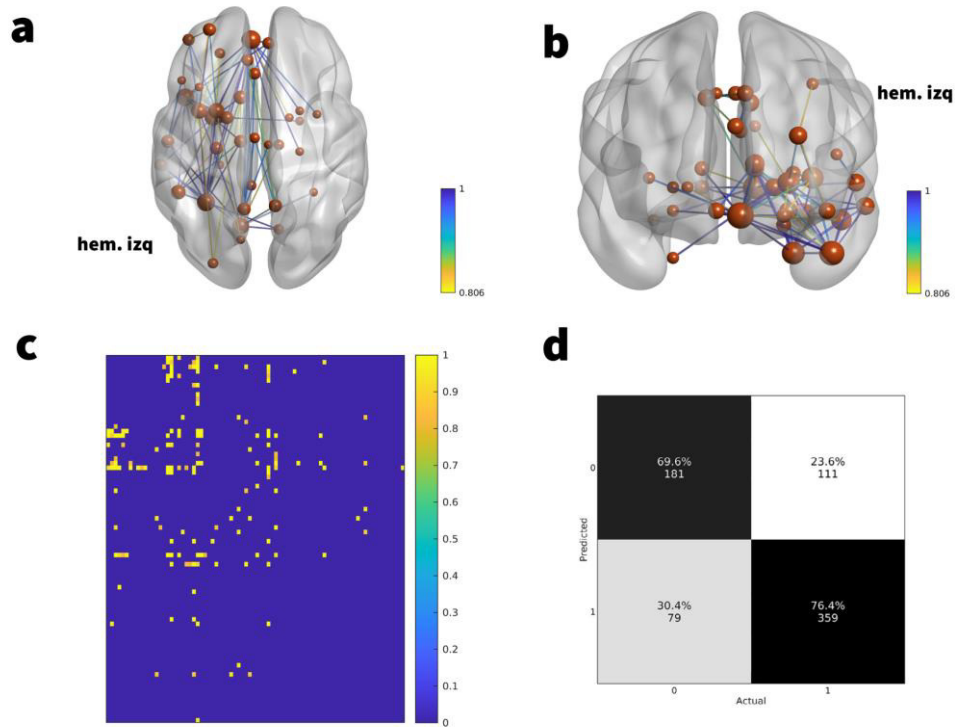


Fig. 14. A: Componente de conexiones disminuidas en el grupo de los pacientes con ELT-EHI (n= 26), vista axial, umbralizadas en 0,8. **B:** Componente de conexiones disminuidas en el grupo de los pacientes con ELT-EHI, vista coronal, umbralizadas en 0,8. **C:** Matriz de adyacencia obtenida que muestra el patrón de la disminución de la conectividad en el grupo de los pacientes con ELT-EHI, umbralizada en 0,8 (LDA, Acc: 0,74, $p= 0,01$). **D:** Matriz de confusión del modelo predictivo del grupo diagnóstico (detalles para su interpretación en Fig. 13. B).

3.4.3. Análisis ELT-EHD vs control

A diferencia de los dos casos anteriores, el modelo generado a partir del grupo de pacientes con ELT-EHD (n= 22) no mostró un buen desempeño predictivo utilizando como *features* al componente de conexiones alteradas (exactitud: 0,67; $p= 0,06$). Sin embargo, la capacidad predictiva del modelo se volvió significativa ($p= 0,04$) cuando la duración de la epilepsia no fue controlada (no incluida como covariable). Cabe destacar que en este caso la exactitud no cambió (exactitud= 0,67). Esto implica que las alteraciones en la conectividad (pérdida de AF) detectadas por el método, se asocian principalmente al efecto del tiempo de evolución de la enfermedad (Fig. 15. A-D). En este último modelo, los nodos que constituyeron las conexiones más afectadas fueron el tálamo y el caudado derecho, y en menor medida nodos corticales frontales y del giro lingual.

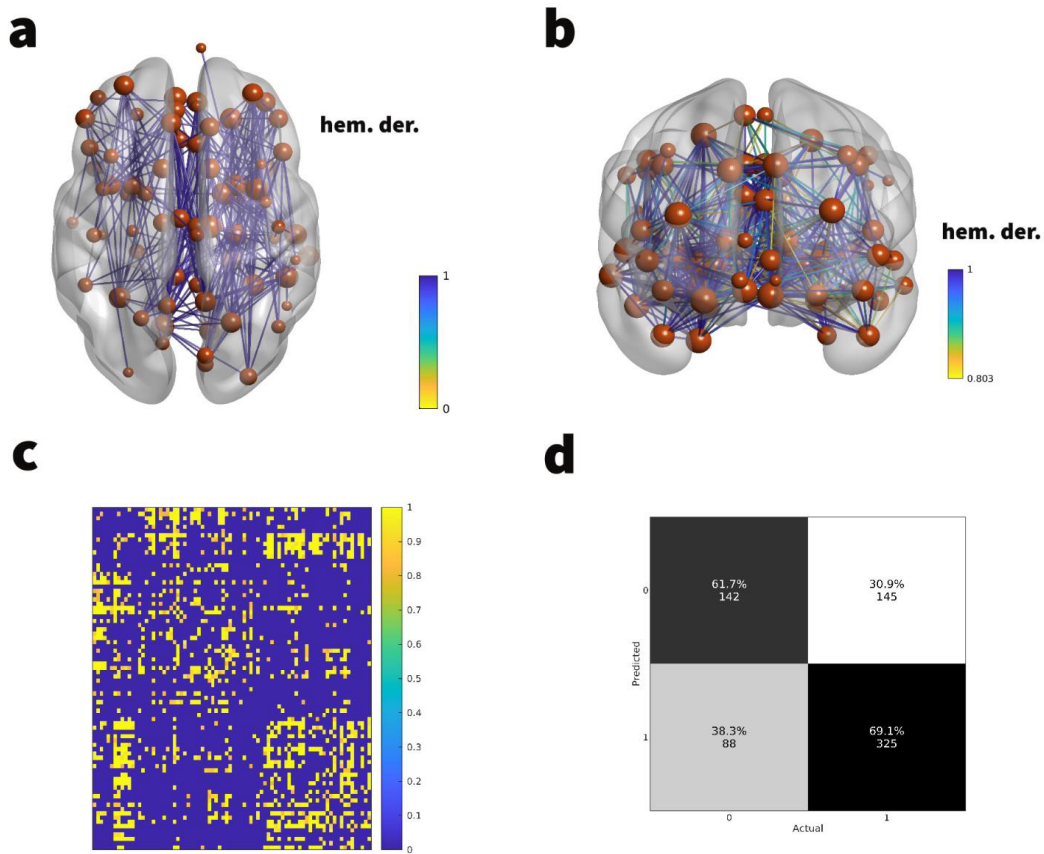


Fig. 15. A: Componente de conexiones disminuidas en el grupo de los pacientes con ELT-EHD ($n= 22$) sin considerar efecto de duración de la epilepsia, vista axial, umbralizadas en 1. **B:** Componente de conexiones disminuidas en el grupo de los pacientes con ELT-EHD sin considerar efecto de duración de la epilepsia, vista coronal, umbralizadas en 0,8. **C:** Matriz de adyacencia obtenida que muestra el patrón de la disminución de la conectividad en el grupo de los pacientes con ELT-EHD sin considerar efecto de duración de la epilepsia, umbralizada en 0,8 (LDA, Acc: 0,67, $p= 0,04$). **D:** Matriz de confusión acerca de la predicción del grupo diagnóstico sin considerar efecto de duración de la epilepsia (detalles para su interpretación en Fig. 13. B).

3.4.4. DCF vs control

Agrupando a todos los pacientes con DCF ($n= 20$), utilizando, al igual que en los casos anteriores, el mismo contraste y resultando como óptimo el mismo método (*LDA*), se obtuvieron resultados con una exactitud de 0,68, sensibilidad de 0,71 y una precisión de 0,82. Estos resultados implican que el modelo obtenido puede asignar correctamente la mayoría de las DCF al grupo paciente, pero muestra un desempeño limitado al clasificar como tales a los sujetos controles sanos. Es importante considerar que la capacidad predictiva del modelo resultó sugestiva ($p= 0,05$), revelando una tendencia. Este análisis mostró un patrón de alteración en conexiones intra-hemisféricas en el hemisferio izquierdo, y en menor medida inter-hemisféricas, con intervención de nodos

ubicados en putamen, giro frontal superior e ínsula, seguido de nodos con menor grado y principalmente corticales (Fig. 16. A-D).

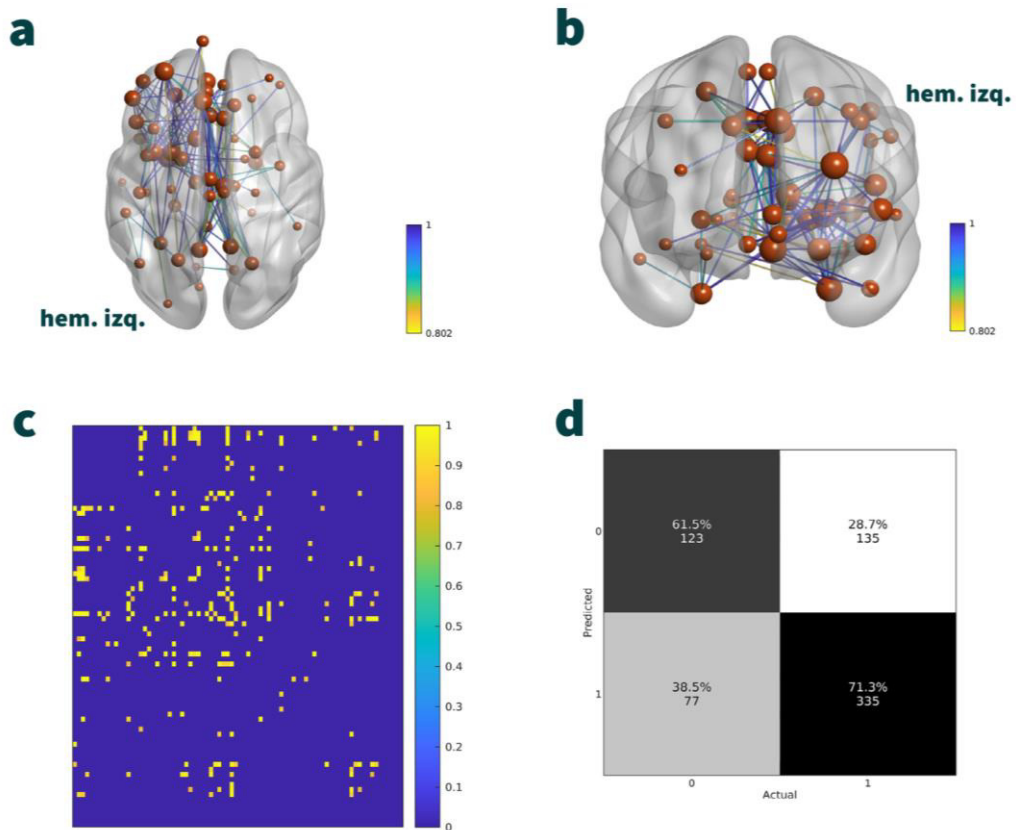


Fig. 16. A: Componente de conexiones disminuidas en el grupo de los pacientes con DCF (n= 20), vista axial, umbralizadas en 0,8. **B:** Componente de conexiones disminuidas en el grupo de los pacientes con DCF, vista coronal, umbralizadas en 0,8. **C:** Matriz de adyacencia obtenida que muestra el patrón de la disminución de la conectividad en el grupo de los pacientes con DCF, umbralizada en 0,8 (LDA, Acc: 0,68, $\rho= 0,05$). **D:** Matriz de confusión del modelo predictivo obtenido para el grupo diagnóstico DCF (detalles para su interpretación en Fig. 13. B).

DISCUSIÓN Y CONSIDERACIONES FINALES

4. Discusión y consideraciones finales

En el presente estudio se desarrolló un análisis de redes para el estudio de la conectividad estructural cerebral, basada en imágenes DWI-DTI, en pacientes con los dos tipos más comunes de epilepsia resistente a fármacos: DCF y ELT-EH. La hipótesis que orientó a este trabajo consistió en que ambas etiologías epilépticas estarían asociadas a una alteración diferencial de la conectividad estructural. De las tres medidas utilizadas para ponderar las matrices de conectividad estructural (i.e. AF, DM y cantidad de fibras) la única que resultó consistentemente diferente entre pacientes y controles fue la ponderación por AF. Este resultado concuerda con estudios previos, en los que la AF fue más sensible en el análisis de las alteraciones en la red en pacientes con epilepsia resistente (Besson et al., 2014; D. A. Lee et al., 2021; Yasuda et al., 2015). La disminución de la conectividad estructural, medida por AF, ha sido documentada en trabajos previos que la analizan en relación con hemisferios ipsilaterales a la lesión versus contralaterales, o en determinadas regiones cerebrales respecto a controles sanos (e.g. Campos et al., 2015; Fonseca et al., 2012; D. A. Lee et al., 2021). Por lo tanto, los resultados del análisis fueron mostrados aquellos obtenidos a partir de matrices ponderadas por la AF.

Los análisis realizados en esta tesis dieron cuenta, por un lado, de la topología global de la red y, por otro lado, de la estadística basada en redes de conectividad (*NBS*, por sus siglas en inglés). En nuestro estudio, se incluyó una metodología novedosa que permitió implementar algoritmos de clasificación automática basados en *machine learning* (*NBS predict*), donde se extrajeron los enlaces alterados en el grupo con la condición clínica y se usaron como *features* para evaluar la capacidad predictiva de los estatus diagnósticos. A continuación, se procederá a resumir los principales resultados obtenidos a partir de ambas aproximaciones.

En relación con la topología global de la red, los resultados mostraron que las medidas de C, T, S y Eglob difirieron consistentemente entre el grupo de controles sanos y el grupo de pacientes con DCF, en el que todos estos parámetros se encuentran disminuidos. Además, los análisis mostraron la afectación diferencial de la Eglob de acuerdo con el hemisferio lesionado, observándose mayor disminución en DCFI. Las medidas topológicas globales no presentaron influencia significativa de la edad ni de la duración de la epilepsia, mientras que el sexo solo tuvo efecto significativo en la D y es un hallazgo que podría relacionarse con la amplia dispersión de los valores que adoptó esta medida en la muestra.

El análisis con *NBS* mostró un efecto diferencial de la DCF y la ELT-EH en la conectividad estructural. Los resultados evidencian que: **a)** el grupo de pacientes con ELT-EH (n= 48) presentó una disminución significativa de la conectividad frente a los controles sanos, en enlaces que unían preferentemente estructuras subcorticales y corticales, hallándose los nodos de mayor grado en el hemisferio derecho. El modelo predictivo generado a partir de la red alterada tuvo una buena *performance* para clasificar pacientes como tales, pero tuvo baja precisión en detectar controles sanos. **b)** En el caso de los pacientes con DCF (n= 20), la red alterada estuvo compuesta por enlaces

preponderantemente intra-hemisféricos izquierdos y frontales donde la AF se mostró disminuida, logrando un modelo con bajo desempeño clasificatorio, ya que si bien la *accuracy* fue elevada, la capacidad predictiva no fue significativa aunque si sugestiva, indicando escaso poder para clasificar nuevos casos sobre la base de los *features* seleccionados, pero que podría eventualmente mejorar al aumentar el tamaño de la muestra. Este rendimiento deficiente del modelo también podría relacionarse a la falta de consistencia en los enlaces afectados entre pacientes, y probablemente a una mayor variabilidad intra-muestral respecto al grupo con ELT-EH. **c)** En el grupo de pacientes con ELT-EHI (n= 26), la red alterada incluyó nodos de mayor grado en cortezas temporales y orbitofrontales izquierdas, en enlaces preferentemente intra-hemisféricos, donde existió pérdida significativa de conectividad. El modelo generado a partir de este grafo alterado mostró una capacidad predictiva consistente y con valores de exactitud, sensibilidad y precisión aceptables. **d)** En tanto que el grupo de pacientes con ELT-EHD (n= 22) mostró diferencias significativas frente a los controles solo cuando la duración de la epilepsia no fue tomada en cuenta, demostrando que las alteraciones en la red -disminución de la conectividad ponderada por AF- se debieron principalmente al efecto del tiempo de evolución de la enfermedad, y afectaron principalmente enlaces subcorticales que incluyeron prioritariamente al tálamo óptico y al núcleo caudado derecho.

En suma, los clasificadores automáticos supervisados de *machine learning* utilizados en este trabajo muestran valores elevados en el desempeño para predecir la asignación de pacientes con ELT-EHI. Los rasgos seleccionados como *features* en el análisis de este grupo corresponden principalmente a enlaces que conectan regiones del hemisferio ipsilateral. Los hallazgos detectados sugieren que pueden obedecer a fenómenos de reorganización específica de la conectividad cerebral, en respuesta o como consecuencia de la enfermedad.

4.1. Medidas topológicas globales

Los parámetros topológicos globales de conectividad estructural han permitido caracterizar la reorganización de las redes cerebrales de los pacientes con epilepsia resistente (Bullmore & Sporns, 2009; Princich, 2016). Sin embargo, es importante destacar que los distintos autores que han abordado esta temática lo han realizado mediante diferentes metodologías, lo que dificulta la discusión directa entre los resultados, e.g. diferente definición de nodos, uso de *softwares* distintos de procesamiento de imágenes, matrices de conectividad ponderadas por distintas medidas, tamaños muestrales distintos, aproximación basada en vóxels versus basada en superficies, tractografía probabilística versus determinística, entre otras.

El hallazgo del efecto consistente de la DCF en la Eglob y el C concuerda con un estudio previo centrado en las alteraciones asociadas a DCF (Princich, 2016), y otros trabajos que encuentran anomalías en el C en epilepsias focales aunque sin discriminar

etiología (Gleichgerrcht et al., 2022). En el caso de valores significativamente más bajos de C en el grupo de los pacientes con DCF, se puede interpretar la existencia de una organización más dispersa de las conexiones con menor tendencia de los nodos a formar grupos/clústeres vecinos, lo que representa una menor especialización regional en la red (Watts & Strogatz, 1998). En tanto que, valores significativamente menores de la Eglob, que representa la rapidez de la propagación de la información (Latora & Marchiori, 2001), podrían indicar una disminución en la capacidad de integración de la información en la red de los pacientes con DCF. Además, la afectación diferencial de la Eglob de acuerdo al hemisferio lesionado en el grupo con DCF resulta un reporte novedoso, siendo que este resultado fue arribado solo cuando se evaluaron diferencias según la ubicación de la lesión y no su etiología (Lin et al., 2020). En tanto que, en el grupo con ELT-EH ninguno de estos hallazgos fue replicado.

Por otro lado, la disminución significativa en las medidas de S y de T no había sido reportada previamente en DCF. El valor significativamente menor de T en estos pacientes indica una disminución en la formación de grupos cerrados de conexiones (triángulos) entre nodos, en comparación con los controles (Goñi et al., 2014). Esto podría indicar una menor tendencia a la redundancia y la segregación de información en la red cerebral de los pacientes con este tipo específico de epilepsia, hallazgo asociado a menor resiliencia frente a injurias en la red. Por otro lado, una red con estructura de pequeño mundo expresa la combinación de una alta segregación local y una corta L en una red (propio de la conectividad estructural “sana”) (Fornito et al., 2016), por lo que un valor significativamente menor podría indicar una disminución en la eficiencia y la segregación de la comunicación entre diferentes regiones cerebrales en los pacientes con DCF. Estos hallazgos tampoco se replicaron en el grupo de pacientes con ELT-EH.

La falta de significancia en el efecto de la ELT-EH sobre las medidas topológicas globales en este trabajo difiere de resultados obtenidos previamente (Bernhardt et al., 2011, 2019; Yasuda et al., 2015). Aunque los análisis realizados no son directamente comparables a los del presente estudio ya que los previos analizan conectividad basada en la matriz de asociación entre variables morfométricas corticales -como el volumen o espesor de distintas regiones de interés-, el uso de matrices binarias, o incluso han utilizado otros atlas para realizar el parcelamiento cortical y la segmentación subcortical. De todos modos, resulta interesante que la falta de afectación en la topología de pequeño mundo en el grupo con ELT-EH reproduce el fenómeno reportado en estudios anteriores, donde esta topología se mantiene en la red estructural en este tipo de epilepsia resistente (Chiang & Haneef, 2014). Sin embargo, se ha observado una afectación de la topología de pequeño mundo cuando se evaluó su correlación con

algunas funciones cognitivas, como el estado de alerta, en estos pacientes (Jiang et al., 2017).

La falta de efecto significativo de la epilepsia (ELT-EH y DCF) en la medida de D es corroborada en relación con estudios previos (Gleichgerrcht et al., 2022). Si bien coincide con lo descrito en la literatura, en el caso de nuestro estudio podría implicar, por un lado, una mayor variabilidad de la medida en cada grupo (evidente en la Fig. 3) y/o, por otro lado, la falta de afectación de la cantidad de conexiones en términos de densidad en la epilepsia resistente.

Finalmente, la L no resultó significativamente distinta en pacientes con DCF respecto a controles sanos, lo que no concuerda con estudios previos en donde se reporta una reducción de esta medida en los pacientes (Princich, 2016). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la L mostró una tendencia a ser mayor en el grupo con DCF, que podría ser eventualmente consistente aumentando el tamaño muestral. Esta tendencia puede ser la razón detrás de la disminución de la Eglob. Además, la afectación de la topología de mundo pequeño en el grupo con DCF en este estudio, permite inferir un desequilibrio entre la segregación local de la red y la longitud de conexión promedio en una red.

En suma, las medidas alteradas de la conectividad estructural de los pacientes con DCF reflejan una baja especialización y una mayor dispersión de las conexiones, con poca integración de la información, y también con menor redundancia y eficiencia, lo que permite inferir una estructura de red más vulnerable a fallas que podrían conducir a la generación y propagación de las crisis epilépticas y eventual deterioro de funciones cognitivas en estos pacientes.

En contraste con otros estudios en donde se intentó descartar *a priori* el efecto de la duración de la epilepsia (Yasuda et al., 2015), en el presente trabajo se evaluó la potencial influencia de esta variable sobre las medidas topológicas globales de la red. A diferencia de estudios previos (Ashraf-Ganjouei et al., 2019), y en línea con Jiang et al. (2017), no se encontró un efecto significativo de los años con epilepsia sobre la topología global de la red en la muestra de pacientes del presente estudio. De este modo, en la muestra estudiada, la duración de la epilepsia no impactó de manera consistente en la organización topológica de la red estructural.

4.2. Análisis estadístico de redes (NBS) estructurales

4.2.1. ELT-EH

Las diferencias en el perfil de conectividad estructural ponderada por AF en ELT-EHI y ELT-EHD, han sido reportadas ya en estudios anteriores (Besson et al., 2014; Fang et al., 2015; Nazem-Zadeh et al., 2016; Zhao et al., 2019, 2022). En el trabajo de Besson et al. (2014) se halló una disminución significativa y diferencial de la conectividad estructural en los pacientes tanto con ELT-EHI (n= 19) como ELT-EHD (n= 20). A su vez, estos autores hallaron una mayor afección en el grupo de pacientes con ELT-EHI, encontrando una importante disminución de la AF en enlaces intra hemisféricos ipsilaterales, en concordancia con nuestros resultados y con el correlato funcional asociado al circuito del lenguaje, el cual se desarrollará en el siguiente párrafo. En tanto que, en los pacientes con ELT-EHD, el impacto menor y más difuso en la red hallado por Besson et al. (2014), también concuerda con nuestros resultados, aunque en nuestro estudio esta pérdida de conectividad está ligada con el tiempo de evolución de la epilepsia. A su vez, estos hallazgos no concuerdan con lo reportado por Zhao et al. (2019), quienes encontraron que en la ELT-EHD (n= 12) se afectaba más severamente al hemisferio ipsilateral y que en ELT-EHI (n= 13) se hallaba un patrón más difuso y bilateral de la pérdida de conectividad ponderada por AF. Es importante aclarar que estos hallazgos disímiles podrían vincularse a diferencias en el tamaño muestral, a la posible dispersión de los valores de AF al interior de cada grupo, a cuestiones metodológicas (e.g. uso de estadística espacial basada en tractos vs *NBS*), y/o a la falta de consideración del efecto de la duración de la epilepsia. Es importante tener presente, respecto a esta última variable, que se ha reportado una relación significativa entre ésta y una afectación diferencial de la ELT (Bernhardt et al., 2015), así como una influencia de aquella en numerosos tractos cuya anisotropía cuantitativa (AQ) fue evaluada en cortezas temporales, tálamo, cuerpo calloso, cápsula interna y tallo cerebral (Ashraf-Ganjouei et al., 2019). En términos generales, este hallazgo concuerda con el presente trabajo, donde se encontró una afectación diferencial según el tiempo de evolución de la epilepsia, particularmente en el grupo con ELT-EHD.

Los perfiles de conectividad diferenciales en ELT-EHI y ELT-EHD a nivel estructural, podrían tener un correlato funcional. Al respecto, el hallazgo de cambios en la conectividad funcional en estructuras límbicas en pacientes con ELT-EHD, podrían estar implicados en conexiones interhemisféricas que podrían estar asociadas con un patrón de conectividad más difuso (Chiang et al., 2014; Zhao et al., 2022). Con relación a la mayor afectación en la conectividad estructural del hemisferio ipsilateral en pacientes con ELT-EHI, el correlato funcional que propone Besson et al. (2014) se vincula con el déficit en la constitución del circuito especializado del lenguaje. En este sentido, las alteraciones en la conectividad del fascículo arcuato encontradas en pacientes con ELT refuerzan la hipótesis de una afección en el lenguaje con un sustrato estructural (Takaya et al., 2016). En respaldo de esta idea, el análisis de la conectividad estructural en pacientes con ELT-EH ha conducido a hallazgos de mayor integridad de los tractos en fascículo uncinado, fascículo longitudinal inferior y fascículo fronto-occipital inferior derechos en ELT-EHI, todos ellos vinculados con la capacidad de procesamiento léxico (Neudorf et al., 2020). Los autores de este trabajo encontraron además que las regiones cerebrales y las conexiones reclutadas durante la tarea de procesamiento léxico se

encuentran menos lateralizadas hacia la izquierda en ELT-EHI respecto a ELT-EHD, lo que podría vincularse a una compensación o un mecanismo de reorganización para mantener la función del lenguaje en el contexto de la afectación del lóbulo temporal izquierdo (Neudorf et al., 2020). Es importante destacar que es potencialmente cuestionable afirmar que estas anomalías sean las únicas determinantes en la expresión de la lateralización del lenguaje.

Además de la probable relación entre la alteración de la conectividad estructural ipsilateral con la conservación de la función del lenguaje en ELT-EHI, otros hallazgos en conectividad funcional podrían tener correlato con el perfil de conectividad estructural diferencial en ELT-EHI y ELT-EHD. En tal sentido, trabajos previos reportan que la memoria episódica conlleva reorganizaciones estructurales distintas entre pacientes con ELT-EH en uno u otro hemisferio (Fleury et al., 2022). Esto acontecería, según aquellos autores, dado que una hiper conectividad del lóbulo temporal izquierdo representaría una reorganización ineficiente, mientras que el aumento en la conectividad dentro/desde el lóbulo temporal mesial derecho compensaría en las funciones de memoria visual y verbal (Fleury et al., 2022). Por último, otro trabajo (De Campos et al., 2016) reportó alteraciones en las conexiones dentro de las regiones cerebrales involucradas en el procesamiento de la información visual y espacial en el grupo ELT-EHD, mientras que en ELT-EHI se encontraron alteraciones en regiones cerebrales relacionadas con el procesamiento del lenguaje y la memoria. Si bien no es posible determinar con estos resultados que exista una relación entre el perfil de conectividad descrito en este trabajo y los hallazgos en conectividad funcional, se ha comenzado a indagar las posibles asociaciones entre la topología de la red y el desempeño en tareas cognitivas. En tal sentido, se ha hallado correlación negativa significativa entre el puntaje Z obtenido en tareas de memoria visual y el coeficiente de agrupamiento en pacientes con ELT-EHD (Vallejo-Azar et al., 2022).

En cuanto al uso de clasificadores basados en *machine learning* en el campo de las neuroimágenes de epilepsia resistente, se han analizado muestras con epilepsias sin discriminar etiología, o con ELT exclusivamente, y al tiempo de esta tesis no existen antecedentes en la bibliografía especializada de uso de *NBS predict*. En este sentido, un trabajo llevado a cabo en población con epilepsia exploró una clasificación entre ELT izquierda y derecha mediante el uso de algoritmos de *machine learning* y DWI (Davoodi-Bojd et al., 2016), en donde los enlaces extraídos como *features* involucraron al núcleo accumbens, giro temporal medio, caudado, giro y surco del cíngulo anterior y cuña derechos, así como tálamo izquierdo. Estas estructuras se corresponden en gran parte a las recuperadas por el modelo obtenido utilizando *NBS predict* en esta tesis, excepto por la cuña que no resultó ser un nodo de alto grado, en tanto que el cíngulo anterior y el núcleo accumbens no fueron extraídos entre las *features* seleccionadas por el algoritmo. Nuevamente, deben ser tenidas en cuenta diferencias en el tamaño muestral, y, además, la falta de un grupo control en Davoodi-Bojd et al. (2016).

4.2.2. DCF

A pesar de las potenciales ventajas de las DWI en el diagnóstico de la epilepsia resistente, en relación con que permite detectar alteraciones cuando éstas no son evidentes en los estudios estructurales anatómicos convencionales, la bibliografía sobre conectividad estructural en DCF es más escasa. Algunos trabajos pioneros que implementaron DWI para estudiar este fenómeno han encontrado disminución de la AF en fibras y ROIs adyacentes a la corteza displásica del hemisferio afectado (Fonseca et al., 2012; Gentile et al., 2016; Lee et al., 2004), como así también anomalías estructurales de la sustancia blanca extendidas más allá de la lesión principal visualizada en MRI (Fonseca et al., 2012). Esta extensión no circunscrita a la región que alberga a la lesión puede deberse a cuestiones como la frecuencia de crisis o una extensión de la displasia que no es visible en MRI (Fonseca et al., 2012). En suma, estos trabajos previos reportan una disminución significativa de la AF en asociación a la DCF, un fenómeno que tiende a replicarse en los resultados de esta tesis y que podría ser consistente al aumentar el tamaño muestral. Por otro lado, entre los resultados reportados en este trabajo, se encontró un aumento en la conectividad ponderada por AF respecto a los controles sanos en los pacientes con DCF derecha (DCFD) en *NBS*, pero este hallazgo no se replicó cuando se aplicó la corrección usando *fdr*. Es importante tener en consideración también que este componente aumentado hallado no tuvo capacidad predictiva consistente en *NBS predict*. Finalmente, este potencial incremento en la conectividad interhemisférica en DCFD podría sugerir un mecanismo compensador ante la disminución significativa de la eficiencia en la red, o frente a la desconexión interhemisférica, que llevaría a ambos hemisferios cerebrales a comunicarse de otras maneras, de modo similar al fenómeno hallado en pacientes con agenesia del cuerpo calloso, los cuales presentan una mayor conectividad funcional interhemisférica en comparación con los controles sanos (Yuan et al., 2020).

4.3. Limitaciones, fortalezas y recomendaciones futuras

Entre las limitaciones que presenta este estudio, se desprenden, por un lado, la falta de análisis del correlato cognitivo de los hallazgos a nivel estructural, aunque es importante considerar que son datos con los que se cuenta y están disponibles para futuras investigaciones. Por otro lado, estudios previos muestran que la duración de la epilepsia se asocia con una reducción volumétrica (Taylor et al., 2015), por lo que resulta importante considerar en el futuro los valores de volúmenes cerebrales, que también están disponibles para esta muestra. Además, existen medidas alternativas a la AF, como la AQ, que resultan de utilidad dado su sensibilidad a la densidad axonal (Yeh et al., 2013), y que podrían ser utilizadas con fines comparativos para determinar cuál sería

más informativa acerca de la alteración de la conectividad estructural. Finalmente, sería de interés considerar la frecuencia de crisis y aumentar el tamaño muestral en DCF para incrementar la capacidad predictiva del modelo, aunque teniendo presente que la gran diversidad de localizaciones de las displasias puede dificultar la creación de grupos más homogéneos. Sin embargo, como fortaleza de este estudio podemos mencionar al importante tamaño de la muestra para ELT-EH y controles, como también al enfoque comparativo para estudiar parámetros de conectividad y topológicos de los dos tipos más comunes de epilepsia focal resistente. Es importante resaltar que los modelos predictivos resultantes podrían eventualmente ser utilizados en pacientes individuales para obtener probabilidades de pertenencia a un grupo diagnóstico, introduciendo una matriz de conectividad individual.

Este estudio sugiere que la AF sería más útil para analizar la microestructura de las fibras y detectar cambios sutiles en la conectividad y la dirección de la difusión, que no son captados por la DM o la cantidad de fibras. Además, el trabajo muestra la importancia de utilizar covariables que den cuenta de la duración de la epilepsia, así como también la consideración de la lateralidad de la lesión. De manera importante también, la necesidad de analizar la conectividad teniendo en cuenta el impacto diferencial del tipo de epilepsia resistente. Finalmente, sería interesante replicar este tipo de estudios con nuevas muestras provenientes de poblaciones de distinto origen geográfico. En suma, este estudio indica que el tipo de epilepsia resistente se asocia a distintos patrones de alteración de la conectividad estructural, y que la lateralización de las lesiones incide en ellos, por lo que caracterizarlos resulta valioso para contribuir al entendimiento de la reorganización estructural específica en la epilepsia resistente y a la generación de biomarcadores de neuroimagen para guiar el diagnóstico específico.

5. Conclusiones

Los resultados de este trabajo permiten concluir que las alteraciones en la conectividad estructural están condicionadas por el tipo de epilepsia resistente, y a su vez por el hemisferio lesionado y la duración de la epilepsia. Al respecto, la novedad de este estudio consiste en el enfoque comparativo utilizado para abordar la conectividad estructural de los dos tipos de epilepsias resistentes focales más prevalentes (ELT-EH y DCF). A su vez, efectos como el de la duración de la epilepsia y la lateralidad de la lesión fueron sometidos a prueba, encontrando impactos importantes de estas variables y permitiendo arribar a la necesidad de considerar ambos en futuros estudios. La topología global de la red se muestra más afectada en las DCF, mientras que la conectividad ponderada por AF se evidencia con mayor impacto en la ELT-EHI. El tiempo de evolución de la epilepsia no tuvo influencia significativa sobre la topología global de la red, pero sí incidió en la pérdida de la conectividad estructural ponderada por AF en ELT-EHD. Finalmente, se logró caracterizar al grafo de conexiones alteradas que permite predecir casos controles y pacientes.

6. Referencias bibliográficas

- Ahmadi, M. E., Hagler, D. J., McDonald, C. R., Tecoma, E. S., Iragui, V. J., Dale, A. M., & Halgren, E. (2009). Side Matters: Diffusion Tensor Imaging Tractography in Left and Right Temporal Lobe Epilepsy. *American Journal of Neuroradiology*, *30*(9), 1740-1747. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A1650>
- Alva-Díaz, C., Navarro-Flores, A., Rivera-Torrejón, O., Huerta-Rosario, A., Molina, R. A., Velásquez-Rimachi, V., Morán-Mariños, C., Farroñay, C., Pacheco-Mendoza, J., Metcalf, T., Burneo, J. G., & Pacheco-Barríos, K. (2021). Prevalence and incidence of epilepsy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Epilepsia*, *62*(4), 984-996. <https://doi.org/10.1111/epi.16850>
- Ashraf-Ganjouei, A., Rahmani, F., Aarabi, M. H., Sanjari Moghaddam, H., Nazem-Zadeh, M.-R., Davoodi-Bojd, E., & Soltanian-Zadeh, H. (2019). White matter correlates of disease duration in patients with temporal lobe epilepsy: Updated review of literature. *Neurological Sciences*, *40*(6), 1209-1216. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03818-2>
- Barkovich, A. J., Guerrini, R., Kuzniecky, R. I., Jackson, G. D., & Dobyns, W. B. (2012). A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*, *135*(5), 1348-1369. <https://doi.org/10.1093/brain/aws019>
- Basser, P. J., Mattiello, J., Pierpaoli, C., & LeBihan, D. (1994). MR diffusion tensor imaging of ischemic brain in vivo. *Proceedings of 16th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 566-567. <https://doi.org/10.1109/IEMBS.1994.411900>
- Basser, P. J., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., & Aldroubi, A. (2000). In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, *44*(4), 625-632. [https://doi.org/10.1002/1522-2594\(200010\)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200010)44:4<625::AID-MRM17>3.0.CO;2-O)
- Beaulieu, C. (2002). The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—A technical review. *NMR in Biomedicine*, *15*(7-8), 435-455. <https://doi.org/10.1002/nbm.782>
- Benjamini, Y., & Yekutieli, D. (2001). The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *The Annals of Statistics*, *29*(4). <https://doi.org/10.1214/aos/1013699998>
- Bernasconi, A., Cendes, F., Theodore, W. H., Gill, R. S., Koepp, M. J., Hogan, R. E., Jackson, G. D., Federico, P., Labate, A., Vaudano, A. E., Blümcke, I., Ryvlin, P., & Bernasconi, N. (2019). Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. *Epilepsia*, epi.15612. <https://doi.org/10.1111/epi.15612>
- Bernhardt, B. C., Bonilha, L., & Gross, D. W. (2015). Network analysis for a network disorder: The emerging role of graph theory in the study of epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *50*, 162-170. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.06.005>
- Bernhardt, B. C., Chen, Z., He, Y., Evans, A. C., & Bernasconi, N. (2011). Graph-Theoretical Analysis Reveals Disrupted Small-World Organization of Cortical Thickness Correlation Networks in Temporal Lobe Epilepsy. *Cerebral Cortex*, *21*(9), 2147-2157. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq291>
- Bernhardt, B. C., Fadaie, F., Liu, M., Caldirou, B., Gu, S., Jefferies, E., Smallwood, J., Bassett, D. S., Bernasconi, A., & Bernasconi, N. (2019). Temporal lobe epilepsy: Hippocampal pathology modulates connectome topology and controllability. *Neurology*, *92*(19), e2209-e2220. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000007447>
- Besson, P., Dinkelacker, V., Valabregue, R., Thivard, L., Leclerc, X., Baulac, M., Sammler, D., Colliot, O., Lehericy, S., Samson, S., & Dupont, S. (2014). Structural connectivity differences in left and right temporal lobe epilepsy. *NeuroImage*, *100*, 135-144.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.04.071>

Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Vinters, H. V., Palmini, A., Jacques, T. S., Avanzini, G., Barkovich, A. J., Battaglia, G., Becker, A., Cepeda, C., Cendes, F., Colombo, N., Crino, P., Cross, J. H., Delalande, O., Dubeau, F., Duncan, J., ... Spreafico, R. (2011). The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission1: The ILAE Classification System of FCD. *Epilepsia*, *52*(1), 158-174. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02777.x>

Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(3), 186-198. <https://doi.org/10.1038/nrn2575>

Campos, B. M., Coan, A. C., Beltramini, G. C., Liu, M., Yassuda, C. L., Ghizoni, E., Beaulieu, C., Gross, D. W., & Cendes, F. (2015). White matter abnormalities associate with type and localization of focal epileptogenic lesions. *Epilepsia*, *56*(1), 125-132. <https://doi.org/10.1111/epi.12871>

Cendes, F., Cook, M. J., Watson, C., Andermann, F., Fish, D. R., Shorvon, S. D., Bergin, P., Free, S., Dubeau, F., & Arnold, D. L. (1995). Frequency and characteristics of dual pathology in patients with lesional epilepsy. *Neurology*, *45*(11), 2058-2064. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.11.2058>

Chapman, J. P., Chapman, L. J., & Allen, J. J. (1987). The measurement of foot preference. *Neuropsychologia*, *25*(3), 579-584. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(87\)90082-0](https://doi.org/10.1016/0028-3932(87)90082-0)

Chiang, S., & Haneef, Z. (2014). Graph theory findings in the pathophysiology of temporal lobe epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, *125*(7), 1295-1305. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.04.004>

Colombo, N., Salamon, N., Raybaud, C., Özkara, Ç., & Barkovich, A. J. (2009). Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disorders*, *11*(3), 194-205. <https://doi.org/10.1684/epd.2009.0262>

Concha, L., Kim, H., Bernasconi, A., Bernhardt, B. C., & Bernasconi, N. (2012). Spatial patterns of water diffusion along white matter tracts in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, *79*(5), 455-462. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31826170b6>

Cuenca Ortolá, I. (2017). *Caracterización de la conectividad estructural cerebral basada en la teoría de redes complejas*. Universidad Politécnica de Valencia.

Davoodi-Bojd, E., Elisevich, K. V., Schwalb, J., Air, E., & Soltanian-Zadeh, H. (2016). TLE lateralization using whole brain structural connectivity. *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 1103-1106. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7590896>

De Campos, B. M., Coan, A. C., Lin Yasuda, C., Casseb, R. F., & Cendes, F. (2016). Large-scale brain networks are distinctly affected in right and left mesial temporal lobe epilepsy. *Human Brain Mapping*, *37*(9), 3137-3152. <https://doi.org/10.1002/hbm.23231>

de Reus, M. A., & van den Heuvel, M. P. (2013). The parcellation-based connectome: Limitations and extensions. *NeuroImage*, *80*, 397-404. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.03.053>

Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., Hyman, B. T., Albert, M. S., & Killiany, R. J. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *NeuroImage*, *31*(3), 968-980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.01.021>

Destrieux, C., Fischl, B., Dale, A., & Halgren, E. (2010). Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *NeuroImage*, *53*(1), 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.010>

- Donnelly-Kehoe, P. (2018a). *DESARROLLO DE ALGORITMOS PARA EL ANÁLISIS MULTIMODAL DE CONECTIVIDAD CEREBRAL A TRAVÉS DE RESONANCIA MAGNÉTICA*. Universidad Nacional de Entre ríos.
- Donnelly-Kehoe, P. (2018b). *DESARROLLO DE TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS AUTOMÁTICO DE NEUROIMÁGENES Y LA DETECCIÓN DE PATOLOGÍAS NEURODEGENERATIVAS*. Universidad Nacional de Entre ríos.
- Dumas de la Roque, A., Oppenheim, C., Chassoux, F., Rodrigo, S., Beuvon, F., Dumas-Duport, C., Devaux, B., & Meder, J.-F. (2005). Diffusion tensor imaging of partial intractable epilepsy. *European Radiology*, *15*(2), 279-285. <https://doi.org/10.1007/s00330-004-2578-8>
- Enriquez Santacruz, L. F., Reyes, P. A., & Rueda, A. D. P. (2019). Análisis de conectividad estructural cerebral en demencia frontotemporal, a partir de imágenes de resonancia de difusión. *Revista Ingeniería Biomédica*, *13*(25). <https://doi.org/10.24050/19099762.n25.2019.1332>
- Fang, P., An, J., Zeng, L.-L., Shen, H., Chen, F., Wang, W., Qiu, S., & Hu, D. (2015). Multivariate pattern analysis reveals anatomical connectivity differences between the left and right mesial temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, *7*, 555-561. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.12.018>
- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., & Patten, S. B. (2016). *Prevalence and incidence of epilepsy*.
- Fischl, B. (2012). FreeSurfer. *NeuroImage*, *62*(2), 774-781. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.01.021>
- Fischl, B., Salat, D. H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., Haselgrove, C., van der Kouwe, A., Killiany, R., Kennedy, D., Klaveness, S., Montillo, A., Makris, N., Rosen, B., & Dale, A. M. (2002). Whole Brain Segmentation. *Neuron*, *33*(3), 341-355. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00569-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00569-X)
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475-482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., D'Souza, C., French, J. A., Haut, S. R., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., Schulze-Bonhage, A., Somerville, E., Sperling, M., Yacubian, E. M., & Zuberi, S. M. (2017). Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*, *58*(4), 531-542. <https://doi.org/10.1111/epi.13671>
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 522-530. <https://doi.org/10.1111/epi.13670>
- Fleury, M., Buck, S., Binding, L. P., Caciagli, L., Vos, S. B., Winston, G. P., Thompson, P. J., Koepp, M. J., Duncan, J. S., & Sidhu, M. K. (2022). Episodic memory network connectivity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *63*(10), 2597-2622. <https://doi.org/10.1111/epi.17370>
- Fonseca, V. D. C., Yasuda, C. L., Tedeschi, G. G., Betting, L. E., & Cendes, F. (2012). White Matter Abnormalities in Patients with Focal Cortical Dysplasia Revealed by Diffusion Tensor Imaging Analysis in a Voxelwise Approach. *Frontiers in Neurology*, *3*. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00121>
- Fornito, A., Zalesky, A., & Bullmore, E. T. (2016). *Fundamentals of brain network analysis*. Elsevier/Academic Press.
- Frisk, V., & Milner, B. (1990). The role of the left hippocampal region in the acquisition and retention of story content. *Neuropsychologia*, *28*(4), 349-359. <https://doi.org/10.1016/0028->

3932(90)90061-R

Gentile, A., Pfister, P. M., Serra, M. M., & Yañez, P. (2016). Displasia cortical focal: Hallazgos en imágenes de tensor de difusión. *Revista Argentina de Radiología*, *80*(4), 276-281. <https://doi.org/10.1016/j.rard.2016.10.006>

Gleichgerrcht, E., Keller, S. S., Bryant, L., Moss, H., Kellermann, T. S., Biswas, S., Marson, A. G., Wilmskoetter, J., Jensen, J. H., & Bonilha, L. (2022). High b-value diffusion tractography: Abnormal axonal network organization associated with medication-refractory epilepsy. *NeuroImage*, *248*, 118866. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118866>

Goñi, J., Van Den Heuvel, M. P., Avena-Koenigsberger, A., Velez De Mendizabal, N., Betzel, R. F., Griffa, A., Hagmann, P., Corominas-Murtra, B., Thiran, J.-P., & Sporns, O. (2014). Resting-brain functional connectivity predicted by analytic measures of network communication. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(2), 833-838. <https://doi.org/10.1073/pnas.1315529111>

Grubbs, F. (1950). Sample criteria for testing outlying observations. *The Annals of Mathematical Statistics*, 27-58.

Grupo de trabajo de Neuropsicología clínica de la Sociedad Neurológica Argentina. (1999). El "Mini-Mental State Examination" en la Argentina: Instrucciones para su administración. *Revista Neurológica Argentina*, *24*(1).

Guerrini, R., Cavallin, M., Pippucci, T., Rosati, A., Bisulli, F., Dimartino, P., Barba, C., Garbelli, R., Buccoliero, A. M., Tassi, L., & Conti, V. (2021). Is Focal Cortical Dysplasia/Epilepsy Caused by Somatic *MTOR* Mutations Always a Unilateral Disorder? *Neurology Genetics*, *7*(1), e540. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000540>

Hagmann, P. (2005). *From diffusion MRI to brain connectomics*. ÉCOLE POLYTECHNIQUE FÉDÉRALE DE LAUSANNE.

Helmstaedter, C., Kurthen, M., Lux, S., Reuber, M., & Elger, C. E. (2003). Chronic epilepsy and cognition: A longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Annals of Neurology*, *54*(4), 425-432. <https://doi.org/10.1002/ana.10692>

Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., Meuli, R., & Hagmann, P. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(6), 2035-2040. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811168106>

Horsley, J. J., Schroeder, G. M., Thomas, R. H., De Tisi, J., Vos, S. B., Winston, G. P., Duncan, J. S., Wang, Y., & Taylor, P. N. (2022). Volumetric and structural connectivity abnormalities co-localise in TLE. *NeuroImage: Clinical*, *35*, 103105. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2022.103105>

Horsley, J. J., Thomas, R. H., Chowdhury, F., Diehl, B., McEvoy, A., & Miserocchi, A. (2023). Complementary structural and functional abnormalities to localise epileptogenic tissue. *ArXiv*. <https://doi.org/arXiv:2304.03192v2>

Hughes, C. P., Berg, L., Danziger, W., Coben, L. A., & Martin, R. L. (1982). A New Clinical Scale for the Staging of Dementia. *British Journal of Psychiatry*, *140*(6), 566-572. <https://doi.org/10.1192/bjp.140.6.566>

Illes, J. (2006). «Pandora's box» of incidental findings in brain imaging research. *Nature Clinical Practice Neurology*, *2*(2), 60-61. <https://doi.org/10.1038/ncpneuro0119>

Iturria-Medina, Y., Canales-Rodríguez, E. J., Melie-García, L., Valdés-Hernández, P. A., Martínez-Montes, E., Alemán-Gómez, Y., & Sánchez-Bornot, J. M. (2007). Characterizing brain anatomical connections using diffusion weighted MRI and graph theory. *NeuroImage*, *36*(3), 645-660. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.02.012>

Jiang, W., Li, J., Chen, X., Ye, W., & Zheng, J. (2017). Disrupted Structural and Functional Networks

- and Their Correlation with Alertness in Right Temporal Lobe Epilepsy: A Graph Theory Study. *Frontiers in Neurology*, 8, 179. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00179>
- Kestel, D., Acevedo, C., Medina, M., Mesa, T., & Rodríguez, J. (2013). *Epilepsia en Latinoamérica*. [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&layout=edit&Itemid=270&alias=33137-epilepsia-latinoamerica-ops-2015-137&category_slug=epilepsia-otros-transtornos-neurologicos-7357&lang=en)
- Kini, L. G., Gee, J. C., & Litt, B. (2016). Computational analysis in epilepsy neuroimaging: A survey of features and methods. *NeuroImage: Clinical*, 11, 515-529. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.02.013>
- Kochen, S., Giagante, B., Consalvo, D., Oddo, S., Silva, W., Solis, P., Centurion, E., & Saidon, P. (2002). Análisis retrospectivo (1984-2000). Experiencia en pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia. *Revista Neurológica Argentina*, 41-44.
- Larivière, S., Bernasconi, A., Bernasconi, N., & Bernhardt, B. C. (2021). Connectome biomarkers of drug-resistant epilepsy. *Epilepsia*, 62(1), 6-24. <https://doi.org/10.1111/epi.16753>
- Latora, V., & Marchiori, M. (2001). Efficient Behavior of Small-World Networks. *Physical Review Letters*, 87(19), 198701. <https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.87.198701>
- Lawson, J. A., Birchansky, S., Pacheco, E., Jayakar, P., Resnick, T. J., Dean, P., & Duchowny, M. S. (2005). Distinct clinicopathologic subtypes of cortical dysplasia of Taylor. *Neurology*, 64(1), 55-61. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000148647.55705.A3>
- Lee, D. A., Lee, H.-J., Kim, H. C., & Park, K. M. (2021). Alterations of structural connectivity and structural co-variance network in focal cortical dysplasia. *BMC Neurology*, 21(1), 330. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02358-7>
- Lerner, J. T., Salamon, N., Hauptman, J. S., Velasco, T. R., Hemb, M., Wu, J. Y., Sankar, R., Donald Shields, W., Engel Jr, J., Fried, I., Cepeda, C., Andre, V. M., Levine, M. S., Miyata, H., Yong, W. H., Vinters, H. V., & Mathern, G. W. (2009). Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: A critical review and the UCLA experience. *Epilepsia*, 50(6), 1310-1335. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01998.x>
- Lin, H., Leng, X., Qin, C., Wang, W., Zhang, C., & Qiu, S. (2020). Altered White Matter Structural Network in Frontal and Temporal Lobe Epilepsy: A Graph-Theoretical Study. *Frontiers in Neurology*, 11, 561. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00561>
- Najm, I., Lal, D., Alonso Vanegas, M., Cendes, F., Lopes-Cendes, I., Palmieri, A., Paglioli, E., Sarnat, H. B., Walsh, C. A., Wiebe, S., Aronica, E., Baulac, S., Coras, R., Kobow, K., Cross, J. H., Garbelli, R., Holthausen, H., Rössler, K., Thom, M., ... Blümcke, I. (2022). The ILAE consensus classification of focal cortical dysplasia: An update proposed by an ad hoc task force of the ILAE diagnostic methods commission. *Epilepsia*, 63(8), 1899-1919. <https://doi.org/10.1111/epi.17301>
- Nazem-Zadeh, M. R., Bowyer, S. M., Moran, J. E., Davoodi-Bojd, E., Zillgitt, A., Bagher-Ebadian, H., Mahmoudi, F., Elisevich, K. V., & Soltanian-Zadeh, H. (2016). Application of DTI connectivity in lateralization of mTLE. *2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*, 5525-5528. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7591978>
- Neudorf, J., Kress, S., Gould, L., Gibb, K., Mickleborough, M., & Borowsky, R. (2020). Language lateralization differences between left and right temporal lobe epilepsy as measured by overt word reading fMRI activation and DTI structural connectivity. *Epilepsy & Behavior*, 112, 107467. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.107467>
- Nicholls, J. G. (2011). *From Neuron to Brain*. 5.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory.

Neuropsychologia, 9(1), 97-113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)

Otte, W. M., van Eijsden, P., Sander, J. W., Duncan, J. S., Dijkhuizen, R. M., & Braun, K. P. J. (2012). A meta-analysis of white matter changes in temporal lobe epilepsy as studied with diffusion tensor imaging: *White Matter Changes in TLE. Epilepsia*, 53(4), 659-667. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03426.x>

Pascariello, G. O., Donnelly-Kehoe, P. A., Zingale, A., Hess, L., Ojeda, A., Acevedo, P., Nallino, M. B., Musso, A. R., & Gómez, J. C. (2018). Neuromorfometría y conectividad estructural: Una descripción estructural del cerebro en sujetos jóvenes y sanos de Rosario. *Anuario Fundación Dr. J. R. Villavicencio*.

Princich, J. P. (2016). *Organización de la Conectividad Estructural Cerebral en Pacientes con Epilepsia y Displasias Corticales Focales detectada mediante imágenes por tensor de difusión en RM*. Universidad de Buenos Aires.

Princich, J. P., Donnelly-Kehoe, P. A., Deleglise, A., Vallejo-Azar, M. N., Pascariello, G. O., Seoane, P., Veron Do Santos, J. G., Collavini, S., Nasimbera, A. H., & Kochen, S. (2021). Diagnostic Performance of MRI Volumetry in Epilepsy Patients With Hippocampal Sclerosis Supported Through a Random Forest Automatic Classification Algorithm. *Frontiers in Neurology*, 12, 613967. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.613967>

Reséndiz-Aparicio, J. C., Pérez-García, J. C., Olivas-Peña, E., García-Cuevas, E., Roque-Villavicencio, Y. L., Hernández-Hernández, M., Castro-Macías, J. I., & Rayo-Mares, J. D. (2023). Guía clínica. Definición y clasificación de la epilepsia. *Revista Mexicana de Neurociencia*, 20(2), 2377. <https://doi.org/10.24875/RMN.M19000052>

Rezayev, A., Feldman, H. A., Levman, J., & Takahashi, E. (2018). Bilateral thalamocortical abnormalities in focal cortical dysplasia. *Brain Research*, 1694, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.05.005>

Roger, E., Petit, L., Perrone-Bertolotti, M., Job, A.-S., Minotti, L., Kahane, P., & Baciú, M. (2018). The link between structural connectivity and neurocognition illustrated by focal epilepsy. *Epileptic Disorders*, 20(2), 88-98. <https://doi.org/10.1684/epd.2018.0958>

Royston, P. (1995). Remark AS R94: A Remark on Algorithm AS 181: The W-test for Normality. *Applied Statistics*, 44(4), 547. <https://doi.org/10.2307/2986146>

Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, 52(3), 1059-1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>

Santibañez, R. (2011). *Bases Neurofisiológicas de la Epilepsia*.

Saxena, S., & Li, S. (2017). Defeating epilepsy: A global public health commitment. *Epilepsia Open*, 2(2), 153-155. <https://doi.org/10.1002/epi4.12010>

Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512-521. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>

Schmahmann, J. D., & Pandya, D. N. (2007). The Complex History of the Fronto-Occipital Fasciculus. *Journal of the History of the Neurosciences*, 16(4), 362-377. <https://doi.org/10.1080/09647040600620468>

Scorza, C., & Cavalheiro, E. A. (2016). Ictiogénesis y epileptogénesis. En *Apuntes de Epilepsia en la infancia y adolescencia* (Humana editores, Vol. 2).

Ségonne, F., Dale, A. M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., Hahn, H. K., & Fischl, B. (2004). A hybrid

- approach to the skull stripping problem in MRI. *NeuroImage*, 22(3), 1060-1075. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.032>
- Serin, E., Zalesky, A., Matory, A., Walter, H., & Kruschwitz, J. D. (2021). NBS-Predict: A prediction-based extension of the network-based statistic. *NeuroImage*, 244, 118625. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118625>
- Smith, M. L., & Milner, B. (1989). Right hippocampal impairment in the recall of spatial location: Encoding deficit or rapid forgetting? *Neuropsychologia*, 27(1), 71-81. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(89\)90091-2](https://doi.org/10.1016/0028-3932(89)90091-2)
- Sporns, O., Chialvo, D., Kaiser, M., & Hilgetag, C. (2004). Organization, development and function of complex brain networks. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(9), 418-425. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.07.008>
- Takaya, S., Liu, H., Greve, D. N., Tanaka, N., Leveroni, C., Cole, A. J., & Stufflebeam, S. M. (2016). Altered anterior-posterior connectivity through the arcuate fasciculus in temporal lobe epilepsy: Altered Anterior-Posterior Connectivity in TLE. *Human Brain Mapping*, 37(12), 4425-4438. <https://doi.org/10.1002/hbm.23319>
- Taylor, P. N., Han, C. E., Schoene-Bake, J.-C., Weber, B., & Kaiser, M. (2015). Structural connectivity changes in temporal lobe epilepsy: Spatial features contribute more than topological measures. *NeuroImage: Clinical*, 8, 322-328. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.004>
- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bonifacio, A., Raimondi, C., & Manes, F. (2011). Validación de la versión en español del Addenbrooke's Cognitive Examination-Revisado (ACE-R). *Neurología*, 26(6), 351-356. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2010.10.013>
- Urbach, H., Kellner, E., Kremers, N., Blümcke, I., & Demerath, T. (2022). MRI of focal cortical dysplasia. *Neuroradiology*, 64(3), 443-452. <https://doi.org/10.1007/s00234-021-02865-x>
- Urquia Osorio, H. O. (2021). *Imagem por tensor de difusão em pacientes com epilepsias focais: Análise comparativa das alterações microestruturais e conectividade anatômica entre epilepsias do lobo temporal e frontal com diferente etiologia, localização e resposta farmacológica*. Universidade Estadual de Campinas.
- Utsunomiya, H. (2011). Diffusion MRI abnormalities in pediatric neurological disorders. *Brain and Development*, 33(3), 235-242. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.08.015>
- Vallejo-Azar, M. N., Princich, J. P., Villanueva, M., Nasimbera, A. H., Kochen, S., & Gonzalez, P. N. (2022). The specific profile of structural connectivity based on DTI-DWI and correlations with cognitive performance in patients with hippocampal sclerosis and temporal lobe epilepsy. *Simposio latinoamericano «Estado actual y retos de las investigaciones en Latinoamérica de las enfermedades neurodegenerativas y epilepsia»*.
- Watts, D. J., & Strogatz, S. H. (1998). *Collective dynamics of 'small-world' networks*. 393.
- Wirrell, E., Tinuper, P., Perucca, E., & Moshé, S. L. (2022). Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*, 63(6), 1330-1332. <https://doi.org/10.1111/epi.17262>
- Xia, M., Wang, J., & He, Y. (2013). BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics. *PLoS ONE*, 8, e68910.
- Yasuda, C. L., Chen, Z., Beltramini, G. C., Coan, A. C., Morita, M. E., Kubota, B., Bergo, F., Beaulieu, C., Cendes, F., & Gross, D. W. (2015). Aberrant topological patterns of brain structural network in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 56(12), 1992-2002. <https://doi.org/10.1111/epi.13225>
- Yeh, F.-C. (2020). Shape analysis of the human association pathways. *NeuroImage*, 223, 117329. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117329>
- Yeh, F.-C., Panesar, S., Fernandes, D., Meola, A., Yoshino, M., Fernandez-Miranda, J. C., Vettel, J. M.,

& Verstynen, T. (2018). Population-averaged atlas of the macroscale human structural connectome and its network topology. *NeuroImage*, *178*, 57-68. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.027>

Yeh, F.-C., Verstynen, T. D., Wang, Y., Fernández-Miranda, J. C., & Tseng, W.-Y. I. (2013). Deterministic Diffusion Fiber Tracking Improved by Quantitative Anisotropy. *PLoS ONE*, *8*(11), e80713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080713>

Yuan, J., Song, X., Kuan, E., Wang, S., Zuo, L., Ongur, D., Hu, W., & Du, F. (2020). The structural basis for interhemispheric functional connectivity: Evidence from individuals with agenesis of the corpus callosum. *NeuroImage: Clinical*, *28*, 102425. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102425>

Zalesky, A., Fornito, A., & Bullmore, E. T. (2010). Network-based statistic: Identifying differences in brain networks. *NeuroImage*, *53*(4), 1197-1207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.041>

Zhao, X., Kang, H., Zhou, Z., Hu, Y., Li, J., Li, S., Li, J., & Zhu, W. (2022). Interhemispheric functional connectivity asymmetry is distinctly affected in left and right mesial temporal lobe epilepsy. *Brain and Behavior*, *12*(3). <https://doi.org/10.1002/brb3.2484>

Zhao, X., Zhou, Z., Xiong, Y., Chen, X., Xu, K., Li, J., Hu, Y., Peng, X., & Zhu, W. (2019). Reduced Interhemispheric White Matter Asymmetries in Medial Temporal Lobe Epilepsy With Hippocampal Sclerosis. *Frontiers in Neurology*, *10*, 394. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00394>

Acrónimos

3D FFE	Imagen estructural en 3 dimensiones
Acc	Exactitud de la capacidad predictiva de un modelo
AF	Anisotropía fraccional
AQ	Anisotropía cuantitativa
C	Coefficiente de agrupación
D	Densidad de las conexiones
DCF	Displasia cortical focal
DCFD	Displasia cortical focal derecha
DCFI	Displasia cortical focal izquierda
DM	Diferencia de medianas
DM	Difusibilidad media
DTI	Imagen con tensor de difusión
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i>
Eglob	Eficiencia global
EH	Esclerosis hipocampal
ELT	Epilepsia de lóbulo temporal
ELT-EH	Epilepsia de lóbulo temporal con esclerosis hipocampal
ELT-EHD	Epilepsia de lóbulo temporal con esclerosis hipocampal derecha
ELT-EHI	Epilepsia de lóbulo temporal con esclerosis hipocampal izquierda
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
FOV	Campo de visión
GLM	Modelo general lineal
ILAE	International League Against Epilepsy
K	Test de Kruskal-Wallis
L	Longitud característica de ruta
LDA	Análisis discriminante lineal
mMCD	Malformaciones corticales leves
MOGHE	Malformaciones corticales leves con hiperplasia oligodendroglial en epilepsia
MRI	Imágenes por resonancia magnética
NBS	Análisis estadístico de redes
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
PET	Tomografía por emisión de positrones
S	Medida de pequeño mundo
SPECT	Tomografía computarizada de emisión de fotón único
T	Transitividad
TAC	Tomografía computarizada
TE	Tiempo de eco
TI	Inversión de tiempo
TR	Tiempo de repetición
VN	Verdaderos negativos
VP	Verdaderos positivos